

программе МАСОР-В ± R + лучевая терапия на область средостения. Полученные непосредственные и отдаленные результаты лечения оказались вполне сопоставимыми с мировыми данными. Обращала на себя внимание

высокая частота инфекционных осложнений, что в ряде случаев послужило причиной перерыва в противоопухолевом лечении. В связи с высокой частотой инфекций изменен дозовый режим назначения преднизолона.

На конференции отдельные заседания были посвящены обсуждению морфологических и клинических аспектов реактивных лимфаденопатий, а также современных подходов к лечению множественной миеломы.

ВТОРАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ» (Санкт-Петербург)

Подготовлено канд. мед. наук Е. И. Дарской

20–22 сентября 2008 г. в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова состоялась международная конференция, посвященная наиболее актуальным вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей и взрослых. В конференции приняли участие ведущие специалисты мира и Российской Федерации.

На сессии, посвященной лечению острых лейкозов и хронического миелолейкоза, выступил **Томас Бюхнер** (Мюнстер, Германия) с докладом о лечении острых миелобластных лейкозов. Первая часть доклада была посвящена результатам лечения детей и молодых больных по протоколам: AML-BFM 78, AML-BFM 83, AML-BFM 87, AML-BFM 93. Протоколы AML-BFM 87, AML-BFM 93 отличаются от более ранних протоколов меньшей цитотоксической нагрузкой в фазе индукции ремиссии, но более интенсивной консолидацией ремиссии, а именно введением одного или двух курсов высоких доз цитарабина. Показано увеличение 10-летней безрецидивной выживаемости пациентов, лечившихся по протоколам AML-BFM 87 (44%) и AML-BFM 93 (54%), по сравнению с протоколами AML-BFM 78 (36%), AML-BFM 83 (38%). Была продемонстрирована разница в безрецидивной выживаемости пациентов, получавших терапию по протоколам AML-BFM, в зависимости от возраста пациентов: 5-летняя выживаемость пациентов моложе 2 лет составляла 42%, от 2 до 13 лет — 53%, от 13 до 21 года — 45%; у пациентов от 21 до 30 лет 5-летняя безрецидивная выживаемость составила только 30%. Профессор Бюхнер подчеркнул, что возраст является независимым и очень важным фактором, определяющим эффективность терапии.

У взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и благоприятным кариотипом [t(8;21); inv16, t(15;17)] в возрасте от 16 до 59 лет на

фоне терапии по немецким протоколам (TAD-НАМ, НАМ-НАМ) общая 5-летняя выживаемость составила 60%, тогда как в старшей возрастной группе (60 лет и старше) — только 20%; не было показано различия в выживаемости у пациентов с неблагоприятным кариотипом [наличие комплексных поломок, del(5q), abn 3q, -7, t(9;22)] в зависимости от возраста. Отмечено улучшение безрецидивной выживаемости у взрослых пациентов с ОМЛ и комплексными цитогенетическими поломками, перенесших аллогенную ТГСК, по сравнению с группой больных, получивших стандартную терапию (60 и 40% соответственно). Вместе с тем протокол AML-BFM 98 не показал преимуществ аллогенной трансплантации, выполненной в первой ремиссии, у детей группы высокого риска.

Часть доклада профессора Бюхнера была посвящена результатам протокола AMLCG99. В качестве индукции ремиссии использовались схемы TAD-TAD, TAD-НАМ с одним курсом консолидации ремиссии по схеме TAD, в последующем пациенты были рандомизированы на группы: стандартная поддерживающая терапия, аллогенная ТГСК или аутологичная ТГСК. Данный протокол продемонстрировал улучшение как общей, так и безрецидивной выживаемости в группе взрослых пациентов с аллогенной от полностью совместимого донора ТГСК по сравнению с контрольной группой (без ТГСК). Большое внимание было уделено и прогностическим цитогенетическим и молекулярно-биологическим маркерам, определяющим группы прогноза и необходимость поиска адекватной терапии для различных групп, а именно мутационному статусу генов *FLT-3-LM* и *NPM1*.

О. В. Алейникова (Белоруссия) выступила с докладом, посвященным терапии острых миелобластных лейкозов у детей. Проанализированы результаты терапии по протоколу AML-MM-2000. В протоколе предусмотрена

двойная интенсивная индукционная терапия для пациентов с inv(16) и консолидация ремиссии цитарабином в высоких дозах с последующей ТГСК для групп промежуточного прогноза. Показаны различия в выживаемости детей в соответствии с прогностическими группами: в группе благоприятного прогноза 5-летняя общая выживаемость составила 80%, безрецидивная — 65%; в группе неблагоприятного прогноза и высокого риска рецидива — 45 и 40% соответственно. Показана лучшая выживаемость у детей с транслокацией хромосомы 16 по сравнению с t(8;21), лучшая выживаемость при t(8;21) с потерей Y/X по сравнению с t(8;21) в сочетании с другими абберациями. Профессором О. В. Алейниковой также были приведены предварительные результаты протокола AML-MM-2006.

Рудигер Хелманн (Гейдельберг, Германия) выступил с докладом, посвященным терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) и результатам исследования Европейской группы по изучению лейкоза (ELN-European Leukemia Net). Подтверждено преимущество иматиниба в качестве терапии первой линии по сравнению с терапией гидроксимочевиной и реафероном, продемонстрирована эффективность терапии иматинибом в качестве первой линии и проанализирована частота резистентности к нему в зависимости от стадии ХМЛ. Определена роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: ТГСК у больных ХМЛ показана в качестве второй линии терапии, в качестве первой линии терапии ТГСК может обсуждаться по индивидуальным или экономическим показаниям. Часть доклада была посвящена роли дазатиниба и nilотиниба в терапии пациентов, резистентных к иматинибу; 18-месячная выживаемость больных в хронической стадии при терапии дазатинибом составила 96%. Приведены данные об эффективности дазатиниба при бластном кризе ХМЛ: медиана

беспрогрессивной выживаемости при миелоидном варианте бластного криза равнялась 6,7 мес., при лимфобластном варианте была меньше и составила 3 мес. Приведены данные о появлении новых мутаций, возникающих на фоне применения нилотиниба и дазати-ниба, и даны рекомендации по тактике ведения пациентов: при мутации T315I, резистентной к препаратам, возможна трансплантация костного мозга, у пациентов с мутацией E255V/K требуется повышение дозы препаратов.

Профессор **В. Г. Савченко** сделал доклад, посвященный мониторингу минимальной остаточной болезни (МОБ) и химеризма в лечении различных онкогематологических заболеваний. Показано, что наличие смешанного химеризма через 12 мес. после аллогенной трансплантации связано с высоким риском рецидива при остром лейкозе и миелодиспластическом синдроме (МДС), при ХМЛ подобная тенденция не отмечена. Риск рецидива после аллогенной трансплантации связан не только с химеризмом, но и с наличием МОБ: у пациентов с полным химеризмом и отсутствием маркеров МОБ рецидив не развивался. Однако у больных острым лейкозом на фоне смешанного химеризма и наличия МОБ развивался рецидив в 100% случаев, тогда как у пациентов, страдающих ХМЛ со смешанным химеризмом, но без признаков МОБ, рецидив не развивался.

На сессии, посвященной трансплантации гемопоэтических клеток, выступил профессор **Б. В. Афанасьев** (СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова) с докладом «Аллогенная трансплантация ГСК как «терапия спасения» у больных с резистентными и рецидивирующими онкогематологическими заболеваниями». Показаны следующие результаты: 5-летняя общая выживаемость пациентов при терапии «спасения» после аллогенной ТГСК достигает 24%, после неродственных HLA-совместимых ТГСК — 26%, на фоне немиелоаблативных режимов — 20%, после миелоаблативных режимов кондиционирования — 26%. Общая выживаемость при родственной и неродственной ТГСК сравнительно одинакова: через 6 мес. после аллогенной трансплантации в качестве терапии «спасения» — 56 и 58% соответственно. При гаплоидентичных ТГСК 6-месячная выживаемость была значительно выше (70%), хотя эта разница исчезала через 12 мес. и общая выживаемость равнялась 35% независимо от вида трансплантации. Показана разница в выживаемости между детьми и взрослыми: 3-летняя общая выживаемость детей равнялась

29%, у взрослых — 15%. При сравнении эффективности терапии в зависимости от заболевания наилучший ответ был получен у больных с ОМЛ по сравнению с ОЛЛ и ХМЛ в фазе бластного криза (общая 2-летняя выживаемость 40, 30 и 10% соответственно). Большое внимание в докладе профессора Б. В. Афанасьева уделено применению мезенхимных стволовых клеток в качестве модуляторов иммунного ответа, профилактики и лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Показано увеличение общей выживаемости у пациентов, страдающих острым миелобластным лейкозом, при использовании котрансплантации аллогенных ГСК и мезенхимных клеток по сравнению с трансплантацией только аллогенных ГСК: общая 3-летняя выживаемость составила соответственно 56 и 32%.

На сессии, посвященной проблемам лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), выступила **Кристина Петерс** (Вена, Австрия) с докладом об эффективности терапии по протоколу ALL SZT BFM 2003. Предложен новый алгоритм показаний к аллогенной трансплантации костного мозга у детей с ОЛЛ в первой ремиссии.

1. При отсутствии ответа на терапию на 33-й день при ОЛЛ с t(9;22) и наличием МОБ на +77-й день (10^{-2} лейкозных клеток и более) показана трансплантация от HLA-совместимого сиблинга (12/12) или от донора с совместимостью 6 из 6 либо при меньшей совместимости по антигенам системы гистосовместимости.

2. При наличии МОБ на +77-й день (10^{-3} лейкозных клеток и более) и t(4;11) трансплантация в первой ремиссии показана от полностью совместимого по 12 локусам сиблинга или при наличии донора, совместимого по 6 локусам и более.

3. У детей без признаков МОБ при про-В-ОЛЛ, Т-ОЛЛ, лейкоцитозе на момент диагностики более 100 000 или с t(9;22) трансплантация в первой ремиссии показана от полностью совместимого по 12 локусам сиблинга или при наличии донора, совместимого по 6 локусам и более.

Трансплантацию во второй и последующих ремиссиях при ОЛЛ предложено проводить у детей:

- группы очень высокого риска (все Т-ОЛЛ или при наличии раннего рецидива при не-Т-ОЛЛ): показана трансплантация от HLA-совместимого сиблинга (12/12) или от донора с совместимостью 6 из 6 либо при меньшей совместимости;
- группы высокого риска (t(9;22),

изолированный рецидив с двусторонним поражением яичек, изолированный костномозговой рецидив и при наличии МОБ более 10^{-3} лейкозных клеток): трансплантация во второй ремиссии показана от полностью совместимого по 12 локусам сиблинга или при наличии донора, совместимого по 6 локусам и более.

Предложен алгоритм выбора режимов кондиционирования и иммуносупрессии в зависимости от совместимости донора и реципиента.

Проанализирована выживаемость после аллогенной ТГСК в зависимости от степени совместимости донора и реципиента: наилучшая выживаемость наблюдалась при трансплантациях от полностью (12/12) совместимого сиблинга или при наличии совместимости по 6 локусам и более (3-летняя общая выживаемость — 84%). При использовании донора, совместимого менее чем по 6 антигенам, общая 3-летняя выживаемость составила 36%.

Анжела Томас (Эдинбург, Великобритания) выступила с докладом «Острые лимфобластные лейкозы у детей. Мониторинг минимальной остаточной болезни и терапия». Доклад был посвящен прогностическим факторам:

- группа стандартного риска: возраст от 1 до 10 лет, лейкоцитоз на момент диагностики менее 50 000, быстрый ранний ответ на терапию;
- группа промежуточного риска: возраст от 10 до 25 лет, лейкоцитоз более 50 000, быстрый ранний ответ на терапию;
- группа высокого риска: медленный ответ на терапию, неблагоприятные цитогенетические поломки (*BCR-ABL*, гиподиплоидия (< 44 хромосом), реанжировка *MLL*-гена, *iAMP21* (*RUNX1*).

В докладе показана недостаточность терапии, основанной только на общепринятых прогностических факторах, и необходимость коррекции протоколов лечения, исходя из мониторинга МОБ.

Доклад профессора **Л. Г. Федчиной** (Екатеринбург) «Новая стратегия лечения детей с ОЛЛ» был посвящен эффективности комбинации цитостатической терапии и дифференцировочных факторов (АТРА) при лечении ОЛЛ у детей, предварительные результаты требуют дальнейших исследований.

С интересным докладом, посвященным адоптивной иммунотерапии и открывающим новые перспективы в лечении пациентов, выступил профессор **Ханс-Иохим Кольб** (Мюнхен, Герма-

ния). При сравнении эффективности использования донорских лимфоцитов с целью профилактики рецидивов в зависимости от заболевания показана наибольшая эффективность данной терапии при ХМЛ (общая 5-летняя выживаемость — 60%), достаточно высокая эффективность при множественной миеломе (5-летняя выживаемость — 50%); при ОМЛ и МДС эффективность иммуноадоптивной терапии была значительно меньше (20%); при ОЛЛ показана наименьшая эффективность данной терапии (3-летняя выживаемость — 0%). Использование режима кондиционирования FLAMSA (немиелоаблативный режим кондиционирования, включающий флударабин, цитарабин, амсакрин, тотальное облучение тела, эндоксан) с последующей аллогенной ТГСК и введением донорских лимфоцитов с профилактической целью с 120-го дня после трансплантации в режиме с эскалацией дозы Т-лимфоцитов при ОМЛ повышает общую 10-летнюю выживаемость пациентов до 90% по сравнению с 20% в контрольной группе (без введения донорских лимфоцитов), безрецидивную выживаемость до 80% по сравнению с 40%. Большое внимание в докладе было уделено патогенезу хронической РТПХ и толерантности, а также патогенезу реакции «трансплантат против лейкоза». В качестве терапии рецидивов ОМЛ после аллогенной трансплантации показана наибольшая эффективность введения высоких доз цитарабина с последующим повторным введением ГСК + КСФ и донорских лимфоцитов по сравнению с монотерапией Т-лимфоцитами или цитостатической терапией. В докладе освещены вопросы гаплоидентичной трансплантации и использования НК-клеток при различных заболеваниях.

Хуанг Ксяоджун (Пекин, Китай) выступил с докладом «Инфузии донорских лимфоцитов в качестве профилактики и лечения рецидивов после гаплоидентичных трансплантаций ГСК без Т-деплеции». С 2001 г. в Пекинском институте гематологии проводится гаплоидентичная трансплантация ГСК, к настоящему времени сделано около 218 гаплоидентичных ТГСК, приживление трансплантата наблюдается в среднем на 12-й день, восстановление тромбоцитов — на 15-й день. Острая РТПХ I степени наблюдалась у 19,6% пациентов, II степени — у 35,6%, III степени — у 4,4%, IV степени — у 6% пациентов. Развитие РТПХ III и IV степени не было связано с возрастом и полом больных, количеством мононуклеаров и Т-клеток в трансплантате, стадией болезни, степени HLA-несовместимости. Показана

возможность использования гаплоидентичных ТГСК без Т-деплеции для лечения больных с онкогематологическими заболеваниями, не имеющих совместимого донора. Основной проблемой в терапии гематологических заболеваний являются рецидивы. Инфузии донорских лимфоцитов могут с успехом использоваться для лечения рецидивов после аллогенных ТГСК, однако при стандартном режиме введения донорских лимфоцитов наблюдается значительное количество таких осложнений, как развитие острой РТПХ и цитопении.

На сессии, посвященной проблемам терапии множественной миеломы (ММ), с докладами выступили ведущие специалисты мирового уровня. Профессор **Йон Борсет** сделал доклад, посвященный вопросам патогенеза ММ.

Барт Барлоги (США) выступил с докладом «Излечение множественной миеломы с использованием терапии по программе TOTAL THERAPY».

Показано улучшение общей и безрецидивной выживаемости на программе TOTAL THERAPY III по сравнению с программами TOTAL THERAPY I и II (90, 70 и 55% соответственно для общей выживаемости и 90, 55, 30% — для бессобытийной выживаемости). Программа TOTAL THERAPY III отличается большей интенсивностью, в качестве поддерживающей терапии после аутологичной ТГСК проводятся курсы химиотерапии. Показано улучшение результатов терапии больных с t(4;14) при использовании TOTAL THERAPY III. Высказано мнение, что бортезомиб-индуцированная супрессия гена *MAG1* ухудшает результаты терапии. Выводы, сделанные в докладе профессора Барлоги, звучат очень обнадеживающе:

- излечение ММ возможно (более 50% излечения на программе TOTAL THERAPY III);
- бортезомиб изменил перспективы терапии ММ в некоторых подгруппах пациентов с t(4;14) и делецией TP 53;
- необходим дифференцированный подход в зависимости от группы риска.

Профессор **Аксель Цандер** в своем докладе «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии множественной миеломы» сообщил о возможности достижения молекулярных ремиссий у 50% пациентов после аллогенной ТГСК по сравнению с 7–16% после аутологичной ТГСК. Однако для достижения лучших результатов необходим мониторинг МОБ после аллогенной ТГСК: при отсутствии МОБ риск

рецидива равняется 0, при сохранении ПЦР-маркеров МОБ риск рецидива ММ достигает 100%. Смертность, связанная с аллогенной ТГСК, различна в зависимости от режимов кондиционирования: при применении миелоаблативных режимов кондиционирования — 40%, немиелоаблативных режимов — 20–25%. Вместе с тем частота рецидивов возрастает при использовании немиелоаблативных режимов до 40% по сравнению с 20% на фоне миелоаблативных режимов. Эффективность аллогенной трансплантации была выше, если ТГСК была сделана в сохраняющейся после аутологичной трансплантации фазе плато, а не в рецидиве болезни. Подробно изложена тактика ведения пациентов после аллогенной трансплантации в зависимости от результатов мониторинга МОБ, эффективность инфузии донорских лимфоцитов.

Руту Тапани (Финляндия) сделал подробный доклад, посвященный такому малоизученному осложнению, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (тромботическая микроангиопатия, связанная с ТГСК). Важность своевременной диагностики и начала терапии определяется чрезвычайно высокой смертностью от данного осложнения (80%). Отличительными чертами приобретенной ТТП являются следующие факторы: отсутствие значимого дефекта гена *ADAMTS13*, системное формирование микротромбов, неэффективность плазмафереза. Частота развития ТТП, связанной с ТГСК, колеблется от 1,6 до 76% после аллогенной трансплантации и от 0 до 27% после аутологичной ТГСК. Риск развития ТТП повышается при неродственных ТГСК по сравнению с ТГСК от HLA-идентичных сиблингов, а также у женщин по сравнению с мужчинами. Патогенез развития ТТП до конца не изучен, основным фактором является поражение эндотелия вследствие цитостатического воздействия, инфекций, иммуносупрессивных препаратов (циклоспорин, такролимус, сиролимус), РТПХ. Основными критериями, подтверждающими развитие этого осложнения, являются фрагментация эритроцитов (более 2–4%), повышение активности ЛДГ, развитие почечной или неврологической недостаточности, негативный прямой и непрямой тесты Кумбса, прогрессирующая тромбоцитопения и анемия. Летальность составляет 61%. Эффективного лечения в настоящее время нет; применяется дефибрид, ритуксимаб, даклизумаб.