

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для консолидации ремиссии острого миелобластного лейкоза с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания

Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская, В.А. Доронин,
В.Н. Кострыкина, О.П. Трофимова, Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Галина Дмитриевна Петрова galina_petrova@bk.ru

Введение. Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у взрослых больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания сегодня окончательно не определена.

Цель работы — представить результаты одноцентрового проспективного исследования эффективности аутоТГСК у больных ОМЛ с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания.

Материалы и методы. С 2007 по 2014 г. в исследование были включены 42 пациента с первичным ОМЛ с 1 или более факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания. АутоТГСК была выполнена 16 пациентам (из них 9 — женщины) в возрасте 20–57 лет (медиана 38 лет) без доступного совместимого аллогенного (родственного или неродственного) донора. В целях выявления роли отдельных прогностических факторов проводили анализ зависимости отдаленных результатов от различных показателей в дебюте ОМЛ и характеристик аутоТГСК.

Результаты. При медиане наблюдения 49 мес (диапазон 5–86 мес) 5-летние показатели общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости составили 47, 47 и 51 % соответственно. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, через 100 дней и 2 года после выполнения аутоТГСК составили 0 и 6 % соответственно. Развитие рецидива ОМЛ отмечено у 44 % больных. В ходе поискового анализа выявлено благоприятное прогностическое влияние на общую выживаемость включения тотального терапевтического облучения в состав режима кондиционирования перед аутоТГСК ($p = 0,045$).

Заключение. Проведение аутоТГСК у больных в ремиссии ОМЛ с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания оказывает длительный противоопухолевый эффект. При отсутствии полностью совместимого аллогенного донора выполнение аутоТГСК можно рассматривать в качестве альтернативного варианта лечения.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тотальное терапевтическое облучение, факторы неблагоприятного прогноза

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-52-61

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in remission consolidation of acute myeloid leukemia with initially unfavorable prognostic factors

G.D. Petrova, K.N. Melkova, N.V. Gorbunova, T.Z. Chernyavskaya, V.A. Doronin, V.N. Kostrykina,
O.P. Trofimova, L. Yu. Grivtsova, N.N. Tupitsyn

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Introduction. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) in adult patients with acute myeloid leukemia (AML) with poor prognosis factors is not completely defined.

Purpose: to present the results of a multicenter prospective study of autoHSCT efficacy in AML patients with initially unfavorable prognostic factors.

Materials and methods. From 2007 to 2014, 42 patients with primary AML with one or more poor prognosis factors were included in the study. AutoHSCT was performed in 16 patients (9 women) aged 20–57 years (median 38 years) without available compatible allogeneic (related or unrelated) donor. In order to identify the role of different prognostic factors the long-term results were analyzed.

Results. With a median follow up of 49 months (range 5–86 months) 5-years overall survival, event-free survival and relapse-free survival were 47, 47 and 51 %, respectively. Rate of mortality associated with transplantation in 100 days and 2 years after autoHSCT reached 0 and 6 %, respectively. AML relapse was observed in 44 % of patients. Favorable prognostic influence of total body irradiation in conditioning regimens on the overall survival has been identified ($p = 0.045$).

Conclusion. AutoHSCT in AML patients with initially poor prognosis factors has a long-term anti-tumor effect. In the absence of a fully compatible allogeneic donor, autoHSCT may be considered as an alternative treatment.

Key words: acute myeloid leukemia, autologous hematopoietic stem cells transplantation, total body irradiation, unfavorable prognostic factors

Введение

В ходе многочисленных исследований было показано, что эффективность индукционной химиотерапии (ХТ) и отдаленные результаты лечения больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) во многом обусловлены рядом факторов прогноза, начиная с дебюта заболевания, таких как молекулярно-цитогенетические характеристики ОМЛ, число лейкоцитов в периферической крови, возраст пациента, интенсивность ХТ, а также ответ на 1-й курс индукции ремиссии [1].

Одним из важнейших признаков неблагоприятного течения ОМЛ, как для индукции ремиссии, так и для исходов терапии, являются молекулярно-цитогенетические маркеры. Однако даже по данным крупных международных исследований у значительной доли больных молекулярно-цитогенетический профиль в дебюте заболевания неизвестен. В таких случаях могут оказаться полезными другие сведения, например результаты иммунофенотипирования клеток опухоли [2–5].

Сводные данные по признакам прогноза эффективности индукционной ХТ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Факторы прогноза в дебюте ОМЛ [1, 6]

Факторы	Прогноз	
	благоприятный	неблагоприятный
ОМЛ	Первичный	Вторичный
Подтип по классификации Всемирной организации здравоохранения	СВФ-ОМЛ*	ОМЛ с мультилинейной дисплазией, острый мегакариоцитарный лейкоз, острый эритроцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз
Подтип по классификации FAB	M3, M4эо	M0, M5a, N5b, M6, M7
Молекулярно-цитогенетические признаки	inv(16), t(8;21), t(15;17)	Комплексные (≥ 3) нарушения кариотипа; -5, -7, 5q-, 7q-, Поломки 11q23, t(6;9), FLT3-мутация без NPM1-мутации, высокая экспрессия BAALC
Экстремедуллярное поражение, в том числе центральной нервной системы	Нет	Есть
Иммунофенотип	CD13, CD33, CD117, CD65, MPO	CD7, CD11b, CD34, CD56
Лейкоцитоз в дебюте	< 20 тыс./мкл	> 100 тыс./мкл

Примечание. *СВФ-ОМЛ – ОМЛ, ассоциированный с нарушением функции СВФ (core-binding factor – гетеродимерный транскрипционный комплекс). Больные, которые не соответствуют ни одной группе, относятся к группе промежуточного (стандартного) прогноза.

Ответ на индукционную ХТ и характеристики ХТ также являются важными факторами, влияющими на прогноз течения ОМЛ. Так, необходимость проведения более 1 курса ХТ для достижения 1-й ремиссии рассматривается большинством исследователей как неблагоприятный прогностический признак. В свою очередь, несоблюдение доз препаратов и сроков лечения ухудшает отдаленные результаты терапии и служит причиной исключения пациентов из протоколов лечения [7].

Совокупность прогностических факторов часто влияет на выбор терапевтической тактики, включая показания к выполнению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Например, в рекомендациях Европейской группы по трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 2015 г. (табл. 2) при формировании категорий риска ОМЛ учитываются такие признаки, как лейкоцитоз, молекулярно-цитогенетические характеристики в дебюте заболевания, а также время до достижения ремиссии [8]. В руководстве Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США молекулярно-цитогенетические характеристики ОМЛ в дебюте заболевания являются определяющими для выбора типа консолидации ремиссии [9].

Методом выбора консолидации ремиссии ОМЛ является аллогенная ТГСК (аллоТГСК), излечивающий потенциал которой хорошо известен. Так, при выполнении родственной HLA-идентичной трансплантации в 1-й ремиссии выживаемость, свободная от болезни (ВСБ), достигает 50–70 %, а частота развития рецидивов значительно ниже, чем после ХТ и аутологичной ТГСК (аутоТГСК). Однако применение данного эффективного метода резко ограничивается доступностью идентичного донора, отягощенным соматическим статусом больных старшего возраста, а также сравнительно более высокой летальностью, связанной с трансплантацией (ЛСТ) [10]. При редукции интенсивности кондиционирования для снижения ЛСТ в группе реципиентов аллоТГСК старше 50 лет частота рецидива возрастает, что приводит к идентичным с аутоТГСК показателям ВСБ [11]. Более того, по данным ретроспективного анализа Н.М. Lazarus и соавт., показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) после выполнения аутоТГСК существенно превосходят таковые у реципиентов неродственной аллоТГСК [12]. Вместе с тем в большинстве крупных исследований 5-летняя общая выживаемость (ОВ) после алло- и аутоТГСК сопоставима и находится на уровне 50 %. Выполнимость и обнадеживающие результаты применения аутоТГСК были показаны еще в ранних исследованиях. Показатели ОВ, БСВ и ВСБ через 5 лет после выполнения аутоТГСК в 1-й ремиссии ОМЛ составляют около 40–50 % вне зависимости от прогноза заболевания [13]. Консолидация ремиссии с аутоТГСК позволяет сократить частоту возникновения рецидивов

Таблица 2. Показания к ТГСК у взрослых больных ОМЛ

Статус заболевания	Тип донора			
	аллоТГСК			аутоТГСК
	HLA-идентичный сиблинг	HLA-идентичный неродственный донор	HLA-неидентичный неродственный донор	
1-я ремиссия (низкий риск)	КО	Д	НР	КО
1-я ремиссия (промежуточный риск)	Ст	КО	Д	Ст
1-я ремиссия (высокий риск)	Ст	Ст	КО	КО
2-я ремиссия	Ст	Ст	КО	КО
3-я ремиссия, нелеченый рецидив	Ст	КО	Д	НР
МЗ, молекулярная персистенция	Ст	КО	НР	НР
МЗ, 2-я молекулярная ремиссия	Ст	КО	НР	Ст
Рецидив или рефрактерность	КО	КО	Д	НР

Примечание. Ст – стандарт лечения; КО – клиническая опция; НР – не рекомендовано; Д – дискутабельно (в рамках клинических исследований); HLA – human leukocyte antigen (система лейкоцитарных антигенов человека).

ОМЛ, а в ряде случаев улучшить безрецидивную выживаемость (БРВ) по сравнению с ХТ [14]. В одном из крупных исследований по сравнению аутоТГСК с ХТ частота рецидива была значимо ниже после аутоТГСК (37 % против 58 %; $p = 0,0007$), а ВСБ – выше (53 % против 40 %; $p = 0,004$) [15]. При этом связанные с аутоТГСК риски, в том числе ЛСТ на уровне 4–15 %, не оказывают значимого отрицательного влияния на отдаленные результаты лечения.

Эффективность трансплантации зависит от многих факторов: состава и степени интенсивности предтрансплантационной ХТ, режима кондиционирования (РК), источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), общего статуса больного, степени коморбидности, комплаентности и т. д. В одном из недавних исследований также была показана ассоциация длительного восстановления гемопоэза (нейтрофилов и тромбоцитов) в посттрансплантационном периоде с улучшением отдаленных результатов после аутоТГСК (ОВ и БРВ) [16].

В настоящем сообщении представлены предварительные результаты проспективного исследования эффективности аутоТГСК у взрослых больных в ремиссии ОМЛ с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания, лечение которых в отсутствие доступного аллогенного донора представляет особо сложную проблему. Мы также проанализировали факторы, которые могут оказывать влияние на ОВ, БРВ и ВСБ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга РОНЦ им Н.Н. Блохина. В исследование включались взрослые больные моложе 60 лет в ремиссии ОМЛ с факторами неблагоприятного прогноза

в дебюте заболевания, имеющие потенциального родственного донора-сиблинга или не имеющие доступного HLA-идентичного донора (ни родственного, ни неродственного) по результатам поиска, проведенного на этапе индукции ремиссии. Диагноз ОМЛ формулировался в соответствии с классификацией FAB, исключались пациенты с ОМЛ МЗ. Неблагоприятный прогноз для пациентов в 1-й ремиссии ОМЛ определялся по факторам в дебюте заболевания в соответствии с табл. 1, а также в случае, если 1-я ремиссия была достигнута после 2 и более циклов индукционной ХТ. К прогностически неблагоприятной группе были отнесены также больные во 2-й ремиссии ОМЛ. При наличии сиблингов после включения в исследование во всех случаях проводился поиск родственного и при необходимости неродственного донора; отказ от поиска донора служил причиной исключения из исследования. Пациентам, у которых был найден совместимый донор, планировалось проведение аллоТГСК. Больным, не имеющим идентичного донора, предполагалось выполнение аутоТГСК. После включения в исследование проводились заготовка ГСК для аутоТГСК и в обязательном порядке до выполнения аутоТГСК – курс консолидации ремиссии с включением высоких доз цитозин-арабинозида (ВД-ЦА).

Всего с 2006 по 2014 г. были включены 42 пациента (23 женщины и 19 мужчин) в возрасте 15–59 лет. Сиблинги имелись у 26 больных, в 14 случаях они оказались идентичны. Фактически в дальнейшем аллоТГСК была выполнена 11 из 14 больных. Выполнимость программы составила 79 %, основной причиной отказа от проведения аллоТГСК стала тяжелая сопутствующая патология (вторая опухоль, тяжелый острый вирусный гепатит С, рефрактерный мукормикоз). У 28 пациентов, не имеющих доступного родственного или нерод-

ственного донора, предполагалось выполнение ауто-ТГСК. Из 28 больных заготовку ГСК не проводили в 3 случаях (2 – отказ пациента, 1 – острый вирусный гепатит С). Мобилизацию ГСК выполняли у 25 пациентов в стабильной фазе гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) в дозе 10–16 мкг/кг/день. В качестве источника ГСК для аутоТГСК рассматривали костный мозг (КМ) и/или стволовые клетки периферической крови (СКПК). Сбор СКПК осуществляли с помощью специальной программы для сбора мононуклеаров на сепараторе клеток крови Amicus (Baxter). Эффективность мобилизации оценивали лабораторно по количеству полученных CD34⁺-клеток и ядросодержащих клеток (ЯСК) и клинически – по срокам и стабильности приживления ГСК после аутотрансплантации. Целевое значение ГСК, достаточное для проведения 1 аутоТГСК, определялось для СКПК как содержание CD34⁺-клеток не менее 2 × 10⁶/кг, для КМ – количество ЯСК не менее 1 × 10⁸/кг. Приживление нейтрофилов и тромбоцитов определялось в первый из 3 последовательных дней, в который значение нейтрофилов достигало ≥ 500/мкл, а тромбоцитов ≥ 20 тыс./мкл и было стабильным без необходимости в заместительной терапии. Во всех случаях в заготовленном материале проводили лабораторный контроль для исключения минимальной остаточной болезни. Заготовка ГСК для трансплантации была успешна у 23 из 25 больных, ее эффективность составила 92 %.

Впоследствии аутоТГСК была выполнена 16 пациентам (7 мужчинам и 9 женщинам) в возрасте 20–57 лет (медиана – 38 лет) с первичным ОМЛ неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания. Треть больных (*n* = 5) были старше 45 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Причинами невыполнения аутоТГСК стали: рецидив лейкоза в 4 случаях, тяжелая сопутствующая патология – в 2 и отказ больного – в 1. Неблагоприятный вариант FAB определялся в 5 случаях (1 – M0, 2 – M5, 2 – M6). Лейкоцитоз в дебюте ОМЛ свыше 25 и 100 тыс./мкл был выявлен у 7 и 3 пациентов соответственно. У 1 из 7 больных, которым была проведена люмбальная пункция, зафиксировано вовлечение центральной нервной системы. Данные цитогенетического исследования доступны у 6 из 16 больных (37,5 %), у 4 из которых была нормальная цитогенетика, у 1 – неблагоприятная цитогенетическая аномалия (множественные аномалии кариотипа), еще у 1 больной с моносомией хромосомы 9 была выявлена мутация *FLT3-ITD*. По результатам иммунофенотипирования неблагоприятный прогноз был определен у 9 больных. В рамках индукционной ХТ обычно использовалась стандартная цитарабин-антрациклиновая схема «7 + 3». На момент выполнения аутоТГСК 15 пациентов находились в 1-й ремиссии, 1 – во 2-й. Для достижения ремиссии в 9 случаях было достаточно проведения 1 курса ХТ, у 7 больных было необходимо выполнение более 1 курса (от 2 до 4). Медиана числа курсов индукции соста-

Таблица 3. Характеристика пациентов, которым была выполнена аутоТГСК

Показатель	Значение
Число больных, <i>n</i>	16
Пол, <i>n</i> :	
мужчины	7
женщины	9
Возраст, лет	20–57
Медиана возраста, лет	38
ОМЛ, <i>n</i> :	
первичный	16
вторичный	0
Подтип по классификации FAB, <i>n</i> :	
M0	1
M1	3
M2	5
M4	3
M5	2
M6	2
Молекулярно-цитогенетический риск в дебюте, <i>n</i> :	
низкий	0
промежуточный	4
высокий	2
данных нет	10
Иммунофенотипирование, <i>n</i> :	
CD34 ⁺ , <i>n</i> = 10	6
CD56 ⁺ , <i>n</i> = 8	4
CD7 ⁺ , <i>n</i> = 10	2
данных нет, <i>n</i> = 16	6
Число лейкоцитов в дебюте заболевания, тыс./мкл, медиана (диапазон)	26 (3,34–257)
Лейкоцитоз свыше 100 тыс./мкл, <i>n</i>	3
Данных нет, <i>n</i>	3
Экстремедуллярное поражение, в том числе центральной нервной системы:	
есть	2
нет	6
данных нет	8

вила 1 (1–4), в том числе 1–2 курса (медиана – 1) ВД-ЦА получили 6 человек. Всего при включении в программу аутоТГСК 9 больных имели 2 и более признаков неблагоприятного прогноза ОМЛ. В рамках консолидации ремиссии все 16 пациентов получили от 1 до 3 (медиана – 2) курсов ВД-ЦА. Всего количество курсов консолидации составило от 1 до 6 (медиана – 2). Медиана общего числа курсов лечения перед выполнением аутоТГСК составила 4 (от 3 до 7). Медиана времени от момента достижения ремиссии до аутоТГСК – 6 мес (диапазон 3–13 мес).

Для кондиционирования применяли 3 режима высокодозной ХТ, обладающие хорошими показателями эффективности, – классические миелоаблативные режимы: фракционированное тотальное терапевтическое облучение – циклофосфамид (фТТО-Су) [17], бусульфан-Су (Бу-Су) [18] и ТТО-мелфалан-вепезид (ТТО-М-VP-16) [19]. В 10 случаях были использованы

ТТО-содержащие РК: в 3 – фТТО-Су и в 7 – ТТО-М-VP-16. У 1 больной доза ТТО была редуцирована до 8 Гр по причине сопутствующей патологии. В 6 случаях был выполнен классический режим Вu-Су. У 11 больных в качестве источника ГСК был использован стимулированный КМ, у 3 – СКПК, у 2 – сочетание КМ + СКПК. Медиана количества перелитых ГСК на 1 трансплантацию составила: при использовании СКПК – содержание CD34⁺-клеток $3,43 \times 10^6/\text{кг}$ (2,64–13,24), КМ – ЯСК $2,8 \times 10^8/\text{кг}$ (2,0–5,6). Характеристика аутоТГСК представлена в табл. 4.

Таблица 4. Характеристика аутоТГСК

Показатель	Значение
Количество аутоТГСК	16
Статус ОМЛ:	
1-я ремиссия	15
2-я ремиссия	1
Число курсов индукции 1-й ремиссии:	
1	10
более 1	5
РК:	
ТТО-Су (фТТО 12 Гр + Су 120 мг/кг)	2
ТТО-Су (фТТО 8 Гр + Су 120 мг/кг)	1
ТТО-М-VP-16 (ТТО 5 Гр + М 140 мг/м ² + VP-16 60 мг/кг)	7
Вu-Су (Вu 16 мг/кг + Су 120 мг/кг)	6
Источник ГСК:	
КМ	12
СКПК	3
КМ + СКПК	1

Сопроводительную терапию (инфузионную, гемокомпонентную заместительную, профилактику и лечение инфекций) проводили в соответствии с протоколами отделения [20, 21]. Решение о введении Г-КСФ в раннем посттрансплантационном периоде принимали индивидуально в сроки не ранее 21 дня после аутоТГСК в зависимости от темпов восстановления нейтрофилов и наличия инфекционных осложнений. Для оценки побочных эффектов РК после трансплантации использовали шкалу токсичности для аутоТГСК Национального института рака США, разработанную в рамках Программы оценки терапии онкологических заболеваний (Cancer Therapy Evaluation Program, СТЕР), версия 1.0 [22].

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Кривые ОВ, БРВ и БСВ строили методом Каплана–Майера и сравнивали с помощью теста Вилкоксона. ОВ оценивали как время, прошедшее от даты выполнения аутоТГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего наблюдения за пациентом; БРВ – как время, прошедшее от даты аутоТГСК до рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения за больным; БСВ – как время, про-

шедшее от даты аутоТГСК до рецидива заболевания, смерти или до даты последнего наблюдения за больным. Медиана периода наблюдения за группой пациентов была определена как медиана временных интервалов от даты трансплантации до даты последнего наблюдения за пациентом; ЛСТ – как смерть от причины, непосредственно связанной с аутоТГСК, за все время наблюдения в трансплантационном центре. Числовые данные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и T-критерия Вилкоксона. Сравнение номинативных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера и метода χ^2 . Оценку зависимости признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Факторы прогноза эффективности аутоТГСК определяли с помощью регрессионного анализа Кокса. Проводили анализ отдаленных результатов и влияния на них факторов неблагоприятного прогноза ОМЛ (см. табл. 1), пола, количества курсов индукции ремиссии, объема предшествующей ХТ, сроков до выполнения аутоТГСК, РК, источника ГСК, скорости приживления трансплантата и течения посттрансплантационного периода.

Результаты

Частота развития рецидива ОМЛ после аутоТГСК составила 44 % (7 из 16 больных). К моменту анализа (август 2015 г.) известен статус всех 16 пациентов после аутоТГСК. В общей сложности умерли 8 больных, из них 7 – от рецидива лейкоза, 1 – в ремиссии ОМЛ от осложнений острого вирусного гепатита через 5 мес после аутоТГСК. Обращают на себя внимание сроки возникновения рецидива, который во всех случаях произошёл в первые полгода после выполнения аутоТГСК с медианой 5 мес (диапазон 3,0–6,4 мес). Характеристика исходов аутоТГСК представлена в табл. 5.

При медиане наблюдения 49 мес (диапазон 5–86 мес) 5-летние показатели ОВ и БСВ составили по 47 % (рис. 1), БРВ – 51 %. Медиана ОВ составила

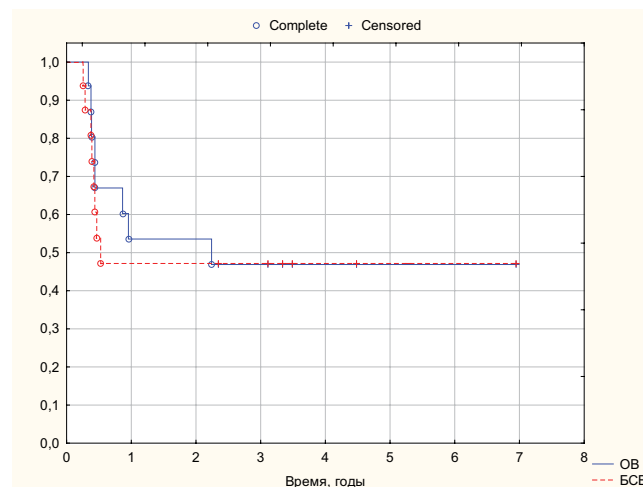


Рис. 1. ОВ и БСВ после аутоТГСК у пациентов с ОМЛ в полной ремиссии

Таблица 5. Характеристика отдаленных результатов аутоТГСК у пациентов в ремиссии ОМЛ неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания

№	Пол	Возраст, лет	РК	Исход, срок после аутоТГСК
1	Ж	57	Vu-Cy	Жива в ремиссии, 37 мес
2	М	53	Vu-Cy	Рецидив, 3 мес. Смерть, 4 мес
3	М	44	Vu-Cy	Рецидив, 5 мес. Смерть, 5 мес
4	Ж	34	Vu-Cy	Рецидив, 5 мес. Смерть, 5 мес
5	М	20	Vu-Cy	Рецидив 6 мес. Смерть, 12 мес
6	М	24	Vu-Cy	Смерть в ремиссии ОМЛ, 5 мес
7	Ж	38	ТТО-М-VP-16	Жива в ремиссии, 4 мес
8	Ж	29	ТТО-М-VP-16	Жива в ремиссии, 28 мес
9	Ж	53	ТТО-М-VP-16	Жива в ремиссии, 35 мес
10	М	50	ТТО-М-VP-16	Жив в ремиссии, 38 мес
11	Ж	28	ТТО-М-VP-16	Жива в ремиссии, 47 мес
12	Ж	38	ТТО-М-VP-16	Жива в ремиссии, 62 мес
13	Ж	23	ТТО-М-VP-16	Рецидив, 4 мес. Смерть, 5 мес
14	М	21	ТТО-Cy	Жив в ремиссии, 84 мес
15	М	38	ТТО-Cy	Рецидив, 7 мес. Смерть, 27 мес
16	Ж	45	ТТО (8 Гр) – Cy	Рецидив, 5 мес. Смерть, 11 мес

2,2 года (95 % доверительный интервал 4,1–5,3), медиана БРВ не достигнута.

При анализе отдаленных результатов в зависимости от пола, возраста, характеристик ОМЛ в дебюте, количества курсов индукции, временного интервала между установлением диагноза и выполнением аутоТГСК, объема предшествующей ХТ, источника ГСК, скорости приживления трансплантата и применения Г-КСФ после аутоТГСК значимые различия выживаемости не выявлены. Нам также не удалось подтвердить связь скорости приживления нейтрофилов и тромбоцитов и продолжительности ОВ, БРВ и БСВ. Вместе с тем включение ТТО в состав РК оказало значимое позитивное влияние на отдаленные результаты. Показатели ОВ и БСВ на 3 года в группе больных с ТТО-содержащим РК составили 67 %, в то время как в группе больных без ТТО медиана выживаемости составила всего полгода, а 3 года пережила только 1 пациентка (рис. 2). Объем выборки был недостаточным для обеспечения необходимой статистической мощности множественного регрессионного анализа. Однако в ходе однофакторного анализа позитивное влияние включения ТТО в состав РК на ОВ было подтверждено (отношение шансов 4,3; 95 % доверительный интервал 1,0–18,5; $p = 0,05$).

При анализе течения посттрансплантационного периода ни в одном случае не было зафиксировано развитие тяжелой негематологической токсичности (III–IV степени). Медиана приживления нейтрофилов

составила 30 (9–46) дней, тромбоцитов – 37 (10–100+) дней. В 9 случаях после аутоТГСК проводилась стимуляция Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/день. При переливании СКПК и КМ медиана приживления нейтрофилов составила 11 (9–13) и 33 (13–46) дня ($p = 0,047$), а тромбоцитов – 12 (10–13) и 37 (28–80) дней ($p = 0,044$) соответственно. Фебрильная температура во время агранулоцитоза развилась у 11 из 16 больных с медианой ее возникновения на 5-й день после аутоТГСК. Потребность в гемотранфузионной поддержке возникла у абсолютного большинства пациентов. Продолжительность госпитализации составила 74 (48–122) дня. ЛСТ через 100 дней, 1 и 2 года после выполнения аутоТГСК составила 0; 6 и 6 % соответственно.

При сравнении отдаленных результатов выполнения ауто- и аллоТГСК у больных в ремиссии ОМЛ неблагоприятного прогноза значимые различия выявлены не были. Так, показатели 5-летней ОВ в группах ауто- и аллоТГСК составили 47 и 36 % соответственно ($p = 0,8$).

Обсуждение

Интенсивная индукционная ХТ при первичном ОМЛ приводит к достижению ремиссии в большинстве (60–80 %) случаев. Однако без адекватной консолидации у большинства больных развивается рецидив в сроки до 2 лет. В последние 2 десятилетия аутоТГСК использовалась для консолидации ремиссии ОМЛ у пациентов, не имеющих HLA-идентично-

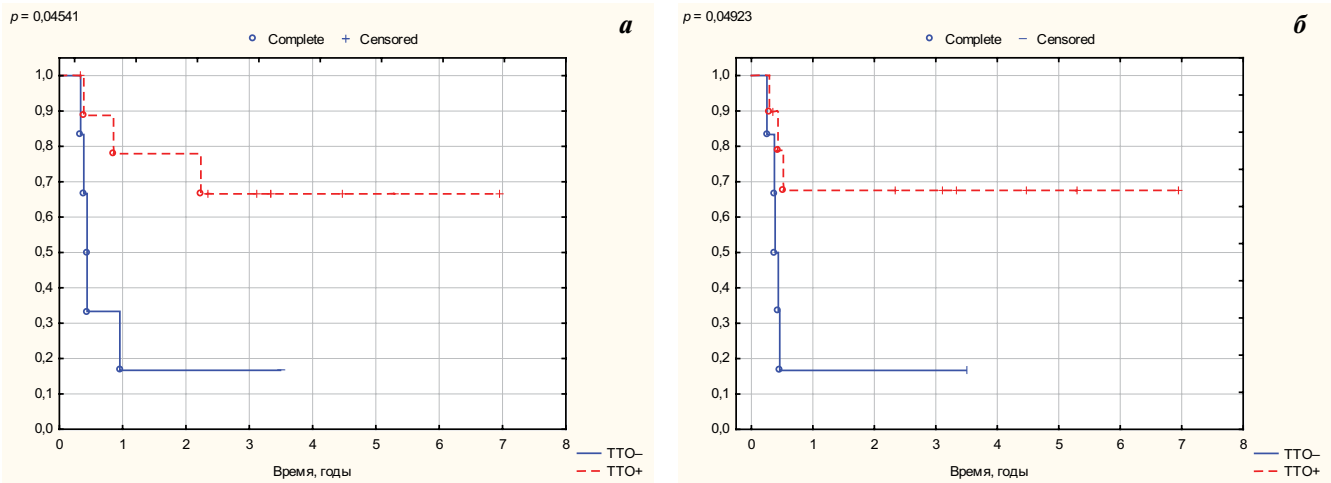


Рис. 2. ОВ (а; $p = 0,045$) и БСВ (б; $p = 0,048$) больных ОМЛ неблагоприятного прогноза после аутоТГСК с ТТО и без ТТО в РК ($n = 16$)

го родственного или неродственного донора. В исследованиях II и III фазы было показано снижение частоты рецидива в группе аутоТГСК по сравнению с обычной ХТ [14]. В свою очередь, развитие осложнений неродственной аллоТГСК приводит к сопоставимым с аутоТГСК отдаленным результатам у пациентов в ремиссии ОМЛ [12]. Важным аспектом выполнения аутоТГСК является хорошее качество жизни после завершения лечения, которое существенно превосходит аналогичный показатель у реципиентов аллогенных ГСК как через 1 год, так и через 8 лет после трансплантации [23].

В соответствии с последней версией показаний ЕВМТ к ТГСК при гематологических заболеваниях, солидных опухолях и патологиях иммунной системы проведение аутоТГСК у взрослых больных ОМЛ группы высокого риска является клинической опцией, т. е. рекомендации такого уровня подкреплены результатами небольших нерандомизированных исследований, в ходе которых была показана эффективность и приемлемая токсичность этой процедуры [6]. Анализ и интерпретация получаемых в подобных исследованиях данных осложняются обилием применяемых сегодня методов трансплантации в сочетании с разнообразием характеристик пациентов, что еще раз подтверждает необходимость увеличения доказательной базы и продолжения изучения эффективности аутоТГСК у больных ОМЛ. Более того, использование строгой системы отбора больных приводит к формированию однородной и не всегда воспроизводимой выборки, что ограничивает экстраполяцию полученных результатов на пациентов с отличающимися характеристиками, как у детей, так и у взрослых, и рассматривается большинством специалистов как недостаток экспериментальных исследований [24]. Вместе с тем эксперты ЕВМТ рекомендуют эту опцию для отдельных пациентов с ОМЛ после взвешенного обсуждения соотношения польза/риск [6]. Немногочисленность наблюдений наряду со строгой процедурой отбора

больных является очевидным ограничением и настоящего исследования. Малое число выполненных аутоТГСК вызвано как общей тенденцией к предпочтению аллоТГСК при наличии совместимого донора у пациентов с ОМЛ высокого риска, так и низкой обращаемостью в трансплантационные центры больных в ремиссии ОМЛ без доступного донора. Продолжительное наблюдение в ходе текущего исследования позволило нам оценить отдаленные результаты аутоТГСК, полученные показатели свидетельствуют о высокой вероятности излечения у пациентов, у которых за время наблюдения не было развития рецидива. В табл. 6 представлены собственные результаты в контексте данных литературы, в том числе ЕВМТ-реестра [25], 3 крупных рандомизированных исследований III фазы [10, 15, 26] и 4 одноцентровых долгосрочных исследований [19, 27–29].

Несмотря на важное отличие нашего исследования в плане селекции пациентов с ОМЛ по принципу наличия факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания, 5-летние показатели ОВ и БСВ составили 47 %, что хорошо согласуется с данными литературы по аутоТГСК в общей группе больных ОМЛ. Так, по результатам различных исследований значения ОВ и БСВ у пациентов с ОМЛ через 4–7 лет после выполнения аутоТГСК в 1-й ремиссии варьируют от 45 до 55 %. Это может свидетельствовать в пользу целесообразности применения аутоТГСК для консолидации ремиссии при плохом прогнозе ОМЛ в отсутствие идентичного аллогенного донора. Опасения нивелировать общее преимущество аутоТГСК повышением риска развития фатальных осложнений по сравнению с ХТ, с нашей точки зрения, неоправданны из-за неутешительных результатов ХТ в этой когорте пациентов, а также возможности снижения ЛСТ за счет оптимизации сопроводительной терапии, что и было реализовано в нашем исследовании. Проведение аутоТГСК может являться альтернативной возможностью при лечении пациентов старшей возрастной группы

(более 50 лет) и с осложненным соматическим статусом, выполнение аллоТГСК у которых проблематично.

В ходе поискового анализа было выявлено благоприятное прогностическое влияние на исход аутоТГСК включения ТТО в состав РК ($p = 0,045$). При проведении ТТО показатели ОВ и БСВ на 5 лет составили по 67 %, а частота рецидива – 30 %, что сопоставимо с данными литературы по результатам аллоТГСК. В одном из аналогичных исследований результаты аутоТГСК после ТТО-содержащего РК также были сопоставимы с родственной аллоТГСК: ОВ и БСВ на 8 лет в группе больных ОМЛ в 1-й ремиссии составили 62 и 55 % соответственно [19]. В единственном рандомизированном сравнении ТТО-содержащего РК при аутоТГСК (ТТО-Су) с Ви-Су было показано преимущество ТТО-содержащего РК как по частоте рецидива (43 % против 70 %), так и по ВСБ (50 % против 24 %) [30], что хорошо согласуется с полученными нами результатами. При использовании пероральной формы Ви необходимо отметить существенно более высокие

риски развития тяжелого геморрагического цистита и гепатотоксичности, что в ряде случаев может иметь решающее значение, например, для пациентов с острыми вирусными гепатитами. Учитывая уникальные свойства ТТО, несмотря на появление новых препаратов, не следует недооценивать этот эффективный классический метод лечения больных ОМЛ [31].

В представленном исследовании у подавляющего большинства пациентов в качестве источника ГСК был использован КМ, несмотря на то, что наибольшее распространение для аутоТГСК сегодня получили СКПК. Переливание СКПК существенно сокращает сроки приживления трансплантата по сравнению с КМ, в нашем исследовании при применении СКПК и КМ медиана приживления нейтрофилов составила 11 (9–13) и 33 (13–46) дня ($p = 0,047$), а тромбоцитов – 12 (10–13) и 37 (28–80) дней ($p = 0,044$) соответственно. Однако, по мнению ряда специалистов, мобилизация опухолевых клеток наряду с CD34⁺-ГСК в процессе заготовки трансплантата может провоцировать развитие рецидива и негативно сказываться на общей эффективности лечения [32–35]. В ходе ретроспективного регистрового анализа экспертов ЕВМТ было показано значимое негативное влияние на отдаленные результаты аутоТГСК использования СКПК в качестве источника ГСК у больных в ремиссии ОМЛ. Так, частота развития рецидива при трансплантации СКПК (ранняя 56 %, поздняя 46 %) была выше, чем при использовании КМ (39 %) ($p < 0,05$) [34].

Заключение

Роль аутоТГСК у больных ОМЛ до настоящего времени остается неоднозначной, а для пациентов неблагоприятного прогноза – недостаточно изученной. В сравнении с консолидацией ремиссии высокодозной ХТ проведение аутоТГСК позволяет не только уменьшить количество курсов консолидации и общую продолжительность лечения, но и сократить частоту возникновения рецидивов ОМЛ, а в ряде случаев улучшить БРВ. Объективность оценки роли аутоТГСК вне рандомизированных исследований весьма ограничена. Вместе с тем, учитывая низкую ЛСТ в сочетании с длительным противоопухолевым эффектом, становится очевидно, что аутоТГСК обладает значительным терапевтическим потенциалом у взрослых больных в ремиссии ОМЛ неблагоприятного прогноза, особенно в случаях отсутствия идентичного аллогенного донора, когда выполнение аутоТГСК может стать достойным альтернативным вариантом лечения. Изучение эффективности аутоТГСК у больных ОМЛ нуждается в продолжении в рамках клинических исследований.

Таблица 6. Результаты исследований эффективности аутоТГСК у больных в ремиссии ОМЛ

Автор, год	Число пациентов	ОВ, %	БСВ, %	Частота рецидивов	ЛСТ
Apperley J. и соавт., 2008 [25]	2100	51	43	53	9
Burnett A.K. и соавт., 1998 [15]	126	57	54	35	12
Isidori A. и соавт., 2005 [27]	118	54 ²	50 ²	46 ²	1,7
Mollee P. и соавт., 2004 [19]	117	62 ¹	55 ¹	Нет данных	6,4
Zittoun R.A. и соавт., 1995 [26]	98	56	48	41	9
Sabty F.A. и соавт., 2013 [28]	63	55 ²	51 ²	38	6
Cassileth P.A. и соавт., 1998 [10]	63	43	35	48	14
Martins C. и соавт., 2005 [29]	42	52	40	48	14
Собственные результаты ТТО-содержащие РК	16 10	47 68	47 68	44 30	0 0

Примечание. ¹Данные приведены на 8 лет; ²данные приведены на 10 лет.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Miller K.B., Pihan G. et al. Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. In: Hematology. Basic Principles and Practice. 5th edn. Ed. by R. Hoffman, E.J. Benz, J.S. Shattil et al. New York: Churchill Livingstone, 2009. Pp. 933–63.
- Meshinchi S., Appelbaum F.R. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4263–9.
- Sitnicka E., Buza-Vidas N., Larsson S. et al. Human CD34⁺ hematopoietic stem cells capable of multilineage engrafting NOD/SCID mice express flt3: distinct flt3 and c-kit expression and response patterns on mouse and candidate human hematopoietic stem cells. *Blood* 2003;102(3):881–6.
- Маркина И. Г., Тупицын Н. Н., Волкова М. А., Френкель М. А. Влияние иммунофенотипа бластных клеток на прогноз острого нелимфобластного лейкоза. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2000;2(11):30–6. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Volkova M.A., Frenkel' M.A. Influence of immunophenotype of blast cells on the prognosis of acute nonlymphoblastic leukemia. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin RCRC of RAMS* 2000;2(11):30–6. (In Russ.)].
- Тупицын Н. Н., Попа А. В., Маркина И. Г. Клиническое значение иммунофенотипа острых миелобластных лейкозов. *Гематология и трансфузиология* 1999;(3):3–8. [Tupitsyn N.N., Popa A.V., Markina I.G. The clinical significance of immunophenotype in acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 1999;(3):3–8. (In Russ.)].
- Munker R., Hildebrandt G.C., Atkinson K. Therapeutic decision making in BMT/SCT for acute myeloid leukemia. In: *The BMT data book. Including cellular therapy*. 3rd edn. Ed. by R. Munker, G.C. Hildebrandt, H.M. Lazarus, K. Atkinson. New York: Cambridge University Press, 2013. Pp. 25–40.
- Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 153–207. [Protocol treatment of blood diseases. Ed. by V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. Pp. 153–207. (In Russ.)].
- Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1037–56.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. v. 1.2015.
- Cassileth P.A., Harrington D.P., Appelbaum F.R. et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339(23):1649–56.
- Munker R., Lazarus H.M., Atkinson K. *The BMT data book*. 2nd edn. 2009. 32 p.
- Lazarus H.M., Pérez W.S., Klein J.P. et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br J Haematol* 2006;132(6):755–69.
- Munker R., Hildebrandt G.C., Lazarus H.M. *The BMT data book*. 3rd edn. 2013. 37 p.
- Vellenga E., van Putten W., Ossenkoppele G.J. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(23):6037–42.
- Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M. et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Lancet* 1998;351(9104):700–8.
- Wetzel D., Mueller B.U., Mansouri Taleghani B. et al. Delayed hematological recovery after autologous stem cell transplantation is associated with favorable outcome in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015;168(2):268–73.
- Thomas E.D., Clift R.A., Hersman J. et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(5):817–21.
- Tutschka P.J., Copelan E.A., Klein J.P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70(5):1382–8.
- Mollee P., Gupta V., Song K. Long-term outcome after intensive therapy with etoposide, melphalan, total body irradiation and autotransplant for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(12):1201–8.
- Абдусаламов С. Н., Мелкова К. Н., Чернявская Т. З. и др. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология* 2009;2(4):334–42. [Abdusalamov S.N., Melkova K.N., Chernyavskaya T.Z. et al. Gradation of intensity and approaches to optimizing supportive care in bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(4):334–42. (In Russ.)].
- Абдусаламов С. Н., Мелкова К. Н., Горбунова Н. В. и др. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология* 2010;3(1):21–9. [Abdusalamov S.N., Melkova K.N., Gorbunova N.V. et al. Prophylactic patient management and approaches to optimizing supportive care in bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2010;3(1):21–9. (In Russ.)].
- Wilson W.H., Jain V., Bryant G. et al. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1712–22.
- Мелкова К. Н., Петрова Г. Д. Материалы 41-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология* 2015;8(3):343–52. [Melkova K.N., Petrova G.D. Proceedings of the 41st Congress of the European Society of Bone Marrow Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(3):343–52. (In Russ.)].
- Румянцев А. Г., Варфоломеева С. Р., Грачев Н. С. и др. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор.Ру* 2015;10(111):6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S. et al. The principles of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. *Doctor.Ru* 2015;10(111):6–13. (In Russ.)].
- Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation. *The EBMT Handbook*. 5th edn. 2008.
- Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R. et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332(4):217–23.
- Isidori A., Bonifazi F., Visani G. et al. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients in first complete remission: a 10-year follow-up study of 118 patients. *Haematologica* 2005;90(1):139–41.
- Sabty F.A., Demeckova E., Bojtarova E. et al. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma* 2013;60(2):167–73.
- Martins C., Lacerda J.F., Lourenço F. et al. Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Factors influencing outcome. A 13 year single institution experience. *Acta Med Port* 2005;18(5):329–37.

30. Dusenbery K.E., Daniels K.A., McClure J.S. et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):119–28.
31. 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 K.N., Gorbunova N.V., Chernyavskaya T.Z. et al. The total body irradiation in bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(2):96–114. (In Russ.)].
32. Hengeveld M., Suciu S., Chelgoum Y. High numbers of mobilized CD34⁺ cells collected in AML in first remission are associated with high relapse risk irrespective of treatment with autologous peripheral blood SCT or autologous BMT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(3):341–7.
33. Vellenga E., van Putten W.L., Boogaerts M.A. Peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous marrow transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant* 1999;23(12):1279–82.
34. Gorin N.C., Labopin M., Blaise D. Higher incidence of relapse with peripheral blood rather than marrow as a source of stem cells in adults with acute myelocytic leukemia autografted during the first remission. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3987–93.
35. Gorin N.C., Labopin M., Reiffers J. Higher incidence of relapse in patients with acute myelocytic leukemia infused with higher doses of CD34⁺ cells from leukapheresis products autografted during the first remission. *Blood* 2010;116(17):3157–62.