

22. Попа А.В., Маякова С.А., Тупицын Н.Н. Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом, в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Гематол и трансфузиол 1999;(6).
 23. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X. et al. Clinical significance of central of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. Leukemia 2003;17:2090–6.
 24. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early death and treatment related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia:

analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. J Clin Oncol 2004;22:4384–93.
 25. Lehnbecher T., Värwig D., Kaiser J. et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. Leukemia 2004;18:72–7.
 26. Slats A.M., Egeler R.M., Van Der Does-Van den Berg A. et al. Causes of death other than progressive leukemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. Leukemia 2005;19:537–44.

27. Creutzig U., Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. Br J Hematol 2002;118:365–77.
 28. Chen A.R., Alonzo T.A., Woods W.G., Arceci R.J. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An American view. Br J Hematol 2002;118:378–84.
 29. Wheathly K. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A statistician view. Br J Hematol 2002;118:351–56.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ROLE OF HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THERAPY OF ADULT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS

B.V. Afanasyev, L.S. Zubarovskaya

Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

In 1990 to 2005, a total of 138 hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) were made in patients with high risk group of acute myeloblastic leukemia (AML) (auto-HSCT in 20 patients, related allo-HSCT in 18, unrelated allo-HSCT in 20) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) (auto-HSCT in 13 patients, related allo-HSCT in 24, unrelated allo-HSCT in 43). The patients' age was 2 to 55 years. Five-year relapse-free survival after auto-HSCT in the 1st-2nd remissions in AML was 40%; 8-year one was 30% in patients with ALL (including 3 patients with Ph+). In patients aged less than 21 years with acute leukemias, 5-year overall survival after related and unrelated donor allo-HSCT was 38 and 44%, respectively. Both allo-HSCT modes had the similar spectrum of complications in the early period (as long as 100 days). In patients with AML and ALL, 5-year overall survival depended on the stage of disease at the moment of allo-HSCT performance (52 and 5.9% in ALL and 62.5 and 27.3% in AML, remission and relapse, respectively). Auto-HSCT in ALL and AML is an effective method for remission consolidation and may be regarded as an alternative if the patient has no related or unrelated donor. The efficacy of allo-HSCT from a related or unrelated donor in acute leukemia depends on the stage of disease at the moment of its performance, which determines the likelihood of development of a relapse and different complications (toxic, infectious, graft rejection, etc).

Key words: Acute leukemias, transplantation, related and unrelated donors

Трансплантацией называется введение реципиенту для частичного или полного замещения кроветворения полученных от донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), источниками которых могут быть костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь. Трансплантация ГСК (ТГСК) является эффективным методом в лечении больных с различными заболеваниями системы крови с конца 1960-х годов [1–3].

В зависимости от донора ТГСК подразделяется на аутологичную (ауто-ТГСК), сингенную, аллогенную (алло-ТГСК) от родственного или неродственного донора. Совместимость по HLA-системе является основным фактором, определяющим выбор аллогенного донора. В настоящее время применяются серологический и молекулярно-биологический методы типирования доноров, последний из которых различается по количеству идентификации генов на низкоразрешающее и высокоразрешающее типирование, подразумевающее определение до 10 генов комплекса гистосовместимости. При этом возможны следующие варианты совместимости донора и ре-

ципиента — наличие полностью серологически и генотипически совместимого родственного донора, хорошо совместимого неродственного донора (совместимость по 10/10 или 9/10 генов), частично совместимого донора (совместимость по 6–8/10 генов) [4, 5]. Совместимость донора и реципиента по одному гаплотипу рассматривается как гаплогенотипическая. Для доноров не существует биологических ограничений по возрасту, за исключением юридических постановлений и состояния здоровья. Неродственным донором может быть человек, достигший 18 лет, в то время как взятие ГСК от родственного донора с согласия родителей может быть осуществлено в любом возрасте и только для сиблинга (брат, сестра). Различия по группе крови, полу и возрасту не имеют определяющего значения при выборе донора ГСК. Тем не менее при прочих равных условиях предпочтение отдается донору-мужчине и донору более молодого возраста (лучше до 40 лет) [6, 7].

Терапевтический эффект при ауто-ТГСК обусловлен использованием миелоаблативных доз цитостатиков или радиации (миелоаблативные режимы кондициони-

рования), в то время как при алло-ТГСК к воздействию цитостатиков и радиации на злокачественные клетки добавляется цитотоксический эффект иммунокомпетентных клеток донора (реакция «трансплантат против лейкоза/опухоли» — РТПЛ/О), которая зачастую протекает параллельно с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), несмотря на существенные различия в их патогенезе [8–11].

В течение многих лет превалировало мнение о необходимости использования миелоаблативных режимов кондиционирования с целью максимальной эрадикации злокачественного клона клеток и создания иммунологической толерантности у реципиента с целью приживления ГСК донора [12]. Однако в последние годы стало очевидным, что абсолютная миелоабляция не является необходимым компонентом приживления ГСК донора, а иммуноадаптивный цитостатический эффект клеток донора зачастую превосходит цитостатические воздействия лучевой и химиотерапии (ХТ). Это послужило причиной того, что режимы кондиционирования с использованием сниженных доз цитостатических препаратов и/или радиации получили широкое распространение в клинической практике благодаря их низкой миело- и органотоксичности и возможности использования у значительного числа пациентов старшей возрастной группы и больных с различными сопутствующими заболеваниями. Зачастую после ТГСК с использованием немиелоаблативных режимов кондиционирования период выраженной нейтропении и тромбоцитопении значительно сокращается или отсутствует [13–22] (рис. 1).

В отличие от миелоаблативных режимов кондиционирования при режимах со сниженной интенсивностью доз замещение кроветворной и иммунной системы реципиента на клетки донора происходит постепенно через стадию смешанного «химеризма», которая может продолжаться у некоторых больных в течение нескольких месяцев или лет. Реальным методом ускорения перехода частичного «химеризма» в полный является применение инфузии лимфоцитов от донора ГСК (donor lymphocyte infusion — DLI) [23, 24].

Основным требованием к режиму кондиционирования остается необходимость индукции иммунологической толерантности, достаточной для приживления аллогенного трансплантата, т.е. иммуноабляция. Решающую роль в широком использовании режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз играют уникальные свойства новых химиотерапевтических препаратов из группы антагонистов пуриновых оснований — флударабина, кладрибина и других, имеющих выраженный иммуносупрессивный (иммуноаблативный) эффект при минимальной миело- и органотоксичности [25]. Таким образом, практически все немиелоаблативные режимы кондиционирования являются флударабинсодержащими, за исключением некоторых, основанных на применении низких доз ионизирующей радиации (2 Гр) [26, 27]. При использовании немиелоаблативных режимов и режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз усиление иммуноадаптивного эффекта аллогенного

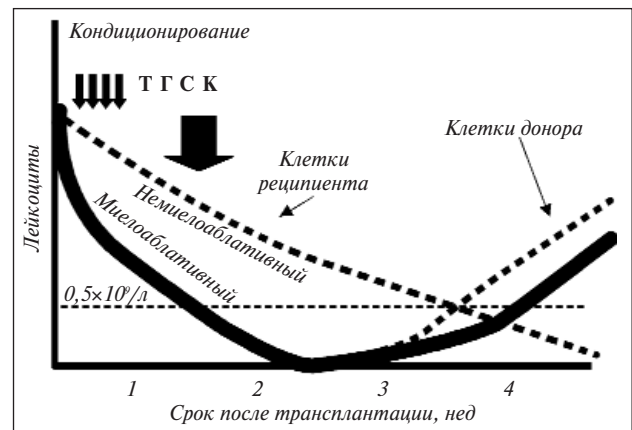


Рис. 1. Особенности восстановления кроветворения при миелоаблативных и немиелоаблативных режимах кондиционирования

Таблица 1. Степень чувствительности к иммуноадаптивной терапии после алло-ТГСК при различных заболеваниях

Чувствительность	Диагноз
Высокая	Хронический миелолейкоз (ХМЛ) Лимфома низкой степени злокачественности Лимфома мантийной зоны Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)
Промежуточная	Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) Лимфома промежуточной степени злокачественности Множественная миелома (ММ) Лимфома Ходжкина Рак почки Рак молочной железы
Низкая	Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) Лимфома высокой степени злокачественности

трансплантата с помощью DLI в посттрансплантационном периоде приобретает все большее значение [28, 29].

Таким образом, применение DLI обоснованно для ускорения становления полного донорского «химеризма» у реципиента с целью усиления иммуноадаптивного эффекта при терапии минимальной остаточной болезни, а также рецидива основного заболевания после алло-ТГСК [28, 30–32]. Имеются различия в чувствительности к иммуноадаптивной терапии при различных заболеваниях системы крови и злокачественных новообразованиях. Данные о выраженности этого эффекта в зависимости от диагноза представлены в табл. 1.

В настоящее время не представляется возможным провести четкую границу между миело- и немиелоаблативными режимами кондиционирования, поскольку чувствительность к токсическим воздействиям клеток органов и тканей варьирует в значительных пределах у разных индивидуумов и определяется различием в экспрессии генов MDR (multiple drug resistant — гены множественной лекарственной устойчивости) и других генов [33]. Условная классификация режимов кондиционирования в зависимости от миело- и иммуноаблативного воздействия представлена в табл. 2 и на рис. 2.

Наиболее используемыми миелоаблативными режимами кондиционирования являются:

- TOT 10–12 Гр+циклофосфан 120 мг/кг;
- бусульфан 16 мг/кг+циклофосфан 120 мг/кг±ATG;

Таблица 2. Классификация режимов кондиционирования

Режимы кондиционирования	Основные особенности
Миелоаблативные — иммуноаблативные режимы кондиционирования (стандартные)	Обладают способностью «полной» эрадикации нормальных и злокачественных клеток Восстановление собственного кроветворения практически невозможно (только в единичных наблюдениях с 60-го дня после ТГСК) Наблюдается относительно быстрое приживление трансплантата
Миелоаблативные — иммуноаблативные режимы кондиционирования (со сниженной токсичностью)	Основные характеристики те же, за исключением того, что применяются новые классы цитостатических препаратов со сниженной органотоксичностью
Режимы кондиционирования с уменьшенной интенсивностью дозы и токсичностью (reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplant — RI-HSCT)	Не обладают способностью «полной» эрадикации нормальных и злокачественных клеток Возможно восстановление собственного кроветворения Приживление наступает постепенно через относительно длительную стадию частичного «химеризма»
Немиелоаблативные — иммуноаблативные режимы кондиционирования	Не обладают способностью «полной» эрадикации нормальных и злокачественных клеток Гемопозз восстанавливается полностью до 28-го дня без трансплантации гемопоэтических клеток Приживление наступает постепенно через относительно длительную стадию частичного химеризма

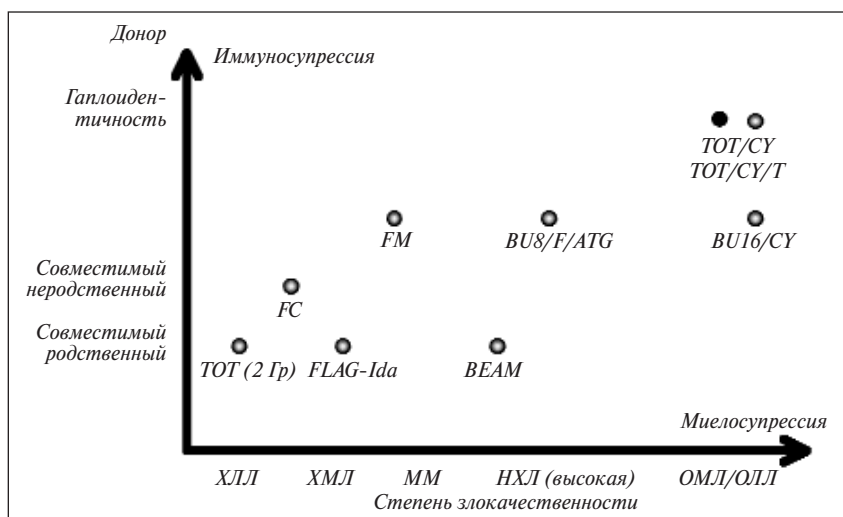


Рис. 2. Сравнительная интенсивность режимов кондиционирования при онкогематологических заболеваниях

TOT — тотальное облучение тела, CY — циклофосфан, BU8 — бусульфан 8 мг/кг массы тела реципиента, BU16 — бусульфан 16 мг/кг массы тела реципиента, ATG — антилимфоцитарный глобулин, FC — флударабин+циклофосфан, FLAG-Ida — флударабин+цитозар+идарубицин+Г-КСФ, FM — флударабин+мелфалан, BEAM — кармустин+этопозид+цитозар+мелфалан, НХЛ — неходжкинская лимфома

- бусульфан 16 мг/кг+циклофосфан 120 мг/кг+вепезид 30–45 мг/кг±ATG.

Миелоаблативные — иммуноаблативные режимы кондиционирования (со сниженной токсичностью):

- тресульфан 30–42 г/м²+циклофосфан 120–200 мг/кг±ATG;
- тресульфан 30–42 г/м²+флударабин 150 мг/м²+циклофосфан 120 мг/кг±ATG.

Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью и уменьшенной токсичностью:

- флударабин 90–150 мг/м² + циклофосфан 20–120 мг/кг±ATG;

- флударабин 90–150 мг/м² + бусульфан 4–8 мг/кг ±ATG;
- флударабин 90–150 мг/м² + мелфалан 140–180 мг/м² ±ATG;
- флударабин 90–150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м²±Campath-1H 100 мг/м²;
- флударабин 90–150 мг/м²+тиотепа 300 мг/м²±ATG;
- флударабин 100 мг/м²+циклофосфан 60 мг/кг+тиотепа 300 мг/м²±ATG;
- флударабин 150 мг/м² + BCNU 300 мг/кг + мелфалан 140 мг/м²±ATG;
- циклофосфан 60–120 мг/кг + тиотепа 300–600 мг/м²±ATG;
- флударабин 90–150мг/м² + TOT 2,0 Gr.

Немиелоаблативные режимы кондиционирования:

- FLAG — флударабин 120–150 мг/м² + цитозар 800 мг/м²+Г-КСФ;
- FLAG+Ida — флударабин 120–150 мг/м²+ цитозар 800мг/м²+идарубицин 12–15 мг/м²;

- FAI — флударабин 30 мг/м²/сут 4 дня+ цитозар 1 г/м²/сут 4 дня через 4 ч после флударабина.

По данным Европейской группы по трансплантации (EBMT — European Group for Blood and Marrow Transplantation), ежегодно в Европе выполняется около 8000 алло-ТГСК (из них 3300 от неродственного донора) и около 13000 ауто-ТГСК [34]. В США насчитывается более 100 000 человек, живущих после проведения алло-ТГСК. При решении вопроса об использовании ТГСК необходимо учитывать большое количество факторов, основными из которых являются: эффективность альтернативных ме-

Таблица 3. Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с острыми лейкозами и миелодиспластическими синдромами (рекомендации ЕВМТ, 2006)

Диагноз	Стадия заболевания	А л л о - Т Г С К , д о н о р			Ауто-ТГСК
		родственный	неродственный совместимый	неродственный несовместимый	
ОМЛ	ПР 1 (низкий риск)	ПУ	Р	НП	ПУ
	ПР 1 (средний, высокий риск)	П	ПУ	Р	П
	ПР 2	П	ПУ	Р	П
	ПР 3 (ранний рецидив)	П	ПУ	Р	НП
	М3 (вне молекулярной ремиссии)	П	ПУ	НП	НП
	М3 (молекулярная ПР 2)	П	ПУ	НП	П
	Рецидив или рефрактерность	ПУ	Р	НП	НП
ОЛЛ	ПР 1 (низкий риск)	Р	НП	НП	Р
	ПР 1 (высокий риск)	П	П	ПУ	Р
	ПР 2 (ранний рецидив)	П	П	ПУ	НП
	Рецидив или рефрактерность	ПУ	НП	НП	НП
МДС	РА, РАИБ	П	П	ПУ	ПУ
	РАИБт, вторичный ОМЛ ПР1, ПР2	П	ПУ	ПУ	ПУ
	Развернутая стадия	П	ПУ	Р	НП
	Плохой риск	П	П	Р	ПУ

Примечание. М3 — острый промиелоцитарный лейкоз, РА — рефрактерная анемия, РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, РАИБт — рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией, П — показано, ПУ — показано условно, в соответствии со стратегией работы центра, Р — находится в стадии разработки, внедрения, НП — как правило, не показано.

тодов терапии с учетом прогностических факторов (при острых лейкозах, прежде всего, различных программ ХТ, «таргетной» — направленной на определенную мишень терапии — например, глиевек при Ph-позитивных острых лейкозах); стадия заболевания и общее состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний и различных противопоказаний, включая психоэмоциональные особенности пациентов и их ближайших родственников. Сложность проблемы при выполнении ТГСК определяется невозможностью точной оценки баланса «риск ТГСК — эффект ТГСК». Окончательное решение о выполнении ТГСК принимается больным и его родственниками после проведения детального обсуждения всех вариантов лечения на клинико-семейной конференции при участии специалистов, обладающих опытом использования альтернативных методов лечения у конкретных пациентов. Во время клинико-семейной конференции постоянно возникает «конфликт интересов» — максимальная объективность подробной информации и соблюдение деонтологических принципов [35–38].

По сравнению с детьми результаты стандартной ХТ острых лейкозов у взрослых значительно хуже. Большинство больных с ОМЛ достигают состояния полной ремиссии (ПР), тем не менее 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) не превышает 25–50%, а риск развития рецидива составляет 25–80%. При ОЛЛ индукция ремиссии возможна у 75–85% взрослых больных, однако 3–5-летняя БРВ при этом равна 30–45% [39–45]. Несмотря на, казалось бы, явные преимущества ТГСК в лечении острых лейкозов (реализация программы «доза — эффект» при любом варианте ТГСК, введение нормальных ГСК и иммуноадаптивный эффект при алло-ТГСК), показания к одному из вариантов трансплантации при острых лейкозах до сих пор являются предметом дискуссии. Нивелирование эффективности алло- и ауто-ТГСК связано с развитием различных осложнений (особенно при алло-ТГСК) и рецидивами основного заболевания (особенно при ауто-ТГСК) [35, 46–48].

Показания к ТГСК при острых лейкозах у взрослых, в соответствии с рекомендациями ЕВМТ [5], представлены в табл. 3.

Основанием для применения одного из видов ТГСК при острых лейкозах является анализ следующих факторов: возраст больного, морфологический вариант заболевания, стадия, количество лейкоцитов на момент постановки диагноза, характер цитогенетических изменений, ответ на предшествующие курсы ХТ, наличие молекулярно-биологических признаков минимальной остаточной болезни после первичного и последующих курсов цитостатической терапии, доступность донора ГСК [35, 41, 49, 50].

Необходимо отметить, что при попытке сравнения отдаленных результатов ХТ и различных видов ТГСК у больных со злокачественными заболеваниями системы крови достаточно сложно выделить сопоставимые данные. Так, при острых лейкозах в первой или второй ремиссиях эффективность ауто- или алло-ТГСК часто анализируется совместно с ТГСК у детей, подростков и взрослых (например, данные Center for International Blood and Marrow Transplant Research — CIBMTR) или без учета прогностических факторов. Предшествующая ТГСК цитостатическая терапия, как правило, не унифицирована и проводится в соответствии с национальными протоколами либо протоколами международных кооперативных исследований. При этом включение в анализ пациентов, которым ТГСК была выполнена от десятков до нескольких лет назад, может не отражать реальной ситуации настоящего времени. В связи с совершенствованием методов HLA-типирования, сопроводительной терапии, профилактики токсических, инфекционных и иммунологических осложнений за последние годы показатели выживаемости больных после родственной, неродственной алло- и ауто-ТГСК значительно улучшились по сравнению с данными, полученными на начальных этапах внедрения ТГСК как метода лечения. Это позволяет некоторым авторам рассматривать результаты ТГСК с учетом различных исторических периодов [4, 51–58].

Таблица 4. Сравнение эффективности алло-ТГСК преимущественно в 1-й ПР и химиотерапии у больных с ОМЛ

Исследование	БРВ, %		ОВ, %	
	алло-ТГСК	ХТ	алло-ТГСК	ХТ
EORTC/GIMEMA AML 8	46	33	48	40
GOELAM	44	38	53	53
MRC AML 10	50	42	55	50
Intergroup (SWOG, CALGB, ECOG)	43	35	46	52
EORTC/GIMEMA AML 10	51,4	41,2	58	49,4

Примечание. EORTC/GIMEMA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligno dell'Adulto; AML – acute myeloid leukemia; GOELAM – Group Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques; MRC – Medical Research Council; ОВ – общая выживаемость.

Таблица 5. Сравнение эффективности ауто-ТГСК (в 1-й ПР) и ХТ у больных с ОМЛ

Исследование	Вероятность рецидива, %		БРВ, %		ОВ, %	
	ауто-ТГСК	ХТ	ауто-ТГСК	ХТ	ауто-ТГСК	ХТ
EORTC/GIMEMA AML 8	40	57	48	30	56	46
GOELAM	—	—	44	40	50	55
MRC AML 10	37	58	53	40	57	45

Таблица 6. БРВ (6-летняя) у взрослых с ОМЛ в 1-й ПР после алло-ТГСК в зависимости от характера цитогенетических изменений (исследование EORTC/GIMEMA AML 10)

Цитогенетические изменения	БРВ, %	
	алло-ТГСК	ХТ
Низкий риск	65,7	62,1
Промежуточный риск	48,5	45,2
Высокий риск	43,4	18,4
Данные неизвестны	57,8	41,2

При оценке отдаленных результатов ТГСК фактор отбора больных имеет решающее значение. До настоящего времени не получено данных об эффективности ТГСК при острых лейкозах на основании адекватных рандомизированных исследований с учетом современных прогностических критериев. При использовании алло-ТГСК проведение рандомизированных исследований в принципе невозможно, поскольку, как правило, в этом случае имеет место «биологическая» рандомизация пациентов, связанная с наличием родственного или неродственного донора ГСК. Известно, что чем позднее ставится вопрос о выполнении алло-ТГСК, тем больше вероятность развития у больного различных осложнений в раннем и позднем периодах после трансплантации. Факт предшествовавшего рецидива острого лейкоза и высокий уровень минимальной остаточной болезни перед ТГСК увеличивают риск возникновения рецидива после ТГСК [50, 59].

ТГСК при ОМЛ у взрослых

ОМЛ – одно из основных показаний к проведению ТГСК у взрослых. Выполнение ТГСК возможно в первой, второй и последующих ПР, при рецидиве, первично-резистентном варианте заболевания [60–64].

Как правило, терапия ОМЛ состоит из курсов индукции и консолидации ремиссии, высокодозной интенсификации и нескольких курсов терапии для поддержания ремиссии. Достижение ремиссии ОМЛ после курса индукции предполагает определение дальнейшей тактики лечения больного. Ввиду отсутствия явных преимуществ при оценке 3–5-летней выживаемости без учета прогностических факторов консолидацию ремиссии при ОМЛ в 1-й ПР в равной степени возможно проводить путем продолжения программного лечения с помощью стандартной цитостатической терапии, ауто-ТГСК, родственной или неродственной алло-ТГСК [3, 43, 65–68].

Сравнительные данные об эффективности стандартной ХТ, ауто- и алло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ПР представлены в табл. 4 и 5 [43].

При многофакторном анализе показано, что поводом для раннего обсуждения вопроса о проведении ТГСК при ОМЛ служит оценка прогностических факторов, к которым, в первую очередь, относятся скорость ответа на индукционный курс ХТ и характер цитогенетических изменений в момент постановки диагноза. Цитогенетические изменения подразделяются на благоприятные (низкий риск) – t (8;21), t (15;17), inv 16, имеющие промежуточный прогноз для течения заболевания – нормальный кариотип, +8, 11q23, и неблагоприятные (высокий риск) – 5/del(5q), -7/del(7q), +8, t (4;11), t (9;11), t (11;19), 11q23, 20q-, тандемное удвоение гена *FLT3* [43, 69].

В дополнение к этому необходимо учитывать возраст больного (благоприятный до 40 лет), морфологический вариант, молекулярно-биологические изменения, имеющие отрицательное значение при определении прогноза ОМЛ, а именно, идентификацию патологических генов *MLL*, *MLL/AF4*, *MLL/AF9*, *MLL/ELL*, *MLL/ENL* и повышенную экспрессию Р-гликопротеина, генов *BCL2* и *WT1* [13, 70].

Влияние характера цитогенетических изменений на БРВ больных после алло-ТГСК и ХТ представлено в табл. 6.

Таблица 7. Факторы, влияющие на ОВ и БРВ больных с ОМЛ после аллогенной ТГСК

Источник	Фактор	ОВ, %	БРВ, %	Рецидив, %	Летальность (100 дней), %
Е. Papadopoulos и соавт. [78]	Стадия/родственный донор				
	1-я ПР	—	77,4	—	9,7
	2-я ПР	—	50	—	12,5
S. Suciu и соавт. [79]	Возраст, годы/родственный донор				
	15–25	—	54,7	—	—
	26–35	—	56,4	—	—
	36–45	—	49,3	—	—
H. Lazarus и соавт. [80]	Неродственный донор				
	1-я ПР	36	—	13	30
	2-я ПР	32	—	15	31
Y. Kanda и соавт. [81]	HLA-несовместимость/ родственный донор/стандартный риск				
	нет	62	—	22	—
	1 locus	35	—	15	—
	2 locus	10	—	—	—
	I класс	46	—	—	—
	II класс	35	—	—	—
	HLA-несовместимость/ родственный донор/высокий риск				
	нет	22	—	47	—
	1 locus	20	—	19	—
	2 locus	17	—	—	—
	3 locus	0	—	—	—
	I класс	18	—	—	—
	II класс	24	—	—	—
D. Blaise и соавт. [82]	Миелоаблативный режим кондиционирования				
	бусульфан+циклофосфан	51	47	34	27
	TOT + циклофосфан	75	72	14	8
S. Kumar и соавт. [75]	Профилактика оРТПХ				
	циклоспорин А+ МТХ	58	—	—	—
	циклоспорин +преднизолон	38	—	—	—
D. Przepiorka и соавт. [83]	циклоспорин А+ МТХ	62	—	—	—
	такролимус+МТХ	64	—	—	—
S. Neudorf и соавт. [84]	оРТПХ, степень				
	0	—	58	38	—
	I–II	—	65	20	—
	III–IV	—	15	0	—
M. Remberger и соавт. [85]	Хроническая РТПХ, степень				
	Легкая	—	58	—	—
	Умеренная	—	50	—	—
	Тяжелая	—	10	—	—

Примечание. МТХ — метотрексат.

Алло-ТГСК

Алло-ТГСК является наиболее радикальным методом терапии ОМЛ, позволяющим надеяться на полное излечение от заболевания. Основным лимитирующим фактором широкого применения алло-ТГСК у взрослых — вероятность развития токсических, инфекционных осложнений и иммунологического конфликта, существенно снижающих качество и продолжительность жизни больных. Совокупность факторов, таких как возраст пациента, стадия заболевания в момент выполнения трансплантации (какая по счету ремиссия, рецидив), источник ГСК (родственный, неродственный донор), степень совместимости по HLA-системе, режим кондиционирования и протокол профилактики острой РТПХ (оРТПХ), определяют успешность проведения алло-ТГСК [5, 71–76].

Применение алло-ТГСК возможно в любой стадии ОМЛ ввиду отсутствия примеси злокачественных клеток в аллогенном трансплантате и наличия иммуноадаптивного эффекта этих клеток.

По данным CIBMTR, 3-летняя ОВ без учета возраста после родственной алло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ПР составила 60%, во 2-й и последующих ПР — 40%. После неродственной алло-ТГСК эти показатели были равны 43 и 32% соответственно [77].

При алло-ТГСК у больных с ОМЛ не установлено влияния предшествующих курсов консолидации на ОВ и БРВ. Более того, сопоставление данных сложно ввиду того, что терапия до алло-ТГСК проводится в различных дозах и комбинациях препаратов в соответствии с национальными программами либо рекомендациями кооперативных групп по изучению лейкозов.

Таблица 8. Результаты применения алло-ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у больных с ОМЛ

Автор	Число больных	Стадия заболевания	Медиана возраста, годы	Режим кондиционирования	Хроническая РТПХ, %	Рецидив, %	100-дневная смертность, %	БРВ, %
M. Mohty и соавт. [93]	25	1-я ПР***	52	Flu/Bu/ATG	—	12	12	62
U. Hegenbart и соавт. [94]	58 * 64**	1-я ПР/2-я ПР/>1-я ПР/2-я ПР/>	58 57	Flu/2 ГрТВИ Flu/2 ГрТВИ	32 41	47 33	10 22	43 45
H. Sayer и соавт. [95]	113	1-я ПР/2-я ПР/>	51	Flu/Bu/ATG	33	30—65	53	30
R. Martino и соавт. [91]	37	1-я ПР/2-я ПР/>	57	Flu/Bu	43	28	5	66
M. De Lima и соавт. [96]	62 32	1-я ПР/2-я ПР/> 1-я ПР/2-я ПР/>	54 61	Flu/Mel Flu/AraC/Ida	39 27	30 61	39 16	— —

Примечание. Flu — флударабин, Bu — бусульфан, ATG — антитимоцитарный глобулин, Mel — мелфалан, Ara-C — цитозар, Ida — идарубин.

алло-ТГСК: * родственная, ** неродственная, *** высокий риск.

Основные факторы, определяющие отдаленные результаты после алло-ТГСК при ОМЛ у взрослых, представлены в табл. 7.

Наиболее интересными являются данные последних лет, подтверждающие противорецидивный эффект иммунокомпетентных клеток трансплантата и полученные при сопоставлении БРВ у больных с и без оРТПХ и хронической РТПХ после алло-ТГСК. Использование профилактики оРТПХ методом Т-клеточного «истощения» трансплантата *in vivo* и *ex vivo*, по некоторым данным, также сопровождается увеличением риска рецидива ОМЛ, что связано с задержкой восстановления иммунитета и отсутствием при этом иммунологического эффекта, обусловленного РТПЛ [8, 86–92].

До последнего времени оптимальной схемой иммуносупрессивной терапии, позволяющей сохранить надлежащий баланс между эффективной профилактикой оРТПХ и сохранением РТПЛ, была комбинация циклоспорина А (ЦСА) и МТХ, более эффективная по сравнению с монотерапией ЦСА и сочетанием ЦСА с преднизолоном. Однако ввиду высокой токсичности ЦСА и МТХ постепенно внедряются протоколы на основе вновь созданных препаратов — FK506 (такролимус), сиролимус, микофенолат-мофетил (цельсепт).

Принцип комбинированного воздействия цитостатических препаратов и иммунокомпетентных клеток на лейкозный клон наиболее полно реализуется при применении алло-ТГСК с режимами кондиционирования с уменьшенной интенсивностью дозы (немиелоаблативные режимы кондиционирования, мини-трансплантат, RI-HSCT) [10, 25]. Данный вариант алло-ТГСК может быть использован у пациентов старших возрастных групп (до 65 лет), «тяжело предлеченных», имеющих резистентное течение заболевания. Вероятность полного «химеризма» и, следовательно, ПР у больных, находящихся в рецидиве ОМЛ, при этом составляет 30–80%, а 5-летняя ОВ достигает 70% [64, 91]. В настоящее время предложено большое количество режимов кондиционирования с уменьшенной интенсивностью дозы. Сравнительные данные об эффективности применения алло-ТГСК у больных ОМЛ с неми-

елоаблативными режимами кондиционирования представлены в табл. 8 [32].

Несмотря на неоднозначное отношение, внедрение гаплоидентичной алло-ТГСК в первую очередь происходит при ОМЛ. При этом установлено, что иммуноадаптивный эффект гаплоидентичной алло-ТГСК может быть достигнут с учетом аллореактивности естественных киллеров пары донор — реципиент [97, 98]. Использование гаплоидентичной алло-ТГСК особенно актуально в случае необходимости срочного выполнения трансплантации и невозможности быстро найти совместимого родственного или неродственного донора. Проведение гаплоидентичной алло-ТГСК имеет некоторые особенности. Как правило, данный вид трансплантации требует достижения значительной степени иммуносупрессии у реципиента и введения ему большого количества ГСК (CD 34+ клеток) [99, 100]. При этом ГСК донора могут быть предварительно подвергнуты Т-клеточному истощению с помощью моноклональных антител на аппарате CliniMacs (Miltenyi Biotec) либо быть использованы как нативный, необработанный материал. Каждый из указанных способов выполнения гаплоидентичной алло-ТГСК имеет преимущества и недостатки. Для первого варианта характерен длительный период иммунодефицита после трансплантации, связанный с медленным восстановлением иммунитета, что сопровождается развитием большого количества инфекционных осложнений. Второй способ применения ГСК увеличивает риск возникновения острой и хронической РТПХ. Использование гаплоидентичной алло-ТГСК при ОМЛ в ПР позволяет достигнуть 3-летней БРВ у 60% пациентов [97, 99, 101].

Особенности применения ТГСК

при остром промиелоцитарном лейкозе

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) встречается у 10–15% больных ОМЛ и характеризуется наличием специфических морфологических признаков, цитогенетическими изменениями t(15, 17), присутствием патологического белка PML-RARα. Прогресс в терапии этого заболевания связан с внедрением в клиническую практику препаратов из группы ретинойвой кислоты (all-trans retinoid acid — ATRA) и мышьяка (arsenic trioxide — Trisenox). При

этом 70–80% больных ОПЛ могут быть излечены от заболевания назначением АТРА в комбинации с другими цитостатическими препаратами. Тем не менее у 20% пациентов с ОПЛ возможны рецидивы заболевания, что существенно изменяет прогноз у этой группы больных.

Несмотря на то что достижение 2-й ПР при ОПЛ возможно при использовании тех же препаратов, а роль и место ТГСК при ОПЛ до конца не определены, складывается впечатление, что применение алло-ТГСК может быть целесообразно у больных во 2-й и последующих ПР. Пятилетняя БРВ больных ОПЛ после алло-ТГСК во 2-й ПР составила 57%. Ауто-ТГСК при ОПЛ не имеет преимуществ по сравнению со стандартной ХТ [102].

Ауто-ТГСК

Ауто-ТГСК при ОМЛ рассматривается как этап консолидации ремиссии с помощью высокодозной ХТ, значительно реже используется для индукции ремиссии при начинающемся рецидиве. Несмотря на то что сравнение эффективности стандартной ХТ и ауто-ТГСК при ОМЛ до сих пор не выявило явного преимущества этого метода лечения, окончательные выводы относительно роли ауто-ТГСК кажутся преждевременными. Это связано с отсутствием анализа адекватного количества больных с учетом современных данных о прогнозе ОМЛ при проведении ауто-ТГСК.

На отдаленные результаты у больных ОМЛ при ауто-ТГСК влияют возраст, стадия заболевания, количество курсов индукции (лучше свыше 3 курсов), уровень минимальной остаточной болезни, сроки проведения трансплантации (до или после 6 мес с момента достижения ремиссии). Значение последнего обстоятельства может быть объяснено биологической селекцией пациентов с большей вероятностью длительной ремиссии, а также с применением терапии консолидации, которую в этом случае можно рассматривать как «очистку» костного мозга *in vivo*.

По результатам CIBMTR, 3-летняя общая выживаемость после ауто-ТГСК у больных с ОМЛ в 1-й ПР равна 55%, во 2-й ПР — 35%, при выполнении трансплантации в рецидиве — 18%. При этом ОВ при ОМЛ после ауто-ТГСК в зависимости от возраста пациента не имеет статистически достоверных различий [77].

При сравнении результатов терапии взрослых с ОМЛ в 1-й ПР с использованием интенсивной полихимиотерапии алло- и ауто-ТГСК 4-летняя БРВ составила 30, 55 и 48% соответственно. При сравнении результатов аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) у пациентов до 46 лет 6-летняя БРВ была равна 42 и 52% соответственно [103].

Аналогичные данные получены у больных с ОМЛ после ауто- и алло-ТГСК от неродственного донора — 3-летняя ОВ составила 57 и 44% соответственно в 1-й ПР, 46 и 33% во 2-й ПР, БРВ была равна 53 и 43% соответственно в 1-й ПР, 43 и 39% во 2-й ПР [80].

Эффективность ауто-ТГСК при ОМЛ не зависит от источника ГСК. По данным ЕВМТ, при ауто-ТКМ и ауто-ТПСКК у больных ОМЛ в 1-й ПР 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 49 и 44% соответственно [104].

До сих пор окончательно не установлено влияние «очистки» ГСК *ex vivo* от примеси злокачественных клеток на отдаленные результаты ауто-ТГСК при ОМЛ. При сравнении ауто-ТКМ с «очисткой» или без «очистки» *ex vivo* было показано, что при выполнении ауто-ТКМ в 1-й

ПР, длительность которой больше 6 мес, этот фактор значения не имеет. Если ауто-ТКМ при ОМЛ производится в период менее 6 мес с момента достижения ремиссии, вероятность рецидива выше при ауто-ТКМ без «очистки» по сравнению с ауто-ТКМ, выполненной с применением «очистки» трансплантата. Складывается впечатление, что проведение «очистки» трансплантата более актуально при осуществлении ауто-ТКМ в первые 6 мес с момента достижения ремиссии, что может быть связано с наличием в этот период в костном мозге большей примеси злокачественных клеток.

Определение минимальной остаточной болезни с помощью молекулярно-биологических методов после курса индукционной терапии у пациентов с ОМЛ позволяет более точно определить не только сроки выполнения ауто-ТКМ, но и показания к «очистке» трансплантата.

Данных о влиянии «очистки» трансплантата на ОВ и БРВ больных ОМЛ при выполнении ауто-ТПСКК до настоящего времени не получено.

Таким образом, при ОМЛ алло-ТГСК у взрослых является определяющим методом терапии, что обусловлено ее высокой эффективностью. Выполнение алло-ТГСК возможно у пациентов в возрасте до 65 лет при наличии донора ГСК, выборе соответствующего режима кондиционирования и отсутствии сопутствующих заболеваний, ограничивающих проведение цитостатической терапии. Применение этого метода терапии обоснованно, несмотря на возможное развитие осложнений, связанных с трансплантацией, поскольку среди известных протоколов ХТ только алло-ТГСК уменьшает вероятность развития рецидива ОМЛ до уровня, обеспечивающего полное излечение. Исключение могут составить больные ОМЛ в 1-й ПР, имеющие в момент постановки диагноза благоприятный тип цитогенетических изменений — *t* (8;21), *t* (15;17), *inv* 16.

Эффективность ауто-ТГСК при ОМЛ зачастую незначительно превышает результаты применения стандартных протоколов ХТ, но в ряде исследований сопоставима с таковой алло-ТГСК. ОВ и БРВ после ауто-ТГСК при ОМЛ зависят от общих факторов, определяющих успех любой трансплантации, а именно возраста пациента, стадии заболевания, длительности 1-й ПР, индекса Карновского, наличия отрицательных цитогенетических и молекулярно-биологических факторов на момент постановки диагноза, ответа на индукционный курс химиотерапии. Применение ауто-ТГСК при ОМЛ у взрослых представляется оправданным в силу возможного появления новых протоколов терапии, разработанных с учетом молекулярно-биологических факторов прогноза и основанных на использовании цитостатических препаратов и иммуномодулирующей терапии. Дополнительным аргументом в пользу проведения ауто-ТГСК при ОМЛ у взрослых является возможность для пациента после трансплантации отказаться от длительной поддерживающей терапии, что позволяет достаточно быстро реабилитироваться вплоть до полного восстановления трудоспособности [105].

ТГСК при ОЛЛ у взрослых

Несмотря на отсутствие удовлетворяющих результатов при применении химиотерапии, продолжаются многочисленные дискуссии относительно необходимости и сроков выполнения ТКМ/ТПСКК (аутологичной, аллогенной) при ОЛЛ как у взрослых, так и, особенно, у детей. Аргументами в пользу более осторожного подхода являются высокая частота рецидивирования ОЛЛ после

высокодозной ХТ или лучевой терапии с ТГСК, отсутствие явных преимуществ при оценке отдаленных результатов по сравнению со стандартной ХТ (в первую очередь, после ауто-ТГСК) и высокая вероятность развития тяжелых, в том числе несовместимых с жизнью, осложнений (особенно после алло-ТГСК).

При постановке диагноза ОЛЛ степень интенсивности предполагаемой цитостатической терапии выбирается на основании оценки риска (стандартный, высокий) заболевания. При определении показаний к проведению одного из видов ТГСК при ОЛЛ учитывают факторы, влияющие на прогноз и определяющие возможность назначения больному сверхвысокодозной лучевой и цитостатической терапии: возраст, индекс Карновского, иммунологический вариант ОЛЛ, количество лейкоцитов на момент постановки диагноза (более или менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$), цитогенетические изменения — $t(9;22)$, $t(4;11)$, число курсов ХТ, необходимых для достижения 1-й ПР, наличие признаков минимальной остаточной болезни при молекулярно-биологическом исследовании после курсов индукционной ХТ [44, 106, 107].

Большинство современных протоколов цитостатической терапии ОЛЛ у взрослых включает выполнение одного из видов ТГСК в 1-й ПР в качестве этапа программного лечения при высоком риске ОЛЛ. Больные ОЛЛ во 2-й и последующих ПР являются кандидатами для родственной или неродственной алло-ТГСК. Применение ауто-ТГСК у больных ОЛЛ также возможно, особенно, если эксфузия аутологичного КМ или аферез ПСКК были выполнены в состоянии 1-й ПР.

Алло-ТГСК

Оценка эффективности алло-ТГСК у взрослых больных ОЛЛ показывает наличие очевидной зависимости результатов от стадии заболевания, возраста, продолжительности 1-й ПР и длительности ремиссии до алло-ТГСК, иммунологического варианта ОЛЛ, наличия неблагоприятных цитогенетических изменений и признаков минимальной остаточной болезни после курсов индукционной терапии.

Прогностическое значение вышеуказанных параметров является общим практически для всех вариантов острых лейкозов при выполнении ТГСК. Из-за отсутствия единого мнения и результатов, полученных на основании рандомизированных исследований, продолжают исследования, направленные на сравнение различных видов алло-ТГСК у больных ОЛЛ [108].

По данным CIBMTR, 3-летняя ОВ после родственной алло-ТГСК при ОЛЛ в 1-й ПР составила 52%, во 2-й и последующих ПР — 42%. Те же показатели после неродственной алло-ТГСК были равны 44 и 33% соответственно [77].

По данным NMDP Working Group (National Marrow Donor Program), отдаленные результаты алло-ТГСК, выполненной во 2-й ПР, зависят от продолжительности 1-й ПР. Так, 5-летняя ОВ после неродственной алло-ТГСК у пациентов в возрасте до 19 лет во 2-й ПР ОЛЛ была равна 38%, 5-летняя БРВ — 36%. При продолжительности 1-й ПР менее 6 мес и более 6 мес 5-летняя БРВ составила 25 и 39% соответственно [109].

Отрицательное прогностическое значение возраста, Т-ОЛЛ и Rh-позитивного ОЛЛ подтверждено при анализе ранних осложнений после алло-ТГСК. Так, у больных моложе 15 лет летальность, связанная с трансплантацией от неродственного донора, составила 38%, у больных

старше 15 лет — 60%. При Т-ОЛЛ 5-летняя БРВ была равна $23 \pm 14\%$, при других вариантах ОЛЛ — $38 \pm 6\%$ [110–113].

При Rh-позитивном ОЛЛ 5-летняя ОВ у детей и взрослых составила 38% после выполнения родственной и неродственной алло-ТГСК в 1-й ПР и 0% — в последующих ремиссиях. ОВ при данном варианте ОЛЛ после алло- и ауто-ТГСК у пациентов моложе 30 лет была равна 62%, старше 30 лет — 11% [114].

В отличие от ОМЛ алло-ТГСК с «немиелоаблативными» режимами кондиционирования при ОЛЛ используется реже, что связано с вероятностью достижения эффекта, обусловленного РТПЛ, только у 10–15% больных. Тем не менее не исключено, что в последующем показания к данному виду алло-ТГСК при ОЛЛ будут расширены. Достижение ПР после алло-ТГСК с режимом кондиционирования с уменьшенной интенсивностью дозы при рецидиве ОЛЛ возможно у 30–50% больных, при этом 5-летняя ОВ составляет 20%. ПР после алло-ТГСК с «немиелоаблативным» режимом кондиционирования FLAG±Ida констатирована при рецидиве Rh-позитивного ОЛЛ. Двухлетняя БРВ составила 47,6%, 2-летняя БРВ равна 30% [115].

Гаплоидентичная алло-ТГСК при ОЛЛ имеет показания, аналогичные таковым при ОМЛ. Несмотря на имеющиеся данные об отсутствии явно выраженного иммунологического эффекта при ОЛЛ, применение данного метода терапии возможно в рецидиве заболевания (собственные данные).

Ауто-ТГСК

Особым предметом дискуссии при ОЛЛ в отличие от ОМЛ является обоснованность выполнения ауто-ТГСК. Применение ауто-ТГСК у взрослых при ОЛЛ возможно в 1-й ПР и последующих ремиссиях, что связано с отсутствием удовлетворительных результатов при назначении стандартной химиотерапии и необходимостью поиска новых направлений лечения [116].

Эффективность ауто-ТГСК при ОЛЛ у взрослых зависит от стадии заболевания и наличия прогностически неблагоприятных факторов в момент постановки диагноза. По результатам CIBMTR, 3-летняя ОВ после ауто-ТГСК у больных с ОЛЛ в 1-й ПР равна 43%, во 2-й ПР — 37%, при выполнении трансплантации в рецидиве — 15%. По данным EBMT, при проведении ауто-ТГСК 5-летняя ОВ и БРВ составили в 1-й ПР 42 и 36% у взрослых, 54 и 50% у детей, во 2-й ПР — 24 и 21% у взрослых, 41 и 37% у детей соответственно [77].

Применение ауто-ТГСК при ОЛЛ оправданно в случае наличия показаний к интенсификации лечения и отсутствии аллогенного донора ГСК. При сравнении неродственной алло- и ауто-ТГСК у пациентов в возрасте до 50 лет 3-летняя ОВ при ОЛЛ в 1-й ПР была равна 51 и 44%, во 2-й ПР — 40 и 32% соответственно. При этом различия между неродственной алло- и ауто-ТГСК нивелировались за счет увеличения смертности, связанной с развитием осложнений после алло-ТГСК (42 и 20% соответственно) и высоким риском рецидива при ауто-ТГСК (14–25 и 49–64% соответственно) [117].

Проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии оправданно у больных с ОЛЛ при наличии факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Так, 3-летняя БРВ после ауто-ТГСК у больных с Rh-позитивным ОЛЛ варьировала от единичных наблюдений до 25% [114, 118]. Однако отдаленные результаты ауто-ТГСК при Rh-позитивном ОЛЛ

Таблица 9. Эффективность применения ауто-ТГСК у взрослых с ОЛЛ в 1-й ПР

Автор	Число больных	Возраст, годы	Стадия заболевания	Рецидив, %	БРВ, % (медиана длительности наблюдения), годы
D. Fiere и соавт. [122]	95	15–50	1-я ПР	57	39 (3)
N. Gorin и соавт. [123]	233	1–55	1-я ПР	53	41 (>3)
C. Tiley и соавт. [124]	38	3–41	1-я ПР	35	50 (4)
B. Blaise и соавт. [125]	28	16–57	1-я ПР	57	43 (3)
B. Simonsson и соавт. [126]	53	3–55	>1-й ПР	45	45 (> 1)
K. Doney и соавт. [127]	89	2–46	>1-й ПР	67	15 (3,5)
P. Carey и соавт. [128]	13	18–51	1-я ПР	52	48 (2,5)
D. Lambertenghi и соавт. [129]	20	10–39	>1-й ПР	55	41 (6)
M. Gilmore и соавт. [130]	27	11–45	1-я ПР	67	32 (3,4)
N. Vey и соавт. [131]	34	16–59	1-я ПР	65	27 (4,5)
R. Powles и соавт. [132]	77	16–59	1-я ПР	39	50 (10)

могут быть значительно лучше при ее выполнении в 1-й ПР, длительность которой превышает 6 мес, у пациентов с количеством лейкоцитов в момент постановки диагноза менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и хорошим ответом на первичную терапию глюкокортикоидами [119].

Риск возникновения рецидива после ауто-ТГСК при ОЛЛ коррелирует с количественным определением методом ПЦР признаков минимальной остаточной болезни, свидетельствующих об отсутствии молекулярно-биологической ремиссии после ХТ, во время получения ГСК, непосредственно перед трансплантацией или после ее проведения. Значение этих данных превышает такие важные параметры, как иммунофенотипический вариант ОЛЛ, возраст пациента, показатель прогноза и число лейкоцитов в момент постановки диагноза. Высокая вероятность развития раннего рецидива наблюдается при количестве резидуальных бластов $> 10^{-2}$ после курса индукции и $> 10^{-3}$ на фоне проведения химиотерапии [120, 121].

Сравнительные данные об эффективности применения ауто-ТГСК у больных ОЛЛ в 1-й ПР представлены в табл. 9 [116].

В связи с важностью вышеуказанных факторов прогноза анализируется влияние «очистки» *ex vivo* аутологичных ГСК от примеси злокачественных клеток на результаты ауто-ТГСК у больных с ОЛЛ, что может выполняться с помощью моноклональных антител, ХТ, ингибиторов тирозинкиназы при Ph-позитивном ОЛЛ. По данным ЕВМТ, не установлено, что этот фактор увеличивает продолжительность жизни больных. Однако в ряде исследований показано, что «очистка» трансплантата влияла на отдаленные результаты терапии: 5-летняя БРВ пациентов после ауто-ТГСК в группе неблагоприятного прогноза в 1-й ПР ОЛЛ составила 52% при «очистке» и 12% без «очистки» трансплантата. Для окончательных выводов относительно необходимости выполнения «очистки» у больных ОЛЛ при ауто-ТГСК необходимо проведение многоцентрового рандомизированного исследования [121].

При применении ауто-ТГСК у больных ОЛЛ не получено данных, свидетельствующих о прямом влиянии источника трансплантата (КМ или ПСКК) на ОВ и БРВ.

С целью повышения эффективности ауто-ТГСК при ОЛЛ была оценена роль поддерживающей терапии МТХ в сочетании с 6-меркаптопурином или преднизолоном в комбинации с винкристином. Длительность терапии составляла до 2 лет после трансплантации. Применение поддерживающей терапии позволило увеличить 5-летнюю БРВ после ауто-ТГСК у больных в 1-й ПР ОЛЛ в целом до 57%, при стандартном риске — до 80% [121]. Тем не менее это направление терапии до сих пор не получило значительного распространения ввиду отсутствия подтверждающих данных, полученных из других источников.

В настоящее время ни один из вариантов терапии ОЛЛ у взрослых не может считаться удовлетворительным. Применение ХТ, ауто- или алло-ТГСК не дает радикальных преимуществ при оценке отдаленных результатов. Тем не менее полное излечение от основного заболевания чаще наблюдается при алло-ТГСК. При ОЛЛ у взрослых показаниями к алло-ТГСК являются возраст больных (до 50 лет), индекс Карновского выше 80%, наличие донора ГСК, поздние сроки достижения морфологической, цитогенетической и молекулярно-биологической ремиссий, неблагоприятный характер цитогенетических изменений в момент постановки диагноза - t (9;22), t (4;11).

Ауто-ТГСК при ОЛЛ у взрослых может быть эффективным методом консолидации ремиссии, а при отсутствии родственного или неродственного донора ГСК рассматриваться как альтернативный метод терапии. Решение в пользу ее проведения зависит от факторов риска и стадии заболевания, эффективности предшествующей ХТ, а также стратегии работы центра трансплантации.

Результаты применения ТГСК при острых лейкозах в Клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Группой СІС 725 ЕВМТ и Клиникой трансплантации костного мозга СПбГМУ в период с 1990 по 2005 г. выполнено 138 ТГСК у больных острыми лейкозами в возрасте от 2 до 55 лет, из них у 58 больных с ОМЛ (ауто-ТГСК — 20, родственная алло-ТГСК — 18, неродственная алло-ТГСК — 20)

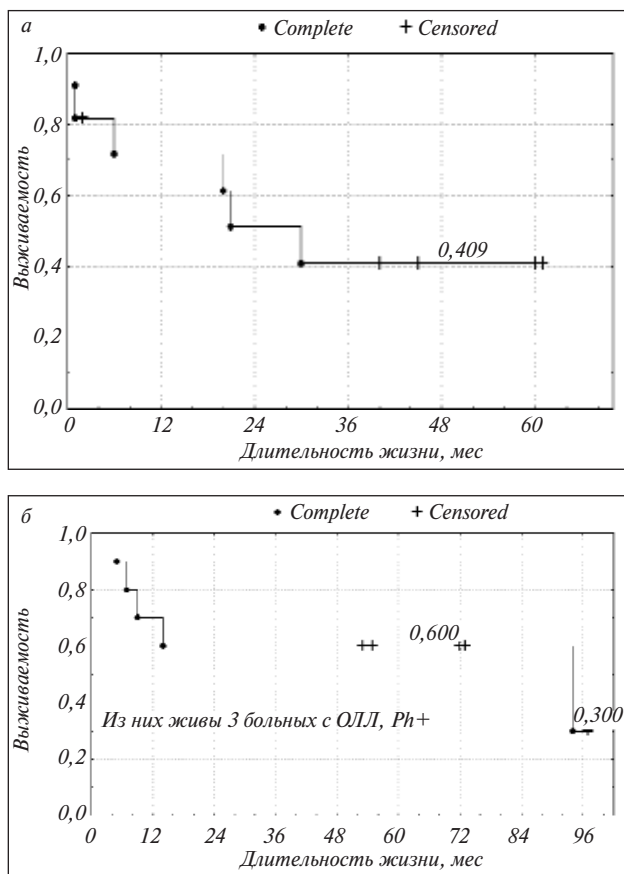


Рис. 3. Пятилетняя (а) и 8-летняя (б) бессобытийная выживаемость после ауто-ТГСК больных всех возрастных групп с ОМЛ (а) и ОЛЛ (б) 1–2-я ремиссия

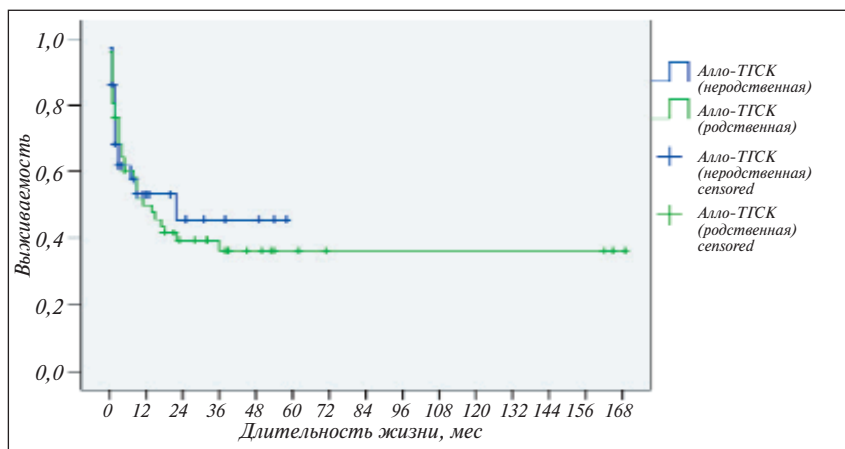


Рис. 4. ОВ больных с острыми лейкозами после алло-ТГСК от родственного и неродственного донора

и у 80 больных с ОЛЛ (ауто-ТГСК — 13, родственная алло-ТГСК — 24, неродственная алло-ТГСК — 43). Один из вариантов ТГСК применяли у пациентов с прогностически неблагоприятными признаками заболевания, в том числе «тяжело предлеченных».

Ауто-ТГСК проводили при ОЛЛ и ОМЛ в 1-й ремиссии при установлении высокого риска заболевания в момент постановки диагноза на основании уровня лейкоцитов (более $30,0 \times 10^9/\text{л}$), наличия прогностически неблагоприятных цитогенетических изменений у 3 пациентов с Rh-положительными ОЛЛ, динамики ответа на индук-

ционный курс ХТ, во 2-й и последующих ремиссиях — при отсутствии HLA-совместимого донора.

Алло-ТГСК у взрослых от родственного и неродственного донора выполняли при ОМЛ и ОЛЛ в 1-й (за исключением неродственной алло-ТГСК при ОЛЛ, стандартный риск) и последующих ремиссиях, рецидиве, первично-резистентном течении заболевания.

В качестве режимов кондиционирования использовали цитостатические препараты в миелоаблативных (BuCy, BuCyVP-16, Thiotepa+Cy, Treosulfan+Cy) и немиелоаблативных дозах (FluMeI, FluBu, FluCy). При алло-ТГСК миелоаблативные режимы кондиционирования чаще применяли у пациентов в 1-й или 2-й ремиссиях. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью дозы при проведении алло-ТГСК использовали во 2–4-й ремиссиях, рецидиве и у «тяжело предлеченных» пациентов. Основной профилактики оРТПХ являлась общепринятая комбинация иммуносупрессивных препаратов — циклоспорин и МТХ в стандартных дозах. В ряде случаев в связи с индивидуальными особенностями пациента использовали циклоспорин и преднизолон, циклоспорин и микофенолат мофетил. Для достижения максимальной иммуносупрессии при проведении алло-ТГСК от неродственного донора в режим подготовки пациента включали АТГ.

Результаты. Пятилетняя бессобытийная выживаемость после ауто-ТГСК в 1–2-й ремиссии при ОМЛ составила 40%, 8-летняя бессобытийная выживаемость у больных с ОЛЛ (в том числе 3 пациента с Rh+) — 30% (рис. 3).

Пятилетняя ОВ после родственной и неродственной алло-ТГСК у больных в возрасте до 21 года с острыми лейкозами составила 38 и 44% соответственно, что указывает на отсутствие существенных различий и позволяет анализировать эффективность данных методов

терапии совместно (рис. 4). При сравнении оба вида алло-ТГСК имели одинаковый спектр осложнений раннего периода (до 100 дней), за исключением более частого развития после неродственной алло-ТГСК цитомегаловирусной инфекции ($p=0,001$), геморрагического цистита ($p=0,001$) и токсического поражения ЦНС ($p=0,03$).

Пятилетняя ОВ больных с ОМЛ и ОЛЛ зависела от стадии заболевания в момент выполнения алло-ТГСК и была равна при ОЛЛ в ремиссии — 52%, в рецидиве — 5,9%, при ОМЛ — 62,5 и 27,3% соответственно (рис. 5).

Закключение. Ауто-ТГСК при ОЛЛ и ОМЛ является эффективным методом консолидации ремиссии и может рассматриваться как альтернативный метод терапии в случае отсутствия у пациента родственного или неродственного донора. Эффективность алло-ТГСК от родственного и неродственного донора при острых лейкозах зависит от стадии в момент ее проведения, что определяет не только течение заболевания, но и общее состояние и вероятность развития различных осложнений (токсических, инфекционных, «неприживления» трансплантата).

Несмотря на эффективность ТГСК, перспективы дальнейшего развития этого направления зависят от

успехов медицинской науки в разрешении ряда проблем. ТГСК остается чрезвычайно сложным и опасным методом лечения из-за наличия большого количества ранних и поздних осложнений, приводящих к преждевременной смертности и снижению качества жизни [36, 133–135]. Использование немиелоаблативных режимов кондиционирования в значительной степени снижает проблему органотоксичности, что расширяет возрастные границы для пациентов, у которых может быть применена алло-ТГСК. Немиелоаблативные режимы также могут быть показаны при наличии у пациентов различных сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к проведению алло-ТГСК с использованием стандартных режимов кондиционирования. Однако немиелоаблативные режимы кондиционирования не снимают актуальности развития ряда серьезных осложнений, в том числе иммунных, прежде всего РТПХ, и выраженного иммунодефицита в посттрансплантационном периоде. Более того, общепринятые представления о классификации РТПХ, сроках развития острой и хронической РТПХ, инфекционных осложнений, иммунологических конфликтах, связанных с несовместимостью по системе АВ0 и резус-фактору, особенно с малой и смешанной АВ0-несовместимостью, имеют особенности при выполнении алло-ТГСК с немиелоаблативными режимами кондиционирования и нуждаются в разработке усовершенствованных методов профилактики и лечения [136, 137].

Острая и хроническая РТПХ до сих пор являются основной причиной посттрансплантационной летальности и ухудшения качества жизни больных после алло-ТГСК. Следует отметить, что использование новых иммунодепрессантов, таких как такролимус, сиролимус, моноклональных антител (анти-CD52, анти-CD20, антител к рецепторам интерлейкина-2, фактора некроза опухолей и др.), химиофотофереза значительно улучшило профилактику и результаты терапии РТПХ.

В последние годы получены обнадеживающие результаты использования мезенхимных стволовых клеток (МСК) для профилактики и лечения РТПХ, что связано с наличием выраженного иммуносупрессивного эффекта этих клеток при внутривенном введении [138, 139].

Наряду с этим изучается возможность применения иммуносупрессивного эффекта МСК для лечения различных аутоиммунных заболеваний — рассеянного склероза, коллагенозов, нефритов.

При немиелоаблативных режимах кондиционирования остается актуальной проблема «неприживления»

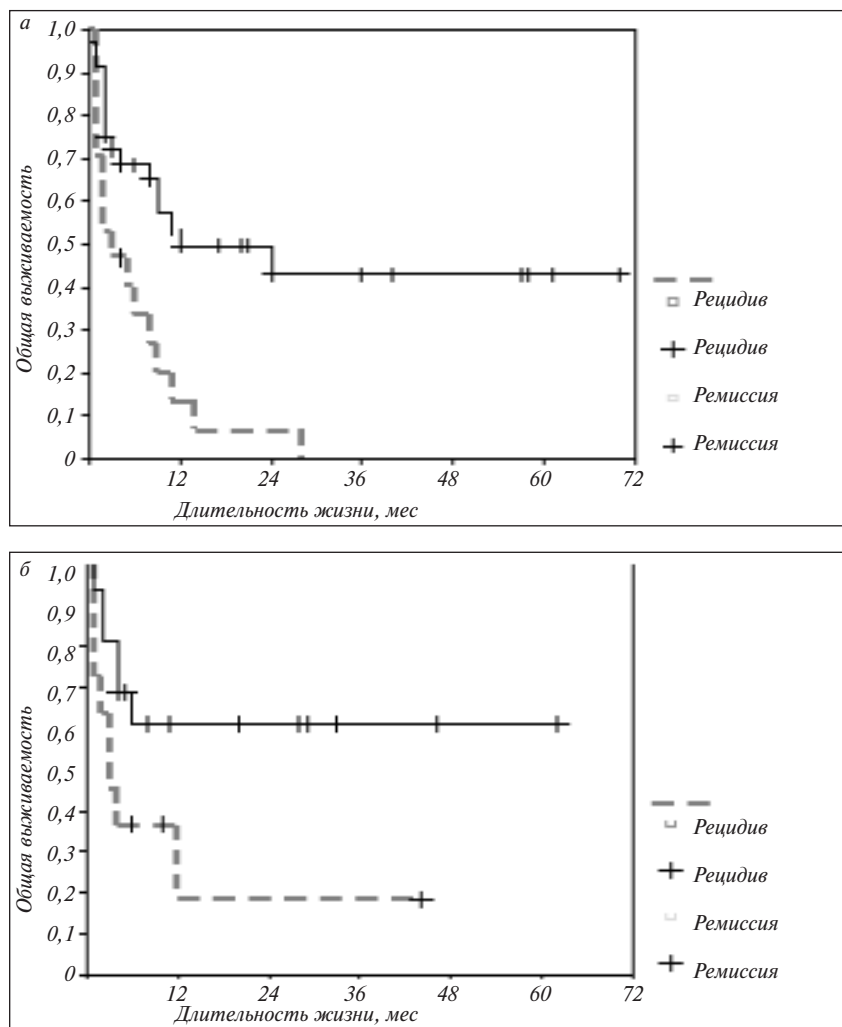


Рис. 5. Пятилетняя ОВ больных ОЛЛ (а) и ОМЛ (б) после алло-ТГСК в зависимости от стадии заболевания

или отторжения аллогенного трансплантата. Возможности использования МСК для профилактики этих осложнений также интенсивно изучаются. Введение МСК взрослых доноров или МСК околоплодных вод человека совместно с ГСК открывают перспективы применения трансплантата с дефицитом стволовых клеток CD34+, CD 133+, например, клеток пуповинной крови у пациентов с большой массой тела [140, 141].

Применение МСК и селективное введение различных иммунокомпетентных клеток могут быть актуальны для алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров с целью контроля над развитием основных осложнений данной трансплантации — выраженного иммунодефицитного состояния и оРТПХ, а также развития рецидива основного заболевания.

Иммуносупрессивная терапия РТПХ иногда приводит и к негативным последствиям — уменьшению интенсивности РТПЛ/О. Разделение патогенетических звеньев РТПХ и РТПЛ/О открывает перспективы избирательного подавления клинических проявлений РТПХ при сохранении РТПЛ/О.

К негативным последствиям немиелоаблативных режимов кондиционирования можно отнести возможное увеличение частоты рецидивирования лейкозов, особенно ОЛЛ, ввиду их низкой чувствительности к им-

муноадаптивному воздействию DLI. Одним из способов решения этой проблемы являются поиски достаточно совместимых по HLA-системе доноров, однако различающихся по антигенам клеток иммунологического надзора над злокачественными клетками, например киллерингибиторным рецепторам (KIR-системе).

Медленное восстановление клеток иммунной системы (B-, T-лимфоцитов, естественных киллеров, дендритических клеток) в посттрансплантационном периоде является не только отрицательным прогностическим фактором для развития инфекционных осложнений, но и фактором риска возникновения рецидива опухоли. Стимуляция или селективное введение субпопуляций иммунокомпетентных клеток в посттрансплантационном периоде открывает перспективы более эффективного контроля за развитием этих осложнений.

Другим направлением уменьшения частоты развития рецидивов лейкозов после немиелоаблативных режимов кондиционирования является использование в пред- и посттрансплантационном периоде препаратов целенаправленного действия, таких как глибек, и других ингибиторов тирозинкиназ при BCR-ABL+, stem cell factor+, PDGF+ мутациях.

Таким образом, несмотря на все сложности, ТГСК в ближайшее время будет оставаться одним из самых эффективных и перспективных методов лечения широкого круга злокачественных, генетических и иммунных заболеваний. Данные фундаментальных исследований и результаты клинического применения ТГСК являются основой для развития клеточной терапии других, негематологических заболеваний человека с целью замещения поврежденных органов и тканей, усиления их физиологических и репаративных процессов.

Л и т е р а т у р а

1. Copelan E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New Engl J Med* 2006;354(17):1813–26.
2. Gluckman E., Rocha V., Chastang C.L. Blood hematopoietic stem cells biology and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1999; 1–14.
3. Gratwohl A., Baldomero H., Schmid O. et al. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(7):575–90.
4. Anasetti C. Advances in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: improved matching and use of blood stem cells. *Haematologica* 2002;87(8) (Suppl):1–3.
5. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(5):439–49.
6. Carreras E., Jimenez M., Gomez-Garcia V. et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(1):33–40.
7. Fagioli F., Ricchiardi A., Carnevale-Schianca F. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002;87(8 Suppl):13–9.
8. Locatelli F., Zecca M., Rondelli R. et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 2000;95(5):1572–9.
9. Munker R., Gunther W., Kolb H.J. New concepts about graft-versus host and graft-versus-leukemia-reactions. A summary of the 5th International Symposium held in Munich, 21 and 22 March 2002. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(9):549–56.
10. Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic disease. *Blood* 1998;91(3):756–63.
11. Urbano-Ispizua A., Rozman C., Pimentel P. et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in patients undergoing transplantation with CD34+ selected blood cells from HLA-identical siblings. *Blood* 2002;100(2):724–7.
12. Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Первоначальные стволовые клетки человека. Л., Наука; 1985. с. 202.
13. Appelbaum F.R., Gilliland D.G., Tallman M.S. The biology and treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1999;15–43.
14. Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):191–5.
15. Bacigalupo A., Oneto R., Lamparelli T. et al. Pre-emptive therapy of acute graft-versus-host disease: a pilot study with antithymocyte globulin (ATG). *Bone Marrow Transplant* 2001;28(12):1093–6.
16. Corradini P., Tarella C., Olivieri A. et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood* 2002;99(1):75–82.
17. Djulbegovic B., Seidenfeld J., Bonnell C., Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies. *Cancer Control* 2003;10(1):17–41.
18. Kassim A.A., Chinratanalab W., Ferrara J.L., Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: what is the best recipe? *Bone Marrow Transplant* 2005;36(7):565–74.
19. Maris M.B., Niederwieser D., Sandmaier B.M. et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;102(6):2021–30.
20. Or R., Shapira M.Y., Resnick I. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003;101(2):441–5.
21. Popplewell L.L., Forman S.J. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2002;29(4):277–84.
22. Zander A.R., Kroger N., Schleuning M. et al. ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Bone Marrow Transplant* 2003;32(4):355–61.
23. Antin J.H., Childs R., Filipovich A.H. et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 tandem meetings. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:473–85.
24. Novitzky N., Davison G.M. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Cytotherapy* 2001;3(3):211–20.
25. Dasgupta R.K., Rule S., Johnson P. et al. Fludarabine phosphate and melphalan: a reduced intensity conditioning regimen suitable for allogeneic transplantation that maintains the graft versus malignancy effect. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(5):455–61.
26. McSweeney P.A., Niederwieser D., Shizuru J.A. et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390–400.
27. Niederwieser D., Maris M., Shizuru J.A. et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgraft-

- ing immunosuppression with cyclosporin and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003;101(4):1620–9.
28. Marks D.I., Lush R., Cavenagh J. et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100(9):3108–14.
29. Bethge W.A., Hegenbart U., Stuart M.J. et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004;103(3):790–5.
30. Виноградова О.А., Савченко В.Г., Домрачева Е.В. и др. Молекулярный цитогенетический мониторинг химеризма и минимальной остаточной болезни у пациентов с хроническим миелолейкозом после аллогенной и сингенной трансплантации костного мозга. *Тер арх* 2002;(7);38–44.
31. Billiau A.D., Fevery S., Rutgeerts O. et al. Crucial role of timing of donor lymphocyte infusion in generating dissociated graft-versus-host and graft-versus-leukemia responses in mice receiving allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;100(5):1894–902.
32. Cornelissen J.J., Carston M., Kollman C. et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001;97(6):1572–7.
33. Kallianpur A. Genomic screening and complications of hematopoietic stem cell transplantation: has the time come? *Bone Marrow Transplant* 2005;35(1):1–16.
34. Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K. et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(12):1069–85.
35. Bolwell B. Are predictive factors clinically useful in bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2003;32(9):853–61.
36. Leiper A.D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002;118(1):3–22.
37. Sorror M., Maris M., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
38. Vogelsang G.B. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;97(5):1196–201.
39. Баранова О.Ю., Волкова М.А., Френкель М.А. и др. Анализ результатов различных программ терапии острых миелобластных лейкозов МО–М2, М4–М7 ФАБ-вариантами (по данным РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина). *Гематол трансфузиол* 2003;(3):10–3.
40. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Глясова Г.А. и др. Результаты 2,5-летней работы Российского мультицентрового исследования по лечению острого миелоидного лейкоза у взрослых. *Тер арх* 1995;(7):8–12.
41. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Лечение острых лейкозов (Клинические исследования). М., МЕДпресс-информ; 2004. с. 223.
42. Buchner T., Hiddemann W., Wörmann B. et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999;93(12):4116–24.
43. Giles F.J., Keating A., Goldstone A.H. et al. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;73–110.
44. Hoelzer D., Gokbuget N., Ottmann O. et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1999;162–92.
45. Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4379–85.
46. Annual meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *EBMT News* 2003;13:3.
47. Bacigalupo A. Bone marrow or peripheral blood as a source of stem cells for allogeneic transplantation. *Haematologica* 2002;87(8 Suppl):4–8.
48. Davies S.M., Kollman C., Anasetti C. et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program. *Blood* 2000;96(13):4096–102.
49. Deeg H.J., Storer B., Slattery J.T. et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100(4):1201–7.
50. Kern W., Haeflrich T., Schoch C. et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1991 Trial. *Blood* 2003;101(1):64–70.
51. Appelbaum F. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005;19:171–5.
52. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.
53. Handgretinger R., Lang P., Klingebiel T., Niethammer D. CD34 stem cell dose and development of extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002;99(10):3875–7.
54. LeMaistre C.F., Loberiza F.R. Jr. What is quality in a transplant program? *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(4):241–6.
55. Morton J., Hutchins C., Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood* 2001;98(12):3186–91.
56. Ringden O., Labopin M., Bacigalupo A. et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4655–64.
57. Ringden O., Labopin M., Gorin N.C. et al. The dismal outcome in patients with acute leukemia who relapse after an autograft is improved if a second autograft or a matched allograft is performed. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1053–8.
58. Ringden O., Le Blanc K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives. *APMIS* 2005;113(11–12):813–30.
59. Knechtli C.J., Goulden N.J., Hancock J.P. et al. Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92(11):4072–9.
60. Любимова Л.С., Савченко В.Г., Менделеева Л.П. и др. Эффективность трансплантации аллогенного костного мозга у больных острыми лейкозами в фазе полной ремиссии и у больных хроническим миелолейком в хронической фазе. *Тер арх* 1999;(7):27–32.
61. Cornelissen J., Lowenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;151–5.
62. Gupta V., Lazarus H.M., Keating A. Myeloablative conditioning regimen for AML allografts: 30 years later. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(10):969–78.
63. Luger S., Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome – who? when? and which? *Bone Marrow Transplant* 2002;30(4):199–206.
64. Song K.W., Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant* 2005;36(3):183–91.
65. 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 the first remission. *N Engl J Med* 1998;339(23):1649–56.
66. Tallman M.S., Rowlings P.A., Milone G. et al. Effect of posremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96(4):1254–8.
67. Van der Straaten H.M., van Biezen A., Brand R. et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who have chromosome 5 and/or 7 abnormality.

- malities. *Hematologica* 2005;90(10):1339–45.
68. Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R. et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332(4): 217–23.
69. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001;98(5):1312–20.
70. Licht J., Sternberg D. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;:137–42.
71. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М., Медицинское информационное агентство; 2003. с. 909.
72. Птушкин В.В., Селидовкин Г.Д., Чемишкян К.Л. и др. Применение аутологичных клеток предшественников гемопоэза из периферической крови для трансплантации у больных с гемопоэтическими и солидными новообразованиями после высокодозной химиотерапии. *Гематол трансфузиол* 1996;(1):9–13.
73. Птушкин В.В. Методы получения клеток-предшественников гемопоэза из периферической крови. *Гематол трансфузиол* 2000;(6):43–5.
74. Alamo J., Shahjahan M., Lazarus H. et al. Comorbidity indices in hematopoietic stem cell transplantation: a new report card. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(6):517–23.
75. Kumar S., Chen M.G., Gastineau D. et al. Prophylaxis of graft-versus-host disease with cyclosporine-prednisone is associated with increased risk of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(11):1133–40.
76. Ruutu T., Volin L., Parkkali T. et al. Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor: a prospective randomized study. *Blood* 2000;96(7):2391–8.
77. IBMTR/ABMTR 2002;9(1).
78. Papadopoulos E.B., Carabasi M.H., Castro-Malaspina H. et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood* 1998;91(3):1083–90.
79. Sucui S., Mandelli F., de Witte T. et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR 1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102(4):1232–40.
80. Lazarus H., Perez W., Klein J. et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia: a retrospective analysis from the center for International Blood and Marrow transplant research. *Br J Hematol* 2005;132:755–69.
81. Kanda Y., Chiba S., Hirai H. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical sibling over the last decade (1991–2000). *Blood* 2003;102(4):1541–7.
82. Blaise D., Maraninchi D., Michallet M. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2001;97(11):3669–71.
83. Przepiorka D., Smith T.L., Folloder J. et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94(4):1465–70.
84. Neudorf S., Sanders J., Koblinsky N. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival. *Blood* 2004;103(10):3655–61.
85. Remberger M., Kumlien G., Aschan J. et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(12):674–82.
86. Bunjes D. The current status of T-cell depleted allogeneic stem-cell transplants in adult patients with AML. *Cytotherapy* 2001;3(3):175–88.
87. Flowers M.E., Parker P.M., Johnston L.J. et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100(2):415–9.
88. Koc S., Leisenring W., Flowers M.E.D. et al. Therapy of chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100(1):48–51.
89. Kroger N., Zabelina T., Kruger W. et al. In vivo T cell depletion with pretreatment anti-thymocyte globulin reduces graft-versus-host disease without increasing relapse in good risk myeloid leukemia patients after stem cell transplantation from matched related donors. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(8):683–9.
90. Lee S.J., Zahrieh D., Alyea E.P. et al. Comparison of T-cell depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic disease: clinical outcomes, quality of life, and costs. *Blood* 2002;100(8):2697–702.
91. Martino R., Caballero M.D., Simon J.A. et al. Evidence for graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100(6):2243–5.
92. Mohty M., Kuentz M., Michallet M. et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood* 2002;100(9):3128–34.
93. Mohty M., de Lavallade H., Ladaïque P. et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005;19(6):916–20.
94. Hegenbart U., Niederwieser D., Sandmaier B.M. et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24(3):444–53.
95. Sayer H., Kroger M., Beyer J. et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1089–95.
96. De Lima M., Anagnostopoulos A., Munsell M. et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(3):865–72.
97. Aversa F. Full haplotype mismatched hematopoietic stem cell transplants. *Haematologica* 2002;87(8 Suppl):9–12.
98. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295(5562):2097–100.
99. Martelli M.F., Aversa F., Bachar-Lustig E. et al. Transplants across human leukocyte antigen barriers. *Semin Hematol* 2002;39(1):48–59.
100. Reisner Y., Martelli M.F. Transplantation tolerance induced by 'mega dose' CD34+ cell transplants. *Exp Hematol* 2000;28(2):119–27.
101. Ji S.-Q., Chen H.-R., Wang H.-X. et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(12):861–6.
102. Lowenberg B., Griffin J., Tallman M. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;:82–101.
103. Hessling J., Kroger N., Werner M. et al. Dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;119(3):769–72.
104. Gorin N. Autologous stem cell trans-

- plantation in acute myelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1999;:119–37.
105. Strodtbeck D., Bornhauser M., Hanel M. et al. Graft clonogenicity and intensity of pre-treatment: factors affecting outcome of autologous peripheral hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(12):1083–8.
106. Hahn T., Wall D., Camitta B. et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1):1–30.
107. Willemse M.J., Seriu T., Hettinger K. et al. Detection of minimal residual disease identified differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood* 2002; 99(12):4386–93.
108. Kiehl M., Kraut L., Schwerdtfeger R. et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2816–25.
109. Felix C.A., Lange B., Chessells J.M. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: challenges and controversies in 2000. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000;:285–302.
110. Bunin N., Carston M., Wall D. et al. Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 2002;99(9):3151–7.
111. Snyder D.S. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(6):597–603.
112. Thomas D.A., Faderl S., Cortes J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103(12):4396–407.
113. Yanada M., Naoe T., Iida H. et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(10):867–72.
114. Kroger N., Kruger W., Wacker-Backhaus G. et al. Intensified conditioning regimen in bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(11):1029–33.
115. Deane M., Koh M., Foroni L. et al. FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph-positive ALL beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(12):1137–43.
116. Mato A.R., Luger S. Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission?
- Bone Marrow Transplant* 2006;37(11):989–95.
117. Weisdorf D., Bishop M., Dharan B. et al. Autologous versus allogeneic unrelated donor transplantation for acute lymphoblastic leukemia: comparative toxicity and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(4):213–20.
118. Arico M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al. Outcome of treatment with Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 2000;34:998–1006.
119. Зубаровская Л.С., Сицкая К.О., Морозова Е.В., Афанасьев Б.В. Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток при злокачественных заболеваниях системы крови у детей. *Гематол трансфузиол* 1998;(3):36–7.
120. Biondi A., Cazzaniga G. Molecular diagnosis and monitoring of acute lymphoblastic leukemia: applications and limitations. In: EHA, Educational book. 2000. p. 98–101.
121. Gorin N.C. Autologous stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Stem cells* 2002;20(1):3–10.
122. Fiere D., Lepage E., Sebban C. et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1990–2001.
123. Gorin N., Aegerter P., Auvert B. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission: an analysis of 1322 cases. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:660–6.
124. Tiley C., Powles R., Treleaven J. et al. Feasibility and efficacy of maintenance chemotherapy following autologous bone marrow transplantation for first remission acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(5):449–55.
125. Blaise D., Attal M., Pico J.L. et al. The use of a sequential high dose recombinant interleukin 2 regimen after autologous bone marrow transplantation does not improve the disease free survival of patients with acute leukemia transplanted in first complete remission. *Leuk Lymphoma* 1997;25(5–6):469–78.
126. Simonsson B., Burnett A.K., Prentice H.G. et al. Autologous bone marrow transplantation with monoclonal antibody purged marrow for high risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1989;3(9):631–6.
127. Doney K., Buckner C.D., Fisher L. et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(4):315–21.
128. Carey P., Proctor S., Taylor P. et al. Autologous bone marrow transplantation for high-grade lymphoid malignancy using melphalan/irradiation conditioning without marrow purging or cryopreservation. The Northern Regional Bone Marrow Transplant Group. *Blood* 1991;77(7):1593–8.
129. Lambertenghi Delilieri G., Mozzana R., Annaloro C. et al. Long-term results of autologous bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993;11(5–6):419–25.
130. Gilmore M.J., Hamon M.D., Prentice H.G. et al. Failure of purged autologous bone marrow transplantation in high risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1991;8(1):19–26.
131. Vey N., Blaise D., Stoppa A.M. et al. Bone marrow transplantation in 63 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(3):383–8.
132. Powles R., Sirohi B., Treleaven J. et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(5):1641–7.
133. Socie G., Salooja N., Cohen A. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(9):3373–85.
134. Wolff S.N. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(7):545–52.
135. Zecca M., Prete A., Rondelli R. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact of outcome. *Blood* 2002;100(4):1192–200.
136. Worel N., Greinix H.T., Keil F. et al. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion* 2002;42(10):1293–301.
137. Worel N., Kalhs P., Keil F. et al. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 2003;43(8):1153–61.
138. Le Blanc K., Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(5):321–34.
139. Ringden O., Uzunel M., Rasmusson I. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81(10):1390–7.
140. Fukuchi Y., Nakajima H., Sugiyama D. et al. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *Stem cells* 2004;22(5):649–58.
141. Lu L.L., Lui Y.J., Yang S.G. et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica* 2006;91(87):1017–26.