

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,  
СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES,  
SYMPOSIA

## Материалы 41-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2015 г., Стамбул)

Подготовили канд. мед. наук К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова

С 22 по 25 марта 2015 г. в г. Стамбуле (Турция) состоялся 41-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ).



Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных специфическим проблемам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК); отдельно обсуждались вопросы аллогенных и аутологичных трансплантаций (ТГСК) при острых лейкозах (ОЛ) и результаты научных исследований, лежащих в основе принятия решений при проведении разных типов ТГСК. Большое внимание было уделено вопросам выбора режима кондиционирования и роли ТГСК в различных прогностических группах пациентов.

В рамках конгресса были проведены рабочие сессии по проблемам ТГСК при ОЛ и миелодиспластических синдромах (МДС), лимфомах, апластической анемии, хронических миелопролиферативных опухолях, злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях, а также при аутоиммунных заболеваниях и солидных опухолях. Уделялось внимание клеточной терапии и иммунобиологии, проблеме рецидивов, инфекционным осложнениям, влиянию посттрансплантационных осложнений на качество жизни пациентов. Тематами отдельных совещаний и постерной сессии также были другие актуальные вопросы ТГСК в онкогематологии: проведение трансплантаций от альтернативного донора, биология реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вопросы острой и хронической РТПХ, иммуногенетика, клеточная и генная терапия. Обсуждались технические аспекты, такие как различные типы режимов кондиционирования, вопросы донорства и источники ГСК, обработка и манипуляции с трансплантатом. Проводились отдельные сессии, посвященные вопросам ТГСК в педиатрии. Продолжены исследования роли минимальной остаточной болезни (МОБ) при хронических онкогематологических заболеваниях, таких как хронический лимфолейкоз, множественная миелома и др.

В настоящее время в Европе в структуре аллогенных трансплантаций (аллоТГСК) преобладают ОЛ. По поводу ОЛ проводится более половины всех аллоТГСК (51 %). При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) выполняется  $\frac{1}{3}$  всех аллоТГСК (35 %), при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) — 16 %. Миелопролиферативные заболевания, включая МДС, находятся на 2-м месте (15 %). Замыкают тройку лидеров лимфомы — 11 % всех аллоТГСК, из них неходжкинские лимфомы 8 % и лимфома Ходжкина 3 %. Не имея возможности исчерпывающе полно осветить в коротком обзоре всю научную и клиническую информацию, представленную на конгрессе, остановимся на новых сведениях об использовании метода ТГСК при наиболее частых показаниях: ОЛ, МДС и лимфомах.

### ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

В целом, оценивая отдаленные результаты аллоТГСК при ОЛ, можно отметить, что при ОМЛ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) находится на уровне 50 %. Результаты аутологичной ТГСК (аутоТГСК) при ОМЛ по показателям ОВ сопоставимы с аллоТГСК. Более высокая частота рецидивов компенсируется более низкой летальностью вне рецидивов (ЛВР). При ОЛЛ у взрослых в группе НЦА-идентичных родственными аллоТГСК показатели 5-летней ОВ составляют около 50 %. Этот же уровень ОВ наблюдается и после аллоТГСК всех типов при ОЛЛ благоприятного прогноза.

На президентском симпозиуме и рабочих совещаниях по ОЛ было отмечено, что трансплантационная активность продолжает повышаться. Это касается как аутоТГСК, так и аллоТГСК, в т. ч. от альтернативных доноров. Если эффективность аллоТГСК для консолидации ремиссии ОМЛ в настоящее время не вызывает со-

мнений, то ее роль при рефрактерном ОМЛ продолжает исследоваться. Известно, что пациенты, у которых не удалось достичь ремиссии после двух курсов индукционной химиотерапии (ХТ), имеют крайне неблагоприятный прогноз. ОВ больных этой группы в течение 1 года составляет менее 10 %. С этой точки зрения в качестве терапии «спасения» может рассматриваться аллоТГСК. Такой же крайне неблагоприятный прогноз имеют пациенты с ОМЛ высокого риска. Цитогенетические и молекулярные маркеры заболевания позволяют определить прогностическую группу ОМЛ, что особенно важно при решении вопроса о раннем выполнении аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ). Важнейшим аспектом ТГСК, выходящим сегодня на первый план, является проведение трансплантации у пациентов старшей возрастной группы, которые составляют большинство при ОМЛ. Многочисленные исследования посвящены эффективности и переносимости ТГСК у больных старше 50 лет, а также разработке менее токсичных режимов кондиционирования.

На выбор стратегии лечения в индукции и консолидации ремиссии такого генетически гетерогенного заболевания, как ОМЛ, серьезное влияние оказывает генотип лейкоза. Классификация ОМЛ, основанная не только на цитогенетическом, но и на еще более важном молекулярном профиле заболевания, позволяет определить прогностическую группу ОМЛ. Это особенно важно при решении вопроса о раннем выполнении аллоТГСК. Становится рутинным скрининг молекулярных маркеров, таких как *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1* и *CBFB-MYH11*, а также генных мутаций *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA* и *TP53*. Выявление генетических признаков прогноза ответа на лечение необходимо при принятии клинических решений, начиная от постановки диагноза, выбора ХТ индукции и консолидации ремиссии до лечения и по случаю развития рецидива. Отдаленные результаты лечения ОМЛ, в частности показатели ОВ, во многом зависят от начального этапа лечения. Риск расценивается как высокий, а прогноз как неблагоприятный в случае неблагоприятного кариотипа ОМЛ (комплексный и/или моносомный кариотип, inv(3), t(3;3), мутация *TP53*), при рефрактерности к стандартной индукционной ХТ и при персистенции МОБ. При некоторых факторах, например при комплексном кариотипе, раннее проведение аллоТГСК значительно улучшает ОВ. В отдельных случаях, например при моносомном кариотипе, результаты аллоТГСК сопоставимы с ХТ. Мутация гена *FLT3* встречается у 25 % взрослых с ОМЛ и относится к неблагоприятным прогностическим параметрам. Несмотря на высокую частоту ремиссий (81 %), этим пациентам целесообразно раннее проведение интенсификации лечения и ТГСК. Даже аутоТГСК улучшает результаты лечения по сравнению с ХТ.

К прогностически благоприятной относится генная мутация *CEBPA*. Анализировались результаты лечения 124 пациентов с этой мутацией моложе 60 лет, из которых 72 получили интенсивную ХТ, 32 — аллоТГСК и 20 — аутоТГСК. Общая летальность, связанная с трансплантацией (ЛСТ), составила 19 %. Результаты терапии были значительно хуже в группе ХТ по сравнению как с аллоТГСК, так и аутоТГСК, после которых безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ существенно не различались. При выборе метода консолидации первой полной ремиссии (ПР) необходимо взвешивать риски

рецидивов и риски, связанные с аллоТГСК, особенно при ОМЛ благоприятного прогноза и при отсутствии идентичного донора. Изучение качества жизни через 1 и 8 лет после завершения лечения ОМЛ показало, что после аллоТГСК значительно ухудшается качество жизни по таким критериям, как общее состояние, половая жизнь, доходы и социальная роль.

При изучении рисков развития рецидивов ОМЛ/МДС, которые остаются основной причиной неудачи аллоТГСК, после режима кондиционирования сниженной (или редуцированной) интенсивности (РИК) в ходе рандомизированного многоцентрового клинического исследования III фазы уже на этапе промежуточного анализа первых результатов также была показана определяющая роль цитогенетических и молекулярных факторов риска. При сравнении РИК, включающих в качестве основы тресульфат или бусульфат (Бу), было показано, что при медиане наблюдения 24 мес. у 320 пациентов в возрасте 50–70 лет общая бессобытийная выживаемость на 1 год составила 65 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 59–70 %), в т. ч. 68 % при ОМЛ и 65 % при МДС. Возраст, диагноз ОМЛ или МДС, тип донора и режим кондиционирования, по данным однофакторного анализа, не влияли на показатели бессобытийной выживаемости. Единственным прогностически значимым фактором оказалась группа высокого риска, определяемая по наличию неблагоприятных цитогенетических и молекулярных признаков ОМЛ в 1-й и более ПР, а также прогностический индекс IPSS более чем промежуточный-2 для МДС. Для пациентов группы высокого риска 1-летняя бессобытийная выживаемость была ниже, чем у остальных (59 vs 70 %;  $p < 0,03$ ), а частота рецидивов (23,2 vs 11,6 %) — значительно выше ( $p < 0,0005$ ) при сопоставимой ЛВР ( $p = 0,36$ ). Расчетная частота рецидивов на 2 года также была выше у пациентов с высоким риском (31,4 vs 14,6 %). Полученные данные свидетельствуют в пользу определяющего значения биологических параметров при развитии рецидивов ОМЛ/МДС после аллоТГСК с РИК. Кроме того, их можно рассматривать в качестве обоснования стратегии профилактики рецидивов у пациентов с ОМЛ и МДС высокого риска с помощью таргетной или эпигенетической терапии после РИК, а также иммунотерапии.

АутоТГСК остается эффективным лечебным подходом у взрослых больных ОЛ. Во многих рандомизированных исследованиях было показано снижение частоты рецидивов в сравнении с ХТ, а также меньшая ЛСТ и лучшее качество жизни в сравнении с аллоТГСК. Тем не менее благодаря совершенствованию и широкому распространению РИК при аллоТГСК за последние 15 лет количество выполняемых аутоТГСК в Европе резко уменьшилось. Последние разработки, включая использование таргетной терапии (например, применение ингибиторов тирозинкиназ до и после аутоТГСК), совершенствование методик детекции и мониторинга МОБ до и после трансплантации, применение новых препаратов и новых лекарственных форм (например, внутривенного Бу), могут улучшить результаты аутоТГСК. Это делает аутоТГСК весьма привлекательной стратегией для пациентов с ОМЛ старшего возраста, в частности группы низкого риска и, в ряде случаев, промежуточного риска.

В недавнем анализе EBMT сравнивались результаты аутоТГСК у 952 пациентов с ОМЛ (медиана возраста

50,5 года), режим кондиционирования у которых включал внутривенную или пероральную (в группе исторического контроля) форму Бу, из них 531 (56 %) мужчина. Показатели 2-летней ОВ и выживаемости, свободной от лейкоза (ВСЛ), частота рецидивов были  $67 \pm 2$ ,  $53 \pm 2$  и  $40 \pm 2$  % соответственно. ЛВР на 2 года составила  $7 \pm 1$  %. От веноокклюзионной болезни печени умерло 5 пациентов. В целом на 2 года ВСЛ и частота рецидивов статистически значимо не отличались у 815 пациентов, которым трансплантация выполнена в 1-й ПР ( $52 \pm 2$  и  $40 \pm 2$  % соответственно), и 137 пациентов с трансплантацией во 2-й ПР ( $58 \pm 5$  и  $35 \pm 5$  % соответственно). Значимыми прогностическими факторами, определяющими исход аутоТГСК, были цитогенетические характеристики и возраст. На 2 года ВСЛ составила  $63 \pm 4$  % у пациентов из группы низкого риска,  $52 \pm 3$  % — промежуточного и  $37 \pm 10$  % — высокого ( $p = 0,01$ ). У пациентов в возрасте до 50 лет была лучше ОВ ( $77 \pm 2$  vs  $56 \pm 3$  %;  $p < 0,001$ ), ВСЛ ( $61 \pm 3$  vs  $45 \pm 3$  %;  $p < 0,001$ ), частота рецидивов ( $35 \pm 2$  vs  $45 \pm 3$  %;  $p < 0,005$ ) и ЛВР ( $4 \pm 1$  vs  $10 \pm 2$  %;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами старше 50 лет. Применение кондиционирования, включающего в/в введение Бу и высокие дозы мелфалана (ВДМ), коррелировало с лучшей ОВ ( $75 \pm 4$  %).

Эти результаты позволяют подтвердить эффективность аутоТГСК при ОМЛ, а также предположить, что в/в форма Бу упрощает процедуру проведения аутоТГСК. При использовании в/в Бу развитие веноокклюзионной болезни печени относится к редким осложнениям ТГСК. Исходя из этих и других недавно опубликованных данных, роль аутоТГСК при ОЛ должна быть пересмотрена. Так, при ОМЛ аллогенные доноры подбираются только для 25–35 % пациентов, остальным, безусловно, показано проведение аутоТГСК, к преимуществам которой можно отнести низкую ЛСТ и отсутствие такого грозного осложнения, как РТПХ. По данным регистра EBMT, частота рецидивов на 10 лет после 3567 аутоТГСК составила всего 16 %, ЛВР — менее 10 %.

При достижении ремиссии ОМЛ после индукционной терапии «золотым стандартом» является выполнение аллоТГСК (родственной или неродственной) при наличии донора или аутоТГСК (при его отсутствии). Динамическая оценка в процессе лечения и наблюдения маркеров ОМЛ, выявленных в начале заболевания, позволяет своевременно корректировать терапию в соответствии с наличием МОБ. В ряде случаев в дополнение к риск-адаптированной стратегии лечения разрабатываются таргетные подходы перед либо после интенсивной ХТ и/или аллоТГСК, применяемые в сочетании с ними либо последовательно. Примером может служить ОМЛ с  $t(8;21)$ . Включение аллоТГСК в программу лечения позволяет снизить частоту рецидивов до 15–20 % по сравнению с 35–40 % на фоне ХТ, при этом ЛСТ составляет 10–15 %. Вопрос о поддержании ремиссии после аллоТГСК при ОМЛ без  $t(8;21)$  также очень актуален, но пока однозначного ответа на него нет. В качестве поддержания рассматриваются в т. ч. такие препараты, как мидостаурин и сорафениб. В целом разработка стратегий предотвращения рецидивов ОЛ после аллоТГСК относится к перспективным направлениям. Рецидивы ОЛ после аллоТГСК остаются ведущей причиной неудачи лечения. До сих пор не разработана стандартная тактика лечения, а достигнутые результаты нельзя признать удовлетворительными.

Для улучшения отдаленных результатов аллоТГСК разработка эффективной стратегии предотвращения рецидивов принципиально важна. Все профилактические подходы могут быть разделены на пред-, интра- и посттрансплантационные. Среди предтрансплантационных перспективным является достижение ремиссии максимально хорошего качества до начала кондиционирования с использованием новых, в идеале болезнь-специфических препаратов в сочетании с современными молекулярными методиками мониторинга клинического ответа и выявления МОБ. Во время выполнения аллоТГСК могут быть использованы такие возможности, как выбор режима кондиционирования и модификация профилактической иммуносупрессии, а также целенаправленный отбор донора и источника ГСК. Эти подходы в широком смысле заключаются в интенсификации режима кондиционирования без одновременного повышения токсичности и оптимизации реакции «трансплантат против опухоли» (РТПО). В посттрансплантационный период применяются поддерживающие стратегии с помощью либо методов, основанных на аллоиммунных реакциях (преждевременное прекращение приема иммуносупрессивных препаратов, инфузия донорских лимфоцитов [ИДЛ] или других иммунокомпетентных клеток), либо новых препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназ или эпигенетические модификаторы. Современные исследования рассматривают как чисто профилактический подход (лечение проводится без каких-либо признаков заболевания, обычно применяется при высоком риске) или как действия, направленные на предупреждение клинического рецидива, проводимые в ответ на сокращение донорского химеризма или молекулярный рецидив лейкоза. Было выявлено, что при сокращении донорского химеризма до уровня менее 80 % медиана времени до рецидива составляет 61 день. В одном из исследований по рефрактерным ОЛ профилактическая ИДЛ после аллоТГСК с РИК и плановым прекращением иммуносупрессии к Д+30 позволило увеличить 2-летнюю ОВ в группе 171 больного до 21 % по сравнению с 9 % в контрольной группе 228 пациентов.

Из новых методов профилактики рецидивов, в т. ч. молекулярных, можно отметить специфические химерные антиген-рецепторы Т-клеток (преимущественно при лимфоидных злокачественных новообразованиях) и вакцинацию. При ОМЛ/МДС для поддержания ремиссии после аллоТГСК и в случае развития рецидива после аллоТГСК также изучается применение гипометилирующих агентов. У подавляющего большинства пациентов рецидивы развиваются в течение первых 12 мес. после трансплантации, следовательно, чтобы эффект был клинически значимым, попытка улучшить РТПО должна быть предпринята изначально. Было показано, что эпигенетическая терапия (гипометилирующие агенты) может регулировать экспрессию опухолевых антигенов, а также ускорять Т-клеточное восстановление после аллоТГСК. В последнем исследовании EBMT в когорте 272 пациентов с рецидивами ОМЛ/МДС после аллоТГСК было показано, что азациитидин обладает значительной клинической эффективностью. Факторами, определяющими ответ на азациитидин, были время до рецидива после трансплантации и кариотип. Система подсчета баллов, учитывающая в т. ч. время до рецидива, кариотип и процент бластных клеток в КМ ко времени рецидива, служила прогностическим фактором частоты ПР и 2-летней ОВ

после «терапии спасения» азациитидином. Ранее в ряде небольших исследований уже продемонстрирована возможность назначения азациитидина в ранний срок после аллотГСК.

В настоящее время уже в проспективном исследовании была изучена возможность влияния посттрансплантационного назначения азациитидина на частоту рецидивов и РТПХ у 37 взрослых с ОМЛ высокого риска после аллотГСК с РИК, включающего алемтузуаб. Азациитидин назначался в дозе 36 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней подряд с 4-недельным интервалом на протяжении 12 мес. после аллотГСК. Терапия азациитидином была начата с медианой 54 дня (диапазон 40–194 дня) после трансплантации и хорошо переносилась большинством пациентов. Рецидивы развились у 16 больных с медианой 8 мес. после аллотГСК. Ни у одного пациента не развилась экстенсивная хроническая РТПХ. Азациитидин индуцировал CD8+ Т-клеточный ответ у 16 больных, что было связано со снижением риска рецидива ( $p = 0,02$ ) и улучшением БРВ ( $p = 0,02$ ) на 1 год после аллотГСК. Эти наблюдения требуют подтверждения в рандомизированных проспективных клинических исследованиях.

Таким образом, можно заключить, что гипометилирующие агенты представляют собой важный элемент терапии «спасения» у отдельных пациентов с рецидивами после аллотГСК. Они с определенной вероятностью могут оправдать надежды на снижение развития рецидивов ОМЛ высокого риска при их раннем профилактическом назначении после трансплантации.

АллотГСК является предпочтительным способом лечения ОМЛ из-за более низкой частоты рецидивов по сравнению с ХТ, что обеспечивает более высокие показатели ОВ и выживаемости, свободной от болезни. Выбор режима кондиционирования — ключевой вопрос выполнения любой ГСК. Идеальным режимом можно назвать такой, проведение которого обеспечит уничтожение болезни без развития осложнений.

В последнее десятилетие появились РИК при аллотГСК в качестве привлекательного механизма для уменьшения токсичности и снижения ЛВР. Действительно, аллотГСК после РИК представляет собой попытку индуцировать иммунную РТПО при сниженной интенсивности и токсичности режима кондиционирования. Уже в первых исследованиях довольно быстро было показано, что такой подход выполним при ряде заболеваний или у отдельных категорий пациентов. Он имеет дополнительное преимущество в виде расширения контингента больных, подходящих для проведения аллотГСК, за счет лиц старшей возрастной группы или с сопутствующей патологией. В настоящее время все большее число исследований посвящено рассмотрению конкретной роли и потенциальных преимуществ РИК по сравнению с другими стратегиями лечения. Однако этот подход оказался гораздо более сложным, чем первоначально предполагалось. Хотя положительное влияние РИК в плане снижения ЛВР и было четко установлено, основной проблемой стало увеличение частоты рецидивов. В связи с этим обычно РИК выполняется только у пациентов, которые не перенесут стандартное миелоаблативное кондиционирование (МАК). В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке режимов кондиционирования, которые обладают существенно более низкой токсичностью при сохранении

принципа миелоаблативности (сниженной токсичности МАК — СТ-МАК). Новые режимы кондиционирования, включающие пуриновые аналоги в сочетании с миелоаблативными дозами таких препаратов, как в/в Бу и тиотепа, оказались достаточно безопасными (низкая ЛВР) и эффективными, способствуя оптимизации результата у пациентов с ОЛ высокого риска. Исходя из этого, наблюдается постепенное продвижение от так называемых немиелоаблативных режимов к более комплексному подходу с акцентом на снижение именно токсичности кондиционирования — редуцированной токсичности схем.

В настоящее время для аллотГСК разработано несколько типов кондиционирования. В группе МАК кроме классических режимов, таких как циклофосфамид (Ц) в дозе 120 мг/кг в сочетании с тотальным терапевтическим облучением (ТТО) в дозе 12 Гр или Бу в дозе 16 мг/кг, появились две подгруппы: миелоаблативное кондиционирование со сниженной интенсивностью (СИ-МАК) и СТ-МАК. В группе РИК также можно выделить две подгруппы: ставшие классическими РИК, такие как «режим Славина» (Бу 8 мг/кг + антиtimoцитарный глобулин + флударабин) и иммуносупрессивное немиелоаблативное кондиционирование (НМАК), такое как ТТО 2 Гр + флударабин (Ф) и FLAG-Ida.

При анализе EBMT всех HLA-идентичных родственных аллотГСК (медиана возраста 35 лет), выполненных в 1-й ремиссии ОМЛ в период с 1982 по 2006 г. после стандартных МАК (ТТО + Ц/Бу + Ц), было показано, что основным фактором летальности служила токсичность режима кондиционирования. Проведение МАК, даже в случае родственных идентичных аллотГСК, до настоящего времени сопровождается достаточно высокой ЛСТ. Сейчас стандартные классические МАК выполняются все реже и реже, они скорее являются «золотым стандартом», с которым сравнивают эффективность и токсичность вновь разработанных режимов кондиционирования. Поскольку 70 % всех вновь диагностированных ОМЛ составляют больные старшей возрастной группы, совершенствование режимов РИК и СИ-МАК/СТ-МАК является крайне актуальной клинической задачей. В ряде исследований модификация РИК за счет повышения дозы антиtimoцитарного глобулина (АТГ) с 2,5 до 5 мг/кг привела к улучшению результатов аллотГСК. Как и при НМАК (без АТГ), так и при модифицированном РИК (с АТГ) летальности, связанной с токсичностью, не было. В перспективе наибольшее внимание, скорее всего, будет уделяться разработке и совершенствованию СТ-МАК, т. к. вероятность рецидивов при этом режиме ниже, чем при РИК и СИ-МАК.

Сочетание миелоаблативной дозы в/в Бу (12,8 мг/кг) с Ц в дозе 120 мг/кг (БуЦ) — это стандартный режим кондиционирования для аллотГСК при ОМЛ. У пациентов старше 40 лет это может быть связано с высокой ЛВР. В то же время применение тех же самых миелоаблативных доз Бу в сочетании с Ф в дозе 160 мг/м<sup>2</sup> (БуФ) может приводить к снижению ЛВР. В одном из рандомизированных исследований, включавшем 252 больных в возрасте старше 40 и моложе 65 лет (медиана — 51 год) в 1-й или 2-й ПР ОМЛ, было показано, что ЛВР в течение 1 года после стандартного МАК (БуЦ, 121 аллотГСК.) вдвое выше, чем после СТ-МАК (124 аллотГСК). Профилактика РТПХ была стандартной (циклоспорин А и метотрексат). В случае неродственных доноров дополнительно применяли АТГ в

дозе 5 мг/кг. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, варианту ОМЛ, частоты 1-й ПР (около 85 %) и типу аллоТГСК (неродственные 55 %). На 1 год ЛВР в группе БуЦ составила 17,2 vs 7,9 % в группе БуФ ( $p = 0,03$ ). ЛВР на 2 года и на протяжении всего исследования также существенно отличалась: 18,2 vs 8,9 % и 19 vs 9,7 % соответственно ( $p = 0,05$ ). Анализ отдаленных результатов лечения показал, что исследуемая группа была лучше по всем критериям эффективности, особенно у больных в 1-й ПР. В течение года частота рецидивов была несколько ниже ( $p = 0,47$ ) в группе БуЦ (22,1 %) по сравнению с БуФ (25,2 %). На 4 года ВСЛ в группах БуФ и БуЦ составила 51 vs 42 %, ОВ — 55 vs 54 % соответственно. Частота острой РТПХ III–IV степени была выше в группе БуЦ ( $p = 0,0083$ ). Таким образом, режим кондиционирования БуФ был связан с более низкой ЛВР и более низкой частотой тяжелой острой РТПХ при одинаковой частоте рецидивов и сопоставимых показателях ОВ и ВСЛ. Можно заключить, что СТ-МАК может считаться достойной альтернативой для больных ОМЛ старшего возраста.

Еще в одном проспективном рандомизированном исследовании, выполненном одной из рабочих групп EBMT, было проведено сравнение РИК с МАК при аллоТКМ у больных с МДС и вторичным ОМЛ (втОМЛ). Ранее ретроспективные исследования при МДС и втОМЛ показали, что уменьшение интенсивности режима кондиционирования перед аллоТГСК сокращает ЛВР, но приводит к повышению риска рецидивов. Проводилось сравнение РИК (Бу 8 мг/кг внутрь или эквивалентная доза Ф 180 мг/м<sup>2</sup> в/в) и стандартного МАК (БуЦ) у больных МДС/втОМЛ (при количестве бластных клеток в КМ < 20 %). В период с мая 2004 г. по декабрь 2012 г. было включено 129 пациентов из 18 центров 7 стран. Анализ подвергнуты 127 больных с медианой возраста 51,4 года (диапазон 19–64 года). Верхний возрастной порог для 94 неродственных аллоТГСК был 60 лет, а для 33 НЛА-идентичных родственных — 65 лет. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, группе риска (IPSS), количеству бластных клеток в КМ на момент выполнения аллоТГСК, источнику ГСК, типу и совместимости доноров. Восстановление гемопоэза было сходным в обеих группах. Острая РТПХ II–IV степени развилась в 28 % наблюдений после РИК и в 31 % — после МАК, хроническая РТПХ наблюдалась в 64 и 63 % случаев соответственно. В течение первого года после аллоТГСК ЛВР была 17 % (95% ДИ 8–26 %) после РИК и 26 % (95% ДИ 15–37 %) после МАК ( $p = 0,17$ ). После НЛА-идентичной родственной аллоТГСК ЛВР на 1 год была ниже, чем после неродственной, как после РИК (0 vs 23 %;  $p = 0,06$ ), так и после МАК (17 vs 32 %;  $p = 0,18$ ). Частота рецидивов на 2 года составила 18 % (95% ДИ 8–27 %) после РИК и 15 % (95% ДИ 5–24 %) после МАК ( $p = 0,5$ ), что привело к 2-летней БРВ и ОВ 62 (95% ДИ 50–75 %) и 76 % (95% ДИ 65–87 %) после РИК и 57 (95% ДИ 44–70 %) и 62 % (95% ДИ 49–75 %) после МАК ( $p = 0,49$  и  $p = 0,06$  соответственно). Таким образом, в проспективном рандомизированном исследовании EBMT было показано, что результаты аллоТГСК после РИК для пациентов с МДС/втОМЛ (при количестве бластных клеток в КМ < 20 %) сопоставимы с МАК по 2-летней ОВ и БРВ.

Возможность снижения токсичности кондиционирования в рамках РИК была изучена в ретроспективном

исследовании модификации протокола FLAMSA, который уже зарекомендовал себя в качестве высокоэффективного кондиционирования для больных ОМЛ высокого риска преимущественно старшей возрастной группы (около 60 лет). В этой популяции использование ТТО может быть связано с высокой токсичностью, даже в случае редукции дозы ТТО до 4 Гр, как предусмотрено оригинальным FLAMSA-протоколом. В работе была предпринята попытка еще более уменьшить токсичность у пожилых больных (> 60 лет) и у пациентов с сопутствующей патологией путем замены ТТО на в/в Бу в общей дозе 6,4 мг/кг. С ноября 2006 г. по октябрь 2012 г. 173 пациентам с ОМЛ высокого риска или МДС выполнена аллоТГСК после FLAMSA, из которых в 83 наблюдениях проводилось ТТО (медиана возраста 47 лет; 76 — ОМЛ и 7 — МДС), в 90 — в/в Бу (медиана возраста 64 года; 74 — ОМЛ и 16 — МДС). Неблагоприятные цитогенетические или молекулярные признаки были обнаружены у 64 % больных в группе ТТО и у 50 % — в группе Бу. В обеих группах неродственные аллоТГСК составили 75 %. При медиане наблюдения 5,5 года 5-летняя ВСЛ составила 40 % в группе ТТО и 35 % в группе Бу ( $p = 0,133$ ). Однако в группе ТТО ЛВР оказалась существенно ниже как в первые 100 дней после аллоТГСК (10 vs 24 %;  $p = 0,052$ ), так и за весь период наблюдения (33 vs 41 %;  $p = 0,004$ ). Разница в ЛВР, вероятно, может объясняться более старшим возрастом пациентов и более частым развитием инфекционных осложнений в группе Бу. Авторы делают заключение, что для окончательных выводов необходимо проведение проспективных клинических исследований в группе более молодых пациентов.

В случае неудачи индукции ремиссии ОМЛ, что прогностически является крайне неблагоприятным, в качестве терапии выбора, обладающей излечивающим потенциалом, рассматривается аллоТГСК. Однако возможности выполнения стандартных МАК в этой группе больных серьезно ограничены. Это привело к развитию так называемой последовательной стратегии, когда в одной процедуре (например, протокол FLAMSA) сочетается одновременно и интенсифицированная ХТ индукции ремиссии, и РИК. В проспективном многоцентровом исследовании II фазы изучался индукционный РИК с использованием клофарабина 30 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней, цитарабина 1 г/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней и после 3-дневного перерыва Ц 60 мг/кг, в/в Бу 6,4 мг/кг и АТГ 5 мг/кг. Неудача индукции ремиссии определялась как персистенция лейкоза после 2 курсов индукционной ХТ или стойкая гипоплазия КМ после индукционной ХТ. Для профилактики РТПХ пациенты получали в случае родственного донора монотерапию циклоспорином А, в случае неродственного — циклоспорин А с микофенолата мофетилом (ММФ). С 2010 по 2013 г. было включено 24 пациента с медианой возраста на момент аллоТГСК 47 лет (диапазон 20–55 лет). Неблагоприятный кариотип имели 13 (54 %) пациентов, у 9 (38 %) больных ОМЛ он отнесен к промежуточному риску, еще в 2 наблюдениях кариотип не исследовался. У 7 (29 %) пациентов был втОМЛ. Родственный НЛА-идентичный донор был в 15 (62 %) случаях, неродственный — в 9 (38 %). Результаты подтвердили безопасность и эффективность последовательного РИК с клофарабином. Низкая ЛВР на 1 год (8 %) и эффективное достижение контроля над болезнью при рефрактерном ОМЛ (1-летняя ВСЛ — 46 %) под-

тверждают необходимость дальнейшего изучения этого протокола в рамках III фазы исследования.

Отдельное сообщение президентского симпозиума было посвящено парному сравнительному исследованию выполнения аллоТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов. Внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии в 1996 г. принципиально изменило течение ВИЧ-инфекции. Тем не менее пациенты с ВИЧ-инфекцией остаются в группе повышенного риска развития гематологических злокачественных новообразований, в программу лечения которых стандартно входит ТГСК. К настоящему времени у ВИЧ-положительных пациентов показана возможность выполнения аутоТГСК при лимфомах. Однако проведение аллоТГСК в этой группе больных не изучалось. Из реестра EBMT был представлен опыт проведения аллоТГСК больным с ВИЧ-инфекцией при различных онкогематологических заболеваниях (ОМЛ, ОЛЛ, МДС, ХМЛ и др.). По сравнению с ВИЧ-отрицательными пациенты с ВИЧ-инфекцией имели более низкие показатели приживления нейтрофилов (92,6 vs 97,5 %;  $p = 0,03$ ), более высокую частоту острой РТПХ III–IV степени (21 vs 13 %;  $p = 0,05$ ), выше ЛВР на 100 дней (17 vs 11 %;  $p = 0,04$ ) и на 2 года (33 vs 23 %;  $p = 0,04$ ), сходную частоту рецидивов (29 vs 25 %;  $p = 0,96$ ) и более низкую 2-летнюю ОВ (47 vs 59 %;  $p = 0,004$ ). Результаты были сопоставимы для МАК и РИК, а также при использовании разных источников ГСК. В заключение авторы делают вывод о том, что ВИЧ-инфекция не должна служить абсолютным противопоказанием для проведения аллоТГСК.

### ЛИМФОМЫ

В настоящее время в лечении как неходжкинских лимфом (НХЛ), так и лимфомы Ходжкина (ЛХ) аутоТГСК стала стандартом у пациентов с рецидивами, чувствительными к ХТ. Кроме того, аутоТГСК изучается в рамках клинических исследований и при рефрактерном течении лимфом. Ежегодно в Европе при НХЛ выполняется более 7000 ТГСК, при ЛХ — более 2000. В широком спектре иммуноморфологических вариантов НХЛ наиболее часто встречаются сообщения о ТГСК при диффузной В-крупноклеточной (ДВКЛ), фолликулярной (ФЛ), периферических Т-клеточных лимфомах (ПТКЛ). Актуальные вопросы лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом течения лимфом вновь были предметом обсуждения в ходе ежегодного конгресса EBMT-2015. В настоящем обзоре коротко изложены ключевые моменты докладов, а также результаты исследований, касающихся выполнения ТГСК у пациентов с лимфомами. Среди затронутых тем были разработка оптимального режима кондиционирования, вопросы выполнения аллоТГСК, в т. ч. от альтернативного донора, таких как гаплоидентичная ТГСК (гаплоТГСК) и трансплантация ГСК пуповинной крови (ПК-аллоТГСК).

При ДВКЛ были представлены результаты проведения аутоТГСК с целью консолидации 1-й ПР у больных с высоким риском по aaIPi (международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту) в дебюте, которые оказались весьма неоднозначными. В связи с этим данная клиническая опция сегодня рекомендуется к проведению только в рамках клинических исследований.

Однако по данным одного из исследований был сделан вывод о преимуществе высокодозной консолидации 1-й ПР у больных ДВКЛ с высоким риском неудачи лечения (высокий-промежуточный и высокий риск по шкале aaIPi). Показатели ОВ на 4 года при выполнении аутоТГСК у 191 больного ДВКЛ в 1-й ПР, 1-й частичной ремиссии (ЧР), во 2-й ПР и 2-й ЧР составили 79,9, 60,3, 73,8 и 52,9 % соответственно. При выполнении аутоТГСК в 1-й ПР или 1-й ЧР в группе пациентов с низким и низким-промежуточным риском по шкале aaIPi показатели ОВ на 4 года превышали 90 %, а в группе пациентов с высоким-промежуточным и высоким риском aaIPi 4-летняя ОВ составила 77 и 48,5 % соответственно ( $p = 0,002$ ). Продолжено изучение роли аутоТГСК в лечении пациентов с первично-рефрактерным течением или рецидивами ДВКЛ. В одно из исследований, проведенных в 2009–2014 гг., было включено 30 больных (17 мужчин) с медианой возраста 41 год (диапазон 21–61 год). Большинство пациентов перед аутоТГСК имели чувствительный к ХТ статус заболевания (13 — ПР, 15 — ЧР), рефрактерность ДВКЛ была констатирована в 2 наблюдениях. Частота общего ответа составила 80 % (22 — ПР, 2 — ЧР). Показатель ЛСТ составил 10 %. При медиане наблюдения 81 мес. показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 5 лет были 75 и 68 % соответственно. Авторы делают вывод о сохранении роли аутоТГСК у пациентов с первично-рефрактерным течением или рецидивами ДВКЛ при условии чувствительности опухоли к ХТ. Из недостатков сообщения следует отметить отсутствие информации о режиме кондиционирования, а также недостаточно полную характеристику пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания.

В случае развития рецидива, чувствительного к ХТ, после аутоТГСК в качестве возможной альтернативы рассматривается проведение аллоТГСК с РИК. Метод аллоТГСК при всех вариантах НХЛ не относится к стандартным и проводится в рамках исследовательских протоколов. При этом большинство авторов подчеркивают необходимость максимальной циторедукции опухоли перед аллоТГСК как наиболее важной составляющей эффективности этого варианта лечения больных НХЛ неблагоприятного прогноза. В одном из исследований рефрактерный к ХТ статус перед аллоТГСК был единственным фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на отдаленные результаты, ухудшая их почти вдвое. Авторы другого исследования отметили, что именно прогрессирование заболевания (ПЗ) стало основной причиной невыполнения аллоТГСК (56 %). С циторедуктивной целью перед аллоТГСК сегодня используется как стандартная полихимиотерапия (ПХТ) второй линии, так и аутоТГСК. При этом обращается внимание на отсутствие негативного влияния аутоТГСК на раннюю ЛСТ после аллоТГСК. Так, ЛСТ на 100 дней после аллоТГСК составила в группе с предшествующей аутоТГСК и в группе с ПХТ второй линии 7 и 8 % соответственно. Эти же показатели через год после аллоТГСК соответствовали 13 % в каждой группе. Показатели ОВ и выживаемости, свободной от болезни, на 2 года в общей группе были 43 и 32 % соответственно.

Новой тенденцией при проведении аллоТГСК является увеличение использования ГСК от альтернативных, в т. ч. гаплоидентичных, доноров в отсутствие полностью

совместимых родственных или неродственных доноров. При этом у реципиентов гаплогТГСК становится более распространенной посттрансплантационная профилактика РТПХ циклофосфамидом. На конгрессе были доложены результаты ретроспективного исследования 2798 аллогТГСК у пациентов с НХЛ, в т. ч. зоны мантии, ДВКЛ, ФЛ, ПТКЛ. В большинстве случаев были выполнены трансплантации от полностью совместимых доноров (сиблинги — 2065, неродственные доноры — 447). Альтернативные доноры были использованы в 286 случаях: ПК-аллогТГСК у 167 пациентов, гаплогТГСК — у 119. В группе гаплогТГСК доля пациентов с активным проявлением заболевания и индексом Карновского менее 80 % была больше по сравнению с другими группами. В остальном группы были сопоставимы. При медиане наблюдения 27 мес. частота развития рецидивов значительно не различалась в зависимости от нозологии и типа донора. Вместе с тем ЛВР была значительно выше при ПК-аллогТГСК и неродственных по сравнению с сиблингами и гаплогТГСК. Частота острой РТПХ была значительно выше в группе реципиентов полностью совместимых неродственных ГСК по сравнению с остальными пациентами. По результатам исследования авторы делают вывод о безопасности использования ГСК гаплогидентичного донора в случае отсутствия полностью совместимого родственного или неродственного трансплантата.

Рост числа гаплогТГСК в последнее время сопровождается относительным уменьшением частоты выполнения ПК-аллогТГСК. Были представлены результаты ПК-аллогТГСК у 35 пациентов с НХЛ. Профилактика РТПХ проводилась циклоспорином А и ММФ или комбинацией циклоспорина А и метотрексата. Своевременное и устойчивое приживление трансплантата произошло у большинства пациентов (81 %). На основании полученных данных авторы делают вывод о приемлемом качестве приживления трансплантата и возможности рассмотрения клеток ПК, как альтернативного источника ГСК, у пациентов с высоким риском НХЛ.

При ФЛ, несмотря на достижение значительных успехов в иммунохимиотерапии, аутоТГСК и сегодня сохраняет мощный противоопухолевый потенциал у пациентов с рефрактерным течением и рецидивами. Общепринятым положением сегодня стало отсутствие преимуществ высокодозной консолидации у пациентов в 1-й ПР после иммунохимиотерапии, в т. ч. при высоком FLIPI (международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы) в дебюте заболевания. Стандартным показанием к выполнению аутоТГСК у пациентов с ФЛ остается чувствительный к ХТ рецидив (особенно при короткой ПР и высоком риске по FLIPI), а также 2-я и более ПР. Вместе с тем однозначных рекомендаций касательно необходимости проведения аутоТГСК в случае развития рецидивов низкого риска (длительная ремиссия, низкий FLIPI) нет.

В случае рецидива после аутоТГСК в рамках исследовательских протоколов может быть проведена аллогТГСК с РИК. По данным литературы, показатели 5-летней ОВ и ВБП в этом случае достигают 85 и 83 % соответственно. Были представлены результаты выполнения 146 аллогТГСК у больных ФЛ без трансформации в период с 1998 по 2008 г. Медиана возраста на момент проведения аллогТГСК составила 48 лет (диапазон 29–71 год). У большинства пациентов (62 %) ранее

была аутоТГСК. На момент выполнения аллогТГСК у 110 (77 %) пациентов опухолевый клон сохранял чувствительность к ХТ, остальные были рефрактерными к ХТ. Приживление трансплантата было достигнуто в 99 % случаев. Показатель 100-дневной ЛВР составил 16 %. Медиана наблюдения за пациентами составила 9,1 года (диапазон 3,6–15,7 года). Показатели расчетной ОВ на 1, 2, 5 и 10 лет составили 67, 60, 53 и 48 % соответственно. Оценки для бессобытийной выживаемости равнялись 63, 53, 47 и 40 % соответственно. Частота развития рецидивов была 15 %. Развитие хронической РТПХ было связано с меньшим риском рецидивов у пациентов в ПР, а также большей вероятностью достижения ПР у больных с трансплантацией вне ПР. При однофакторном анализе установлено положительное влияние следующих показателей на отдаленные результаты лечения: ограниченная хроническая РТПХ, возраст донора 42 года и менее, применение ТТО-содержащих режимов кондиционирования при рефрактерности к ХТ. При многофакторном анализе установлено положительное влияние на отдаленные результаты лечения таких факторов, как чувствительность опухоли к ХТ, наличие ограниченной хронической РТПХ и применение ТТО-содержащих режимов кондиционирования у рефрактерных к ХТ пациентов. В то же время возраст пациента 55 лет и старше не оказывал влияния на исход лечения. В заключение авторы подчеркивают, что аллогТГСК позволяет излечить большинство пациентов с ФЛ без трансформации даже в случаях предтрансплантационной рефрактерности к ХТ.

Несколько очень интересных сообщений было посвящено возможностям применения аллогТГСК у пациентов с грибковым микозом/синдромом Сезари (СС). При проведении обычной ПХТ показатели продолжительности жизни пациентов с СС весьма неутешительны, медиана выживаемости варьирует от 24 до 48 мес., только 25 % пациентов остаются под наблюдением через 5 лет после диагностики заболевания. Ввиду кратковременности эффекта аутоТГСК при СС не используется. На текущий момент только аллогТГСК после РИК обладает при СС излечивающим потенциалом. При проведении аллогТГСК показатели 3-летней ОВ и ВБП достигают 54 и 34 % соответственно. Основной причиной неудачи лечения является РТПХ, частота которой достигает 70 %. Показатель ЛВР варьирует от 21 до 25 %.

В одном из докладов были представлены результаты выполнения аллогТГСК у пациентов с рефрактерным течением СС. В исследование было включено 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), медиана возраста которых на момент трансплантации составляла 61 год (диапазон 43–66 лет). Медиана времени от установления диагноза до трансплантации составила 34 мес. (диапазон 13–252 мес.), медиана количества предыдущих линий ПХТ — 6 (диапазон 2–8). Применяли два режима кондиционирования: пентостатин + ТТО 2 Гр или Ф + ВДМ. Профилактика РТПХ включала циклоспорин А и ММФ, при неродственных ТГСК также использовался АТГ. В 2 наблюдениях донорами были идентичные сиблинги, в 3 — полностью и в 3 — не полностью совместимые неродственные доноры. Полный донорский химеризм был достигнут в течение 3 мес. у 7 пациентов. У 1 больного произошло отторжение трансплантата с восстановлением аутологичного кроветворения. Клиника острой РТПХ развилась в 3 наблюдениях (I–II степени — в

2, III степени — в 1), в то время как ограниченная хроническая РТПХ наблюдалась у 2 больных. В целом у 7 из 8 пациентов была получена и поддерживалась клиническая ПР при медиане наблюдения 25 мес. (диапазон 5–128 мес.), все 8 пациентов оставались под наблюдением, 5-летняя ВВП составила 87 %. Несмотря на немногочисленность группы, авторы делают вывод об эффективности аллоТГСК после РИК для пациентов с рефрактерным течением или рецидивом СС. Хорошие показатели ВВП косвенно свидетельствуют в пользу наличия эффекта РТПО при СС. Тем не менее аллоТГСК не является стандартом лечения и должна проводиться в рамках клинических исследований. Возможность ее выполнения может быть рассмотрена у пациентов с IВ–IV стадией, рефрактерной болезнью или при ПЗ на фоне предшествующей ПХТ первой линии. Аналогичное заключение было сделано еще в одном исследовании по результатам аллоТГСК у 8 больных СС.

При ЛХ аутоТГСК стала стандартом лечения пациентов с чувствительным к ХТ рецидивом. Кроме того, высокодозная ХТ с поддержкой аутологичными ГСК используется в рамках клинических исследований и при рефрактерном течении ЛХ, демонстрируя эффективность на уровне 30 %. Вместе с тем стандартные лечебные подходы в случае неэффективности аутоТГСК до сих пор не разработаны. На конгрессе обсуждались актуальные вопросы лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом ЛХ. Среди затронутых тем были разработка оптимального режима кондиционирования, выполнение при ЛХ двойной ТГСК, аллоТГСК, в т. ч. гаплогТГСК. Особое внимание было уделено оценке эффективности применения брентуксимаба ведотина (БВ) у пациентов с высоким риском неудачи лечения, а также стратегии мобилизации ГСК, применению факторов роста на посттрансплантационном этапе, выполнению аутоТГСК в возрастных категориях старше 50 лет и в группе подростков и молодых взрослых. Отдельного внимания заслуживает тактика лечения пациентов с высоким риском неудачи аутоТГСК: применение БВ после аутоТГСК, а также выполнение двойной аутоТГСК.

Были доложены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, в ходе которого была изучена роль БВ у больных ЛХ с высоким риском неудачи лечения после аутоТГСК. В исследование с 2010 по 2012 г. было включено 329 пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ, ранними рецидивами и поздними рецидивами с экстранодальным поражением. Медиана возраста составила 32 года (диапазон 18–76 лет), 53 % были мужчины. Режимы кондиционирования были различные, в т. ч. ВЕАМ (61 %) и СВВ (11 %). Через 30–45 дней после аутоТГСК пациенты начинали получать или лечение БВ в режиме 1,8 мг/кг каждые 3 нед. до 16 циклов ( $n = 165$ ), или плацебо ( $n = 164$ ). Медиана ВВП в группах БВ и плацебо составила 42,9 и 24,1 мес. соответственно. Следует отметить, что чем более высоким был риск неудачи аутоТГСК, тем большее преимущество было у БВ по сравнению с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями применения БВ были периферическая сенсорная нейропатия (56 %) и нейтропения (35 %). Был сделан вывод о преимуществе ранней посттрансплантационной консолидации БВ у пациентов с высоким риском неудачи аутоТГСК.

У больных нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием аутоТГСК не является стандартом лечения, но может рассматриваться при чувствительном к ХТ рецидиве, ПР  $\geq 2$ , а также при первично-рефрактерном течении заболевания. В случае трансформации в НХЛ подходы к стандартной и высокодозной ХТ определяются морфологическим вариантом заболевания.

В случае неэффективности аутоТГСК в качестве альтернативы рассматривается проведение второй аутоТГСК и/или аллоТГСК. Результаты проспективного исследования по выполнению двойной аутоТГСК у больных с первично-рефрактерным течением ЛХ показали преимущество выполнения второй аутоТГСК в случае достижения ЧР или хотя бы стабилизации ЛХ по результатам первой аутоТГСК. В случае ПЗ после первой аутоТГСК больные нуждаются в поиске альтернативных вариантов лечения. При однофакторном анализе было показано неблагоприятное влияние на ОВ большого объема химиолучевого лечения, предшествующего аутоТГСК. Метод аллоТГСК при ЛХ не относится к стандартным и проводится в рамках исследовательских протоколов. Для молодых больных с рецидивом, чувствительным к ХТ после аутоТГСК, сегодня рассматривается проведение аллоТГСК после РИК, что позволяет значительно сократить ЛСТ (до 8 % на 100 дней и до 19 % на 3 года). По данным одного из исследований, из 37 больных ЛХ 100-дневной ЛСТ не было, показатели 5-летней ОВ и ВВП достигли 32–43 и 20–24 % соответственно. Тем не менее рецидив остается основной причиной неудачи аллоТГСК. Частота рецидивов, как и раньше, высока и достигает 59 % на 5 лет. При этом риск развития рецидивов увеличивается вдвое и достигает 80 % на 5 лет в случае выполнения аллоТГСК при рефрактерном течении опухоли. В одной из работ ПЗ стало основной причиной невыполнения аллоТГСК. Из 63 аллоТГСК в 38 % случаях донорами были сиблинги, в 35 % были использованы ГСК полностью совместимого неродственного донора, гаплогТГСК была выполнена у 27 % пациентов. Показатели 5-летней ОВ, ВВП и частота рецидивов составили 55, 42 и 38 % соответственно. В ходе многофакторного анализа было показано неблагоприятное влияние рефрактерного предтрансплантационного статуса на все эти показатели, в то время как тип донора оказался незначимым. Показатели ЛСТ на 100 дней и на 1 год равнялись 10 и 18 % соответственно. Таким образом, наиболее важной составляющей эффективности этого варианта лечения больных ЛХ неблагоприятного прогноза является максимальная циторедукция опухоли перед аллоТГСК.

Для оценки чувствительности к ХТ перед аллоТГСК сегодня используются стандартная ПХТ второй линии, БВ, а также аутоТГСК. По мнению ведущих экспертов, перспективной тактикой преодоления рефрактерности опухоли и снижения частоты рецидивов после аллоТГСК является тандемная ауто-аллоТГСК. На первом этапе с циторедуктивной целью и для определения чувствительности опухоли к ХТ проводится аутоТГСК, при восстановлении гемопоза выполняется аллоТГСК после РИК. Результаты такого варианта лечения были представлены в сообщении по 111 тандемным ауто-аллоТГСК (44 — ЛХ и 67 — НХЛ), выполненных с 2002 по 2013 г. Режимы кондиционирования перед аутоТГСК были ВЕАМ и ВДМ в дозе 140–200 мг/м<sup>2</sup>. У 65 больных с активным проявлением заболевания перед аутоТГСК



частота общего ответа составила 86 %, в т. ч. 52 % ПР. Доноры были как идентичные неродственные ( $n = 2$ ) и сиблинги ( $n = 86$ ), так и гаплоидентичные ( $n = 20$ ), в 3 случаях использовалась ПК. Показатель ЛСТ составил 18 %, частота острой РТПХ II–IV степени и хронической РТПХ — 28 и 38 % соответственно. На 3 года ОВ и ВБП были 68 и 61 %. Важно отметить, что режим кондиционирования не оказал значимого влияния на показатели непосредственной эффективности, токсичности, ЛСТ и отдаленные исходы. Тип донора также не влиял на отдаленные результаты лечения. В ходе однофакторного анализа значимым показателем для отдаленных результатов оказалось достижение ПР после аутоТГСК. Таким образом, можно рекомендовать проведение тандемной ауто-аллоТГСК у больных лимфомами с высоким риском неудачи однократной аутоТГСК.

Обсуждались возможности лечения больных ЛХ при неэффективности аллоТГСК. В случае неудачи аллоТГСК стандартов и общепринятых терапевтических алгоритмов нет, прогноз пациентов особенно неблагоприятен, на практике применяют ИДЛ, лучевую терапию, ХТ, БВ, гаплоТГСК. Использование существующих вариантов при медиане наблюдения после рецидива 29 мес. (диапазон 6–101 мес.) может обеспечить ОВ и ВБП на уровне 34 и 26 % соответственно. Лечение, включающее ИДЛ, было связано со значимым увеличением частоты достижения ПР. Еще в одном исследовании была показана безопасность и эффективность применения БВ у больных ЛХ с рецидивами/прогрессированием после аллоТГСК. Однако немногочисленность группы наблюдения ( $n = 5$ ) требует продолжения изучения эффективности такого подхода.

Общей тенденцией при выполнении аллоТГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями является увеличение количества трансплантаций от не полностью совместимых родственных доноров — гаплоТГСК. При проведении гаплоТГСК у пациентов с ЛХ показатели ОВ, ВБП и частоты рецидивов на 2 года достигают 58, 51 и 40 % соответственно. Частота развития тяжелой острой РТПХ III–IV степени и экстенсивной хронической РТПХ равна 11 и 53 % соответственно, ЛВР не превышает 9 %. В одном из докладов были представлены результаты ретроспективного исследования гаплоТГСК у пациентов с рефрактерным течением и рецидивами ЛХ. В исследование включено 43 пациента, 29 (67 %) мужчин, в возрасте 17–53 года (медиана 31 год) с первично-рефрактерным течением или рецидивами ЛХ. Показанием к выполнению гаплоТГСК служила неэффективность ХТ, предшествующей аутоТГСК или аллоТГСК. Режим кондиционирования представлял собой Ф 150 мг/м<sup>2</sup>, Ц 29 мг/кг, Бу 3,2 мг/кг в течение 1 или 2 дней. Профилактика РТПХ проводилась Ц 50 мг/кг в дни +3 и +4 и ингибитором кальциневрина с ММФ. Частота ЛВР через 100 дней и через 1 год после гаплоТГСК составила 7 и 16 % соответственно. При медиане наблюдения 13 мес. (диапазон 3–60 мес.) показатели ОВ и бессобытийной выживаемости были 84 и 59,5 % соответственно. Частота рецидивов и ПЗ через 1 год равнялась 25 %. Частота острой РТПХ II–IV степени и хронической РТПХ через 1 год после гаплоТГСК составила 43 и 26,5 % соответственно. Авторы исследования отмечают лучшие результаты при выполнении гаплоТГСК у пациентов в ПР, а также в случаях наличия менее 4 линий предше-

ствующего лечения. Таким образом, гаплоТГСК можно рассценивать как приемлемый вариант лечения пациентов с рефрактерным течением и рецидивами ЛХ при неэффективности предшествующей аутоТГСК или аллоТГСК. Из недостатков исследования стоит отметить его ретроспективный характер, отсутствие группы сравнения, а также небольшую продолжительность наблюдения, что не позволяет сделать однозначные выводы. К настоящему времени гаплоТГСК у взрослых больных ЛХ не является стандартом и проводится только в рамках исследовательских протоколов.

Поскольку аутоТГСК остается широко используемым методом в программе терапии лимфом, продолжают появляться публикации по разработке оптимальных режимов кондиционирования перед трансплантацией. Из-за возникшего дефицита препарата кармустина, входящего в распространенный режим кондиционирования ВЕАМ, ряд исследователей представили результаты применения режимов кондиционирования на основе классического ВЕАМ с заменой кармустина на альтернативный препарат из группы нитрозомочевины (СЕАМ или LEАМ, FEАМ). Кроме того, были представлены режимы с тиотепой — ТЕАМ и R-TBC (ритуксимаб, тиотепа, бусульфид, циклофосфамид).

Результаты сравнительного исследования применения режимов кондиционирования ВЕАМ и LEАМ (ломустин 200 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 800 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин 1600 мг/м<sup>2</sup>, ВДМ 140 мг/м<sup>2</sup>) свидетельствуют в пользу возможности замены кармустина на ломустин без значимого увеличения токсичности между двумя режимами при сохранении непосредственной эффективности. Активно изучается эффективность фотемустина — представителя III поколения производных нитрозомочевины, в составе режима кондиционирования FEАМ. Зарегистрированные показания для этого препарата — диссеминированная меланома (особенно с метастазами в головном мозге), первичные злокачественные опухоли головного мозга. Обоснование к использованию фотемустина при лимфомах — меньшая легочная и печеночная токсичность по сравнению с кармустином, а также лучшее проникновение в ЦНС.

В представленных сообщениях было описано применение FEАМ в группе больных НХЛ и ЛХ. Так, в группе с кондиционированием FEАМ из 78 больных с медианой возраста 48 лет (диапазон 21–75 лет), 61 — НХЛ (в т. ч. маргинальной зоны) и 17 — ЛХ, была показана приемлемая токсичность, зарегистрирован только 1 летальный исход. Для оценки эффективности необходимо проведение проспективных исследований и более длительное время наблюдения. Еще одна группа авторов на основании сравнения эффективности и безопасности режимов кондиционирования FEАМ и ТЕАМ делает заключение о возможности их применения вместо ВЕАМ при необходимости. Кроме того, интересны представленные результаты выполнения аутоТГСК у больных ДВКЛ после режима кондиционирования ВеЕАМ. В исследование было включено 44 пациента. Режим представляет собой сочетание этопозид 800 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин 1600 мг/м<sup>2</sup>, ВДМ 140 мг/м<sup>2</sup> и бендамустина. К сожалению, доза бендамустина не приведена. Вместе с тем в оригинальном сообщении (G. Visani et al. Blood. 2011; 118: 3419–25) были указаны дозы бендамустина от 160 до 200 мг/м<sup>2</sup>. Медиана восстановления уровня нейтрофилов  $0,5 \times 10^9/л$  и более, тромбоцитов  $20 \times 10^9/л$  и более или  $50 \times 10^9/л$  и более составила 10, 12 и 16 дней соответ-

ственно. Показатель ЛСТ равнялся 2,3 %, умер 1 из 44 больных. Непосредственные и отделенные результаты были оценены у 38 больных. Частота общего ответа составила 89 % (31 — ПР, 3 — ЧР). При медиане наблюдения 12 мес. (диапазон 2–30 мес.) 4 из 38 больных оставались под наблюдением в рефрактерном статусе заболевания, у 7 (18 %) пациентов развился рецидив, 27 (71 %) — находились в продолжительной ПР. Авторы делают вывод о безопасности и перспективной эффективности режима кондиционирования ВеЕАМ у пациентов с рефрактерным течением или рецидивами ДВКЛ.

Ряд исследований был посвящен применению ибритумаба тиуксетана в рамках режима кондиционирования при лимфомах. Были представлены сравнительные результаты применения режимов кондиционирования ВЕАМ с ибритумабом тиуксетаном (Z-ВЕАМ). В исследование было включено 54 пациента с чувствительными к ХТ рецидивами НХЛ, среди них — 31 мужчина и 23 женщины в возрасте 30–68 лет (медиана 50 лет). Режим ВЕАМ был проведен у 27 пациентов, остальным перед стандартным ВЕАМ в течение 7 дней вводился ибритумаб тиуксетан в дозе 0,4 мКи/кг. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, группам риска (IPI, FLIPI), распределению гистологических вариантов лимфом. Вместе с тем в группе ВЕАМ было значимо больше пациентов в ПР (70 vs 30 %;  $p = 0,006$ ). В группе ВЕАМ было также значимо меньшее число линий предшествующей ПХТ. Медиана восста-

новления уровня нейтрофилов и тромбоцитов в группах ВЕАМ и Z-ВЕАМ составила 12 и 11 дней, 13 и 16 дней соответственно, различия были статистически незначимыми. При медиане наблюдения 34 мес. показатели ОВ и ВВП в группах ВЕАМ и Z-ВЕАМ были 76,5 vs 67,1 % ( $p = 0,65$ ) и 71 vs 54,2 % ( $p = 0,4$ ). Несмотря на отсутствие различий в отдаленных результатах, авторы делают заключение о преимуществе выполнения режима Z-ВЕАМ у пациентов с НХЛ без ПР перед аутоТГСК.

Результаты аналогичного ретроспективного сравнения аутоТГСК у пациентов с рецидивами ФЛ, чувствительными к ХТ, были проанализированы для 282 случаев при использовании режима ВЕАМ и для 154 — Z-ВЕАМ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, временному интервалу от диагностики заболевания до аутоТГСК, сроку выполнения аутоТГСК, предтрансплантационному статусу заболевания, общесоматическому статусу по шкале Карновского. При медиане наблюдения 18,7 мес. частота развития рецидивов в группах ВЕАМ и Z-ВЕАМ составила 25 и 34 % соответственно ( $p = 0,07$ ). Показатели ЛВР были 14 и 13 % соответственно ( $p = 0,3$ ). Показатели ОВ и бессобытийной выживаемости в двух группах значимо не различались. Авторы сообщения не выявили преимущества добавления радиоиммунотерапии (ибритумаб тиуксетан) к режиму кондиционирования ВЕАМ при выполнении аутоТГСК у пациентов с рецидивами ФЛ.

