Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и подростков с резистентными формами острых лейкозов

О.В. Паина, Н.В. Станчева, Е.В. Семенова, С.Н. Бондаренко, О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко,
Н.Е. Иванова, А.Л. Алянский, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Олеся Владимировна Паина paina@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из эффективных методов лечения части больных, страдающих злокачественными заболеваниями кроветворной системы. В связи с отсутствием у большинства российских пациентов совместимого по HLA-генам родственного и неродственного донора в Международном регистре доноров костного мозга актуален поиск альтернативных источников для проведения алло-ТГСК. Трансплантация от частично совместимого по HLA-генам родственного донора (гаплоидентичного) (гапло-ТГСК) — быстрый и универсальный метод лечения. В исследование включено 56 детей и подростков в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста — 9 лет) с резистентными формами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) ($n = 32$) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) ($n = 24$), получивших гапло-ТГСК в период с декабря 2007 по июнь 2013 г. В режиме предтрансплантационной подготовки и профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) + антилимфоцитарный глобулин (АТГАМ) ($n = 20$), МАК + циклофосфан (ЦФ) ($n = 5$), режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) + АТГАМ ($n = 14$), РИК + Кэмпас ($n = 4$), РИК + ЦФ ($n = 13$). Все пациенты получали базовую иммуносупрессивную терапию такролимусом или циклоспорином А. В качестве гапло-трансплантата применяли: комбинацию стимулированных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) неманипулированного костного мозга (КМ) и периферических стволовых клеток крови (ПСКК) с позитивной селекцией CD34⁺-клеток ($n = 23$) или стимулированный Г-КСФ неманипулированный КМ ($n = 33$). Общая выживаемость (ОВ) в группе больных составила 33,3 %. Статистически достоверно лучшая ОВ ($p = 0,03$) отмечалась у пациентов, трансплантированных стимулированным Г-КСФ неманипулированным КМ — 45,5 % против 13 % при использовании комбинированного трансплантата. Также в статье описаны другие факторы, оказавшие влияние на результаты гапло-ТГСК (возраст, статус на момент гапло-ТГСК, используемый режим кондиционирования, применение посттрансплантационной терапии, восстановление кроветворения, клеточность трансплантата).

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических клеток у детей, посттрансплантационное введение циклофосфамида, манипулированный и неманипулированный гапло-трансплантат

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-39-45

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and adolescents with resistant forms of acute leukemia

O.V. Paina, N.V. Stancheva, Ye.V. Semenova, S.N. Bondarenko, O.A. Slesarchuk, Ye.V. Babenko,
N.Ye. Ivanova, A.L. Alyanskiy, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the effective methods of treatment of patients with malignant disorders of hematopoietic system. Because of absence of related and unrelated donors at the majority of Russian patients, search for alternative grafts for allo-HSCT is actual now. HSCT from partially HLA-matched related (haploidentical, haplo-HSCT) is the fast and universal method of treatment. Fifty six children and young adults 1–21 years old (age median — 9 years old) with resistant forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n = 32$) and acute myeloid leukemia (AML) ($n = 24$) were transplanted with haploidentical donor from December 2007 to June 2013. In preparative therapy and graft-versus-host disease (GvHD) prevention the following regimens were used: myeloablative conditioning regimen (MAC) + Antithymocyte Immunoglobulin (ATGAM) ($n = 20$), MAC + Cyclophosphamide (CpH) ($n = 5$), reduce-intensity regimen (RIC) + ATGAM ($n = 14$), RIC + Alemtuzumab ($n = 4$), RIC + CpH ($n = 13$). All patients received base immunosuppressive therapy with Tacrolimus and Cyclosporin A. The following types of haplo-transplants were used: combination of stimulated with G-CSF unmanipulated bone marrow (BM) and peripheral blood stem cells (PBSC) with positive CD34⁺ selection ($n = 23$) or stimulated with G-CSF unmanipulated BM ($n = 33$). Overall survival (OS) in this group of patients was 33.3 %. Statistically better OS ($p = 0.03$) was revealed in a group of patients transplanted

with G-CSF stimulated unmanipulated BM — 45.5 % versus 13 % in case of combined transplant. Other factors influenced on the results of haplo-HSCT (age, status at the moment of HSCT, conditioning regimen, posttransplant therapy, engraftment, cells dose) are described in the article.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children, post-transplantation administration of cyclophosphamide, manipulated or unmanipulated haploidentical transplant

Введение

Не вызывает сомнения, что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от совместимого родственного и неродственного донора у детей и подростков наиболее эффективна при проведении в ремиссии (ПР) острого лейкоза (ОЛ) — 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в ПР1 — 60–80 %, в ПР2 — 40–50 %, в то время как в рецидиве она не превышает 10 % [1–3]. Тем не менее, для многих пациентов отсутствие родственного донора и длительность поиска неродственного донора являются препятствием к своевременному проведению алло-ТГСК.

Таким образом, поиск альтернативных источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для алло-ТГСК, к которым относятся образцы пуповинной крови и гаплоидентичный донор, чрезвычайно актуален. Однако, высокая вероятность развития осложнений, связанных с несовместимостью по генам HLA-системы, а именно тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ), неприживления как иммунной реакции клеток реципиента против клеток донора, ограничивало широкое внедрение гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) в клинику. В настоящее время результаты гапло-ТГСК приближаются к неродственной алло-ТГСК при ОЛ [4], гапло-ТГСК получает распространение в лечении солидных опухолей, идиопатической апластической анемии тяжелой степени, наследственных заболеваний, таких как анемия Фанкони [5, 6].

Свидетельства успешности гапло-ТГСК у детей при ОЛ получены при использовании CD34⁺-клеток, выделенных с помощью методов позитивной или негативной селекции *ex vivo*, — 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в полной ремиссии достигает 46 % [7, 8]. Результаты лечения рецидивов и резистентных форм ОЛ, так же как и при других вариантах алло-ТГСК, неудовлетворительны, 5-летняя ОВ не превышает 10 %. В дополнение к этому было показано, что приживление ГСК, полученных от гаплоидентичного донора с Т-клеточной селекцией *ex vivo*, как правило, сопровождается высоким риском инфекционных осложнений и увеличивает вероятность рецидива основного заболевания [9].

Разработка новых вариантов гапло-ТГСК связана с внедрением методов Т-клеточной деплеции *in vivo*, что имеет ряд преимуществ, основными из которых являются простота выполнения, отсутствие необходи-

мости в манипулировании с трансплантатом *ex vivo*, что значительно уменьшает вероятность потерь CD34⁺-клеток и контаминации трансплантата. Среди наиболее важных — наличие данных, свидетельствующих о модулирующих иммунный ответ с целью профилактики ОРТПХ свойствах циклофосфана (ЦФ), введенного в Д+3, Д+4 в дозе 50 мг/кг веса реципиента после гапло-ТГСК, а также моделирование клеточного состава трансплантата, полученного из костного мозга (КМ), путем изменения направления поляризации от Th1-лимфоцитов к Th2-лимфоцитам с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), вводимого донору в дозе 5 мкг/кг в течение 3 дней до миелоэкспузии и 4 дней до забора ГСК крови [10–12].

Показано, что при использовании неманипулированного трансплантата при гапло-ТГСК у детей 5-летняя БРВ в 1-й и 2-й ремиссии при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) составляет 82,5 и 59,4 %, остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) — 68,9 и 56,6 % соответственно [11, 12], в рецидиве при ОМЛ — 42,9 %, при ОЛЛ — 22,2 % [11–13].

Не вызывает сомнения, что возможности лечения рецидивов и резистентных форм ОЛ связаны с необходимостью комбинирования цитостатического и иммуноадаптивного эффектов. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) у больных с высокой предлежностью позволяет снизить частоту токсических осложнений и является «плацдармом» для дальнейшей иммуноадаптивной терапии в посттрансплантационном периоде. С другой стороны, использование двухэтапных режимов кондиционирования (РК) позволяет существенно уменьшить опухолевую массу до момента введения трансплантата от гаплоидентичного донора, тем самым повышая частоту приживления ГСК. Таким образом, эффективность гапло-ТГСК зависит не только от способов заготовки трансплантата, но и от вариантов РК [14–19].

Несмотря на имеющиеся данные, опыт применения гапло-ТГСК у детей с использованием миелоаблативных РК (МАК) и неМАК-режимов с введением в ранний период после трансплантации ЦФ на Д+3 и Д+4 с целью индукции толерантности медикаментозным способом, особенно у детей, имеющих «продвинутые» стадии заболевания на момент проведения гапло-ТГСК, небольшой [11], что и объясняет цель нашего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность гапло-ТГСК у детей и подростков с резистентным течением ОЛ в зависимости от РК, профилактики оРТПХ с помощью ЦФ и способа заготовки ГСК.

Пациенты и методы

В исследование включено 56 детей и подростков в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста — 9 лет) с ОЛЛ ($n = 32$; 57,1 %) и ОМЛ ($n = 24$; 42,9 %), получивших терапию методом гапло-ТГСК в период с декабря 2007 по июнь 2013 г. Медиана наблюдения за пациентами составила 3,7 года.

Все больные в исследуемой группе находились в резистентном течении болезни или рецидиве. Части пациентов ($n = 15$; 26,8 %), учитывая сохраненный соматический статус, с целью редукции опухолевой массы перед началом кондиционирования провели химиотерапию (ХТ) с использованием резервных флударабинсодержащих схем. Большая часть реципиентов ($n = 41$; 73,2 %) имела крайне высокую предлежность, эти больные не получали ХТ, предшествующую гапло-ТГСК.

В качестве РК использовали МАК ($n = 25$; 44,6 %) — бусульфан (Bu, 16 мг/кг), ЦФ (2000 мг/м²), цитозар (Ara-C, 8000 мг/м²), ломустин (CCNU, 120 мг/кг). В дополнение к этому в РК включали антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) (60 мг/кг; $n = 20$) или ЦФ на Д+3 и Д+4 (100 мг/кг; $n = 5$).

РИК ($n = 31$; 55,4 %) состояли из флударабина фосфата (Flu, 150 мг/м²), Bu (8 мг/кг) или Flu (150 мг/м²), мелфалана (Mel, 140 мг/м²) ± АТГАМ (60 мг/кг; $n = 14$) или алемтузумаба (Кэмпас, 1,2 мг/кг; $n = 4$) или ЦФ в Д+3 и Д+4 (100 мг/кг; $n = 13$).

Всем пациентам проводили базовую иммуносупрессивную терапию (ИСТ) циклоспорином А (ЦСА, 3 мг/кг/сут, $n = 30$) или такролимусом (Такро, 0,03 мг/кг/сут, $n = 26$). Реципиентам, получившим ЦФ в периоде Д+3 и Д+4 после гапло-ТГСК, с Д–3 назначали ингибитор m-TOR — сиролимус (Сирол, 1 мг/м²/сут, $n = 18$). Характеристика больных, получивших гапло-ТГСК, представлена в табл. 1.

Трансплантат ГСК заготавливали двумя способами: 1) комбинация стимулированных Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/день в течение 4 дней КМ и ПСКК, подвергшихся позитивной селекции CD34⁺-клеток при помощи аппарата CliniMACS, Miltenyi Biotec ($n = 23$; 41 %); 2) стимулированный Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/день в течение 3 дней КМ ($n = 33$; 59 %). С целью проведения дальнейшего анализа были определены медианы клеточности по количеству CD34⁺ и CD3⁺-клеток, которые составили 7×10^6 /кг и 6×10^7 /кг соответственно. Наиболее часто в качестве гаплоидентичного донора использовали мать пациента ($n = 41$; 73,2 %), другими гаплоидентичными донорами были отцы ($n = 14$; 25 %) и брат ($n = 1$; 1,8 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики	N = 56
Медиана возраста, годы	9 (1–21)
Соотношение по полу, м:ж	32:24
Диагноз: ОЛЛ ОМЛ	32 (57,1 %) 24 (42,9 %)
Медиана наблюдения	3,7 года (1–41,6 мес)
Статус на момент трансплантации: пациенты с химиорезистентным течением ОЛ циторедуктивная ХТ проводилась циторедуктивная ХТ не проводилась	56 (100 %) 15 (26,8 %) 41 (73,2 %)
Совместимость по HLA-генам 3/6	56 (100 %)
РК: МАК + АТГАМ МАК + ЦФ РИК + АТГАМ РИК + Кэмпас РИК + ЦФ	20 (35,7 %) 5 (8,1 %) 14 (25 %) 4 (7,2 %) 13 (23,2 %)
Профилактика оРТПХ (базовая): ЦСА Такро Такро + Сирол	30 (53,6 %) 8 (14,3 %) 18 (32,1 %)

Ввиду крайне высокого риска развития рецидива ОЛ после гапло-ТГСК с целью сохранения ремиссии заболевания части пациентов ($n = 21$; 37,5 %) после отмены базовой ИСТ назначалась терапия с использованием химиопрепаратов ($n = 11$; 52,4 %) (6-меркаптопурин в дозе 50 мг/м², метотрексат в дозе 30 мг/м²), инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) в эскалирующих дозах 1×10^4 — 1×10^6 по количеству CD3⁺-клеток ($n = 8$; 38,1 %) или комбинация ХТ с ИДЛ ($n = 2$; 9,5 %).

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v.17 и Statistica 8.0. Выживаемость и кумулятивная вероятность анализированы по методу Каплана–Майера. С целью оценки конкурирующих рисков применялась программа «R», рекомендуемая к использованию Европейской ассоциацией трансплантации костного мозга (ЕВМТ). Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.06.2014. Сравнение выживаемости выполнялось при помощи log-rank теста, сравнительный анализ разности долей — точного теста Fisher. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Восстановление кроветворения

В общей группе больных после гапло-ТГСК приживление трансплантата зафиксировано у 46 (82,1 %) пациентов. Первичное неприживление трансплантата

наблюдали у 10 (17,9 %) реципиентов на фоне резистентного рецидива. Медиана восстановления гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила Д+19 (Д+10 – Д+34), лейкоцитов ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$) – Д+17 (Д+10 – Д+34), тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) – Д+17 (Д+10 – Д+41), медиана восстановления лимфоцитов ($> 0,3 \times 10^9/\text{л}$) – Д+29 (Д+14 – Д+50). После гапло-ТГСК полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 41 (73,2 %) пациента, к 60-му дню – у 46 (82,1 %) больных.

Выживаемость пациентов

Трехлетняя ОВ после гапло-ТГСК в общей группе составила 33,3 % (рис. 1). При этом 3-летняя ОВ пациентов младше 9 лет была равна 46,7 %, что достоверно отличалось от пациентов старше 9 лет – 18,5 % ($p = 0,01$). При сравнении ОВ пациентов, получивших Г-КСФ праймированный неманипулированный КМ и комбинированный трансплантат, она составила 45,5 % и 13 % соответственно ($p = 0,03$) (рис. 2). Значимое влияние на ОВ оказал объем опухолевой массы на момент гапло-ТГСК ($p = 0,02$): у пациентов после циторедуктивной ХТ, проведенной перед началом РК, ОВ составила 50 % против 26,8 % у больных без редукции опухолевой массы. Трехлетняя ОВ больных, получивших в ранний период после гапло-ТГСК один из вариантов терапии (ХТ – 90 %, ХТ + ИДЛ – 60 % или ИДЛ – 50 %), достоверно отличалась по сравнению с 8,6 % пациентов без терапии ($p = 0,000$) (рис. 3). Кроме того, удалось установить достоверное влияние на ОВ факта восстановления лимфоцитов до 30-го дня после гапло-ТГСК: пациенты, восстановившие лимфоциты до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$, имели ОВ, равную 42,9 % против 15,4 % без восстановления ($p = 0,00$). Отмечалось влияние на уровне тенденции РК на ОВ ($p = 0,06$). При использовании МАК ОВ составила 35 % против 20 % у реципиентов, получивших МАК + ЦФ; при РИК – 11,1 % против 61,5 % у больных, трансплантировавшихся с РИК + ЦФ (рис. 4). Не оказали значимого влияния на 3-летнюю ОВ тип донора (мать против отец/сibling), совместимость донора и реципиента по полу, клеточность трансплантата по количеству $\text{CD}34^+$ и $\text{CD}3^+$ -клеток, день приживления по нейтрофилам, лейкоцитам и тромбоцитам. Трансплантационная летальность в общей группе составила 38 %, частота развития рецидивов – 39,3 % ($p = 0,07$). Все факторы и их значения представлены в табл. 2.

Осложнения

Одним из основных осложнений, возникающих после гапло-ТГСК, являлась оРТПХ. Из 46 пациентов, у которых зарегистрировано приживление гапло-трансплантата, клинические признаки оРТПХ наблюдались в 33 (71,7 %) случаях. Проявления оРТПХ I степени отмечались у 10 (30,3 %) больных, II–IV сте-

Рис. 1. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК (медиана наблюдения – 72 мес)

Рис. 2. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК в зависимости от способа заготовки трансплантата (медиана наблюдения – 72 мес)

пени – у 23 (69,7 %) реципиентов, при этом тяжелые степени оРТПХ (III–IV) наблюдались у 9 (27,3 %) человек. В группе пациентов со значимыми клиническими проявлениями оРТПХ 22 человека получили профилактику с использованием АТГАМ, 1 больной – с введением ЦФ после гапло-ТГСК. Острую РТПХ не наблюдали у 13 (28,3 %) реципиентов, 9 из которых после гапло-ТГСК получили введение ЦФ, у 4 больных использовали АТГАМ. Признаки хронической РТПХ имелись у 11 (23,9 %) человек, 10 больных развили распространенную форму, 1 пациент – локальную. Таким образом, в группе анализируемых

Рис. 3. Трехлетняя ОВ пациентов в зависимости от характера терапии после гапло-ТГСК (ХТ, ХТ + ИДЛ или ИДЛ) (медиана наблюдения — 72 мес)

Рис. 4. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК в зависимости от РК (медиана наблюдения — 72 мес)

больных тяжелые проявления оРТПХ и хронической РТПХ наблюдались в 27,3 % и 23,9 % случаев соответственно.

Из 56 пациентов у 22 (39,3 %) больных было зарегистрировано развитие рецидива ОЛ с медианой наступления 134,5 дня после гапло-ТГСК (Д+17 — Д+555).

Летальность, как связанная, так и не связанная с гапло-ТГСК, составила 38 %. Основной причиной смерти детей и подростков после гапло-ТГСК в анализируемой группе являлись рецидивы, развившиеся у 22 (39,3 %) человек. В дополнение к этому до 100-го дня

Таблица 2. Факторы, влияющие на ОВ пациентов после гапло-ТГСК

Фактор	Значение, %	p
ОВ в группе	33,3	
Возраст:		
< 9 лет	46,7	0,01
> 9 лет	18,5	
Статус на момент трансплантации:		
циторедуктивная ХТ проводилась	50	0,02
циторедуктивная ХТ не проводилась	26,8	
Используемый РК:		
МАК	35	0,06
МАК + ЦФ	20	
РИК	11,1	
РИК + ЦФ	61,5	
Способ заготовки ГСК:		
Г-КСФ праймированный неманипулированный КМ	45,5	0,03
комбинированный трансплантат	13	
Применение посттрансплантационной терапии:		
ХТ	90	0,00
ХТ + ИДЛ	60	
ИДЛ	50	
без терапии	8,6	
Восстановление лимфоцитов:		
Д+30 до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$	42,9	0,00
после Д+30 до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$	15,4	
Тип донора:		
мать	26,8	0,37
отец/сibling	50	
Клеточность трансплантата:		
по количеству $CD34^+$-клеток		0,13
> $7 \times 10^6/\text{кг}$	36,1	
< $7 \times 10^6/\text{кг}$	28,6	
по количеству $CD3^+$-клеток		0,38
> $6 \times 10^7/\text{кг}$	44,4	
< $6 \times 10^7/\text{кг}$	42,9	
Восстановление кроветворения:		
нейтрофилы		0,56
Д+19 > $0,5 \times 10^9/\text{л}$	32	
более Д+19 > $0,5 \times 10^9/\text{л}$	36,7	
лейкоциты		0,53
Д+17 > $1 \times 10^9/\text{л}$	32	
более Д+17 > $1 \times 10^9/\text{л}$	37,9	
тромбоциты		0,51
Д+17 > $20 \times 10^9/\text{л}$	30,8	
более Д+17 > $20 \times 10^9/\text{л}$	38,5	

причинами смерти послужили инфекционные осложнения — 13 (23,2 %) и ОРТПХ — 6 (10,7%) случаев.

Обсуждение

Наибольшая эффективность алло-ТГСК, в том числе от гаплоидентичного донора, показана при проведении трансплантации в ремиссии заболевания. Однако число детей и подростков, имеющих прогрессию заболевания или рецидив, достаточно велико. Преодоление лекарственной резистентности у этих пациентов невозможно путем интенсификации доз цитостатических препаратов, сопровождающейся увеличением токсичности терапии, без иммуноадаптивного воздействия, наблюдаемого при введении ГСК аллогенного донора. В этом случае преимущества гаплоидентичного донора не вызывают сомнений — скорость получения ГСК, возможность дополнительной заготовки трансплантата в нужное время, отсутствие экономических затрат.

До последнего времени отношение к иммуноадаптивному эффекту при ОЛ, особенно при ОЛЛ, было неоднозначным. В последние годы появились работы, доказывающие существование реакции «трансплантат против лейкоза» не только при ОМЛ, но и при ОЛЛ [17]. Вероятно, этот эффект может быть более выражен при проведении алло-ТГСК от частично совместимого по генам HLA-системы родственного донора и использованием РИК в качестве режима подготовки перед гапло-ТГСК.

Начиная с 2000 г., американскими и китайскими исследователями публикуются работы по применению комбинированного (КМ + ПСКК) гапло-трансплантата, способного вызвать приживление и ремиссию ОЛ у больных, отнесенных к "salvage"-группе [17]. Многообещающие результаты опубликованы исследовательской группой The John Hopkins and Fred Hutchinson Cancer Research Center у пациентов с ОЛ, отнесенных к высокой группе риска, получивших гапло-ТГСК с РИК и посттрансплантационным введением ЦФ в Д+3 и Д+4, где удалось достичь приживления в 87 % случаев с ОВ 41 %. При этом уровень ОРТПХ II–IV степени не превышал 27 %, хронической РТПХ — 15 %. Однако, отмечалась высокая частота развития посттрансплантационных рецидивов (55 %) при относительно низкой трансплантационной летальности (18 %). Вероятно, это связано с недостаточной редукцией опухолевой массы при применении РИК у группы "salvage" больных, и, возможно, с недостаточным иммунологическим эффектом «трансплантат против опухоли» после введения ЦФ, который вместе с другими блокирующими Т-клеточную аллореактивность иммуносупрессантами (Такро) уменьшает реакцию «трансплантат против лейкоза» [17].

По результатам проведенного нами исследования в группе пациентов с резистентными формами ОЛ, возможно добиться приживления трансплантата более

чем у 80 % больных с достижением полного донорского химеризма к 30-му дню после гапло-ТГСК. Трехлетняя ОВ этих пациентов составила 33,3 %. Очевидно, что развитие ОРТПХ сопряжено с проявлениями иммунологической реакции «трансплантат против лейкоза». Хотя в нашем исследовании частота развития тяжелой степени ОРТПХ не превышала 27 %, что соответствует литературным данным [13, 14] и может быть связано с применением медикаментозных способов в раннем периоде после гапло-ТГСК с целью индукции толерантности — введение ЦФ на Д+3 и Д+4 [10–14]. В нашем исследовании ОВ пациентов, получивших в качестве предтрансплантационной подготовки РИК с посттрансплантационным введением ЦФ, составила 61,5 %. Достоверная разница в ОВ при использовании Г-КСФ праймированного неманипулированного КМ (45,5 %) и комбинированного трансплантата (13 %) подтверждает возможность применения ГСК от гаплоидентичного донора без проведения *ex vivo* Т-клеточной деплеции. Отсутствие серьезных инфекционных осложнений до Д+100, повлекших летальный исход, вероятно связано с более быстрой Т-клеточной реконституцией. В нашем исследовании показано влияние восстановления лимфоцитов до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$ к Д+30. ОВ у таких больных составила 42,9 % против 15,4 % без восстановления.

Основной проблемой в группе пациентов, трансплантированных вне ремиссии, остаются посттрансплантационные рецидивы. По результатам итальянских исследователей, частота рецидивов у таких больных достигает 50 % [15, 17], в нашей группе — 39,3 %. Учитывая полученные нами результаты 3-летней ОВ при использовании одного из вариантов терапии после гапло-ТГСК (ХТ, ХТ + ИДЛ или ИДЛ), складывается впечатление о необходимости ее проведения с целью сохранения ремиссии заболевания в этой группе больных. Высокие показатели ОВ в группе пациентов, получивших в посттрансплантационном периоде только ХТ, требуют уточнения, поскольку могут быть связаны с небольшим числом пациентов и необходимостью дальнейшего наблюдения.

Заключение

Таким образом, гапло-ТГСК неманипулированного праймированного КМ является эффективным методом достижения ремиссии заболевания у детей и подростков с химиорезистентным течением ОЛ. С практической точки зрения существующие методы сепарации трансплантата не имеют преимуществ у детей и подростков. Применение ЦФ в качестве профилактики ОРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде — доступный и эффективный метод, повышающий результаты гапло-ТГСК. Одним из основных факторов, влияющих на ОВ у пациентов с химиорезистентным течением ОЛ, является факт

применения одного из вариантов терапии после гапло-ТГСК (поддерживающая ХТ, иммуноадаптивная, вероятно таргетная/эпигеномная). С целью улучше-

ния результатов гапло-ТГСК необходимо дальнейшее изучение и проведение многоцентровых исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. В кн.: Клиническая онкогематология под ред. М.А. Волковой, 2-е издание. М., 2007. [Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasiev B.V. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Clinical oncohematology. M.A. Volkova (ed.). M.: Medicine, 2007. (In Russ.)].
2. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;123(3):334–43.
3. Bitan M., He W., Zhang M.-J. et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 2014;123(10):1615–20.
4. Wang Y., Chang Y.-J., Xu L.-P. et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843–50.
5. Zecca M., Strocchio L., Pagliara D. et al. HLA-haploidentical T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(4):571–6.
6. Lang P., Teltschik H., Feuchtinger T. et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Brit J Haematol* 2014;165(5):688–98.
7. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L. et al. “Designed” grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(7):967–73.
8. Handgretinger R., Klingebiel T., Lang P. et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34⁺ progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(8):777–83.
9. Huang X.J. Current status of haploidentical stem cell transplantation for leukemia. *J Hematol Oncol* 2008;1:27.
10. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641–50.
11. Sawada A., Shimizu M., Isaka K. et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(8):754–64.
12. Liu H.-D., Xu L.-P., Liu K.-Y. et al. Long-term outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT for paediatric patients with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1519–24.
13. Adriana S., Valeria C.G., Roseane G. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning, T-cell replete grafts and post-transplant cyclophosphamide in pediatrics. *Blood* 2013;122:5510.
14. Raiola A.M., Dominietto A., Ghiso A. et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:117–22.
15. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M. et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1835–44.
16. Chang Y.J., Zhao X.Y., Xu L.P. et al. Early lymphocyte recovery predicts superior overall survival after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplant for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2013;54(12):2671–7.
17. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L. et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124:638–44.
18. Chang Y.-J., Zhao X.-Y., Huang X.-J. Immune reconstitution haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:440–9.
19. Shimoni A. Haploidentical stem-cell transplant: the challenge of immune reconstitution. *Leuk Lymphoma* 2013;54(12):2579–80.