

33-Й ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА. Лион, Франция, 24—28 марта 2007 г.

С 25 по 28 марта 2007 г. в Лионе (Франция) состоялся 33-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ).

ЕВМТ более 30 лет занимается сбором и анализом информации о трансплантации костного мозга и других источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выполненных в Европе. В последние годы ЕВМТ инициирует проспективные исследования с целью внедрения новых технологий при проведении этого вида лечения.

Необходимо отметить, что объем наших знаний о трансплантации ГСК (ТГСК) постоянно растет, новые идеи, новая информация появляются ежегодно.

В этом году организационной группой конгресса было получено 823 заявки на выступления и тексты рефератов научных исследований. Часть представленных материалов была опубликована, часть продемонстрирована в процессе работы 17 секций конгресса. Для представления на секциях организационной группой конгресса были отобраны преимущественно выступления, посвященные вопросам аллотрансплантации после «режимов кондиционирования редуцированной интенсивности» (РИК), аллотрансплантации в педиатрии и при солидных опухолях, научным достижениям в понимании механизмов реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и лечения этого осложнения.

На пленарных заседаниях обсуждались вопросы формулировки целей проведения ТГСК (излечение пациентов с помощью терапевтических программ, включающих использование ГСК на определенном этапе) и возможности использования ГСК при трансплантации органов.

Впервые в рамках конгресса организован «День информации для пациентов и их семей» (1st EBMT Patient & Family Information Day). Пациенты и их семьи могли обсудить проблемы трансплантаций с врачами, медицинскими сестрами, психологами и больными, перенесшими этот вид лечения.

Обилие информации, представленной на конгрессе, не позволяет сколько-нибудь полно осветить ее в коротком обзоре, поэтому остановимся только на некоторых моментах, особенно интересных, по нашему мнению, для клиницистов.

Неродственные трансплантации. Некоторое время назад препятствием для использования ТГСК в лечении гемобластозов и другой патологии было отсутствие у пациента HLA-идентичного родственного донора. В настоящее время в связи с внедрением современных методик молекулярного типирования в Европе широко используются трансплантации от неродственных HLA-идентичных доноров. Такие трансплантации выполняются не только у молодых, но и у пациентов старшего возраста после РИК.

В главных трансплантационных центрах для установления степени HLA-совместимости больного и потенциального донора исследуют совпадения по аллелям пяти антигенов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1), наследуемых от двух родителей. Неродственный донор считается совместимым (matched) с реципиентом, если при молекулярном HLA-типировании обнаруживается совпадение по всем десяти (10/10) или девяти аллелям (9/10). Неродственный донор считается не полностью совместимым (mismatched) с реципиентом, если при молекулярном HLA-типировании обнаруживается совпадение по 6—8 из 10 аллелей (6—8/10). Донор-сиблинг (брат или сестра от тех же родителей) может быть генотипически или фенотипически идентичен реципиенту. Для определения их совместимости допускается серологическое HLA-типирование по HLA-A, B,

DRB1. Донор-сисбс считается совместимым при совпадении 6/6 или 5/6.

К настоящему времени результаты родственных и неродственных ТГСК существенно не отличаются и анализируются вместе. Например, по заключению немецкой кооперативной группы, трансплантация аллогенных ГСК от совместимого (9/10) неродственного донора должна рассматриваться в качестве эквивалента (по показателю выживаемости) родственной пересадке у пациентов старше 50 лет с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) промежуточного или высокого риска. Заключение сделано на основании анализа результатов трансплантации у 360 больных в возрасте 50—73 лет (медиана 57 лет), причем у половины из этих пациентов (184 человека) была выполнена неродственная трансплантация. Отмечено, что при ОМЛ в продвинутых стадиях и у пациентов с высоким цитогенетическим риском неродственная ТГСК имела преимущества по бессобытийной выживаемости при сравнении с родственной.

В качестве источника ГСК при неродственной трансплантации используют как костный мозг (КМ), так и стволовые клетки периферической крови (СКПК). Сравнение эффективности трансплантатов этих двух видов проводилось группой сотрудников ЕВМТ (Acute Leukaemia Working Party). Взрослым пациентам ($n=782$) в ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) были выполнены неродственные ТГСК после миелоаблативной подготовки: 422 больным трансплантирован КМ, 360 — СКПК. Трансплантации имели сходные результаты, если были выполнены у больных в 1-й ремиссии ОЛЛ. При неродственной трансплантации во 2-й и последующих ремиссиях меньше рецидивов возникло в группе, получившей в качестве трансплантата КМ. Эффект, возможно, был связан с более частым использованием Т-деплеции при трансплантации СКПК.

Режимы кондиционирования редуцированной интенсивности. Еще одним препятствием широкого использования ТГСК была высокая смертность в связи с токсичностью предтрансплантационной подготовки среди пациентов старше 50 лет, имеющих сопутствующую патологию или длительную химиолучевую терапию в анамнезе. Разработка РИК позволила обойти эти препятствия.

РИК использовали сначала только у пациентов старшей возрастной группы, так как считалось, что они оказывают меньшее, чем стандартные миелоаблативные режимы, противоопухолевое воздействие. Но на этом конгрессе представлены данные об эквивалентной эффективности двух групп режимов подготовки.

По данным Acute Leukaemia Working Party, в ЕВМТ с 1999 по 2005 г. зарегистрировано 1596 неродственных ТГСК больным ОМЛ после миелоаблативного кондиционирования (МК) и 488 — после РИК. Не обнаружено статистически достоверных различий в выживаемости, свободной от лейкоза, в когортах больных разного возраста, получивших различные режимы кондиционирования. Авторы делают заключение, что использование МК и РИК при неродственных трансплантациях ГСК по поводу ОМЛ приводит к схожим результатам.

Немецкой группой проведено сравнение результатов лечения двух групп пациентов. 1-я группа состояла из 23 больных ОМЛ с плохим прогнозом в 1-й ремиссии в возрасте 29—63 лет (медиана 47 лет), у которых после предварительной циторедуктивной химиотерапии (FLAMSA) были выполнены родственные ($n=10$) или неродственные ($n=13$) ТГСК с РИК (тотальное облучение тела — TOT 4 Гр, циклофосфамид, АТГ). Во 2-ю группу вошли 18 больных ОМЛ без факторов плохого прогноза

в 1-й ремиссии моложе 55 лет. Пациентам после стандартной миелоаблативной терапии выполнялась Т-ГСК от родственного донора. Лечение обеих групп пациентов проводилось в одном и том же центре, в один и тот же временной период (1999–2006 гг.). Частота рецидивов, общая выживаемость и выживаемость, свободная от лейкоза, оказались идентичными в двух группах. Авторы делают заключение, что у больных ОМЛ в 1-й ремиссии FLAMSA-РИК имеет противоопухолевый эффект, аналогичный получаемому на стандартном миелоаблативном протоколе. Длительная выживаемость была достигнута и у пациентов высокого риска.

Эффективность РИК, в том числе у пациентов с плохим прогнозом, также подтверждается в других исследованиях. РИК, включающий флударабин ($5 \times 30 \text{ мг/м}^2$), BCNU ($2 \times 200 \text{ мг/м}^2$) и мелфалан (140 мг/м^2), использовался перед аллогенной ТГСК у 133 пациентов, абсолютное большинство из которых (106 человек) имели рецидив или рефрактерность опухоли к терапии. Данный режим кондиционирования оказался особенно эффективным в продвинутых стадиях ОМЛ.

Другая схема РИК (предложенная Sh. Slavin) была использована у 114 пациентов с ОМЛ в возрасте 22–65 лет (медиана 55 лет), из которых 74 были с впервые выявленным, 40 — с вторичным ОМЛ. Режим (флударабин 180 мг/м^2 , бусульфид 8 мг/кг , АТГ 40 мг/кг) оказался хорошо переносимым как при родственных, так и при неродственных пересадках. Максимальная смертность, связанная с трансплантацией, в течение первого года составила всего 14%. Отдаленные результаты лечения были сходными в группах с впервые выявленным и вторичным ОМЛ, что заставило авторов сделать заключение о необходимости поиска донора для трансплантации при постановке диагноза ОМЛ всем

пациентам. Современные повсеместно принятые подходы к определению показаний для выполнения трансплантации при разных вариантах острых лейкозов представлены в таблице.

Больные грибвидным микозом и синдромом Сезари, рефрактерные к трем линиям стандартной терапии, обычно имеют тяжелое клиническое состояние и короткую продолжительность жизни. Аллогенная ТГСК после миелоаблативной подготовки у таких пациентов обычно не используется из-за высокой смертности, связанной с трансплантацией. Обнадешивающие результаты были получены при выполнении аллогенных ТГСК после РИК (флударабин/циклофосфамид/ТОТ-200 или пентостатин/ТОТ-200). Из 15 пациентов (стадия болезни IIIВ – IVВ) 10 живы в течение 2–73 мес, причем 9 имеют полную ремиссию, вероятность 5-летней выживаемости, свободной от болезни, составляет 60%. Авторы считают результат лечения проявлением эффекта «трансплантат против болезни».

Еще одним показанием для использования РИК является рецидив после аллогенной трансплантации. British Society for Blood and Marrow Transplantation представило ретроспективный анализ результатов лечения 74 пациентов, получивших вторую аллогенную трансплантацию с подготовкой РИК (флударабин-содержащие режимы). Смертность, связанная с трансплантацией, оказалась низкой (14%) в группе больных, получивших вторую трансплантацию спустя 11 мес после первой, даже при использовании неродственного донора. Общая выживаемость превысила 30% в течение двух лет наблюдения.

Место трансплантации в программе лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ранняя аллогенная ТГСК до последнего времени рассматривалась как терапия первой линии при ХМЛ. В связи с улучшением лекарственной терапии и из-за сохране-

Показания для проведения ТГСК у взрослых

Нозология	Фаза болезни	А л л о г е н н а я донор- совместимый сбллинг	Т Г С К совместимый донор*	Т Г С К несовместимый донор**	Ауто-ТГСК
ОМЛ	ПР1 (низкий риск)	К	И	Нет	К
	ПР1	С	К	И	С
	(промежуточный и высокий риск)				
	ПР2	С	К	И	С
	ПР3, начало рецидива	С	К	И	Нет
	М3, молекулярная персистенция	С	К	Нет	Нет
	М3, молекулярная ПР2	С	К	Нет	С
	Рецидив или рефрактерность	К	И	Нет	Нет
ОЛЛ	ПР1 (низкий риск)	И	Нет	Нет	И
	ПР1 (высокий риск)	С	С	К	И
	ПР2, начало рецидива	С	С	К	Нет
	Рецидив или рефрактерность	К	Нет	Нет	Нет
ХМЛ	1-я хроническая фаза	С	С	Нет	И
	Все другие, кроме БК	С	С	К	И
	БК	Нет	Нет	Нет	Нет
Миелопролиферативные болезни		К	К	И	К
МДС	РА, РАИБ	С	С	К	К
	РАИБт, втОМЛ в ПР1,2	С	К	К	К
	Более продвинутые стадии	С	К	И	Нет
ХЛЛ	Плохой прогноз	С	С	И	К
В-клеточные НХЛ: диффузная крупноклеточная мантийной зоны	ПР1 (промежуточный/высокий риск – ПР1 в дебюте)	Нет	Нет	Нет	К
	ХЧ-рц, 2 и более ПР	И	И		С
	Рефрактерность	И	И		Нет
	ПР1	И	И	Нет	С
	ХЧ-рц, 2 и более ПР	И	И		С
	Рефрактерность	И	И		Нет

Продолжение таблицы

Нозология	Фаза болезни	А л л о г е н н а я донор- совместимый сиблинг	с о в м е с т и м ы й донор*	Т Г С К несовместимый донор**	Ауто-ТГСК
лимфобластная и Беркитта	PR1 ХЧ-рц, 2 и более PR Рефрактерность	И К И	Нет И И	Нет	К С Нет
фолликулярная	PR1 (промежуточный/высокий риск) ХЧ-рц, 2 и более PR Рефрактерность	Нет К И	Нет К И	Нет	К С Нет
Т-клеточная НХЛ	PR1 ХЧ-рц, 2 и более PR Рефрактерность	И И И	Нет И И	Нет	К К Нет
ЛХ	PR1 ХЧ-рц, 2 и более PR Рефрактерность	Нет И И	Нет И И	Нет И Нет	Нет С К
Множественная миелома		К	И	Нет	С
Амилоидоз		К	И	Нет	К
Тяжелая апластическая анемия	Впервые выявленная Рецидив/рефрактерность	С С	Нет С	Нет К	Нет Нет
ПНГ		С	К	К	Нет
Рак молочной железы	Адьювантная терапия или инфильтрирующие формы Метастатический отвечающий	Нет И	Нет И	Нет	И И
Герминогенные опухоли	ХЧ-рц Рефрактерность	Нет Нет	Нет Нет	Нет	С К
Рак яичника	Минимальная резидуальная болезнь Рефрактерность	Нет И	Нет И	Нет	И Нет
Глиома	Постоперационно	Нет	Нет	Нет	И
Мелкоклеточный рак легкого		Нет	Нет	Нет	И
Рак почки	Метастатический	И	И	Нет	Нет
Иммунные цитопении		И	Нет	Нет	К
Системные коллагенозы		И	Нет	Нет	К
Ревматоидный артрит		Нет	Нет	Нет	К
Болезнь Крона		Нет	Нет	Нет	К
Рассеянный склероз		Нет	Нет	Нет	И

Примечание. * Совместимый неродственный донор/донор родственного, несовместим с реципиентом по одному HLA-антигену. ** Неродственный не полностью совместимый донор/донор родственного, несовместим с реципиентом более чем по одному HLA-антигену. PR — полная ремиссия, БК — бластный криз, ХЧ-рц — химиочувствительный рецидив, НХЛ — неходжкинская лимфома, РА — рефрактерная анемия, РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, РАИБт — рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации, втОМЛ — вторичный ОМЛ. С — трансплантацию признают «стандартом ведения больного» в случаях, когда результаты ее использования (на указанном этапе болезни у пациентов с указанными факторами риска) превосходят получаемые другими методами лечения. «С» не означает, что этот вид лечения оптимален у каждого конкретного пациента. Лечение может быть выполнено в любом специализированном центре, имеющем опыт работы с ГСК.

К — «клиническая опция», трансплантация используется в рамках, которые раньше определялись как «клинический протокол». Показания этой категории указывают, что трансплантация является возможным методом лечения конкретного пациента, но требуются внимательная оценка и обсуждение с больным ее риска и преимуществ с учетом степени совместимости донора, индивидуальный подбор режима кондиционирования. Лечение может выполняться только в центрах, имеющих особую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций. И — показания к трансплантации классифицированы как «исследовательские» из-за отсутствия достаточного количества данных, позволяющих оценить ее эффективность при данных клинических ситуациях. «Нет» — «не рекомендуется», трансплантация не показана пациентам с заболеваниями в ранних стадиях, имеющим хороший прогноз при стандартной медикаментозной терапии, и в ситуациях, когда продвинутая стадия болезни или плохой соматический статус пациента делают шанс успеха трансплантации КМ чрезвычайно малым.

ния определенного процента смертности, связанной с трансплантацией, представления о месте трансплантации в лечении таких больных изменились.

Немецкой группой по изучению ХМЛ было предпринято рандомизированное контролируемое исследование для выявления наилучшего пути лечения больного с впервые

выявленным ХМЛ. В исследование был включен 621 больной. В течение первых 8 лет от момента постановки диагноза кривая выживаемости больных, получавших медикаментозную терапию, была выше, чем у больных, подвергнутых ТГСК. После 8 лет кривые не различались. 5- и 10-летняя выживаемость составила 62 и 53% соответственно для группы ТГСК и 73 и 52% для группы лекарственной терапии. Сделан вывод: в качестве терапии первой линии при ХМЛ в большинстве случаев необходимо использовать современную лекарственную терапию. Иной подход возможен при желании пациента, в случаях низкого трансплантационного риска, по экономическим причинам. ТГСК безусловно показана пациентам, не имеющим эффекта от лекарственной терапии или в раннем рецидиве.

Влияние приема иматиниба на исход последующей аллогенной трансплантации изучалось у 205 больных ХМЛ, не имевших эффекта или плохо переносивших лечение иматинибом. Медиана интервала от диагноза до трансплантации составила 9 мес (разброс 4–130 мес), у большинства пациентов ($n=163$) сохранялась 1-я хроническая фаза болезни. В случае, если трансплантация была произведена в течение 12 мес от момента постановки диагноза и у больного сохранялась хроническая фаза болезни, предшествующее лечение иматинибом не влияло непосредственно на выживаемость после трансплантации или посттрансплантационную смертность.

В связи с достаточно высокой токсичностью стандартной подготовки к трансплантации больных ХМЛ (включающей пероральный прием бусульфана или ТОТ) было предпринято исследование нового режима: треоосульфат 14 г/м²/сут в дни -6, -5, -4, флударабин 30 мг/м²/сут в дни -6, -5, -4, -3, -2, и, в случае неродственной ТГСК, АТГ в общей дозе 6 мг/кг. Режим характеризовался хорошей переносимостью, низкой частотой острой РТПХ, высокой противолейкозной активностью. Рекомендован авторами для подготовки к трансплантации после лечения иматинибом.

Аутологичная трансплантация остается широко используемым методом лечения, особенно у пациентов с лимфоидными опухолями. Основная проблема — высокая частота рецидивов. Своевременная диагностика начала рецидива и предпринятое по его поводу лечение может сказаться на отдаленных результатах терапии.

Для подтверждения и контроля полноты ремиссии предложено использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ-положительная ремиссия после выполнения химиотерапии является фактором крайне высокого риска рецидива лимфомы после аутологичной трансплантации, такие больные нуждаются в проведении альтернативного экспериментального лечения.

Особенно полезна ПЭТ после аллогенной трансплантации, когда есть возможность (при мониторинговании остаточной болезни и начала рецидива) своевременного назначения иммунотерапии — переливания лимфоцитов донора.

Так же, как аллогенная трансплантация входит в программу лечения ХМЛ, однократная или двойная аутологичная трансплантация входит в современные программы лечения множественной миеломы (ММ). Предлагавшаяся в свое время тандем-трансплантация (ауто-алло с миелоаблативным режимом) не имела большого успеха в связи с высоким уровнем тяжелой хронической РТПХ.

UK Myeloma Forum представил на EBMT результаты проспективного исследования лечения больных ММ тандем-трансплантацией после РИК, включавшего кэмпас. Аутологичная трансплантация была выполнена 37 пациентам в возрасте 37–65 лет (медиана 52 года). Смертности, связанной с трансплантацией, не наблюдалось. Аллогенная трансплантация была проведена у 32 больных в сроки от 3 до 13 мес (медиана 4 мес), для подготовки использовали мелфалан 140 мг/м², флударабин 150 мг/м² и кэмпас-ИН 60 или 100 мг. Смертность, связанная с трансплантацией, в первые 100 дней составила

6%, в течение года — 15%. Хроническая РТПХ возникла у 53% больных, но была тяжелой только в 9,4% случаев. 24 пациента живы в течение 30 мес (15–57 мес). Прогнозируемая общая 3-летняя выживаемость составляет 67%.

В другом исследовании сравнивали двойную аутологичную и тандем-трансплантацию у больных ММ высокого риска моложе 66 лет. РИК перед аллогенной трансплантацией включал флударабин, АТГ и бусульфат в низких дозах. Лечение оказалось более эффективным в группе двойной аутологичной трансплантации: медиана общей выживаемости составила 59 против 35 мес ($p=0,016$).

На конгрессе отмечено увеличение частоты использования аллогенных трансплантаций после РИК у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в рамках клинических исследований. Трансплантационный центр в Хьюстоне (США) представил результаты выполнения аллогенных ТГСК после РИК (флударабин 125–130 мг/м² за 4–5 дней, мелфалан 140 мг/м² в/в за 2 дня, АТГ 6 мг/кг за 3 дня) у 58 больных ЛХ в возрасте 15–59 лет (медиана 32 года) с рецидивами после аутологичной трансплантации или при рефрактерности к лечению. Неродственные трансплантации были выполнены у 33, родственные — у 25 больных. Смертность, связанная с трансплантацией, в течение первых 100 дней составила 7%, в течение двух лет — 15%. Живы 32 (62%) пациента в течение 24 мес (4–78 мес), из них 23 находятся в ремиссии. Учитывая значительную предлеченность этой группы больных, авторы считают результаты лечения весьма обнадеживающими. К сожалению, прогрессирование болезни остается основной проблемой.

Другая группа американских авторов сравнивала использование двух схем РИК: ТОТ в дозе менее 500 сГр, бусульфат < 9 мг/кг, мелфалан < 150 мг/м² и режима подготовки флударабин + ТОТ в дозе 200 сГр без бусульфана/мелфалана. Лечение выполнялось у 143 больных с рецидивами и рефрактерной ЛХ, результаты оказались значительно хуже, чем в предыдущем исследовании. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 33% в течение двух лет. Вероятность жизни в течение двух лет оценивается в 37%.

Интересное сообщение представлено группой Lymphoma WP of the EBMT, которой выполнена ретроспективная оценка эффекта инфузии лимфоцитов донора 30 больным ЛХ после аллогенной трансплантации с РИК в период 1995–2005 гг. Из 30 пациентов 9 достигли полного или частичного ответа без какой-либо дополнительной терапии, в четырех случаях болезнь стабилизировалась, 16 больных не имели никакого эффекта. Ответ на инфузию лимфоцитов донора не сопровождался развитием РТПХ. Медиана общей выживаемости после инфузии донорских лимфоцитов составила 14 мес. Авторы констатируют наличие эффекта «трансплантат против болезни».

Показания к трансплантации ГСК

Аллогенная трансплантация от совместимого донора (как родственного, так и неродственного) может входить в программу лечения больного на определенном этапе. В некоторых случаях трансплантация показана в качестве терапии первой линии, например при апластической анемии у пациентов до 40 лет. В некоторых случаях — для консолидации ремиссии, полученной в результате химиотерапии, например при Ph+ ОЛЛ. Иногда трансплантация необходима при недостаточной эффективности лекарственного лечения; так, при лечении ХМЛ иматинибом показаниями к трансплантации КМ являются отсутствие гематологического ответа через 3 мес, большого цитогенетического ответа через 6 мес и полного цитогенетического ответа через 12 мес.

Поскольку поиск совместимого донора занимает определенное (иногда длительное) время, любому пациенту, в программу лечения которого входит трансплантация КМ, его необходимо начинать сразу после постановки диагноза.

Подготовлено К.Н. Мелковой
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва