

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза

Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, В.Н. Вавилов,
Е.В. Морозова, С.Н. Бондаренко, А.А. Сипол, О.В. Паина, О.А. Слесарчук,
И.М. Бархатов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

ГБОУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Минздравоохранения России; Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Контакты: Елена Владимировна Семенова alena-semenova@yandex.ru

В статье представлены результаты сравнения эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) с миелоаблативными (МАК) и режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В исследование включено 102 пациента в возрасте от 1 до 21 года (средний возраст — 12 лет) с ОЛЛ, получивших алло-ТГСК с 2000 по 2010 г. (31 больной с РИК и 71 пациент с МАК). Анализ общей и бессобытийной выживаемости в обеих группах показал сопоставимую эффективность. Авторы обсуждают возможность использования РИК как альтернативного варианта кондиционирования при алло-ТГСК у детей и подростков с ОЛЛ группы высокого риска, имеющих плохое общее состояние, сопутствующую патологию и инфекционные осложнения.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью, дети и подростки, острый лимфобластный лейкоз

Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation with reduced intensity conditioning regimen in children and adolescents with unfavorable forms of acute lymphoblastic leukemia

E.V. Semenova, N.V. Stancheva, A.L. Alyanskiy, E.V. Babenko, V.N. Vavilov,
E.V. Morozova, S.N. Bondarenko, A.A. Sipol, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk,
I.M. Barkhatov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

Memorial R.M. Gorbacheva Institute of Children Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

Treatment results of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) with myeloablative (MAC) and reduced intensity (RIC) conditioning regimen in children and adolescents with unfavorable forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL) were shown. One hundred and two ALL patients aged 1 to 21 years (mean — 12 years) who received allo-HSCT from 2000 to 2010 (31 patients with RIC and 71 patients with MAC) are included in the study. Analysis of overall and event-free survival in both groups showed comparable efficacy. The use of RIC as alternative conditioning regimen in children and adolescents with high risk ALL and poor general condition, comorbidities and infectious complications are discussed.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, reduced intensity conditioning regimen, children and adolescents, acute lymphoblastic leukemia

Введение

Основным методом лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей является химиотерапия (ХТ). Применение современных комбинаций химиопрепаратов позволяет достигнуть полной клинико-гематологической ремиссии у 95–99 % детей с ОЛЛ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) достигает 80 %) [1, 2]. Однако 5–10 % пациентов от общего числа больных ОЛЛ рефрактерны к первичной

терапии, у других в первые 3 года после достижения полной клинико-гематологической ремиссии наступает рецидив [3], 5-летняя общая выживаемость (ОВ) этих детей не превышает 21 % [4]. Второй и последующие рецидивы ОЛЛ снижают ОВ до 15–30 %.

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сделало возможным излечение детей с прогностически неблагоприятными вариантами ОЛЛ [5, 6]. Исторически

сложилось, что основная задача ТГСК заключалась в интенсификации ХТ с помощью применения высоких доз химиопрепаратов. При алло-ТГСК с миелоаблативным режимом кондиционирования (МАК) используются сверхвысокие дозы цитостатических препаратов. Эти дозы рассчитаны на циторедукцию патологических клеток и освобождение плацдарма для донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в костном мозге, а также создание иммуноаблации в организме реципиента. Миелоаблативная ХТ с последующей ТГСК показала хорошие результаты в лечении больных острыми лейкозами. Тем не менее, большое количество осложнений и ранняя смертность, связанная с токсичностью режимов кондиционирования, остаются серьезной проблемой при проведении трансплантации. Несмотря на молодой возраст часть пациентов имеет плохое общее состояние (индекс Карновского (Ланского) < 80 %), обусловленное сопутствующей патологией, тяжелыми инфекциями и большим количеством осложнений, полученных в ходе предшествующей ХТ.

Кроме того, отдаленные последствия, вызванные цитостатической терапией, являются актуальной проблемой, особенно для пациентов детского и подросткового возраста. По данным ряда исследователей, пациенты, получившие лечение в детском возрасте по поводу онкологических заболеваний, имеют большой риск развития поздних осложнений, часть которых приводит к инвалидизации и смерти в молодом возрасте [7, 8]. Это послужило основанием для разработки менее интенсивных протоколов лечения онкологических заболеваний у детей. Так как миелоаблативные режимы, особенно содержащие тотальное облучение тела, имеют необратимые отдаленные последствия, отрицательно влияющие на здоровье, продолжительность и качество жизни пациента, появилась необходимость в разработке новых подходов предтрансплантационной подготовки пациентов [9]. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК — кондиционирование редуцированной интенсивности) в клинической практике применяются более 10 лет [10–13]. Они обладают меньшей токсичностью, в том числе органной, и лучшей переносимостью. Действие РИК направлено на создание условий максимального иммуноаблативного, но не миелоаблативного воздействия, при которых аллогенные ГСК успешно развиваются в организме реципиента, приживление трансплантата происходит медленно, через стадию частичного «химеризма». При этом создаются оптимальные условия для реализации еще одного терапевтического воздействия алло-ТГСК, а именно реакции «трансплантат против лейкоза» [14–16].

Несмотря на широкое применение РИК у взрослых пациентов с различной онкогематологической патологией и большое количество исследований, опубликованных в периодических изданиях [17, 18],

в литературе имеются только единичные сообщения о результатах использования этих режимов у детей [19, 20]. В нашей клинике накоплен опыт по применению РИК у детей с ОЛЛ, которым по разным причинам невозможно было применить МАК.

Материалы и методы

В исследование включено 102 ребенка и подростка в возрасте от 1 до 21 года с прогностически неблагоприятными формами ОЛЛ (табл. 1), получивших алло-ТГСК с 2000 по 2010 г.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметры	МАК, n	РИК, n
Число пациентов	71	31
Средний возраст (интервал)	12,3 (1–21) года	12,2 (2–21) года
1–17 лет	53 (74,5 %)	22 (71 %)
18–21 год	18 (25,5 %)	9 (29 %)
Пол: м/ж	46/25	19/12
Индекс Карновского (Ланского)		
≤ 80 %	1 (1,4 %)	26 (83,8 %)
> 80 %	70 (98,6 %)	5 (16,2 %)
Стадия ОЛЛ на момент алло-ТГСК		
1-я ПКГР	11 (3 МОБ*) 15,5 %	4 (1 МОБ*) 13 %
2-я ПКГР	30 (42 %)	16 (52 %)
3–4-я ПКГР	9 (12,5 %)	2 (6,5 %)
1-й рецидив	5 (7 %)	2 (6,5 %)
2-й рецидив	10 (14 %)	3 (9,5 %)
3–4–5-й рецидив	6 (9 %)	3 (9,5 %)
Первично-резистентное течение	0	1 (3 %)
Тип донора		
родственный	23 (32 %)	7 (22,5 %)
неродственный	48 (68 %)	24 (77,5 %)
Источник ГСК		
КМ	30 (42 %)	19 (61 %)
ПСКК	41 (58 %)	12 (39 %)
Профилактика о. РТПХ		
Циклоспорин А+	57 (80 %)	22 (71 %)
Такролимус	14 (20 %)	9 (29 %)

*Высокий уровень минимальной остаточной болезни (молекулярно-биологический рецидив); ПКГР — полная клинико-гематологическая ремиссия, КМ — костный мозг, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, о. РТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина».

Режимы кондиционирования сниженной интенсивности доз на основе флударабина фосфата (Flu, 150 мг/м²) в комбинации с бусульфаном (Bu, 8 мг/кг) или мелфаланом (Mel, 140 мг/м²) ± АТГ (Атгам), 60 мг/кг или Тимоглобулин, 7,5 мг/кг или АЛГ, 40 мг/кг) проводились 31 больному: при родственных алло-ТГСК — 7 (21 %), при неродственных — 24 (79 %) пациентам.

В группу пациентов, которым выполнена алло-ТГСК с РИК, вошли только те, у кого было невозможно проведение миелоаблативных режимов ввиду ожидаемой высокой летальности, ассоциированной с трансплантацией.

Показания для выполнения алло-ТГСК с РИК:

- большое количество курсов предшествующей ХТ («предлеченность») и как результат — плохой соматический статус (индекс Карновского (Ланского) ≤ 80 %;
- плохая переносимость и тяжелые осложнения цитостатической терапии: побочные эффекты, токсичность, инфекционные осложнения;
- тяжелые инфекции на момент проведения алло-ТГСК;
- алло-ТГСК после аутологичной ТГСК.

В группе пациентов, которым провели алло-ТГСК с РИК, было 4 (13 %) больных в I ремиссии, 16 (52 %) пациентов во II ремиссии, 2 (6 %) ребенка в III ремиссии, 9 (29 %) больных в рецидиве.

У всех пациентов, которым выполнена алло-ТГСК в I ремиссии, был крайне неблагоприятный прогноз (врожденный лейкоз, t(9;22), t(4;11), отсутствие ремиссии после индукционной терапии (поздний ответ) и/или высокий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) ($> 10^{-2}$) (у пациентов с BCR/ABL или MLL/AF4).

МАК (бусульфан (Bu, 16 мг/кг) и циклофосфан (Cy, 120 мг/кг) ± АТГ (Атгам, 60 мг/кг или Тимоглобулин, 7,5 мг/кг или АЛГ, 40 мг/кг) или треоосульфат (Трео, 30–42 г/м²) и циклофосфан (Cy, 120 мг/кг) ± АТГ (Атгам, 60 мг/кг или Тимоглобулин, 7,5 мг/кг или АЛГ, 40 мг/кг) использовали у 71 больного, среди них алло-ТГСК от родственных доноров — 23 (33 %) пациентам, от неродственных доноров — 48 (67 %) пациентам.

На момент алло-ТГСК с МАК: I ремиссия — у 11 (16 %) больных, II ремиссия — у 30 (42 %) пациентов, III ремиссия — у 8 (11 %) детей и подростков, IV ремиссия — у 1 (2 %) ребенка, рецидив — у 21 (29 %).

Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (о. РТПХ) проводили с использованием различных комбинаций циклоспорина А (ЦсА) или такролимуса с метотрексатом (MTX), глюкокортикостероидами (ГКС) и микофенолатом мофетила (Селлсепт) (ММФ).

В обеих группах соотношение использования костного мозга и периферических стволовых клеток крови в качестве источника гемопоэтических кле-

ток, так же как и возрастное распределение по группам, было одинаковым.

Оценка эффективности различных режимов кондиционирования перед алло-ТГСК проведена среди пациентов, у которых было приживление трансплантата (у 26 пациентов после алло-ТГСК с РИК и у 65 пациентов после алло-ТГСК с МАК).

Всех пациентов в зависимости от состояния заболевания на момент алло-ТГСК разделили на 2 группы: 1-я группа — 58 больных в I и II ремиссии ОЛЛ, 2-я группа — 33 пациента с другими стадиями ОЛЛ.

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v.17 и Statistica 7.0. Выживаемость и кумулятивная вероятность рассчитаны по методу Каплана—Майера. Пациенты, живущие в состоянии ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.06.2011. Сравнение выживаемости выполнялось при помощи log-rank теста, сравнительный анализ разности долей — точного теста Fisher.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Выживаемость пациентов. ОВ пациентов 1-й группы после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования составила: 51 % после РИК и 57 % после МАК ($p = 0,43$) (рис. 1). БСВ пациентов этой же группы — 36 % и 46 % соответственно ($p = 0,14$) (рис. 2). И в том, и в другом случае между группами с РИК и МАК значимых различий не выявлено. ОВ пациентов 2-й группы (рис. 3) после РИК составила 0 %, после МАК — 18 % ($p = 0,07$).

Восстановление. У пациентов после алло-ТГСК с РИК восстановление гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) происходило в среднем на Д+18 (Д+13 — Д+31): в 1-й группе — Д+17,5, во 2-й группе — Д+18,2. Восстановление гранулоцитов у пациентов после МАК отмечалось в среднем на Д+20 (Д+10 — Д+49) ($p = 0,24$): в 1-й группе — на Д+17,5, во 2-й группе — на Д+21,4.

Неприживление трансплантата отмечалось у 8 пациентов на фоне резистентного рецидива: у 4 больных после РИК и у 4 детей после МАК. У 1 пациента (с высоким уровнем МОБ на момент трансплантации) после алло-ТГСК с РИК восстановился собственный гемопоэз и через 4 мес после трансплантации развился резистентный костномозговой рецидив. У 2 больных, несмотря на наличие 2-й ремиссии на момент родственной алло-ТГСК с МАК, зафиксировано неприживление. Один из них умер через 1 мес после алло-ТГСК с МАК до восстановления от полиорганной недостаточности и тромбоза верхней полой вены, развившихся на фоне токсических и инфекционных осложнений, другой — от 2-го резистентного рецидива на фоне восстановившегося собственного кроветворения.

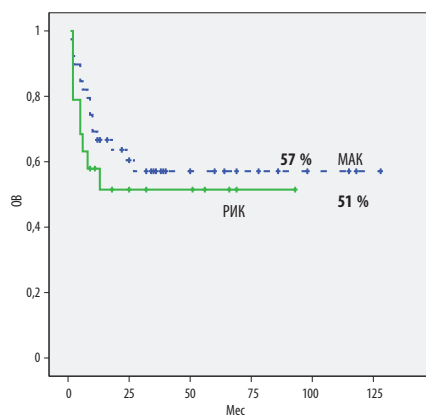


Рис. 1. ОВ пациентов 1-й группы после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (log-rank 0,433)

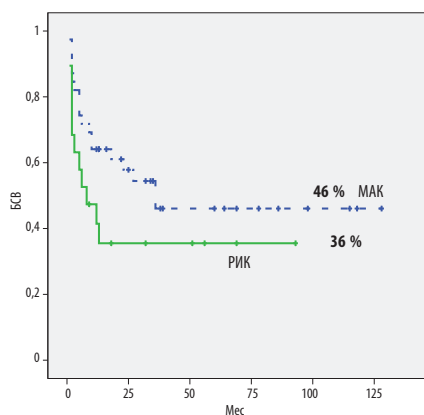


Рис. 2. БСВ пациентов 1-й группы после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (log-rank 0,145)

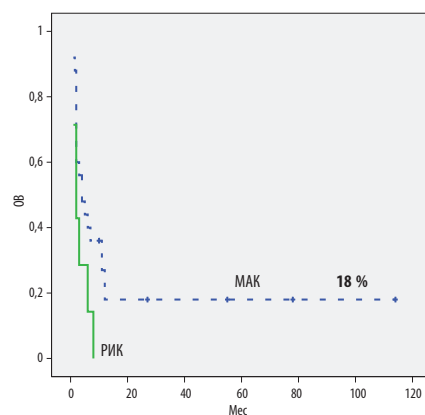


Рис. 3. ОВ пациентов 2-й группы после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования (log-rank 0,063)

У 80 % пациентов после РИК и 81 % после МАК определялся полный донорский химеризм к 30-му дню после алло-ТГСК (табл. 2).

Таблица 2. Приживление, восстановление, химеризм

Параметры	МАК, n	РИК, n	p
Неприживление	6 (8 %)	5 (16 %)	0,25
Средний день восстановления нейтрофилов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	День +21 (Д+10 – Д+49)	День +18 (Д+13 – Д+31)	0,24
Полный химеризм к +30-му дню	81 %	80 %	0,35

Посттрансплантационные рецидивы. Рецидив развился у 16 (27 %) из 58 больных 1-й группы.

Из 19 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК с РИК в I или II ремиссию ОЛЛ, рецидив после алло-ТГСК развился у 6 (31 %) больных в среднем через 5 (1–13) мес, повторная ремиссия достигнута у 5 пациентов: у 2 больных после отмены иммуносупрессивной терапии (длительность наблюдения 4 и 20 мес), у 3 пациентов после применения донорских лимфоцитов в сочетании с ХТ (2 из них в связи с наличием экстрамедуллярного очага было выполнено оперативное лечение); длительность наблюдения 4, 5 и 7 мес. У 1 пациентки рецидив развился через 3 мес после алло-ТГСК, в качестве терапии «спасения» была проведена гаплоидентичная ТГСК, однако больная умерла от прогрессии заболевания до приживления трансплантата.

У 10 (26 %) из 39 пациентов, имевших на момент алло-ТГСК с МАК I или II ремиссию, через 9 (5–22) мес развился рецидив ($p = 0,63$). В дальнейшем у 2 пациентов достигнута ремиссия: у 1 пациента после повторной родственной алло-ТГСК с РИК от того же донора с последующей иммуноадаптивной терапией (инфузии донорских лимфоцитов в сочетании с интерфероном) (длительность наблюдения 17 мес) и у 2-го больного

после инфузии донорских лимфоцитов в сочетании с ХТ (длительность наблюдения 20 мес). Восемь пациентов, несмотря на проводимое лечение (4 больных получили только ХТ, 3 – ХТ в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов и 1 подросток – повторную родственную алло-ТГСК), погибли от резистентного рецидива.

Вторая группа. У 3 пациентов из 5, у которых на момент алло-ТГСК с РИК был резистентный рецидив, достигнута ремиссия ОЛЛ, но эти больные умерли. Причиной смерти у 2 из них стали инфекционные осложнения, у 1 – токсическое поражение центральной нервной системы. Двое оставшихся пациентов умерли от прогрессии заболевания.

У 15 пациентов из 17, которым алло-ТГСК с МАК была выполнена в резистентном рецидиве, достигнута ремиссия, длительность которой составила в среднем 5 (2–11) мес. У 8 больных возник повторный рецидив, который явился причиной гибели. Трое из этой группы пациентов погибли от инфекционных осложнений и 2 пациента – от о. РТПХ. Двое больных живы и находятся в ремиссии в течение 23 и 50 мес.

Из 11 человек, у которых на момент алло-ТГСК (9 пациентов с МАК, 2 детей с РИК) была III или IV ремиссия, рецидив диагностирован у 2 пациентов, что стало причиной смерти, 4 больных погибли от инфекционных осложнений и 3 – от РТПХ. Два пациента живы и находятся в ремиссии 61 и 110 мес.

Осложнения. Одним из основных осложнений, возникающих после алло-ТГСК, является РТПХ. Из 26 пациентов, у которых зарегистрировано приживление трансплантата после алло-ТГСК с РИК, клинические признаки о. РТПХ I–IV степени наблюдались у 16 (61,5 %) больных: у 11 (57 %) пациентов из 1-й группы и у 5 (71 %) детей и подростков из 2-й группы (табл. 3). После алло-ТГСК с МАК ($n = 65$) у 43 (66 %) пациентов были клинические признаки о. РТПХ I–IV степени: у 25 (64 %) детей в 1-й группе и у 18 (69 %) во 2-й группе.

Хроническая РТПХ при алло-ТГСК развивается у пациентов после 100 дней. Длительность жизни больше 100 дней в группе с РИК была у 16 (61,5 %) пациен-

Таблица 3. Осложнения после алло-ТГСК у пациентов в зависимости от стадии на момент трансплантации и интенсивности режима кондиционирования

Осложнения	МАК, n		РИК, n		p
	I, II ремиссия n = 39	вне I, II ремиссии n = 26	I, II ремиссия n = 19	вне I, II ремиссии n = 7	
о. РТПХ I–IV стадии	25 (64 %)	18 (69 %)	11 (57 %)	5 (71 %)	0,65 0,73
Хроническая РТПХ	16/30 (53 %)	5/11 (45 %)	9/13 (69 %)	1/3 (33 %)	0,53 0,78
Ранние инфекционные осложнения					
Инвазивный микоз	13 (33 %)	12 (46 %)	3 (15 %)	3 (43 %)	0,27 0,78
Вирусные инфекции	20 (51 %)	16 (61 %)	12 (63 %)	5 (71 %)	0,57 0,97
Бактериальные инфекции	15 (38 %)	15 (58 %)	3 (15 %)	4 (57 %)	0,15 0,69
Ранние токсические осложнения					
Токсический гепатит	10 (26 %)	9 (34 %)	3 (15 %)	2 (28 %)	0,61 0,88
Нейротоксичность	7 (18 %)	7 (27 %)	2 (10 %)	2 (28 %)	0,23 0,93
Нефротоксичность	7 (18 %)	4 (15 %)	1 (5 %)	1 (14 %)	0,03 0,61
Геморрагический цистит	11 (28 %)	6 (23 %)	1 (5 %)	1 (14 %)	0,03 0,61
Мукозит III–IV степени	15 (38 %)	17 (63 %)	2 (10 %)	1 (14 %)	0,02 0,01

тов, в группе с МАК — у 41 (63 %) больного. Признаки хронической РТПХ наблюдали у 10 (62 %) пациентов после алло-ТГСК с РИК и у 21 (51 %) пациента с МАК. При использовании РИК чаще наблюдали ограниченную форму с изолированным поражением кожи, при распространенной форме наряду с другими органами чаще поражалась конъюнктив. После алло-ТГСК с МАК наблюдали только распространенные формы.

Таким образом, частота и степень клинических проявлений хронической и о. РТПХ после алло-ТГСК с РИК и с МАК была одинаковой ($p > 0,05$).

Кроме РТПХ, в посттрансплантационном периоде возникают и другие осложнения. Они разделены на несколько основных групп: токсические и инфекционные, отдельно выделены мукозиты и геморрагический цистит. Чаще всего у одного и того же пациента проявляются комбинированные осложнения. Частота возникновения и вариант ранних осложнений у пациентов после алло-ТГСК с РИК и после алло-ТГСК с МАК несколько отличаются.

Мукозит III–IV степени после алло-ТГСК с РИК наблюдали у 3 (8 %) пациентов и у всех 32 (49 %) пациентов после МАК ($p = 0,008$).

Геморрагический цистит у пациентов с РИК и МАК развивался с разной частотой. После алло-ТГСК с РИК это осложнение диагностировано у 2 (7,5 %) пациентов, после алло-ТГСК с МАК — у 17 (26 %) пациентов ($p = 0,04$).

Токсические осложнения со стороны внутренних органов в ранний посттрансплантационный период также чаще наблюдали у пациентов, трансплантированных с МАК ($p = 0,02$). Из этой группы осложнений наблюдали как изолированные поражения органов (токсические гепатиты, нефропатии, энцефалонейропатии), так и полиорганную недостаточность, обусловленную воздействием цитостатических препаратов, содержащихся в режимах кондиционирования.

В раннем посттрансплантационном периоде инфекционные осложнения грибковой этиологии после алло-ТГСК с РИК развились у 6 (23 %), после алло-ТГСК с МАК — у 25 (38 %) пациентов; вирусные инфекции (чаще всего цитомегаловирус и герпес 1-го и 2-го типов) отмечались у 17 (65 %) больных после РИК и у 36 (55 %) пациентов после МАК; инфекционные процессы, обусловленные бактериями, чаще всего проявляющиеся сепсисом, развились у 7 (26 %) больных после РИК и у 30 (46 %) пациентов после МАК. Несмотря на то, что в процентном соотношении после миелоаблативных трансплантаций инфекционных осложнений было больше, при статистическом сравнении данных достоверного различия не получено, что, скорее всего, связано с исходным плохим общим состоянием пациентов и наличием у них инфекционных процессов на момент проведения алло-ТГСК, что явилось причиной выбора для них режимов со сниженной интенсивностью доз.

Данные по всем основным осложнениям представлены в табл. 3.

Показатели летальности и причины смерти. Основной причиной смерти детей и подростков с ОЛЛ после алло-ТГСК независимо от стадии заболевания на момент трансплантации являются рецидивы (табл. 4).

Таблица 4. Причины смерти в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

Параметры	МАК, n	РИК, n	p
Число пациентов	65	26	
Число умерших больных	37	16	0,69
Рецидив ОЛЛ	18	5	0,24
до 100-го дня	2	3	0,89
после 100-го дня	16	2	0,25
РТПХ	9	5	0,67
до 100-го дня	5	4	0,75
после 100-го дня	4	1	0,34
Инфекции	9	5	0,45
до 100-го дня	8	2	0,23
после 100-го дня	1	3	0,12
Токсические осложнения	1	1	0,64
до 100-го дня	1	1	0,64
после 100-го дня	0	0	

Из 19 пациентов 1-й группы после алло-ТГСК с РИК живы и находятся в ремиссии 10 (53 %) человек. Двое больных умерли от рецидива, 4 пациентов от РТПХ, 3 детей от инфекционных осложнений.

После миелоаблативной алло-ТГСК из 1-й группы ($n = 39$) живы и находятся в ремиссии 23 (59 %) больных. Главной причиной смерти был рецидив ОЛЛ ($n = 8$), о. РТПХ ($n = 5$), инфекционные ($n = 2$) и токсические ($n = 1$) осложнения.

Летальность, обусловленная трансплантацией, у пациентов 1-й группы составила 26 %.

Во 2-й группе после алло-ТГСК с РИК ($n = 7$) 3 пациентов умерли от рецидива, 2 больных — от инфекционных осложнений, 1 — от токсического поражения центральной нервной системы и 1 — от о. РТПХ. После миелоаблативной алло-ТГСК ($n = 26$) 10 пациентов умерли от рецидива, 7 больных — от инфекционных осложнений и 4 — от РТПХ.

Летальность, обусловленная трансплантацией, у пациентов 2-й группы составила 45 %.

До 100-го дня основными причинами смерти в обеих группах после трансплантации с РИК и МАК послужили о. РТПХ и инфекционные осложнения, в позднем посттрансплантационном периоде (после 100 дней) — рецидив.

Обсуждение

Несмотря на то, что традиционными для алло-ТГСК у детей с ОЛЛ остаются МАК, внедрение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз приобрело актуальность. Это обусловлено рядом причин: во-первых, большим количеством тяжелых осложнений, связанных с органотоксичностью, при назначении цитостатических препаратов в миелоаблативных дозах; во-вторых, невозможностью проведения МАК у пациентов с тяжелым соматическим статусом (низким индексом Карновского (Ланского)) и высокой степенью предлеченности; в-третьих, развитием рецидивов острого лейкоза после алло-ТГСК несмотря на использование цитостатических препаратов в максимальных дозах и, следовательно, невозможностью преодоления резистентности злокачественного клона клеток путем интенсификации ХТ, а также появлением экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о наличии иммунологической реакции «трансплантат против лейкоза».

До недавнего времени превалировало мнение, что иммуноадаптивный эффект при острых лейкозах менее выражен [21]. В последние 5 лет появились работы, доказывающие существование реакции «трансплантат против лейкоза» при ОЛЛ [11–14].

Несмотря на то что РИК преимущественно применяется у взрослых пациентов, чаще в пожилом возрасте, несколько исследовательских групп применили РИК у детей, подростков и молодых взрослых с различными онкогематологическими и неонкологическими заболеваниями. В 2009 г. были опубликованы результаты исследования (ONC0313) Американской педиатрической исследовательской группы, проанализировавшей алло-ТГСК с РИК у 47 детей в возрасте от 2 до 21 года с онкогематологическими заболеваниями (ОЛЛ ($n = 17$), острый миелобластный лейкоз ($n = 15$), миелодиспластический синдром ($n = 10$), хронический миелолейкоз ($n = 1$), лимфома ($n = 5$)), которым невозможно было применить МАК [19]. Общая 4-летняя выживаемость составила 44,5 %, БСВ — 40,2 %. При этом отсутствие признаков заболевания на момент ТГСК и неиспользование тотального облучения тела в режимах кондиционирования повысило ОВ до 75 %. В 2010 г. проанализированы результаты мультицентрового исследования по применению РИК у детей и подростков с ОЛЛ, куда вошли данные нашей клиники [20]. Всего было включено 38 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет (средний возраст — 12 лет). На момент алло-ТГСК I ремиссия была у 5, II ремиссия — у 13, III или IV ремиссия — у 10 и рецидив — у 10 больных. Общая 3-летняя выживаемость составила 36 %, безрецидивная — 30 %, частота развития рецидива — 38 %, летальность, обусловленная ТГСК, — 32 %.

Так как эффективность трансплантации во многом зависит от состояния пациента, для оценки ОВ и БСВ мы разделили пациентов на 2 группы в зависимости от стадии заболевания на момент алло-ТГСК. ОВ и БСВ

после алло-ТГСК с РИК детей и подростков с I или II полной клинико-гематологической ремиссией ОЛЛ составили 51 % и 36 % соответственно. Эти показатели не имеют достоверных различий с таковыми после алло-ТГСК с МАК. Отсутствие различий может свидетельствовать о сопоставимой эффективности алло-ТГСК с РИК и МАК.

Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков при алло-ТГСК вне ремиссии менее эффективно, скорее всего, это обусловлено высокой пролиферативной активностью лейкемических клеток. Однако у 3 из 5 пациентов удалось получить повторную ремиссию. Эти данные не поддаются анализу ввиду малочисленности группы.

Среди пациентов с рецидивом ОЛЛ, у которых был применен МАК, живы 2 больных. Сходные результаты получены в исследовании группы BFM [22], где из 51 пациента с рецидивом ОЛЛ только 2 больных живы и находятся в ремиссии. Это свидетельствует о преимуществе выполнения алло-ТГСК в ремиссии, либо о необходимости применения более активной посттрансплантационной терапии (ХТ, иммуноадаптивной, таргетной или комбинированной).

Ряд авторов отмечают высокую частоту рецидивирования после алло-ТГСК с РИК, чаще всего это происходит при быстро прогрессирующих заболеваниях [23]. Как было отмечено ранее, главный терапевтический эффект в виде реакции «трансплантат против лейкоза» после алло-ТГСК с РИК может проявляться медленнее, чем развивается патологический процесс.

В нашем исследовании в группе пациентов, которые на момент алло-ТГСК находились в ремиссии, рецидивы встречались с одинаковой частотой независимо от интенсивности режимов кондиционирования. Обращает на себя внимание тот факт, что лечение посттрансплантационных рецидивов проходило более успешно в группе пациентов после алло-ТГСК с РИК. Но она была немногочисленна, поэтому окончательные выводы сделать трудно. Таким образом, появилась возможность излечивать злокачественные заболевания с помощью специфического эффекта «трансплантат против лейкоза», индуцированного алло-ТГСК с РИК.

Неприживления трансплантата в основном наблюдались при алло-ТГСК, выполненных у больных с резистентным рецидивом, с одинаковой частотой в обеих группах. Восстановление уровня нейтрофилов $> 500/\text{мкл}$ (основной показатель приживления донорских ГСК) не показало значимых различий: после алло-ТГСК с РИК оно происходило в среднем на 18-й день, после МРК — в среднем на 20-й день. К 30-му дню у 80 % больных после РИК и у 81 % после МРК наблюдался полный донорский химеризм.

Обращает на себя внимание, что в группы с РИК и МАК попали пациенты, неравнозначные по исходному состоянию. Дети и подростки, которым провели алло-ТГСК с РИК, в основном тяжелые больные, как по стадии и течению заболевания, так и по клиниче-

скому состоянию, на которое оказала влияние предшествующая интенсивная цитостатическая терапия. В связи с этим было затруднительно провести сравнительный анализ осложнений, развившихся у пациентов в посттрансплантационном периоде. В исследовании частота развития хронической и о. РТПХ одинакова в обеих группах. Вирусные и грибковые инфекции встречались с одинаковой частотой, вопреки ожидаемому меньшему количеству инфекционных осложнений после РИК. Это обусловлено, прежде всего, наличием инвазивного аспергиллеза и цитомегаловирусных инфекций на момент алло-ТГСК, что являлось одним из показаний к назначению РИК. Бактериальные инфекции, которые проявлялись в виде сепсиса, реже наблюдались после алло-ТГСК с РИК, но статистически достоверных различий не было получено.

Редукция доз цитостатических препаратов снижает риск развития и тяжесть многих токсических осложнений. В нашем исследовании мукозит III–IV степени достоверно чаще встречался у пациентов после МАК ($p = 0,003$). Геморрагический цистит значительно реже развивался у детей и подростков после РИК ($p = 0,01$). Токсические поражения печени, почек и центральной нервной системы также реже встречались после РИК.

Таким образом, частота возникновения, степень проявления и риск развития ранних осложнений, таких как мукозит, геморрагический цистит и токсические поражения внутренних органов при использовании МАК достоверно выше в сравнении с РИК, что является важным аргументом в пользу режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз.

Снижение дозы препаратов уменьшает риск развития поздних осложнений, которые являются результатом суммирования доз предшествующей цитостатической терапии, что особенно актуально у детей и подростков. К этим осложнениям в первую очередь относятся задержка физического и умственного развития, нарушения со стороны эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, зрения и слуха, проблемы в половой сфере и отсутствие фертильности. Все перечисленные и многие другие осложнения требуют детального изучения. Основной целью дальнейшего исследования будет оценка отдаленных последствий алло-ТГСК с различными по интенсивности режимами кондиционирования.

Заключение

Таким образом, алло-ТГСК является терапией выбора прогностически неблагоприятных форм ОЛЛ у детей и подростков.

Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью сопоставимы по эффективности с миелоаблативными при выполнении алло-ТГСК в ремиссии ОЛЛ у детей и подростков группы высокого риска.

Л и т е р а т у р а

1. Eden T., Pui C.H., Schrappe M. et al. All children have a right to full access to treatment for cancer. *Lancet* 2004;364(9440):1121–2.
2. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354(2):166–78.
3. Chessells J.M., Vëys P., Kempinski H. et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;123:396–405.
4. Nguyen K., Devidas M., Cheng S.C. et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008;22:2142–50.
5. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови. *Детская онкология. Руководство*. СПб., 2002. С. 90–108.
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Руководство для врачей*. М., 2003.
7. Kenney L.B., Nancarrow C.M., Najita J. et al. Health status of the oldest adult survivors of cancer during childhood. *Cancer* 2010;15:497–506.
8. Sundberg K.K., Doukali E., Lampic C. et al. Long-term survivors of childhood cancer report quality of life and health status in parity with a comparison group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:337–43.
9. Abou-Mourad Y.R., Lau B.C., Barnett M.J. et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:295–302.
10. Slavin S., Nagler A. et al. Shifting towards better immunotherapy rather than more intensive chemoradiotherapy using a non-myeloablative approach in patients with leukemia. In: Buchner T., Hiddemann W., Wormann B., Schellong G., Ritter J., Creutzig U. *Acute leukemias. Prognostic factors and treatment strategies*. Berlin: Springer, 1999; pp. 674–677.
11. Giral S., Estey E., Albitar M. et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89(12):4531–6.
12. Champlin R. Nonmyeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. *Hematology* 1999:413–6.
13. Storb R.F., Champlin R., Riddell S.R. et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology* 2001:375–91.
14. Kolb H.J., Schattenberg A. et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041–4.
15. Weiden P.L., Sullivan K.M., Flournoy N. et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529–31.
16. Sullivan K.M., Storb R., Buckner C.D. et al. Graft-versus-host-disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med* 1989;320:828–33.
17. Mohty M., Labopin M., Tabrizzi R. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Haematologica* 2008;93(2):303–6.
18. Bachanova V., Verneris M.R., DeFor T. et al. Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood* 2009;26;113(13):2902–5.
19. Pulsipher M.A., Boucher K.M., Wall D. et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313. *Blood* 2009;114:1429–36.
20. Verneris M.R., Eapen M., Duerst R. et al. Reduced-Intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;1–8.
21. Horowitz M., Gale R.P., Sondel P.M., Goldman J.M. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555–62.
22. Stachelberg A., Volzke E., Kuhl J.-S. et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90–7.
23. Michallet M., Bilger K., Garban F. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3340–9.