

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления

К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская, О.П. Трофимова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Classification of Conditioning Regimens for Bone Marrow Transplantation: Historical Background and Current Perspectives

KN Melkova, GD Petrova, NV Gorbunova, TZ Chernyavskaya, OP Trofimova

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

РЕФЕРАТ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток считается сегодня стандартом лечения при многих онкогематологических заболеваниях. Ключевым этапом выполнения любого типа трансплантации является выбор режима кондиционирования. В статье систематизированы режимы кондиционирования с точки зрения миелоаблативности, конкретизированы понятия «аутологичная трансплантация» и «высокодозная химиотерапия с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками», «аллогенная трансплантация» и «иммунотерапия». Современная унифицированная классификация режимов кондиционирования различной интенсивности может служить важной прогностической составляющей при оценке как рисков, так и эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: режимы кондиционирования, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тотальное терапевтическое облучение, острый лейкоз, лимфома Ходжкина, множественная миелома.

Получено: 29 марта 2017 г.

Принято в печать: 8 июля 2017 г.

Для переписки: Капитолина Николаевна Мелкова, канд. мед. наук, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: frolov63@bk.ru

Для цитирования: Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Горбунова Н.В. и др. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):494–500.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500

ABSTRACT

Hematopoietic stem cells transplantation is a current standard treatment for many oncohematological diseases. The milestone of any type of transplantation is the choice of conditioning regimen. This article presents the principles of classification of conditioning regimens in terms of myeloablativity and discusses the concepts of “autologous transplantation”, “high-dose chemotherapy supported by hematopoietic stem cells”, “allogeneic transplantation” and “immunotherapy”. Up-to-date uniform classification of conditioning regimens may serve an important prognostic component in assessing both the risks and efficacy of hematopoietic stem cells transplantation.

Keywords: conditioning regimens, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, autologous hematopoietic stem cell transplantation, total therapeutic exposure, acute leukemia, Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma.

Received: March 29, 2017

Accepted: July 8, 2017

For correspondence: Kapitolina Nikolaevna Melkova, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: frolov63@bk.ru

For citation: Melkova KN, Petrova GD, Gorbunova NV, et al. Classification of Conditioning Regimens for Bone Marrow Transplantation: Historical Background and Current Perspectives. Clinical oncohematology. 2017;10(4):494–500 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500



ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко применяется сегодня при врожденных и приобретенных онкогематологических заболеваниях. По данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в Европе более половины аутологичных ТГСК (аутоТГСК) проводится при опухолях лимфоидной ткани, большинство аллогенных ТГСК (аллоТГСК) выполняется при острых лейкозах (ОЛ) и миелодиспластическом синдроме (МДС). В структуре злокачественных новообразований, при которых выполняется ТГСК, солидные опухоли и неопухолевые заболевания составляют менее 10 % (4 и 6 % соответственно) [1]. Показания к аутоТГСК и аллоТГСК в нашем центре сходны с европейскими. АутоТГСК преобладают при плазмноклеточных опухолях (45 vs 49 %, по данным ЕВМТ), аллоТГСК — при ОЛ и МДС (77 vs 66 %, по данным ЕВМТ) [2–5].

Любая ТГСК имеет ряд специфических особенностей, совокупность которых и определяет в конечном счете ее исход. Среди них выделяют тип трансплантации и источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [6–9], нозологию и фазу болезни на момент ТГСК, характеристики больного и донора, возможности и опыт конкретного трансплантационного центра [10, 11], а также режим кондиционирования (РК) [12].

Кондиционирование — подготовка больного с помощью цитостатической (химио- и лучевой) терапии к переливанию аутологичных или аллогенных ГСК. Такая подготовка преследует две основных цели: эрадикация опухоли, создание нового плацдарма кроветворения и, при аллоТГСК, индукция иммуносупрессии, достаточной для приживления донорских ГСК [13]. В идеале РК должен обеспечивать уничтожение болезни без развития осложнений, а в случае аллоТГСК еще и создавать оптимальные условия для приживления и функционирования трансплантата. Относительная значимость двух функций РК (уничтожение опухолевых клеток и обеспечение иммуносупрессии) клиницистами оценивается по-разному. Субъективное мнение различных исследователей очень важно из-за серьезности последствий при выборе РК. Так, если приоритетной задачей является уничтожение опухолевых клеток для предотвращения рецидива, то интенсификация РК (например, повышение дозы цитостатического препарата) может улучшить результаты ТГСК. С другой стороны, если элиминация опухолевых клеток относительно неважна по сравнению с ожидаемым эффектом «трансплантат против опухоли» (ТПО) и основная роль РК заключается в индукции иммуносупрессии для обеспечения функционирования трансплантата, можно ограничить интенсификацию РК не выше уровня, необходимого для приживления ГСК.

Выбор РК является ключевым этапом выполнения любой ТГСК, поэтому вопросу цитостатической подготовки обычно уделяется серьезное внимание.

ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ: СОВРЕМЕННАЯ УНИФИЦИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время на практике в различных трансплантационных центрах применяется большое разнообразие РК различной степени интенсивности и токсичности. Общеизвестной классификации РК не существует. Терминологическое многообразие зачастую затрудняет как оценку эффективности РК и интерпретацию результатов ТГСК в целом, так и выбор оптимального РК молодыми трансплантационными командами с ограниченным опытом работы по конкретным нозологиям и клиническим ситуациям. До сих пор не разработан идеальный РК, обладающий максимально высоким противоопухолевым и иммуносупрессивным эффектом в сочетании с минимальной органотоксичностью у реципиента. Выбор комбинации различных цитостатических препаратов и лучевой терапии перед ТГСК стандартно зависит от возраста и соматического статуса пациента, источника трансплантируемых клеток, степени совместимости между донором и реципиентом, типа и стадии болезни, а также собственного опыта работы трансплантационного центра.

Классифицировать РК можно как по степени их интенсивности, так и по степени токсичности. Интенсивность РК определяется двумя основными характеристиками: миелосупрессией (так называемая миелоаблативность режима) и иммуносупрессией. Соответственно, РК может быть миелоаблативным (МАК), т. е. не только максимально разрушающим опухоль, но и повреждающим костный мозг (КМ) больного, или немиелоаблативным (НМАК), когда основной расчет делается на эффект ТПО, а серьезного угнетения кроветворения не предусматривается. Для поддержки аллотрансплантата и эффекта ТПО после НМАК могут применяться **инфузии лимфоцитов донора** в посттрансплантационный период. Эффект ТПО при аллоТГСК достигается аллореактивными клетками донорского кроветворения после приживления трансплантата. Аналогичный противоопухолевый эффект может достигаться при применении **иммунотерапии**, при которой приживления донорского КМ и существования стойкого донорского кроветворения не предусмотрено. При проведении иммунотерапии аллореактивные донорские клетки от HLA-неидентичного донора переливаются без предшествующей миело-/иммуносупрессивной терапии, дозированно, с соблюдением условий, исключающих их приживление. Такая стратегия используется в основном при лечении солидных опухолей с неблагоприятным прогнозом, например при меланоме.

При проведении **аллоТГСК** может применяться весь спектр РК, тогда как при аутоТГСК, когда эффект ТПО не предусматривается, применяются преимущественно МАК [14]. Строго говоря, **аутоТГСК** подразумевает использование МАК, а применение РК с меньшей интенсивностью, чем МАК, обозначается **высокодозной химиотерапией с поддержкой аутологичными ГСК**.

Исторически РК считался миелоаблативным, если цитостатическое воздействие было аналогично

Таблица 1. Определение понятия тотального облучения организма человека, используемого при ТГСК [15]

Понятие	Характеристика
ТТО — одна из форм лучевой терапии	<p>Статическое многостороннее облучение организма высоко проникающим ионизирующим излучением в заданной дозе определенной мощности со следующими характеристиками:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тотальное или субтотальное (облучение всего организма с экранированием отдельных его областей); • относительно равномерное (при котором значения поглощенной дозы во всех точках облучаемого объекта практически одинаковы, т. е. разброс составляет порядка 10 %); • одномоментное (одновременно весь организм получает одинаковую, заранее заданную дозу облучения); • оказывает системное (цитостатическое) воздействие на весь организм, проводится исключительно с терапевтической целью (например, в отличие от тотального облучения со сходными характеристиками, но возникшего в результате радиационной аварии); • может быть фракционированным (фТТО)

режиму подготовки, включающему тотальное терапевтическое облучение (ТТО) с соответствующими характеристиками (табл. 1) и дозой 10 Гр за 1 фракцию [14]. Доза 10 Гр была определена с учетом экспериментального и клинического опыта. В связи с тем что по объективным причинам истинная миелоабляция в принципе недостижима, в настоящее время под термином «миелоаблативность» подразумевается цитостатическое воздействие, вызывающее длительную аплазию КМ и агранулоцитоз продолжительностью более 28 дней, что без переливания ГСК в большинстве случаев приводит к смертельному исходу.

В основе такой подготовки может лежать как ТТО, так и противоопухолевые агенты в миелоаблативных дозах (табл. 2).

Основу РК составляет один из перечисленных в табл. 2 препаратов. Соответственно выделяют ТТО-, бусульфан-, мелфалан-, тиотепа- и нитрозомочевина-основанные режимы кондиционирования.

ТТО — самый старый РК при ТГСК. Несмотря на это, ТТО до настоящего времени остается одним из основных (базовых) компонентов РК при ряде онкогематологических заболеваний, таких как ОЛ. Как и любой другой метод на стыке дисциплин (радиобиологии, радиологии, гематологии и др.), ТТО остается, как ни странно, плохо изученным. Оценки ТТО противоречивы, что во многом объясняется отсутствием проспективных многоцентровых исследований и ограниченным числом центров, имеющих возможность его выполнения. Литературные данные также существенно различаются [15, 18–20]. Улучшение качества сопроводительной терапии и приобретение соответствующего опыта трансплантационными центрами сделали ТТО более безопасным и способствовали снижению посттрансплантационных рисков. Разработка РК сниженной интенсивности расширила контингент больных, подлежащих лечению с использованием этого метода. Однако до настоящего времени даже такое определенное понятие, как ТТО, является собирательным и неоднородным, отличаясь в разных клиниках по источникам ионизирующего облучения, мощности, равномерности, энергии фотонов и методикам облучения. Необходимы дальнейшие исследования с целью решить вопрос значимости этих отличий для терапевтической эффективности и возможных осложнений. Можно отметить различные спектр и выраженность непосредственных органных побочных эффектов ТТО при использовании разных источников излучения (например, цезиевая установка и ускоритель электронов). Зачастую даже клиницисты-трансплантологи не знают точных характеристик облу-

Таблица 2. Метод ТТО и препараты в миелоаблативных дозах, составляющие основу режима кондиционирования

Метод ТТО и препараты	Порог миелоаблативной дозы в монорежиме* [16]	Максимальная доза [17]
ТТО	≥ 5 Гр однократно или ≥ 8 Гр фракционированно	10–16 Гр
Бусульфан	> 8 мг/кг внутрь или в/в эквивалент	20 мг/кг
Мелфалан	> 140 мг/м ²	200 мг/кг
Тиотепа	Нет данных	1135 мг/м ²
Кармустин	Нет данных	1200 мг/м ²

* Требуется применения поддержки аутоТГСК или аллоТГСК.

чения в своем центре. Фундаментальные исследования в сочетании с клиническим опытом дают надежду на получение новой информации и, возможно, на дальнейшее развитие этого направления в медицине, поскольку понятно, что все возможности ТТО еще не использованы.

Разнообразные РК характеризуются как различным миелосупрессивным, так и иммуносупрессивным воздействием на организм (рис. 1). При этом все известные РК обладают этими свойствами в разной степени и находятся в диапазоне от немиелоаблативного до миелоаблативного эффекта. Как показано на рис. 1, РК можно разделить на миелоаблативные и менее интенсивные. Хорошо видно, что РК в пределах этих двух групп также различаются по степени миелоаблативности.

МИЕЛОАБЛАТИВНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Первый в истории РК состоял из однократного ТТО в дозе 10 Гр, к которому позже был добавлен циклофосфамид (Ц) [14]. Первые российские разработки по тотальному облучению животных и человека были по своим характеристикам аналогичны примененным в протоколе E.D. Thomas и соавт. После выявления дозозависимого эффекта ТТО при лечении ОЛ получил распространение РК, ставший классическим: фракционированное ТТО (фТТО) в дозе 12 Гр + Ц в дозе 120 мг/кг. Однако ряд объективных причин существенно ограничивает применение ТТО в странах Запада и в России. Прежде всего, это технические сложности при выполнении методики ТТО, требующей наличия дорогостоящего оборудования, мощной квалифицированной радиологической службы, обеспечения строгого физико-дозиметрического контроля.

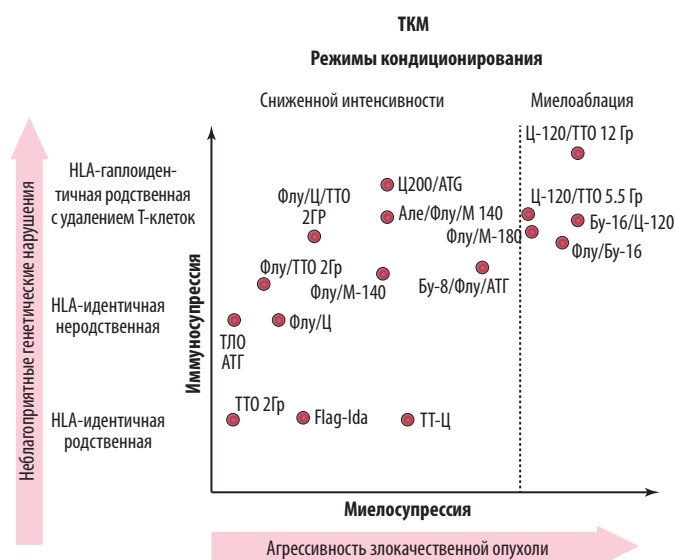


Рис. 1. Интенсивность режимов кондиционирования (цит. по [21])

Flag-Ilda — флударабин + цитарабин + идарубицин + Г-КСФ; Але — алектузумаб; АТГ — антиtimoцитарный глобулин; Бу — бусульфан; Бу-8/16 — бусульфан 8/16 мг/кг; М — мелфалан; М-140/180 — мелфалан 140/180 мг/м²; ТКМ — трансплантация костного мозга; ТЛО — тотальное лимфоидное облучение; ТТO — тотальное терапевтическое облучение; Флу — флударабин; Ц — циклофосфамид; Ц-120/200 — циклофосфамид 120/200 мг/кг.

Fig. 1. Intensity of conditioning regimens (from Ref. [21])

Flag-Ilda — fludarabine + cytarabine + idarubicin + G-CSF; Але — alemtuzumab; АТГ — antithymocyte globulin; Бу — busulfan; Бу-8/16 — busulfan 8/16 mg/kg; М — melphalan; М-140/180 — melphalan 140/180 mg/m²; ТКМ — bone marrow transplantation; ТЛО — total lymphoid irradiation; ТТO — therapeutic TBI; Флу — fludarabine; Ц — cyclophosphamide; Ц-120/200 — cyclophosphamide 120/200 mg/kg.

Режим, включающий фТТO в сочетании с Ц, с 1980-х годов остается «золотым стандартом» МАК. С ним обычно сравнивают вновь предлагаемые РК. Пока ни один режим химиотерапии не превзошел ТТO по эффективности.

Необходимость разработки МАК, не включающих ТТO, была обусловлена желанием избежать его токсичности и отдаленных побочных эффектов. Кроме того, не все трансплантационные центры имели возможность приобретения и обслуживания необходимого оборудования. В начале 1980-х годов было предложено использовать для кондиционирования бусульфан (Бу) [12, 15]. Был разработан чисто химиотерапевтический РК, также ставший классическим: Бу в дозе 16 мг/кг + Ц в дозе 120 мг/кг (Бу-16/Ц-120) [14]. Режим был опробован и оказался достаточно эффективным. Эти два **классических режима** до сих пор остаются эталоном МАК при проведении как алло-, так и аутоТГСК [16]. В настоящее время к классическим режимам МАК можно отнести и мелфалан (М) в высокой дозе 200 мг/м² (М-200), применяемой при аутоТГСК.

После аллоТГСК с МАК обычно наблюдается быстрое приживление донорских клеток. Опасения, связанные с применением МАК, чаще всего ассоциировались с токсичностью и острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Однако летальность, связанная с трансплантацией (ЛСТ), в большей степени зависит не от РК, а от таких характеристик, как возраст и пол пациента и донора, степень HLA-идентичности

(HLA — лейкоцитарные антигены человека), период течения основного заболевания, а также год выполнения ТГСК. Риски ЛСТ после МАК снизились с течением времени из-за совершенствования технологий HLA-типирования и сопроводительной терапии. Очевидно, что наибольшую выгоду от этого получают пациенты с ранними стадиями заболевания.

Все существующее к настоящему времени многообразие МАК можно разделить на три группы: МАК стандартной интенсивности (стандМАК), включая классические РК, МАК интенсифицированное и МАК сниженной интенсивности (СИ-МАК).

МАК стандартной интенсивности

К стандМАК относятся:

- **классическое МАК**;
- **модифицированное МАК**, когда к базовому миелоаблативному методу/препарату (ТТO, Бу) в дозах, идентичных классическим МАК, взамен Ц добавляется какой-либо другой противоопухолевый агент, например этопозид (VP-16), мелфалан (М) или др. Самой современной тенденцией стало появление модифицированных схем МАК, сохраняющих интенсивность при сниженной токсичности лечения, — МАК сниженной токсичности. Например, ТТO 12 Гр + флударабин (Флу), Бу 16 мг/кг + Флу. Однако в реальной клинической практике результаты замены одного цитостатического препарата на другой в рамках РК непредсказуемы [22], что требует проведения проспективных исследований и расширения доказательной базы использования данного лечебного подхода;
- **комбинированное МАК**, когда стандартный уровень миелоабляции обеспечивается не одним базовым препаратом в «классической» дозе, а сочетанием миелоаблативных препаратов, доза одного из которых находится в диапазоне миелоаблативности (см. табл. 2).

Особенно актуально применение таких РК в случае принципиальной важности сохранения миелоаблативности для диверсификации токсических осложнений различных цитостатических агентов. Так, именно противолейкозный эффект ТТO обусловил его выполнение при аутоТГСК при ОЛ. Использование в подобных ситуациях миелоаблативных доз ТТO представляется логичным и обоснованным. Однако описан апоптоз лимфоцитов уже после ТТO в дозе 2 Гр у больных, получающих лечебное облучение. Известно, что включение ТТO в дозе 5 Гр за 1 фракцию в РК (в сочетании с М и VP-16) при аутоТГСК в первой полной ремиссии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) характеризуется высокой эффективностью. Показатели общей и бессобытийной выживаемости на 8 лет сопоставимы с результатами аллоТГСК [12, 15].

Противоопухолевый эффект схем МАК также может быть расширен путем использования таргетной радиоиммунотерапии, которая теоретически не повышает общую токсичность РК. Однако, поскольку использование этих препаратов в рамках РК только исследуется, их точное место в спектре интенсивности пока не определено.

Интенсифицированное МАК

По данным проспективного рандомизированного исследования, выявлено, что повышение дозы фТТО до 15,75 Гр связано с более низким риском рецидивов ОМЛ по сравнению с ТТО 12 Гр, хотя и с более высоким уровнем острой РТПХ. Это делало неоправданным излишнюю интенсификацию у пациентов с низким риском рецидивов ОЛ, но представляло интерес при неблагоприятном прогнозе. В других ретроспективных исследованиях подтверждено влияние интенсивности РК на частоту рецидивов. Зависимость успеха ТГСК от интенсивности РК легла в основу появления целого ряда схем интенсифицированного МАК, когда в РК дополнительно к стандМАК вводились различные противоопухолевые препараты (VP-16, тиотепа — ТТ, М) в высоких дозах и в различных комбинациях. Органная токсичность в подобных случаях является основной дозопонижающей составляющей РК [14, 16].

МАК сниженной интенсивности

Известно, что снижение дозы ТТО в рамках МАК ухудшает результаты даже неродственной аллотГСК [4]. Однако необходимость проведения трансплантации у больных старшей возрастной группы и у лиц с сопутствующей патологией привела к появлению целого ряда режимов СИ-МАК. Примером могут служить современные режимы подготовки на основе ТТО в дозе 5–8 Гр или М в дозе 180 мг/м² в комбинации с химиотерапией и/или иммунодепрессантами [22].

НЕМИЕЛОАБЛАТИВНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Применение комбинации цитостатических препаратов в немиелоаблативных дозах для достижения высокой степени иммуносупрессии, обеспечивающей приживление трансплантата, перед введением аллогенных ГСК в рамках РК называется НМАК. При этом эрадикации кроветворения (нормального и злокачественного клонов) реципиента не происходит. Таким образом, НМАК — режим, который вызывает минимальную цитопению и не требует поддержки ГСК [12, 14, 16].

Как уже упоминалось, аллотГСК принципиально отличается от аутоТГСК тем, что противоопухолевый эффект достигается за счет не только предшествующей трансплантации химиолучевой терапии, но и иммунного механизма ТПО (Т-лимфоциты донора распознают опухолевые клетки больного как «чужие» и разрушают их). Это позволяет использовать в качестве РК при аллотГСК не только МАК, обладающий значительной степенью органной токсичности, но и немиелоаблативные РК. Такая подготовка легче переносится больными, обладает меньшей органной токсичностью, что особенно важно у пациентов пожилого возраста или имеющих сопутствующую патологию. В то же время она содержит иммунодепрессанты в дозах, способных обеспечить приживление трансплантата. После такой трансплантации может образоваться неполная химера. О смешанном химеризме говорят при персистенции более 2,5 % клеток реципиента. Можно выделить так называемый

низкоуровневый смешанный химеризм, когда число донорских клеток более 90 %, и высокоуровневый, когда этот показатель менее 90 %. Даже низкоуровневый химеризм при ОЛ связан с высоким риском рецидивов. На практике невозможно конкретизировать взаимосвязь между частотой отторжения трансплантата и параметрами РК изолированно от других факторов. По крайней мере, в случае родственных совместимых трансплантаций без удаления Т-клеток устойчивое приживание достигается у более 98 % реципиентов. В связи с этим появилась возможность модификации миелоаблативных схем на основе ТТО в целях снизить токсичность, но без обязательного ущерба для приживания ГСК [12].

АллотГСК после НМАК выполняются с конца 1990-х годов и наиболее часто используются при лечении множественной миеломы (ММ), хронического лимфолейкоза, индолентных неходжкинских лимфом. При использовании НМАК (особенно, в ремиссии ОЛ и при МДС) снижение интенсивности РК приводит к увеличению риска рецидивов. Это послужило причиной их использования преимущественно в группе пациентов, имеющих противопоказания к выполнению МАК. Для поддержания эффекта ТПО в течение нескольких месяцев после аллотГСК пациенту можно осуществлять дополнительные инфузии донорских лимфоцитов.

С увеличением возраста пациентов возрастает и ЛСТ. В связи с этим при выполнении МАК верхним возрастным пределом считается 50 лет. Режимы НМАК, разработанные прежде всего с целью снизить раннюю токсичность и ЛСТ у пациентов старшей возрастной группы, обычно включают ТТО ≤ 2 Гр и пуриновые аналоги. Они вызывают, как правило, минимальную цитопению и несущественную токсичность в ранний посттрансплантационный период. Вместе с тем иммуносупрессивный эффект выражен в достаточной степени. По аналогии с МАК иммуносупрессивные РК в отдельных источниках также называют иммуноаблативными. Однако при применении НМАК требуется большое количество донорских клеток CD34+ и Т-лимфоцитов для облегчения приживания трансплантата. При использовании НМАК одной из основных причин ЛСТ является РТПХ. Острая РТПХ при НМАК возникает несколько отсроченно и может развиваться спустя 100 дней. В то же время после МАК уже обычно развивается хроническая РТПХ. НМАК были изучены и получили распространение при выполнении аллотГСК у пациентов с лейкозами, лимфомами, ММ и солидными опухолями [14, 21, 23].

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ РЕДУЦИРОВАННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Четких разработанных критериев для кондиционирования редуцированной интенсивности (РИК) не существует. Это связано прежде всего с ограниченной экспериментальной базой и недостаточностью клинических данных [14, 24, 25]. В настоящее время к РИК относят «промежуточные» схемы комбинаций препаратов, действие которых не подпадает под определение МАК или НМАК. Схемы РИК отличаются

от НМАК тем, что они вызывают цитопению, которая может быть продолжительной и потребовать поддержки ГСК. Вероятно, что аутологичное восстановление в конечном итоге произойдет, хотя продолжительность панцитопении может стать причиной серьезных осложнений и ЛСТ. Еще больше схемы РИК отличаются от МАК, по сравнению с которыми дозы цитостатических препаратов редуцируются по меньшей мере на 30 %.

В рамках разработки РИК были изучены разнообразные комбинации цитостатических препаратов в широком диапазоне доз. Появление Флу и снижение дозы алкилирующих препаратов или ТТО в РК на протяжении последних 15 лет позволили выполнять аллоТГСК у пациентов, у которых было невозможно проведение классического МАК из-за возраста (как правило, старше 50 лет) или из-за сопутствующей патологии. ЛСТ при РИК значительно меньше по сравнению с МАК. Чаще всего РИК включает в себя Флу с такими препаратами, как М, Бу, ТТ в более низких дозах, или с редуцированной дозой ТТО. При снижении интенсивности РК прямое цитотоксическое действие МАК уступает эффекту ТПО. РИК очень быстро стало настолько популярным, что к 2001 г. почти 30 % ТГСК выполнялись именно после РИК [14, 24, 25].

Таким образом, интенсивность РИК, несмотря на немиелоаблативность, требует инфузии ГСК. Схемы РИК могут применяться у пациентов с лейкозами, лимфомами, ММ и МДС.

Некоторые РК классифицировать достаточно сложно. К ним относятся РК на основе препаратов, немиелоаблативных по своей сути, но при применении которых в максимально переносимой дозе может наблюдаться токсическая аплазия с длительной цитопенией: Ц в дозе 200 мг/кг (Ц-200), VP-16 в дозе 2400 мг/м² и ифосфамид в дозе 16–20 г/м² [17]. По сути это немиелоаблативные РК, но способные вызывать глубокую цитопению, особенно при их длительном применении. Например, Ц 50 мг/кг/сут в течение 4 дней у больных с тяжелой апластической анемией используется при проведении аллоТГСК. Возможность аутологичного восстановления позволяет использовать Ц-200 при апластической анемии и без поддержки ГСК, хотя это сопровождается повышением риска летальных инфекций из-за длительной цитопении. В связи с этим Ц-200 не соответствует ни МАК, ни НМАК, а попадает в категорию РИК.

Сегодня интенсивность РК определяется исключительно по длительности индуцированной им панцитопении и по необходимости поддержки ГСК. Режим МАК вызывает необратимую (точнее, близкую к необратимой) панцитопению. Поддержка ГСК требуется для восстановления гемопоэза и предотвращения смерти в период аплазии. К НМАК относятся РК с минимальной индуцированной цитопенией, не требующей поддержки ГСК. Режимы промежуточной интенсивности между МАК и НМАК определяются как РИК [14, 24, 25]. Определения РК следует рассматривать в качестве отправной точки, которая может быть обсуждена и уточнена в ближайшем будущем. Формулировка стандМАК на основе классического МАК сегодня не подвергается сомнению. Концепция НМАК также ясна и основана на комбинации цито-

Таблица 3. Классификация режимов кондиционирования различной интенсивности

Режим кондиционирования		Примеры
МАК	СтандМАК	ТТО-12/Ц-120 Бу-16/Ц-20 М-200
	Классический	Модифицированный Бу-16/Флу ТТО-10–14/М-100–140
	Комбинированный	ТТО-5/М-140/VP-16 Бу-12/М-100/ТТ ТТО-8,5/ТТ
СИ-МАК	Снижение дозы стандМАК в рамках миелоаблативности	ТТО-5,5–8/Ц-120 ТТО-5,5–8/VP-16 М-180/Флу М-180/Мито
Интенсифицированное МАК	СтандМАК + дополнительный цитостатический препарат	ТТО-12–13,8/Ц-120/VP-16 ТТО-13,8/ТТ/Ц-120 Бу-16/Ц-120/М-140 Бу-12,8 в/в/Флу/ТТО-4
НМАК	Основа ТТО ≤ 2 Гр и/или пуриновые аналоги	ТТО-2/Флу ТТО-2 ТТО-1 Флу/Ц ± АТГ ТТО-2/Флу/Ц FLAG-Ida Кладрибин + AraC ТЛО + АТГ
РИК	Промежуточное положение между МАК и НМАК	Флу/Бу-8/АТГ Флу/Бу-8/ТТ Флу/Бу-8–10 Флу/М-140 Флу/М-140/Але FLAMSA/ТТО-4 или в/в Бу Ц-200/ОТ ТТ/Ц BEAM CBV ICE

AraC — цитарабин; BEAM — кармустин, VP-16, цитарабин, М; CBV — кармустин, VP-16, Ц; FLAG-Ida — флударабин 120–150 мг/м², цитарабин, идарубин; FLAMSA — флударабин, амсакрин, цитарабин, антилимфоцитарный иммуноглобулин; ICE — ифосфамид, карбоплатин, VP-16; Але — алемтузумаб; АТГ — антиtimoцитарный глобулин; Мито — митоксантрон; ОТ — облучение тимуса; ТЛО — тотальное лимфоидное облучение.

статических препаратов с минимальной цитопенией. Все схемы промежуточной интенсивности нельзя объединять понятием РИК, т. к. крайне важно как с теоретической, так и практической точки зрения четко дифференцировать РИК и СИ-МАК.

Примеры схем МАК, НМАК и РИК в рамках данной классификации РК приведены в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принятие единой классификации РК именно в трех различных категориях имеет определяющее значение для перекрестных ссылок в научной литературе. Эта классификация и обозначенная в ней терминология, в случае принятия их всем трансплантационным сообществом, может послужить отправной точкой для стандартизации РК. Кроме того, она может содействовать правильной интерпретации результатов ретроспективных исследований и стать реальной основой для разработки перспективных исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):476–82. doi: 10.1038/bmt.2014.312.
- Мелкова К.Н., Абдусаламов С.Н., Горбунова Н.В. и др. Трансплантация костного мозга при острых лейкозах. *Клиническая онкогематология.* 2010;3(4):395–9. [Melkova KN, Abdusalamov SN, Gorbunova NV, et al. Bone Marrow Transplantation in Case of Acute Leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2010;3(4):395–9. (In Russ)]
- Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: мнимый цугцванг или промежуточный ход? *Клиническая онкогематология.* 2015;8(3):321–30. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-321-330. [Petrova GD, Melkova KN, Chernyavskaya TZ, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma: Supposed Zugzwang or Zwischenzug? *Clinical oncohematology.* 2015;8(3):321–30. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-321-330. (In Russ)]
- Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З. и др. Первично-рефрактерное течение лимфомы Ходжкина и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский онкологический журнал.* 2015;20(3):4–11. [Petrova GD, Melkova KN, Chernyavskaya TZ, et al. Primary-Refractory Course of Hodgkin's Lymphoma and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Results of Single Center Prospective Study. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2015;20(3):4–11. (In Russ)]
- Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для консолидации ремиссии острого миелобластного лейкоза с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания. *Онкогематология.* 2016;11(1):52–61. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-52-61. [Petrova GD, Melkova KN, Gorbunova NV, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Remission Consolidation of Acute Myeloblastic Leukemia with Factors of Poor Prognosis in Disease Onset. *Oncohematology.* 2016;11(1):52–61. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-52-61. (In Russ)]
- Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Чернявская Т.З. Подготовка гемопоэтических стволовых клеток для проведения аутологичной трансплантации у пациентов с лимфомой Ходжкина неблагоприятного прогноза. *Вестник ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».* 2015;26(3):51–6. [Melkova KN, Petrova GD, Chernyavskaya TZ. Hematopoietic Stem Cells Preparation for Autologous Transplantation in Patients with Hodgkin's Lymphoma of Poor Prognosis. *Vestnik FGBNU «RONTs im. N.N. Blokhina».* 2015;26(3):51–6. (In Russ)]
- Чернявская Т.З., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. и др. Использование стимулированного костного мозга для трансплантации в онкологии. *Онкология.* 2012;(2, приложение):28–33. [Chernyavskaya TZ, Melkova KN, Gorbunova NV, et al. Usage of Stimulated Bone Marrow for Oncology Transplantation. *Onkologiya.* 2012;(2 Suppl):28–33. (In Russ)]
- Melkova K, Chernyavskaya T, Abdusalamov S, et al. Application of autologous stimulated bone marrow as a source of hematopoietic material for transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2011;3(12):33.
- Melkova K, Chernyavskaya T, Abdusalamov S, et al. Using stimulated bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2011;3(12):34.
- Мелкова К.Н., Абдусаламов С.Н., Горбунова Н.В. и др. Интенсивная сопроводительная терапия в онкологии и гематологии. *Вестник московского онкологического общества.* 2011;2:3–4. [Melkova KN, Abdusalamov SN, Gorbunova NV, et al. Intensive Supportive Therapy in Oncology and Hematology. *Vestnik moskovskogo onkologicheskogo obshchestva.* 2011;2:3–4. (In Russ)]
- Мелкова К.Н., Абдусаламов С.Н., Горбунова Н.В. и др. Интенсивная сопроводительная терапия в гематологии. *Клиническая онкогематология.* 2011;4(1):70–4. [Melkova KN, Abdusalamov SN, Gorbunova NV, et al. Intensive Supportive Therapy in Hematology. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2011;4(1):70–4. (In Russ)]
- Мелкова К.Н. Аллогенная трансплантация костного мозга. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(1):1–12. [Melkova KN. Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(1):1–12. (In Russ)]
- Vriesendorp HM. Aims of the conditioning. *Exp Hematol.* 2003;31(10):844–54. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00229-7.
- Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2004;89(10):1238–47.
- Мелкова К.Н., Горбунова Н.В., Чернявская Т.З. и др. Тотальное облучение организма человека при трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(2):96–114. [Melkova KN, Gorbunova NV, Chernyavskaya TZ, et al. Total Human Body Irradiation at Bone Marrow Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(2):96–114. (In Russ)]
- Gratwohl A, Carreras E. Principles of conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, 6th edition. Genoa: Forum service editore; 2012. pp. 122–37.
- Bensinger WL. High-dose preparatory regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 5th edition. Wiley Blackwell; 2016. Vol. 1. pp. 223–31.
- Лебедево И.М., Ратнер Т.Г., Водяник В.В. и др. Проведение тотального облучения пациента перед трансплантацией костного мозга. *Радиационная онкология и ядерная медицина.* 2012;2:30–6. [Lebedenko IM, Ratner TG, Vodyanik VV, et al. Performance of Total Patient Irradiation before Bone Marrow Transplantation. *Radiatsionnaya onkologiya i yadernaya meditsina.* 2012;2:30–6. (In Russ)]
- Лебедево И.М., Ратнер Т.Г., Водяник В.В. и др. Техническое и дозиметрическое обеспечение тотального облучения пациента перед трансплантацией костного мозга. *Медицинская физика.* 2012;3(55):11–9. [Lebedenko IM, Ratner TG, Vodyanik VV, et al. Technical and Radiation-Monitoring Supply of Total Patient Irradiation before Bone Marrow Transplantation. *Meditsinskaya fizika.* 2012;3(55):11–9. (In Russ)]
- Лебедево И.М., Чернявская Т.З., Ставицкий П.В. и др. Технический контроль состояния организма и его систем в процессе химио-лучевой терапии и трансплантации костного мозга при острых лейкозах. *Медицинская техника.* 2014;5:32–7. [Lebedenko IM, Chernyavskaya TZ, Stavitskii PV, et al. Technical Control of Patient's Body State and Its Systems in Process of Chemoradiotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Meditsinskaya tekhnika.* 2014;5:32–7. (In Russ)]
- Storb RF, Champlin R, Riddell SR, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001;1:375–91. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.375.
- Мелкова К.Н., Петрова Г.Д. Материалы 41-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(3):343–52. [Melkova KN, Petrova GD. Materials of 41st Congress of European Society of Bone Marrow Transplantation. *Clinical oncohematology.* 2015;8(3):343–52. (In Russ)]
- Sorror ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood.* 2004;104(4):961–8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0545.
- Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(3):367. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.497.
- Khouri I, Giralt S, Champlin R. Non-Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Transplantation and Induction of Graft-Versus-Malignancy. In: Bashey A, Ball ED, eds. *Cancer Treatment and Research.* Boston: Springer; 2002. pp. 137–47. doi: 10.1007/978-1-4615-0919-6_7.