

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA

Материалы 42-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (апрель 2016 г., Валенсия)

К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 26 мая 2016 г.

Принято в печать: 18 июня 2016 г.

Для переписки: Галина Дмитриевна Петрова, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-13-59; e-mail: galina_petrova@bk.ru

Materials of the 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (April, 2016; Valencia)

KN Melkova, GD Petrova

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: May 26, 2016

Accepted: June 18, 2016

For correspondence: Galina Dmitrievna Petrova, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-13-59; e-mail: galina_petrova@bk.ru

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

С 3 по 6 апреля 2016 г. в Валенсии (Испания) состоялся 42-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ). Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных ключевым вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подробную информацию о конгрессе можно получить на сайте <http://www.nature.com/bmt/journal/v51/n1s/index.html> и в журнале «Bone Marrow Transplantation» (2016, Vol. 51, Suppl. 1s.). В настоящем обзоре мы остановимся на некоторых материалах конгресса, посвященных роли трансплантации ТГСК (ТГСК) в лечении острых лейкозов и лимфом в контексте современных показаний к проведению ТГСК у взрослых (табл. 1). В целом можно отметить расширение показаний к проведению аллогенных ТГСК (аллоТГСК), прежде всего за счет неродственных HLA-идентичных (Human Leukocyte Antigen, система лейкоцитарных антигенов человека) и родственных гаплоидентичных ТГСК (гаплоТГСК).

Показания к ТГСК определяются следующим образом.

- **Стандартные («станд.»)** — трансплантацию признают стандартом ведения больного в случаях, когда результаты ее выполнения (на определенном

этапе болезни у пациентов с указанными факторами риска) превосходят получаемые другими методами лечения. Так, например, проведение аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) показано в первой ремиссии ряда онкогематологических заболеваний у пациентов с плохим прогнозом. Иногда трансплантация необходима при недостаточной эффективности лекарственного лечения, например иматинибом при хроническом миелолейкозе. Лечение может быть выполнено в любом специализированном центре, имеющем опыт работы с ТГСК.

- **Клинические («клин.»)** — трансплантация является возможным методом лечения конкретного пациента, но требуется внимательная оценка и обсуждение с больным ее рисков и преимуществ с учетом степени совместимости донора, режима кондиционирования. Например, при множественной миеломе аллоТКМ является единственным излечивающим методом, но ее выполнение сопровождается высоким риском серьезных осложнений и летальности. Аналогичная ситуация при выполнении гаплоидентичной ТКМ у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС) или во второй ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Лечение может выполняться только в центрах, имеющих особую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций.
- **Исследовательские («иссл.»)** — клинические ситуации, когда недостаточно данных для оценки

Таблица 1. Современные показания к проведению ТГСК у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями [цит. по: Sureda A, Bader P, Cesaro S. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037–56]

Нозология	Фаза болезни	АллоТГСК			
		Сиблинг	Совместимый неродственный донор	Альтернативный донор	АутоТГСК
Острый миелобластный лейкоз	1ПР (низкий риск)	Клин./II	Иссл./II	Нет/II	Клин./I
	1ПР (промежуточный)	Станд./II	Клин./II	Иссл./II	Станд./I
	1ПР (высокий риск)	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Клин./I
	2ПР	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Клин./II
	3ПР, начало рецидива	Станд./III	Клин./III	Иссл./III	Нет/III
	M3, молекулярная персистенция	Станд./II	Клин./II	Нет/III	Нет/III
	M3, молекулярная 2ПР	Станд./II	Клин./II	Нет/III	Станд./II
Рецидив или рефрактерность	Клин./II	Клин./II	Иссл./II	Нет/III	
Острый лимфобластный лейкоз	1ПР Ph– (стандартный риск)	Иссл./II	Нет/II	Нет/III	Клин./III
	1ПР Ph– (высокий риск)	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Нет/III
	1ПР Ph+	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Клин./III
	2ПР, начало рецидива	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Нет/II
	Рецидив или рефрактерность	Клин./II	Иссл./II	Станд./II	Нет/III
Хронический миелолейкоз	1-я хроническая фаза, неудача ИТК	Станд./II	Станд./II	Клин./III	Нет/II
	Все другие, кроме БК	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Иссл./III
	БК	Станд./II	Станд./II	Клин./II	Нет/III
Миелофиброз	Первичный или вторичный с промежуточным или высоким DIPSS	Станд./II	Станд./II	Станд./III	Нет/III
Миелодиспластический синдром	РА, РЦМД, РАИБ 1 и 2	Станд./II	Станд./II	Станд./II	Нет/III
	Вторичный ОМЛ в 1/2ПР	Станд./II	Станд./II	Станд./II	Клин./II
	Более поздние стадии	Станд./II	Станд./II	Станд./II	Нет/III
Хронический лимфолейкоз	Плохой прогноз	Станд./II	Станд./II	Иссл./III	Нет/I
Злокачественные заболевания лимфоидной природы					
ДВКЛ	1ПР (промежуточный/высокий риск по IPI в дебюте)	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Клин./I
	ХЧ-рц, ≥ 2ПР	Клин./II	Клин./II	Иссл./III	Станд./I
	ХЧ-рц после аутоТГСК	Станд./II	Станд./II	Клин./III	Нет/III
	Рефрактерность	Клин./II	Клин./II	Иссл./III	Клин./II
Лимфома мантийной зоны	1ПР	Иссл./III	Иссл./III	Нет/III	Станд./I
	ХЧ-рц, аутоТГСК не было	Клин./III	Клин./III	Иссл./III	Станд./II
	ХЧ-рц после аутоТГСК	Станд./II	Станд./II	Клин./III	Нет/II
	Рефрактерность	Клин./II	Клин./II	Иссл./III	Нет/II
Фолликулярная лимфома	1ПР	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Иссл./II
	ХЧ-рц, ≥ 2ПР	Клин./III	Клин./II	Нет/III	Станд./II
	≥ 2ПР после неудачи аутоТГСК	Станд./II	Станд./II	Иссл./III	Нет/III
	Рефрактерность	Клин./II	Клин./II	Клин./III	Нет/III
Макроглобулинемия Вальденстрема	1ПР	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Иссл./II
	ХЧ-рц, ≥ 2ПР	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Клин./II
	Высокий риск	Клин./II	Клин./II	Иссл./III	Нет/III
Т-клеточные НХЛ	1ПР	Клин./II	Клин./II	Нет/III	Клин./II
	ХЧ-рц, ≥ 2ПР	Станд./II	Станд./II	Клин./III	Клин./II
	Рефрактерность	Клин./II	Клин./II	Клин./III	Нет/II
Первичная кожная Т-клеточная НХЛ	Ранняя (EORTC/ISCL стадии I–IIA)	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Нет/III
	Поздняя (EORTC/ISCL стадии IIB–IV)	Клин./III	Клин./III	Иссл./III	Нет/III
Лимфома Ходжкина	1ПР	Нет/III	Нет/III	Нет/III	Нет/I
	ХЧ-рц, аутоТГСК не было	Иссл./III	Иссл./III	Нет/III	Станд./I
	ХЧ-рц после аутоТГСК	Станд./II	Станд./II	Клин./III	Клин./III
	Рефрактерность	Иссл./II	Иссл./II	Иссл./III	Клин./III
Множественная миелома		Клин./I	Клин./II	Нет/III	Станд./I
Амилоидоз		Клин./III	Клин./III	Нет/III	Клин./II

DIPSS — международная динамическая прогностическая шкала; IPI — международный прогностический индекс; алло(ауто)ТГСК — аллогенная (аутологичная) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БК — бластный криз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; иссл. — исследовательская опция; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; клин. — клиническая опция; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; нет — не рекомендовано; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ПР — полная ремиссия; РА — рефрактерная анемия; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком blasts; РЦМД — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; станд. — стандартная опция; ХЧ-рц — химиочувствительный рецидив.

эффективности трансплантации. Например, продолжают исследования для определения роли аллоТКМ в лечении лимфом.

- **Не рекомендуется («нет»)** — трансплантация не показана (обычно на ранних стадиях заболевания с хорошим прогнозом на фоне стандартной химиотерапии и в ситуациях, когда поздняя стадия болезни или плохой соматический статус пациента делают шанс успешной ТКМ чрезвычайно малым). Так, при лимфомах в первой ремиссии проведение аллоТКМ не рекомендуется из-за высокого риска и недоказанности преимуществ.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

При острых лейкозах (ОЛ) трансплантационная активность продолжает увеличиваться во всем мире, в основном за счет пациентов старшей возрастной группы и более широкого применения аллоТГСК от альтернативных доноров. Рост числа аллоТГСК от гаплоидентичных доноров обусловлен принципиальным совершенствованием режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — основного ограничителя распространения гаплоТГСК. Настоящий клинический успех гаплоТГСК был достигнут благодаря развитию двух подходов к профилактике РТПХ: удаление Т-клеток *ex vivo* (обедненный Т-клетками трансплантат) и/или *in vivo* — с помощью антитимоцитарного глобулина (АТГ), а также с помощью нового метода — посттрансплантационного введения циклофосфида в высокой дозе (постТГСК-Ц). По сравнению с классической гаплоТГСК со всем комплексом осложнений современная гаплоТГСК имеет ряд клинических преимуществ, заключающихся в уменьшении частоты и тяжести РТПХ, улучшении показателей безрецидивной выживаемости (БРВ). Разработка, внедрение и совершенствование профилактики постТГСК-Ц стали важной вехой в развитии аллогенных трансплантаций. К неоспоримым преимуществам постТГСК-Ц можно отнести доступность, экономичность и воспроизводимость методики, что и обусловило ее внедрение в широкую клиническую практику.

Крупное сравнительное исследование различных режимов профилактики РТПХ при гаплоТГСК было проведено у взрослых пациентов с ОЛ. В анализ включили 730 гаплоТГСК из регистра EBMT, выполненных в период с 2007 по 2014 г. Для профилактики РТПХ в 188 случаях использовалось удаление Т-клеток *ex vivo* (обедненный Т-клетками трансплантат), в остальных случаях — обычные ГСК с применением *in vivo* АТГ (180 гаплоТГСК) или без АТГ (362 гаплоТГСК). Медиана наблюдения составила 20 мес. На момент проведения гаплоТГСК 60 % пациентов находились в первой полной ремиссии (1ПР). Стволовые клетки периферической крови (СКПК) в качестве источника ГСК применялись значительно чаще при использовании обедненного Т-клетками трансплантата (95 % случаев), чем в группах как с АТГ (55 %), так и без АТГ (42 %) ($p < 0,001$). Группы различались по использованному режиму кондиционирования (РК). Миелоаблативное кондиционирование (МАК) чаще применялось в группе трансплантата, обедненного Т-клетками (70 % случаев), по сравнению с 54 % в группе АТГ и 59 % в группе без АТГ ($p = 0,003$). Большинство больных в группе без АТГ

(79 %) для профилактики РТПХ получили постТГСК-Ц. Между тремя группами не было никаких различий по приживлению нейтрофилов (96, 96 и 95 % соответственно; $p = 0,76$) и частоте острой РТПХ (ОРТПХ) II–IV степени (23, 29 и 28 %; $p = 0,27$). Частота хронической РТПХ (хРТПХ) была ниже у реципиентов ГСК, обедненных Т-клетками (19 vs 32 и 35 %; $p < 0,001$). Частота рецидивов существенно не отличалась при использовании обедненного Т-клетками трансплантата, а также обычного трансплантата в группах АТГ и без АТГ (18, 23 и 26 % соответственно; $p = 0,11$). Летальность вне рецидива (ЛВР) была существенно выше в группе обедненного Т-клетками трансплантата против обычных ГСК (50 vs 36 и 20 %; $p < 0,001$).

Кроме того, удаление Т-клеток было связано с более низкой 2-летней выживаемостью, свободной от лейкоза (ВСЛ), по сравнению с группами АТГ и без АТГ (32 vs 41 и 53 %; $p < 0,001$). При оценке нового информативного показателя — выживаемости, свободной и от РТПХ, и от рецидива (ВСРРц), — было показано, что в группе обедненного Т-клетками трансплантата она оказалась существенно ниже (28 vs 31 и 45 %; $p < 0,001$). Показатель 2-летней ВСЛ был наиболее высоким в группе без АТГ как для ОМЛ ($p < 0,001$), так и ОЛЛ ($p = 0,03$). У пациентов с 1ПР 2-летняя ВСЛ в группах обедненного Т-клетками трансплантата и обычного с АТГ и без АТГ существенно не отличалась (40, 46 и 56 % соответственно; $p = 0,13$), тогда как у пациентов с 2ПР она была значительно выше в группе без АТГ (20, 33 и 50 % соответственно; $p < 0,001$). При многофакторном анализе выявлено, что частота рецидивов выше у пациентов с ОЛЛ ($p = 0,03$) и при цитомегаловирусном (ЦМВ) отрицательном статусе донора ($p = 0,03$). Независимыми факторами, связанными с более низкой ЛВР, были статус заболевания (1ПР vs 2ПР; $p = 0,003$), использование обычных ГСК (с АТГ $p = 0,07$, без АТГ $p < 0,001$), а также редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК; $p = 0,02$). Диагноз ОМЛ ($p = 0,03$), 1ПР ($p < 0,001$) и группа профилактики РТПХ без АТГ ($p < 0,001$) были связаны с лучшей ВСЛ. Использование костного мозга (КМ) в качестве источника ГСК ($p = 0,02$) и профилактика РТПХ без АТГ ($p = 0,02$) существенно улучшали ВСРРц.

Таким образом, на значительном клиническом материале показано, что проведение трансплантации гаплоидентичных необработанных ГСК без использования АТГ коррелирует с лучшими показателями ВСРРц, ВСЛ и худшей ЛВР по сравнению с удалением Т-клеток *ex vivo* или *in vivo* — с помощью АТГ. При использовании КМ в качестве источника трансплантата ВСРРц значительно лучше, чем при использовании СКПК.

В настоящее время проведение гаплоТГСК стало одним из приемлемых вариантов лечения больных ОЛ высокого риска при отсутствии HLA-идентичного родственного или неродственного донора. В связи с этим доработка уже существующих критериев отбора гаплоидентичных доноров имеет большое значение для широкой клинической практики. Изучается значимость степени несовместимости (HLA-mismatch) между пациентом и донором для исходов трансплантации необработанных гаплоидентичных ГСК. В исследование EBMT были включены взрослые больные ОМЛ ($n = 403$) и ОЛЛ ($n = 156$) с первой аллогенной гаплоТГСК, проведенной в период с 2007 по 2014 г. Были выбраны 559 пар донор-реципиент

с типированием по системе HLA-A-B-C-DRB1 низкого (66 %) или высокого (34 %) разрешения. Медиана наблюдения за больными составила 19 мес. Медиана возраста на момент проведения гаплогТГСК у пациентов была 44 года (диапазон 18–78 лет), а у доноров — 38 лет (диапазон 12–74 года). Более половины больных находились в ремиссии ОЛ (1ПР — 36 %, 2ПР — 27 %), 37 % больных имели неактивную фазу болезни. Трансплантации с РИК были выполнены в 55 % случаев. Источником ГСК служили СКПК (60 %) и КМ (40 %). Основу профилактики РТПХ составили удаление *in vivo* Т-клеток с помощью АТГ (35 %) и постТГСК-Ц (54 %) в сочетании с ингибиторами кальциневрина (циклоsporин А/такролимус) и микофенолата мофетилом (ММФ) у большинства пациентов.

При многофакторном анализе роли различных параметров, потенциально влияющих на исходы гаплогТГСК, таких как опыт трансплантационного центра, пол и возраст пациента и донора, вариант ОЛ, статус болезни, интенсивность РК, источник ГСК, тип профилактики РТПХ, было показано, что с увеличением количества несоответствий в гаплотипе не наблюдается повышение рисков для оРТПХ ($p = 0,3$), хРТПХ ($p = 0,5$), ЛВР ($p = 0,4$), частоты рецидивов ($p = 0,9$), ВСЛ ($p = 0,6$) и общей выживаемости (ОВ; $p = 0,3$). При изучении влияния идентичности конкретных локусов выявлено, что неидентичность по DRB1-локусу ассоциировалась с большей частотой развития оРТПХ II–IV степени в первые 100 дней после гаплогТГСК (34 vs 21 %; $p = 0,01$). В то же время неидентичность по В-локусу была связана с более высокой 2-летней ЛВР (30 vs 16 %; $p = 0,03$), в основном за счет тенденции к повышению частоты развития инфекционных осложнений (22 vs 13 %; $p = 0,08$). В целом HLA-неидентичность гаплотипов не влияла на конечные результаты при трансплантации необработанных гаплогидентичных ГСК. Однако несоответствия по локусам DRB1 и В оказались независимыми факторами риска развития оРТПХ II–IV степени ($p = 0,01$) и ЛВР ($p = 0,04$) соответственно. Необходимы дальнейшие исследования для определения правил подбора гаплогидентичного донора на основе оптимального HLA-соответствия, что потенциально может снизить число и тяжесть осложнений при трансплантации необработанных гаплогидентичных ГСК.

Для взрослых пациентов с ОЛЛ, не имеющих HLA-совместимого родственного или неродственного донора, альтернативой также может быть трансплантация гаплогидентичных необработанных ГСК, ее роль для ОЛЛ активно изучается. По данным регистра EBMT был осуществлен ретроспективный анализ результатов лечения 208 пациентов в возрасте 18–76 лет (медиана 32 года), с выполненной трансплантацией в 2007–2014 гг. (1ПР 44 %, > 1ПР 28 %, вне ремиссии 28 %). Медиана наблюдения составила 16 мес. (диапазон 1–67 мес.). Информация по цитогенетике была предоставлена для 125 больных ОЛЛ, 38 % из которых были Rh-позитивными. В $1/3$ случаев ОЛЛ имел место Т-клеточный иммунофенотип. Источником гемопоэтического материала для гаплогТГСК служили как СКПК (56 %), так и КМ (44 %). Чаще использовался миелоаблативный РК (72 %). Для профилактики РТПХ применялись схемы либо с включением постТГСК-Ц (52 %), либо *in vivo* разрушение Т-клеток за счет введения АТГ

(48 %). Частота восстановления нейтрофилов в течение 60 дней составила 93 %, оРТПХ II–IV степени развилась у 31 % больных, оРТПХ III–IV степени — у 11 %, хРТПХ — у 27 %. Показатель 2-летней ЛВР был значительно ниже в группе больных с 1ПР, чем у пациентов как с более 1ПР, так и вне ремиссии (26 vs 36 и 35 % соответственно). Частота рецидивов оказалась предсказуемо выше у пациентов без ремиссии по сравнению с 1ПР и более 1ПР (60 vs 26 и 32 % соответственно), что сказалось на показателях 2-летней ОВ (11 vs 49 и 32 %; $p < 0,001$) и ВСЛ (5 vs 45 и 32 %; $p < 0,001$). При многофакторном анализе было выявлено, что снижению ЛВР способствует два фактора: применение постТГСК-Ц ($p = 0,02$) и статус по Карновскому более 90 % перед гаплогТГСК ($p = 0,0003$). С лучшей ВСЛ ассоциировались применение постТГСК-Ц ($p = 0,047$) и проведение гаплогТГСК в ПР ($p = 0,03$). Увеличению ВСРРц способствовали такие факторы, как статус по Карновскому более 90 % ($p = 0,004$) и использование КМ в качестве источника ГСК ($p = 0,03$). Таким образом, были получены убедительные данные в пользу эффективности гаплогТГСК у взрослых больных ОЛЛ. К наиболее значимым факторам, определяющим исход гаплогТГСК, были отнесены статус ОЛ, соматический статус и тип профилактики РТПХ. Для дальнейшего улучшения отдаленных результатов необходимы исследования, направленные на снижение токсичности процедуры и уменьшение частоты рецидивов.

Сегодня также исследуется роль новых препаратов в лечении ОЛЛ. Показано, что применение блинатумомаба оправдано для получения ПР перед аллогТГСК. Так, в исследовании, включившем 189 пациентов, блинатумомаб применялся для преодоления рефрактерности и/или получения 2ПР и более. Уже после двух циклов лечения ремиссия была достигнута у 83 больных. У 41 % пациентов из ответивших на терапию блинатумомабом была проведена ТГСК в ремиссии и ВСРРц на 1 год составила 53 %. Показано, что терапия блинатумомабом непосредственно перед проведением ТГСК с РК любой интенсивности не увеличивает летальность, связанную с лечением. В группе пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОЛЛ блинатумомаб может быть эффективной терапией «спасения» и выполнять роль переходного этапа перед ТГСК (сохраняющей жизнь пациента). Кроме того, изучается роль блинатумомаба в лечении рецидивов после аллогТГСК.

Острый миелобластный лейкоз

Включение ТГСК в программу лечения ОМЛ является оптимальным в большинстве случаев. Основными проблемами остаются рецидивы и РТПХ тяжелой степени.

Рандомизированных сравнительных исследований по консолидации 1ПР ОМЛ с помощью аллогТГСК или одной химиотерапией не проводилось. Один из существующих подходов к проспективному изучению роли аллогТГСК заключается в формировании групп «донор»/«нет донора». Однако результаты таких исследований зачастую противоречивы, особенно в отношении цитогенетических групп риска. С помощью Национального реестра Дании, включающего 3205 больных ОЛ, была предпринята попытка анализа типа консолидации с помощью критерия «трансплантация есть — трансплантации нет». У паци-

ентов, получавших только традиционную химиотерапию или перенесших ТГСК в 1ПР, сравнивали риск развития рецидивов, БРВ, ЛВР и ОВ. Группы были скорректированы с учетом возраста, пола, лейкоцитоза в дебюте ОМЛ, статуса по Карновскому, количеству вторичных ОМЛ, сопутствующей патологии и длительности госпитализации. Результаты были представлены как в целом, так и стратифицированы по возрасту (< 60 и ≥ 60 лет) и цитогенетическим группам риска. Под наблюдением без рецидивов оставалось 830 больных, достигших 1ПР, из них 176 (21,2 %) — после ТГСК, проведенной с медианой 183 дня от постановки диагноза. Выполнение ТГСК значительно уменьшало частоту рецидивов (22,3 vs 50,5 %) без различий в медиане времени до рецидива (308 vs 280 дней). Показатели БРВ и ОВ были лучше в группе ТГСК во всех подгруппах. Показано, что антилейкозный эффект ТГСК улучшает исходы ОМЛ у большинства как молодых, так и пожилых пациентов из промежуточной и неблагоприятной цитогенетических групп риска.

Таким образом, наиболее эффективной постремиссионной стратегией терапии ОМЛ с целью предотвратить рецидивы можно считать аллоТГСК. Для пациентов, не имеющих НЛА-идентичного родственного донора, в качестве предпочтительной альтернативы, как правило, рассматривается аллоТГСК от неродственного донора. Аутологичная ТГСК (аутоТГСК) также относится к возможным альтернативным вариантам лечения и обладает рядом преимуществ по сравнению с аллогенной, такими как низкая ЛВР, отсутствие РТПХ и более высокое качество жизни. Выбор альтернативной консолидации (неродственная или аутоТГСК) в ряде случаев сложен и зависит от характеристик как ОМЛ, так и пациента (возраст, соматический статус, сопутствующая патология и др.).

Был проведен ретроспективный сравнительный анализ 2689 больных ОМЛ из регистра EBMT, которым с целью консолидации 1ПР выполнена неродственная аллоТГСК с совместимостью 10/10 ($n = 1260$) и 9/10 ($n = 356$) или аутоТГСК ($n = 1073$) в период с 2005 по 2013 г. Медиана наблюдения за группой аутоТГСК составила 35 мес., за группами неродственных ТГСК (10/10 и 9/10) — 27 мес. После аутоТГСК частота рецидивов на 2 года была предсказуемо выше, чем после неродственных ТГСК 10/10 и 9/10 (46 vs 25 и 28 % соответственно; $p < 10^{-5}$), а ЛВР на 2 года — значительно ниже (3 vs 16 и 21 % соответственно; $p < 10^{-5}$). При этом 2-летняя ВСЛ была существенно выше ($p = 0,002$) в группе неродственных ТГСК 10/10 (59 %) по сравнению как с аутоТГСК (51 %), так и аллоТГСК 9/10 (52 %). Однако 2-летняя ОВ была худшей ($p < 10^{-4}$) в группе неродственной ТГСК 9/10 (55 vs 68 % аутоТГСК и 63 % аллоТГСК 10/10). Таким образом, преимуществом НЛА-идентичных неродственных ТГСК 10/10 перед аутоТГСК можно считать более низкую частоту рецидивов и лучшую ВСЛ независимо от группы цитогенетического риска, к которой принадлежал больной. У пациентов подгруппы благоприятного прогноза проведение аутоТГСК обеспечивало удовлетворительные отдаленные результаты, 2-летние ВСЛ и ОВ составили 61 и 80 % соответственно. В подгруппе промежуточного риска результаты аутоТГСК в отношении ОВ (66 %) были аналогичны НЛА-идентичной неродственной ТГСК 10/10 (66 %) и существенно лучше по сравнению с неродственной ТГСК 9/10 (55 %; $p = 0,012$) (рис. 1). При наличии

мутации FLT3-ITD проведение любой неродственной ТГСК (10/10 и 9/10) в отличие от аутоТГСК улучшало ВСЛ ($p = 0,008$), но при этом никакой разницы в ОВ не наблюдалось ($p = 0,87$). В то же время неродственная ТГСК 10/10 повышала как ВСЛ, так и ОВ по сравнению с аутоТГСК. Интересно, что при сравнении результатов неродственной аллоТГСК с РИК и аутоТГСК не было выявлено разницы в ВСЛ (51, 58 и 48 % для аутоТГСК, 10/10 и 9/10 аллоТГСК соответственно; $p = 0,07$).

При многофакторном анализе было подтверждено, что при неродственной аллоТГСК по сравнению с аутоТГСК частота рецидивов существенно ниже как при совместимости 10/10 ($p < 10^{-5}$), так и 9/10 ($p < 10^{-5}$), а ЛВР значительно выше ($p < 10^{-5}$ при 10/10 и $p < 10^{-5}$ при 9/10). Проведение аллоТГСК в отличие от аутоТГСК было связано с лучшей ВСЛ ($p < 10^{-5}$ при 10/10; $p = 0,002$ при 9/10). Выполнение НЛА-идентичной 10/10 неродственной ТГСК улучшало ОВ в отличие с аутоТГСК ($p = 0,031$), но между неродственными ТГСК 9/10 и аутоТГСК никакой разницы в ОВ не наблюдалось ($p = 0,87$). При ОМЛ группы промежуточного риска в отсутствие НЛА-идентичного сиблинга или неродственного донора в качестве альтернативы аллоТГСК может рассматриваться аутоТГСК, результаты которой сравнимы с аллоТГСК 10/10 и значительно превосходят результаты аллоТГСК 9/10.

Проведение аллоТГСК либо от идентичных сиблингов, либо от альтернативных доноров с целью профилактики рецидивов **ОМЛ высокого риска** в настоящее время остается наиболее эффективной консолидацией

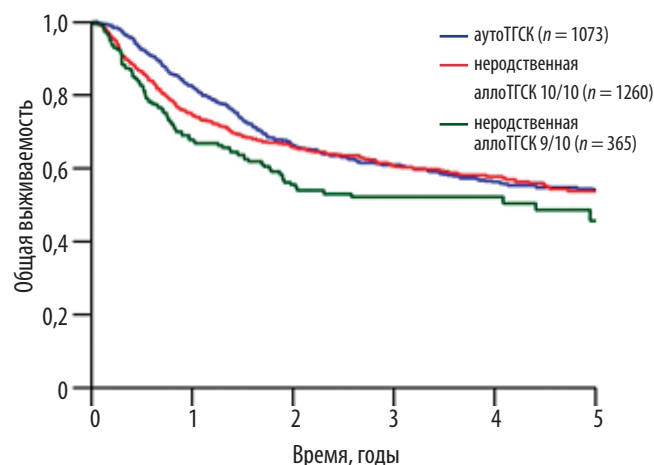


Рис. 1. Общая выживаемость больных острым миелобластным лейкозом промежуточного риска при выполнении аутоТГСК, а также неродственной аллоТГСК с совместимостью 10/10 и 9/10 [цит. по: Saraceni F, Labopin M, Gorin N-C, et al. Comparison of Matched/Mismatched Unrelated Donor Stem Cell Transplantation to Autologous Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(Suppl 1s), oral report 012]

Fig. 1. The overall survival rates of intermediate risk group patients with acute myeloblastic leukemia during auto-HSCT and unrelated donor allo-HSCT with 10/10 and 9/10 matching [cited according to: Saraceni F, Labopin M, Gorin N-C, et al. Comparison of Matched/Mismatched Unrelated Donor Stem Cell Transplantation to Autologous Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(Suppl 1s), oral report 012]

1ПР. Одно из исследований было посвящено сравнению результатов аллоТГСК у этой когорты пациентов в случае родственной HLA-идентичной ТГСК, неродственной ТГСК при совместимости доноров 10/10 или 9/10, гаплогенной ТГСК или трансплантации пуповинной крови с низкой либо высокой клеточностью (количество ядродержащих клеток в трансплантате до $3 \times 10^7/\text{кг}$ vs более $3 \times 10^7/\text{кг}$). Целью исследования было установить по возможности иерархию альтернативных доноров.

Рабочей группой ЕВМТ по ОЛ в анализ было включено 3377 взрослых пациентов с ОМЛ высокого риска в 1ПР, которым трансплантация выполнена в период с 2000 по 2013 г. Для получения аллогенных ГСК использовались HLA-идентичные сиблинги ($n = 2061$), неродственные доноры с совместимостью 10/10 ($n = 827$) или 9/10 ($n = 248$), пуповинная кровь с низкой ($n = 61$) или высокой клеточностью ($n = 89$), а также гаплогенные доноры ($n = 69$). ОМЛ высокого риска определялся по количеству лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте заболевания, неблагоприятным цитогенетическим аномалиям, отсутствию ПР после одного цикла индукционной химиотерапии. РК использовались различной интенсивности, МАК чаще при гаплогенной ТГСК (59 %) и идентичной родственной ТГСК (62 %) по сравнению с неродственной ТГСК (51 %) или трансплантации пуповинной крови с низкой (52 %) либо высокой (38 %) клеточностью. Показатель 4-летней ОВ после идентичной родственной аллоТГСК составил 53 %, что не отличалось от неродственной 10/10 (52 %) и гаплогенной (55 %). Значительно ниже ОВ оказалась после неродственной ТГСК 9/10 (45 %) и трансплантации пуповинной крови как с низкой, так и с высокой клеточностью (41 и 42 % соответственно; $p = 0,010$). На 4 года БРВ была статистически значимо лучше ($p = 0,023$) при идентичной родственной ТГСК (48 %), неродственной 10/10 (47 %) и гаплогенной ТГСК (51 %), чем после неродственной ТГСК 9/10 (43 %) и использования пуповинной крови с низкой (31 %) или высокой клеточностью (37 %). При этом 4-летняя ЛВР зависела от типа донора и была выше после гаплогенной ТГСК (26 %), трансплантации пуповинной крови с низкой (29 %) и высокой клеточностью (25 %) по сравнению с идентичной родственной ТГСК (16 %).

В совокупности полученные результаты подтверждают, что проведение аллоТГСК от идентичного родственного или неродственного донора (10/10) до сих пор остается предпочтительной консолидацией 1ПР ОМЛ высокого риска. Если HLA-идентичного донора нет, то в список альтернативных доноров входят и неродственные 9/10, и пуповинная кровь, и гаплогенные. Результаты гаплогенной ТГСК все больше приближаются к идентичным трансплантациям, что объясняет их более широкое использование. Для окончательного определения нового места гаплогенных доноров в иерархии альтернативных доноров необходимо более длительное наблюдение.

В последние годы трансплантация необработанных гаплогенных ГСК стала применяться гораздо чаще. Ранее основным препятствием для широкого распространения гаплогенной ТГСК без обеднения трансплантата Т-клетками служила тяжелая РТПХ. Однако внедрение в клиническую практику схем профилактики РТПХ с включением постТГСК-Ц заставило серьезно пересмотреть роль гаплогенной ТГСК в лечении онкогематологических

больных. Единого мнения о профилактике РТПХ не существует. Так, одно из исследований ЕВМТ было посвящено сравнению двух наиболее часто используемых схем профилактики РТПХ (постТГСК-Ц и схем на основе АТГ) при проведении гаплогенной ТГСК у взрослых пациентов с **ОМЛ в 1ПР или 2ПР**. Анализировалось значение типа профилактики РТПХ для исходов гаплогенной ТГСК. Кроме частоты рецидивов, ОВ, ВСЛ, ЛВР, частоты тяжелой оРТПХ (II–IV степени) и хРТПХ изучался такой уточненный показатель, как ВСРРц.

Медиана наблюдения составила 22 мес. Всего в исследование было включено 308 пациентов, которым была выполнена гаплогенная ТГСК в 78 центрах трансплантации ЕВМТ за период с 2007 по 2014 г. Профилактика РТПХ с постТГСК-Ц проводилась в 193 случаях, на основе АТГ — в 115. Чаще гаплогенная ТГСК выполнялась в качестве консолидации 1ПР как в группе постТГСК-Ц, так и в группе АТГ (61 и 63 % соответственно; $p = 0,71$). Не было различий в интенсивности РК; МАК использовался у половины больных обеих групп ($p = 0,59$). Кроме того, группы были сопоставимы по другим характеристикам, за исключением источника ГСК (КМ чаще применялся в группе постТГСК-Ц, 60,1 vs 39,9 %; $p = 0,016$) и срока наблюдения за группой (был короче в группе постТГСК-Ц, 18 vs 36 мес.; $p < 0,001$). В целом при анализе исходов гаплогенной ТГСК было показано, что у пациентов, получавших постТГСК-Ц или АТГ, существенно не различались ВСРРц (50,9 vs 38,9 %; $p = 0,07$), ВСЛ (56 vs 47,2 %; $p = 0,26$) и ОВ (58 vs 54,2 %; $p = 0,37$). В зависимости от статуса ОМЛ на момент проведения гаплогенной ТГСК (1ПР или 2ПР) 2-летняя ВСЛ составила 54,6 и 47,8 % соответственно ($p = 0,93$). У пациентов, получавших постТГСК-Ц или АТГ, частота тяжелой оРТПХ III–IV степени составила 4,7 vs 12,5 % ($p = 0,01$), хРТПХ — 33,7 vs 28,3 % ($p = 0,33$), частота рецидивов за 2 года — 21,6 vs 22,3 % ($p = 0,97$), и ЛВР — 22,4 vs 30,5 % ($p = 0,19$) соответственно. Результаты же многофакторного анализа показали, что в группе АТГ были значительно хуже ВСРРц ($p = 0,030$), ВСЛ ($p = 0,034$) и существенно лучше ЛВР ($p = 0,02$) по сравнению с группой постТГСК-Ц. При проведении профилактики на основе АТГ наблюдалась большая частота тяжелой оРТПХ III–IV степени ($p = 0,04$) без связи с рецидивами, хРТПХ и продолжительностью ОВ. Кроме того, опыт конкретного трансплантационного центра по проведению гаплогенной ТГСК оказался еще одним дополнительным независимым фактором, влияющим на ВСРРц ($p < 0,04$), ВСЛ ($p < 0,001$), ЛВР ($p < 0,001$) и хРТПХ ($p = 0,001$). Всего умерло 122 пациента, в т. ч. 62 % по причинам, связанным с пересадкой, и 38 % из-за рецидивов заболевания. Причины смерти не различались при разных типах профилактики РТПХ.

Таким образом, было показано, что использование постТГСК-Ц для профилактики РТПХ при проведении трансплантации необработанных гаплогенных ГСК в 1ПР ОМЛ позволило улучшить ВСЛ и ВСРРц, уменьшить РТПХ и снизить ЛВР по сравнению с профилактикой на основе АТГ. Значимые различия констатированы для обоих источников ГСК (КМ и СКПК) при проведении РК различной интенсивности (РИК и МАК).

При **рефрактерном течении ОМЛ** показания к проведению идентичных аллоТГСК также расширяются, начаты исследования ТГСК от альтернативных доноров,

проведение которых ранее не рекомендовалось. Были доложены результаты первого крупного исследования по оценке роли аллоТГСК в лечении первично-рефрактерных ОМЛ (рфОМЛ), включившего 8907 пациентов. Было использовано несколько различных диагностических параметров первичной рефрактерности ОМЛ из-за отсутствия общепринятых критериев. Изучены ОВ и факторы прогноза у пациентов, рефрактерность к химиотерапии которых определялась по результатам исследования КМ на 14-й день после курса индукции в соответствии с тремя различными признаками. В 2548 случаях констатирована невозможность достижения ПР после 1 цикла индукционной терапии (рф1А). У 808 пациентов отмечено сокращение числа бластных клеток менее 50 % при более 15 % остаточных бластных элементов после 1 цикла индукции (рф1В). У 485 пациентов ПР не достигнута после 2 курсов индукции ремиссии (рф2).

Всего аллоТГСК была выполнена 431 больному рфОМЛ. При рефрактерности по любому из критериев 5-летней ОВ была значительно ниже, чем при достижении ПР после 1 цикла индукционной химиотерапии. Так, 5-летняя ОВ у пациентов из когорт рф1А, рф1В и рф2 была 17, 9 и 8 % соответственно по сравнению с 40 % у больных, достигших ПР после 1 курса индукции ($p < 0,0001$). Проведение аллоТГСК улучшало выживаемость больных в группах рф1В ($p = 0,00001$) и рф2 ($p = 0,0001$). Было показано, что аллоТГСК является единственным методом лечения, способным обеспечить долгосрочную выживаемость пациентов с рфОМЛ по критериям рф1В и рф2. Таким образом, можно и нужно максимально рано выявлять пациентов, у которых выполнение аллоТГСК при первой же возможности потенциально улучшает результаты лечения. Показания к трансплантации могут быть статистически значимо определены уже после первого индукционного курса.

При миелопролиферативных заболеваниях высокого риска и при поздних стадиях заболевания результаты аллоТГСК весьма скромны из-за высокой частоты рецидивов. Еще на практике HLA-идентичных аллоТГСК было показано, что проведение циторедуктивной химиотерапии и последующей аллоТГСК с РИК может обеспечить достаточный контроль над заболеванием и в целом благоприятный исход у пациентов с ОМЛ высокого риска, рефрактерным ОМЛ и МДС. Благодаря приемлемому профилю безопасности и токсичности в рамках проведения такой последовательной терапии у пациентов с **рецидивами/рефрактерным течением ОМЛ и МДС** была апробирована и оценена гапλοТГСК с использованием необработанных ГСК и профилактики РТПХ на основе постТГСК-Ц.

В ретроспективный анализ вошло 35 больных (17 мужчин, медиана возраста 62 года; 25 ОМЛ; 7 вторичных ОМЛ, 3 МДС), которым трансплантация выполнена в период с 2009 по 2015 г. На момент проведения трансплантации все пациенты находились в активной фазе болезни (6 — первично-рефрактерное течение, 7 — рецидивы, 16 — рефрактерные рецидивы; 6 — без предшествовавшего лечения). Все пациенты получили последовательную терапию, состоящую из комбинации циторедуктивной химиотерапии (19 — FLAMSA, 14 — клофарабин, 2 — другое) и гаплоТГСК с РИК. Основу РИК в 23 случаях составляли химиопрепараты (флударабин, циклофосфамид, мелфалан), а в 12 — тотальное

облучение тела в дозе 4 Гр. Для посттрансплантационной иммуносупрессии использовались постТГСК-Ц в Д+3 и Д+4, такролимус и ММФ с Д+5. Нестимулированный КМ служил источником трансплантата у 17 человек. Из 30 оцененных больных приживление нейтрофилов наблюдалось во всех случаях (медиана составила 16 дней), тромбоцитов — в 28 случаях (медиана 33 дня). У 12 (34 %) больных развилась оРТПХ II–IV степени, в т. ч. тяжелая — у 2 (6 %). У 7 (20 %) пациентов наблюдалась хРТПХ, в т. ч. тяжелая — у 2 (6 %). Что касается токсичности лечения, то случаев веноокклюзионной болезни печени не было, почечная недостаточность, требующая гемодиализа, развилась в 4 случаях. Реактивация ЦМВ-инфекции была частым осложнением и наблюдалась у 14 (54 %) из 26 пациентов, у 1 больного развился ЦМВ-колит. Инвазивная грибковая инфекция была диагностирована у 8 больных. Показатель 1-летней ЛВР составил 21 %.

Непосредственный противоопухолевый эффект был удовлетворительным. ПР с полным донорским химеризмом была достигнута у 27 пациентов на Д+30. Рецидивы развились у 11 пациентов; частота рецидивов в 1-й и 2-й годы составила по 33 %. При медиане наблюдения 28 мес. (диапазон 4,6–64 мес.) 1- и 2-летняя ОВ составила 51 и 44 % соответственно. Показатели 1- и 2-летней ВСР не отличались и составили по 47 %. Несмотря на малочисленность группы, полученные результаты достаточно показательны. У пациентов с ОМЛ и МДС крайне неблагоприятного прогноза, включая рефрактерные случаи, последовательное проведение циторедукции и гаплоТГСК может значительно улучшить исход лечения при приемлемой частоте развития РТПХ и ЛВР. Можно предположить, что данная тактика окажется эффективной и для других случаев ОМЛ/МДС при наличии показаний к проведению аллоТГСК в отсутствие HLA-идентичного донора. Сегодня при **всех вариантах МДС** стандартом лечения является выполнение аллоТГСК, в т. ч. от альтернативного донора. Проведение аутоТГСК не рекомендуется, за исключением вторичного ОМЛ с целью консолидации 1ПР или 2ПР.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК ПРИ ЛИМФОМАХ

Показания к выполнению как аутоТГСК, так и аллоТГСК определяются чувствительностью опухоли к химиотерапии, наличием донора разной степени родства и HLA-совместимости (см. табл. 1). АутоТГСК остается стандартом у пациентов с чувствительными к химиотерапии рецидивами неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Кроме того, роль аутоТГСК изучается в рамках клинических исследований при рефрактерном течении лимфом. Выделена принципиально новая группа больных с **чувствительными к химиотерапии рецидивами после аутоТГСК при диффузной В-крупноклеточной, фолликулярной, мантийноклеточной лимфомах и ЛХ**, для лечения которых стандартным методом стала аллоТГСК от идентичного родственного или неродственного донора. Таким образом, стандартные показания к проведению аллоТГСК при лимфомах расширяются. Однако у большинства кандидатов на аллоТГСК нет доступных идентичных доноров. Общей с ОЛ тенденцией у взрослых больных лимфомами является увеличение количества трансплантаций от альтернативных доноров, особенно

не полностью совместимых родственных — гаплогТГСК, которая рассматривается как «клиническая опция», т. е. рекомендации такого уровня подкреплены результатами небольших нерандомизированных исследований, в ходе которых была показана эффективность и приемлемая токсичность этой процедуры. Анализ и интерпретация получаемых в подобных исследованиях данных осложняются обилием применяемых сегодня методов трансплантации в сочетании с разнообразием характеристик пациентов, что еще раз подтверждает необходимость увеличения доказательной базы и продолжения изучения эффективности аллогТГСК от альтернативного донора. Более того, использование строгой системы отбора пациентов приводит к формированию однородной и не всегда воспроизводимой выборки, что ограничивает распространение полученных результатов на пациентов с отличающимися характеристиками (как у детей, так и у взрослых) и рассматривается большинством специалистов как недостаток экспериментальных исследований. Вместе с тем эксперты ЕВМТ рекомендуют эту опцию для отдельных пациентов с лимфомами после взвешенного обсуждения соотношения польза/риск.

Лимфома Ходжкина

При ЛХ в ИПР проведение ТГСК не рекомендовано. Стандартом является аутоТГСК при лечении пациентов с чувствительными к химиотерапии рецидивами ЛХ. Кроме того, аутоТГСК широко используется и при рефрактерном течении ЛХ. Однако в большинстве проспективных исследований аутоТГСК при ЛХ, благодаря которым она стала стандартом лечения, в качестве РК использовался ВЕАМ. Из-за недоступности препарата кармустин, одного из базовых в ВЕАМ, продолжают попытки замены РК и оценки адекватности этой замены. Результаты сравнительного исследования РК ВЕАМ и высоких доз мелфалана 200 мг/м² (ВДМ) свидетельствуют в пользу возможности замены ВЕАМ на ВДМ без значимого увеличения токсичности между двумя режимами при сохранении эффективности.

В исследование было включено 34 больных ЛХ с чувствительным к химиотерапии статусом заболевания (ПР/частичная ремиссия), распределенных в соотношении 1:1 в группы ВЕАМ в стандартных дозах и ВДМ (200 мг/м²). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и статусу заболевания на момент выполнения аутоТГСК. В группах ВДМ и ВЕАМ медиана перелитых СКПК составила $5,7 \times 10^6$ /кг и $9,2 \times 10^6$ /кг клеток CD34+ ($p = 0,008$). Медиана восстановления уровня нейтрофилов до $0,5 \times 10^9$ /л и более составила 12 и 16 дней ($p = 0,001$), тромбоцитов до 20×10^9 /л и более — 14 и 10 дней соответственно ($p = 0,05$). Показатель летальности, связанной с трансплантацией (ЛСТ), в анализируемых группах был 6 (1/17) и 0 %, медиана продолжительности госпитализации — 17 и 22 дня соответственно. Частота непосредственного ответа не представлена. Отдаленные результаты были оценены у всех 34 больных. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ на 4 года в анализируемых группах оказались равными 63 и 67 % и значимо не различались. Учитывая сопоставимую эффективность и токсичность, приемлемый уровень ЛСТ, более быстрое приживление нейтрофилов и меньшую продолжительность госпитализации, авторы рассматривают ВДМ в качестве разумной альтернативы режиму ВЕАМ

у пациентов с чувствительным к химиотерапии статусом ЛХ. Ретроспективный характер исследования и малое число наблюдений — факторы, традиционно ограничивающие информативность полученных результатов. Кроме того, активно изучается эффективность тиотепа в составе РК. Так, в ходе конгресса ЕВМТ-2016 и немногим ранее на ASH-2015 были представлены результаты применения РК при аутоТГСК по схеме ТЕСАМ (тиотепа 40 мг/м² с Д-5 по Д-2, этопозид 200 мг/м² с Д-6 по Д-3, циклофосфамид 60 мг/кг в Д-3, цитарабин 200 мг/м² с Д-4 по Д-1, мелфалан 60 мг/м² в Д-2 и Д-1) у 74 больных ЛХ. Авторы заявляют о не меньшей эффективности (3-летняя ОВ 82 % в группе ТЕСАМ) и сопоставимом профиле токсичности двух режимов.

В настоящее время гораздо больший интерес для исследователей при ЛХ представляет изучение роли аллогТГСК. Ранее этот метод не относился к стандартным и использовался только в рамках исследовательских протоколов. Сегодня аллогТГСК с РИК рассматривается как стандарт лечения молодых больных ЛХ с чувствительным к химиотерапии рецидивом после аутоТГСК. АллогТГСК после МАК при ЛХ сейчас практически не применяется из-за высокой ЛСТ (до 61 % на 3 года) и отсутствия преимущества по частоте развития рецидивов (до 65 % на 3 года). Проведение аллогТГСК после РИК позволяет значимо сократить ЛСТ (до 8 % на 100 дней и до 19 % на 3 года). Наиболее важной составляющей эффективности этого варианта лечения больных ЛХ с неблагоприятным прогнозом является максимальная циторедукция опухоли перед аллогТГСК. Циторедукция проводится на этапе выполнения химиотерапии второй линии перед аллогТГСК и может быть дополнена включением в состав РИК химиопрепаратов с высокой активностью при ЛХ.

Так, одно из исследований было посвящено изучению роли аллогТГСК у больных с неблагоприятным прогнозом. Представлены результаты аллогТГСК, выполненных в период с 2007 по 2015 г., у 40 больных в возрасте 20–63 года (медиана 31 год) с большим объемом предшествовавшей химиотерапии и/или неудачей аутоТГСК. На момент выполнения аллогТГСК у большинства больных сохранялась чувствительность к химиотерапии (ПР — 57 %, частичные ремиссии — 35 %), рефрактерность наблюдалась у 7 % пациентов. У большинства больных перед аллогТГСК была проведена циторедукция брентуксимабом ведотином (65 %), у остальных — стандартная химиотерапия. РК включал гемцитабин (800 мг/м² в/в в 1-й день), флударабин (33 мг/м² в/в в 1–4-й день) и мелфалан (70 мг/м² в/в в 1–2-й день), в случае неродственной трансплантации добавлялся антигитомоцитарный иммуноглобулин (4 мг/кг в/в). Кумулятивная частота ЛСТ на 100 дней и 3 года составила 15 и 17 % соответственно. Авторы описывают возникновение легочной токсичности IV–V степени у 13 % больных, кожной токсичности — у 28 %, тошноты — у 92 %. При оценке непосредственного ответа в группах с брентуксимабом ведотином и без него частота ПР/неуверенной ПР составила 81 и 86 % ($p = 0,05$). При медиане наблюдения 41 мес. (диапазон 5–87 мес.) 3-летние ОВ и ВБП были 75 и 54 % соответственно. Кумулятивная частота прогрессирования составила 28 %.

При отсутствии идентичного донора ставится вопрос о целесообразности проведения аллогТГСК от альтернативного донора. Оправданность выполнения гаплогТГСК у пациентов с рефрактерным течением и рецидивами ЛХ

Таблица 2. Сравнительные результаты аллоТГСК при лимфоме Ходжкина в зависимости от типа донора

Показатель	Совместимая аллоТГСК от сиблинга, %	Совместимая неродственная аллоТГСК, %	ГаплоТГСК, %
ОВ	70	61	66
ВБП	36	44	46
ЛВР	13	23	16
Частота рецидивов	51	33	38
oРТПХ	33	49	Нет данных
xРТПХ	32	47	Нет данных

была изучена в крупном ретроспективном исследовании по сравнению гаплоТГСК и аллоТГСК от идентичного родственного или неродственного донора. Из 709 ТГСК, выполненных с 2010 по 2013 г., донором в 338 случаях были идентичные сиблинги, в 273 — идентичные неродственные доноры и в 98 — гаплоидентичные доноры. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам. При медиане наблюдения 20,6 мес. (диапазон 1–67 мес.) 2-летние ОВ и ВБП в группе сиблингов были 70 и 36 %, в группе совместимых неродственных аллоТГСК — 61 и 44 %, при гаплоТГСК — 66 и 46 % соответственно. Показатели 2-летней ЛВР, частота рецидивов были 13 и 51 % в группе идентичных сиблингов, 23 и 33 % в группе идентичных неродственных доноров, 16 и 38 % в группе гаплоидентичных доноров соответственно (табл. 2).

В ходе многофакторного анализа было показано, что использование в качестве донора ГСК идентичного сиблинга коррелировало с большей частотой рецидивов, чем при ТГСК от гаплоидентичного ($p = 0,038$) или неродственного донора ($p < 0,001$). В свою очередь, использование ГСК от совместимого неродственного донора по сравнению с идентичными сиблингами и гаплоидентичными ГСК было связано с худшей ОВ ($p = 0,002$) и ЛВР ($p = 0,005$), а по сравнению с идентичными сиблингами — с большей частотой развития как oРТПХ (49 vs 33 %; $p < 0,001$), так и xРТПХ (47 vs 32 %; $p = 0,004$). Интересно, что частота oРТПХ и xРТПХ значимо не различалась при идентичной и гаплоидентичной родственной ТГСК. Показатели ВБП не зависели от типа донора и значимо не различались в анализируемых группах. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что возраст больного менее 40 лет, хороший соматический статус, чувствительный к химиотерапии статус ЛХ и ЦМВ-отрицательный статус донора связаны с лучшими показателями ОВ и ВБП. Необходимо отметить, что это наиболее крупное исследование, объединяющее результаты аллоТГСК у больных ЛХ. К недостаткам исследо-

вания можно отнести его ретроспективный характер, а также небольшую продолжительность наблюдения, что не позволяет сделать окончательные выводы. ГаплоТГСК взрослым больным ЛХ рекомендуется проводить в рамках исследовательских протоколов.

С полученными результатами гаплоТГСК хорошо согласуются данные, представленные рабочей группой EBMT по изучению лимфом. С апреля 2009 г. в исследование вошло 62 больных ЛХ с неблагоприятным прогнозом, выполненными гаплоидентичными трансплантациями необработанного КМ и профилактикой РТПХ с помощью постТГСК-Ц. Основу РК составляли тотальное облучение тела или тиотепа. Профилактика РТПХ включала циклофосфамид 50 мг/кг в Д+3 и Д+4, ингибиторы кальциневрина и ММФ с Д+5. Источником ГСК служили КМ (63 %) и СКПК (37 %). Можно отметить низкую частоту развития РТПХ: oРТПХ III–IV степени на 100 дней составила 4 %, xРТПХ (любой степени) — 16 %. При медиане наблюдения 32 мес. показатели ОВ, ВБП и частота развития рецидивов составили 62, 58 и 21 % соответственно. В ходе многофакторного анализа было показано, что главный прогностический фактор исхода гаплоТГСК — статус на момент пересадки. Кроме того, было выявлено значимое положительное влияние на ОВ и ВБП использования СКПК в качестве источника ГСК. При этом 1-летняя ЛВР составила 21 %. Авторы формулируют вывод об эффективности использования гаплоТГСК у больных ЛХ.

Данных по использованию при ЛХ еще одного альтернативного источника ГСК — клеток пуповинной крови — в этом году на EBMT не представлено. Обнадеживающие результаты пилотного исследования 2006 г., показавшего сопоставимые исходы с HLA-идентичной родственной аллоТГСК, не были подтверждены данными исследования 2015 г., когда проведение ТГСК пуповинной крови было связано с увеличением частоты развития посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома (до 26 %), что и послужило основной причиной летального исхода. Для определения места пуповинной крови в иерархии альтернативных доноров при ЛХ необходимо расширение доказательной базы и более продолжительное наблюдение.

Продолжают появляться положительные результаты использования брентуксимаба ведотина в качестве индуктора противоопухолевого ответа при неэффективности аутоТГСК. Аналогично блинатумомабу при ОЛЛ, брентуксимаб ведотин используется как «мост» к аллоТГСК. Кроме того, он может применяться при невозможности выполнения аллоТГСК или при ее неэффективности.