

ПОРЯДОК ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА АУТОЛОГИЧНУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Степанов А.А.¹, Бессмельцев С.С.², Рабинович В.И.¹, Коротаев Е.В.¹, Косарев А.Н.¹,
Пономарев С.А.¹

¹АУ «Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток»,
Ханты-Мансийск, Россия г. Ханты-Мансийск, ул. Мира 127-Б, тел./факс (3467)32-87-46
эл. почта: glagolmail@gmail.com

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Резюме. Лечение с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) в России получает 1 из 10 пациентов с гемобластомами, которым может быть показан данный вид медицинской помощи. Решение данной проблемы ведется путем увеличения мощности существующих федеральных научно-медицинских центров и создания новой медицинской инфраструктуры в регионах. Однако, как показывает практика, комплексное решение проблемы доступности требует, в том числе оптимизации клинических протоколов отбора пациентов с показаниями к АутоТГСК. Настоящий обзор последних клинических исследований применения аутотрансплантации выполнен с целью разработки актуального на данный момент Порядка отбора пациентов с гемобластомами на АутоТГСК, который может быть рекомендован к широкой клинической практике.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация, гемобластомы, гемопоэтические стволовые клетки, доступность медицинской помощи.

**PROTOCOL OF PATIENT SELECTION WITH HEMATOLOGICAL
MALIGNANCIES FOR AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION**

Stepanov A.A.¹, Bessmeltsev S.S.², Rabinovich V.I.¹, Korotaev E.V.¹, Kosarev A.N.¹,
Ponomarev S.A.¹

¹ Ugra research Institute of cellular technologies with stem cell Bank, Khanty-Mansiysk,
Russia str. Mira 127-B, tel./fax (3467) 32-87-46, e-mail: glagolmail@gmail.com

² FGBU "Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal
Medical and Biological Agency", Saint-Petersburg

Abstract. Treatment using autologous hematopoietic stem cell transplantation (AutoHSCT) in Russia obtains 1 of the 10 patients with hematological malignancies for whom it is necessary. This is problem solved by increasing capacity of existing federal medical centers and establishment of a new health infrastructure in the regions. But, as practice shows, problem of availability requires of modern clinical protocols patient selection with indications for AutoHSCT. Present review of recent clinical trials of autotransplantation is made with the aim of developing modern at present protocol for patient selection. This protocol can be recommended for clinical practice.

Keywords: autologous transplantation, availability of health care, hematological malignancies, hematopoietic stem cells.

Введение

Частота применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) в России составляет 3,7 на 1 млн. населения в год, что в 10 раз меньше, чем в странах, лидирующих по данному показателю в Европе (40±4 АутоТГСК на 1 млн. населения в год выполняется в Италии, Финляндии, Швейцарии, Германии, Франции, Нидерландах, Испании, Чехии, Швеции, Бельгии) [1]. К сожалению, это не обусловлено более благополучной эпидемиологической обстановкой – в России заболеваемость гемобластозами составляет 13,1 случай на 100 тыс. населения в год [2], что сопоставимо с общемировыми показателями – 12,2 случая [3]. Таким образом, частота 40 АутоТГСК на 1 млн. населения в год может служить ориентиром при оценке потребности в данном виде терапии и в России. Но каковы причины столь низкой доступности АутоТГСК в нашей стране?

Анализ данного вопроса показал, что доступность трансплантации ГСК зависит от наличия инфраструктуры трансплантационных центров, от финансовых возможностей применения современных медикаментов и порядков отбора пациентов с показаниями к данному виду лечения [4]. Так, например, в перечисленных выше странах-лидерах АутоТГСК выполняется в 427 учреждениях, расположенных в 277 населенных пунктах при совокупном населении 316 млн. человек. В то же время из 11 российских учреждений, подавших отчеты в EBMT о выполненных в 2015 году АутоТГСК, только два расположено за пределами Москвы и Санкт-Петербурга – в Екатеринбурге и Новосибирске [1]. Пациенты остальных регионов России получают данное лечение по квотам в федеральных научных центрах. Между тем количество выделяемых квот не удовлетворяет всей потребности в данном виде медицинской помощи, а ожидание распределения квот и мест в стационарах часто неприемлемо для пациентов с гемобластозами учитывая динамику их состояния. Кроме того, при некоторых гемобластозах данное лечение наиболее эффективно в ранние сроки от постановки диагноза, что легче обеспечить в регионе проживания пациента.

Таким образом, для увеличения доступности АутоТГСК для пациентов с гемобластозами в России необходимо внедрение данного вида медицинской помощи в стационарах регионов. С целью решения проблемы низкой доступности АутоТГСК в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) в 2010 году была создана вся необходимая инфраструктура и налажено обеспечение медикаментами. С учетом численности населения ХМАО (1,64 млн. человек) и средней частоты применения АутоТГСК в странах-лидерах по аутотрансплантации (40 АутоТГСК на 1 млн. населения в год) была рассчитана потребность жителей региона в данном виде лечения, которая составила 66 операций в год. С момента внедрения в 2011 году в стационарах ХМАО АутоТГСК выполнена более 105 пациентам региона, а доступность данного вида лечения для жителей округа к настоящему времени в три раза превышает средний показатель в России (рисунок 1).

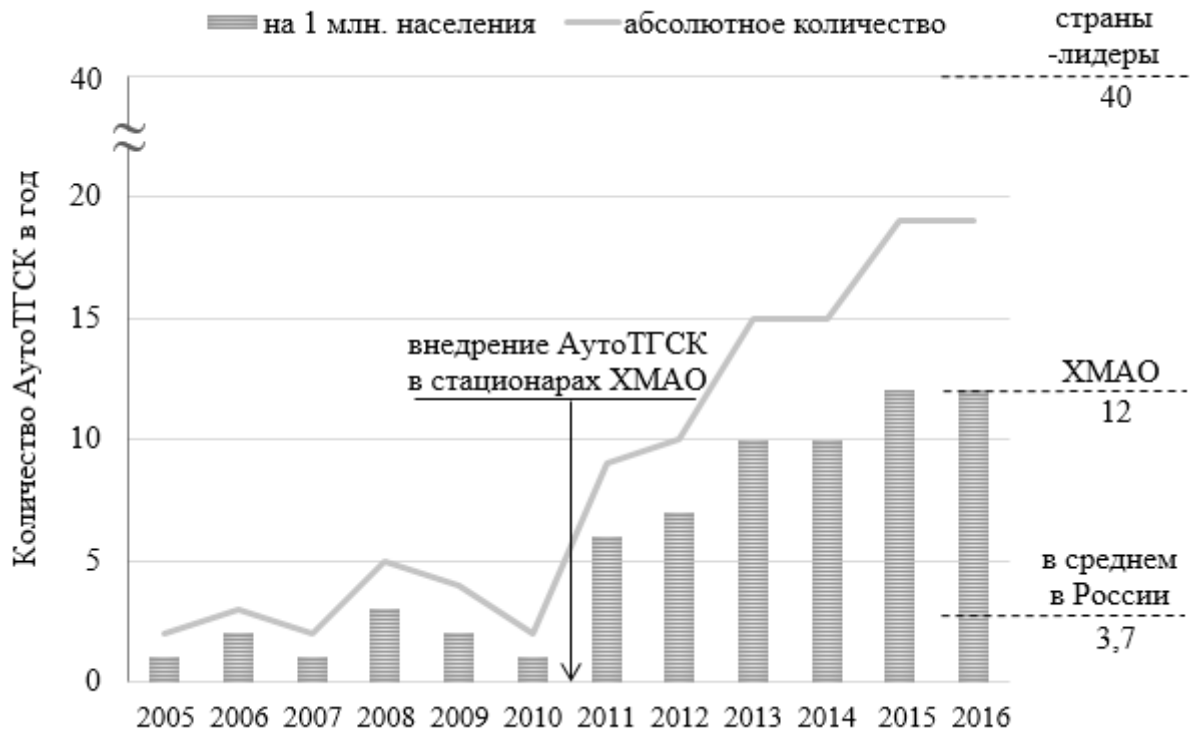


Рисунок 1. Динамика количества выполненных АутоТГСК жителям региона: с 2005 по 2010 гг. – по квотам в федеральных центрах и с 2011 по 2015 гг. – после внедрения АутоТГСК в стационарах ХМАО.

Однако целевые показатели доступности (40 АутоТГСК на млн. населения в год) по-прежнему не достигнуты – в 2015 г. в ХМАО выполнено 12 АутоТГСК на 1 млн. населения региона. Таким образом, 3 из 4 пациентов не получают должного лечения с применением современного метода, несмотря на его внедрение в стационарах региона.

Сравнительный анализ нозологической структуры показаний к АутоТГСК в стационарах ХМАО и в странах-лидерах продемонстрировал существенные различия в протоколах отбора пациентов (рисунок 2).

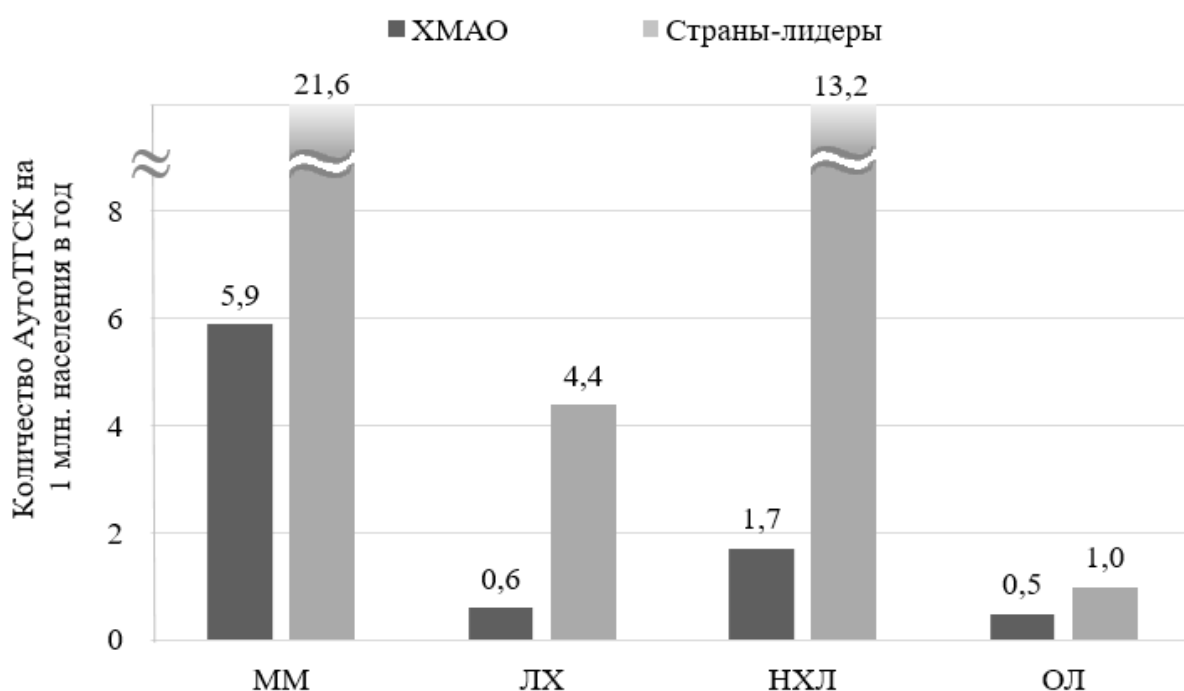


Рисунок 2. Сравнение количества АутоТГСК выполненных при различных гемобластозах в стационарах ХМАО с аналогичными данными в развитых странах Европы.

Примечание. ММ – множественная миелома, ЛХ – лимфома Ходжкина, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ОЛ – острые лейкозы.

На графике видно, что потребность в АутоТГСК у пациентов с множественной миеломой удовлетворена лишь на 27%, лимфомой Ходжкина на 14%, неходжкинскими лимфомами на 13%, лейкозами – на 50%. Таким образом, на примере региона России продемонстрировано насколько решение проблемы низкой доступности АутоТГСК может зависеть от порядка отбора пациентов с показаниями к данному виду медицинской помощи.

Применяемые протоколы отбора пациентов на аутотрансплантацию быстро устаревают в свете регулярных публикаций новых результатов клинических исследований эффективности данного вида терапии, которые являются основанием для изменения перечня показаний. Так, например, в Национальном руководстве по гематологии, изданном в России в 2015 году [5], изложен перечень показаний к АутоТГСК, обоснованный исследованиями 1991–2008 гг. [6]. За истекшие с тех пор годы в научной литературе опубликовано ряд новых результатов крупных исследований с использованием новых препаратов и с большими объемами выборок. Оптимизация протоколов отбора пациентов с учетом результатов новых исследований позволит

расширить перечень показаний к аутотрансплантации, тем самым увеличится и доступность данного вида лечения. Таким образом, представляется актуальным проведение обзора последних исследований эффективности и безопасности АутоТГСК при гемобластозах с целью оптимизации Порядка отбора пациентов.

Обзор результатов клинических исследований

Доступность АутоТГСК в значительной мере зависит от стратегии отбора пациентов, которая может существенно отличаться в различных учреждениях. На этапе внедрения АутоТГСК обычно назначается пациентам с гемобластозами, при которых результаты клинических исследований демонстрируют наибольшую эффективность и безопасность трансплантации и превосходят результативность терапии без трансплантации. В дальнейшем с увеличением опыта выполнения АутоТГСК в учреждении перечень показаний может быть расширен. Согласно этим принципам в 2009 году EBMT (EBMT-2009) предложила классификацию категорий показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [6].

«Стандартная помощь» – категория показаний к трансплантации, когда клинические исследования демонстрируют превосходные результаты по сравнению с терапией без трансплантации. Данная категория показаний рекомендуется к применению в стационарах, уже имеющих опыт лечения пациентов с гемобластозами с применением высокоинтенсивной химиотерапии, но до сих пор, не имеющих опыт АутоТГСК.

«Клинический вариант» – категория показаний для гемобластозов с низкой частотой встречаемости, когда количество пациентов, получивших трансплантацию ГСК, пока невелико даже в международных масштабах. Поэтому проведение многоцентровых клинических исследований, сравнивающих обычное лечение с трансплантацией, трудновыполнимо. Но если результаты по небольшим когортам пациентов показывают эффективность и приемлемую безопасность терапии, то трансплантация ГСК рассматривается в качестве «клинического варианта» и рекомендуется для реализации в специализированных стационарах с большим опытом.

«Исследовательский протокол» – категория показаний, по которой пока не получены однозначные и достоверные результаты эффективности и безопасности применения трансплантации. Данная категория показаний может применяться в стационаре с большим опытом выполнения АутоТГСК в рамках клинического исследования после одобрения этическим комитетом и с разрешения Минздрава РФ.

«Не рекомендуется» – категория клинических ситуаций, в которых показатели эффективности и/или безопасности терапии без трансплантации превосходят таковые с трансплантацией.

Таким образом, предложенные категории показаний предполагают применение трансплантации ГСК в клиническом стационаре с соответствующим опытом, оснащением и разрешительной документацией. Однако классификация данных категорий обоснована исследованиями эффективности и безопасности АутоТГСК опубликованными в 1991–2008 гг. Ниже представлен обзор последних результатов исследований применения АутоТГСК при различных гемобластозах, стадиях, прогнозах заболевания и статусах пациента. Обобщение результатов данных исследований послужило основой для разработки актуального на данный момент Порядка отбора пациентов для проведения АутоТГСК в качестве «стандартной помощи» или «клинического варианта» при различных формах гемобластозов в условиях специализированного стационара.

Показания и частота назначений АутоТГСК существенно различаются в зависимости от нозологии. АутоТГСК чаще всего выполняется пациентам с диагнозами множественная миелома (50% от всех выполненных АутоТГСК в Европе), лимфома Ходжкина (29%), неходжкинские лимфомы (10%) и лейкозы (2,4%) [1].

Множественная миелома (ММ)

Высокая доля ММ среди показаний к АутоТГСК обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, данный диагноз наиболее часто встречается среди пациентов гематологического стационара – заболеваемость ММ в России составляет 2,3 на 100 тыс. населения в год (3237 первичных пациентов) или 13% от всех гемобластозов [2]. Во-вторых, именно у пациентов с впервые диагностированной ММ АутоТГСК часто применяется в составе терапии первой линии. Так называемая «ранняя» АутоТГСК позволяет сократить продолжительность и стоимость первой линии химиотерапии и увеличить показатели выживаемости пациентов по сравнению со стандартными курсами [7–9].

В целом применение АутоТГСК при ММ увеличивает медиану продолжительности жизни до 64 месяцев по сравнению с 38 месяцами при химиотерапии без трансплантации. Кроме того, столь существенное увеличение продолжительности жизни сокращает стоимость 1 года продления жизни по сравнению со стандартной химиотерапией [10–12]. Но указанная эффективность была достигнута у пациентов моложе 65 лет. Однако диагноз ММ часто устанавливается у пациентов более старшего

возраста (медиана 69 лет). Таким образом, примерно для половины пациентов с ММ АутоТГСК не доступна. Между тем, паспортный возраст пациента не всегда соответствует биологическому. Поэтому показания к АутоТГСК у пожилых пациентов должны учитывать в первую очередь их общее состояние и отсутствие противопоказаний, а не паспортный возраст. Кроме того, в последние годы применение современных препаратов (леналидомид, талидомид, бортезомиб) с поддержкой АутоТГСК показывает высокую эффективность и у пожилых пациентов (66–92 года) – медиана продолжительности жизни увеличивается с 37 до 58 месяцев, и достигается экономическая эффективность по сравнению с химиотерапией без трансплантации [13, 14]. Учитывая данные успехи, Европейское общество онкологов в 2017 году расширило показания к АутоТГСК у пациентов с ММ в возрасте до 70 лет и имеющих хороший соматический статус [15]. Таким образом, АутоТГСК может быть показана в составе первой линии терапии, в том числе пожилым пациентам.

В свою очередь применение АутоТГСК в составе первой линии терапии у первичных пациентов облегчает получение необходимого для трансплантации количества ГСК. Если же план лечения все же предполагает стандартные курсы химиотерапии в составе первой линии с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и аутотрансплантацией, необходимо исключить применение препаратов на основе алкилирующих агентов, обладающих выраженным миелосупрессивным действием [16]. Это позволит увеличить вероятность сбора необходимого количества ГСК и благополучно восстановить кроветворение после ВДХТ с помощью аутотрансплантации [17].

Количество полученных ГСК наиболее актуально именно для пациентов с ММ, которым часто выполняется тандемная или повторная АутоТГСК. Тандемная АутоТГСК впервые предложена Barlogie в 1997 году и предполагает второй курс ВДХТ и АутоТГСК на фоне достижения ремиссии достигнутой в результате первой аутотрансплантации [18]. Однако два мета-анализа, опубликованные разными экспертными группами в 2009 и в 2016 годах, так и не подтвердили эффективность тандемной АутоТГСК при ММ [19, 20]. В то же время тандемная АутоТГСК демонстрирует достоверно лучшие результаты у пациентов с ММ, у которых после первой трансплантации не удалось получить, по крайней мере, очень хорошей частичной ремиссии или с высоким цитогенетическим риском [21]. Например, в клиническом исследовании использование тандемной АутоТГСК позволило достигнуть общей 5-летней выживаемости 70% по сравнению с 55% у пациентов, получивших одиночную АутоТГСК [22]. В другом исследовании

продемонстрировано удвоение 7-летней общей выживаемости у пациентов, получивших тандемную АутоТГСК (42%), в сравнении с группой пациентов получивших одиночную АутоТГСК (21%) [23]. Таким образом, данная стратегия может использоваться в качестве «клинического варианта» для пациентов, не достигших очень хорошей частичной ремиссии после первой трансплантации и/или имеющих высокий цитогенетический риск по классификации mSMART 1.0 и 2.0.

Повторная АутоТГСК, в отличие от тандемной, проводится вне зависимости от достижения ремиссии в результате первой аутотрансплантации, но может быть показана в случае рецидива ММ [24, 25]. То есть повторная АутоТГСК прямо не связана с результативностью первой. У пациентов с рецидивом после первой АутоТГСК повторная аутотрансплантация позволяет увеличить медиану продолжительности жизни с 25 до 56 месяцев по сравнению с химиотерапией без повторной аутотрансплантации [26]. При этом преимущество повторной АутоТГСК выше, если продолжительность периода от первой АутоТГСК до рецидива превышала 18 месяцев. С другой стороны, если продолжительность данного периода составила менее 1 года, повторная аутотрансплантация не результативна [26, 27].

Учитывая вышесказанное, АутоТГСК может быть назначена в качестве «стандартной помощи» первичным пациентам с ММ моложе 65 лет. Пациентам более старшего возраста АутоТГСК может выполняться при условии отсутствия противопоказаний в качестве «клинического варианта» в специализированных стационарах с большим опытом работы. Тандемная АутоТГСК может быть показана пациентам, у которых не достигнута очень хорошая частичная ремиссия после первой трансплантации и/или имеющим высокий цитогенетический риск по классификации mSMART 1.0 и 2.0. Повторная АутоТГСК в качестве «стандартной помощи» также может быть проведена в случае рецидива ММ, если продолжительность ответа после первой аутотрансплантации превысила 1 год.

Лимфома Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз)

Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 на 100 тыс. населения в год (3152 первичных пациентов) или 12% от всех гемобластозов [2]. У 20% пациентов после первой линии стандартной цитостатической или лучевой терапии болезнь рецидивирует и прогрессирует [28]. При условии химиочувствительности в этих случаях дальнейшая стратегия предполагает применение АутоТГСК для лечения ранних и поздних рецидивов [29]. Это позволяет добиться 10-летней выживаемости без прогрессирования заболевания

у 45% пациентов [30]. Данный подход рекомендуется в качестве «стандарта помощи» пациентам с рецидивирующей ЛХ [6]. Кроме того, АутоТГСК может применяться в качестве «клинического варианта» пациентам, у которых вовсе не получен ответ на лечение стандартными методами (рефрактерность) [6]. Данная рекомендация обоснована в клинических исследованиях, в которых было продемонстрировано увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рефрактерностью к терапии без трансплантации [31].

В последние годы результаты нескольких многоцентровых исследований показали эффективность тандемной АутоТГСК при ЛХ, которая применяется на фоне полной или частичной ремиссии достигнутой в результате первой аутотрансплантации [32]. Данная стратегия позволяет увеличить общую 10-летнюю выживаемость до 72% и 56% пациентов соответственно с низким и средним риском развития заболевания [33]. Кроме того, применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет гарантированно выделить группу химиочувствительных пациентов с полной ремиссией, достигнутой с помощью первой АутоТГСК, и обосновано назначить проведение тандемной аутотрансплантации [32, 34]. Такой подход позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость у 93% пациентов по сравнению с 56% пациентов, у которых результаты ПЭТ не подтвердили достижение полной ремиссии [35]. Таким образом, полученный позитивный опыт применения тандемной АутоТГСК может служить основой для внедрения данной стратегии в клиническую практику в качестве «клинического варианта» помощи пациентам с рецидивирующей ЛХ в условиях специализированного стационара с возможностью выполнения ПЭТ.

При отборе пациентов с лимфомами необходимо учитывать, что АутоТГСК не эффективна, если ранее наблюдалась резистентность к химиотерапии в сочетании с системными «В»-симптомами и высокими объемами остаточной опухоли (группа высокого риска развития) – в таких случаях рекомендуется принять решение в пользу аллогенной трансплантации ГСК и радио-иммунотерапии [29, 30].

Таким образом, АутоТГСК в качестве «стандартной помощи» показана пациентам с ЛХ в качестве терапии второй линии в случае рецидива после ответа на стандартную химиотерапию. Пациентам с рефрактерностью к стандартной химиотерапии АутоТГСК может применяться в качестве «клинического варианта». Тандемная АутоТГСК может быть показана в качестве «клинического варианта» помощи пациентам с низким и высоким риском на фоне полной ремиссии подтвержденной результатами ПЭТ.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ)

Заболеваемость НХЛ в России составляет 6 на 100 тыс. населения в год (8318 первичных пациентов) или 32% от всех гемобластозов [2]. Данная группа заболеваний включает широкий перечень нозологических единиц с различной эпидемиологией и агрессивностью протекания. С точки зрения показаний к АутоТГСК интерес представляют наиболее распространенные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная (31% случаев от всех НХЛ) и фолликулярная (22%) лимфомы. Кроме того, к наиболее управляемым с помощью АутоТГСК среди НХЛ относится агрессивная лимфома из клеток мантийной зоны (8% случаев от всех НХЛ).

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ)

Заболеваемость ДККЛ составляет около 1 случая на 100 тыс. населения в год. В то же время данное заболевание характеризуется наиболее агрессивным течением среди лимфом. АутоТГСК показана пациентам с ДККЛ в качестве консолидации ремиссии и лечения рецидивов после стандартной химиотерапии [36]. При этом АутоТГСК целесообразна в случаях средневысокого и высокого риска международного прогностического индекса (МПИ). Так, например, у пациентов с высоким риском МПИ АутоТГСК позволяет увеличить 2-летнюю выживаемость до 82% по сравнению с 64% пациентов, которых лечили без аутотрансплантации [37]. В другом исследовании показана 4-летняя выживаемость 82% пациентов с промежуточным риском МПИ и 67% пациентов с высоким риском МПИ [38]. В случае низкого риска МПИ пациентам с ДККЛ показано лечение без аутотрансплантации [39]. Данный подход рекомендуется в качестве «стандарта помощи» пациентам с ДККЛ [6]. Кроме того, рекомендации предполагают применение АутоТГСК в качестве «клинического варианта» с целью консолидации первой ремиссии. По результатам мета-анализа, выполненного в 2014 году, данная стратегия позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость у пациентов со средним и высоким риском МПИ [36].

В последнее десятилетие обсуждается эффективность АутоТГСК в качестве первой линии терапии ДККЛ. Однако результаты мета-анализа, опубликованные в 2003, 2007 и в 2011 годах, пока не позволяют сделать однозначный вывод [40–42]. Поэтому данная стратегия пока не может быть рекомендована в широкой практике вне «исследовательских протоколов».

Таким образом, АутоТГСК показана в качестве «стандартной помощи» у пациентов с рецидивами ДККЛ или по достижению ремиссии при среднем и высоком риске МПИ.

Фолликулярная лимфома

До 24% пациентов с диагнозом фолликулярная лимфома имеют рецидивы после химиотерапии первой линии. Применение у данных пациентов АутоТГСК позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 92% по сравнению с 63% пациентов, которых лечили без аутотрансплантации [43]. Консенсус-проект EBMT в 2013 году определил стандартные показания к проведению АутоТГСК для пациентов с первыми и повторными рецидивами фолликулярной лимфомы после первой линии иммуно-химиотерапии [44]. Целесообразность АутоТГСК для консолидации первой ремиссии, что было предложено в качестве «клинического варианта» терапии [6], в последние годы оспаривается [32=36]. В случае рецидива после АутоТГСК принимается решение в пользу аллогенной трансплантации ГСК [44].

Следовательно, АутоТГСК показана в качестве «стандартной помощи» в составе второй линии терапии фолликулярной лимфомы у пациентов с рецидивами после стандартной химиотерапии.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Применение АутоТГСК в качестве «стандартной помощи» показано в первую и последующие ремиссии, а также в лечении химиочувствительных рецидивов лимфомы из клеток мантийной зоны [6]. Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» АутоТГСК может быть показана пациентам до 60–65 лет в составе первой линии терапии или в составе второй линии в случае рецидива при условии ответа на полихимиотерапию [45]. При достижении частичной или полной ремиссии выполняется мобилизация и сбор ГСК с очисткой трансплантата ритуксимабом *in vivo* от возможной контаминации. АутоТГСК может рассматриваться в качестве консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (более 3-5 лет) ремиссии у пациентов моложе 65 лет, ранее не получавших высокодозную терапию. Такое лечение достоверно улучшает общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) больных, кроме пациентов с высоким МРІ и бластоидным вариантом.

Лейкозы

В России заболеваемость лейкозами составляет 8 на 100 тыс. населения в год (11405 первичных пациентов) или 44% от всех гемобластозов [2], то есть примерно равна таковой для лимфом. Однако только 2,4% от выполняемых в Европе АутоТГСК приходится на пациентов с лейкозами. Гораздо чаще при данных заболеваниях показана аллогенная трансплантация [1], которая обеспечивает более низкую частоту рецидивов. В тех случаях, когда не удастся подобрать совместимого донора, рассматривается возможность применения АутоТГСК.

Наиболее часто АутоТГСК показана пациентам с острым миелоидным (76% случаев применения АутоТГСК при лейкозах) и острым лимфобластным (18%) лейкозами [1]. Однако применение АутоТГСК при лимфобластных лейкозах до сих пор не выходит за рамки «исследовательского протокола». Пациентам с острым миелоидным лейкозом АутоТГСК показана в первую и вторую ремиссию, однако частота рецидивов будет меньше, если аутооттрансплантат получен в первую ремиссию, когда риск контаминации трансплантата опухолевыми клетками ниже [46]. В клиническом испытании было продемонстрировано снижение частоты рецидивов до 58% в группе пациентов, получивших лечение с АутоТГСК по сравнению с 70% в группе пациентов, получивших стандартную химиотерапию, а 5-летняя безрецидивная выживаемость в данных группах составила соответственно 38 и 29% [47]. Остальные нозологические варианты лейкозов пока не рассматриваются в качестве показаний к АутоТГСК в широкой практике.

Порядок отбора пациентов

Выше были подробно рассмотрены гемобластозы, для терапии которых АутоТГСК может быть показана как минимум в качестве «стандартной помощи». Данная категория показаний может быть использована при отборе пациентов для выполнения АутоТГСК в условиях стационара, особенно на этапе ее внедрения.

Кроме того, ряд гемобластозов рассматривается в качестве показаний к АутоТГСК только в рамках категорий «клинического варианта» или «исследовательского протокола». Данные категории показаний могут быть реализованы при отборе пациентов для выполнения АутоТГСК в условиях стационаров по мере увеличения опыта работы и имеющих разрешение Минздрава РФ на проведение клинического исследования. Поэтому предлагаемый Порядок отбора пациентов на АутоТГСК включает более широкий перечень гемобластозов и клинических ситуаций, в которых может быть показан данный вид медицинской помощи в качестве всех категорий показаний (таблица 1).

Таблица 1.

Порядок отбора пациентов с категориями показаний к АутоТГСК в зависимости от нозологии и статуса заболевания.

Заболевание	Статус заболевания	Категория показаний к АутоТГСК
Множественная миелома	Первичные пациенты моложе 65 лет	Стандартная помощь
	Первичные пациенты старше 65 лет	Клинический вариант
	Повторная АутоТГСК при рецидивах	Стандартная помощь
	Тандемная АутоТГСК	Стандартная помощь
Лимфома Ходжкина	ПР2 и более	Стандартная помощь
	Химиочувствительный рецидив	Стандартная помощь
	Рефрактерность	Клинический вариант
Диффузная В-клеточная лимфома	ПР1, промежут./высокий риск МПИ	Клинический вариант
	ПР2 и более, промежут./высокий риск МПИ	Стандартная помощь
	Химиочувствительный рецидив	Стандартная помощь
Фолликулярная лимфома	ПР1, промежут./высокий риск МПИ	Клинический вариант
	Химиочувствительный рецидив	Стандартная помощь
	ПР2 и более	Стандартная помощь
Лимфома из клеток мантийной зоны	ПР1 и более	Стандартная помощь
	Химиочувствительный рецидив	Стандартная помощь
Т-клеточные лимфомы	ПР1	Исследовательский пр.
	ПР2 и более	Клинический вариант
	Химиочувствительный рецидив	Клинический вариант
Лимфобластная лимфома	ПР1 и более	Клинический вариант
	Химиочувствительный рецидив	Клинический вариант
Острый миелоидный лейкоз	ПР1, ПР2, низкий/высокий риск	Клинический вариант
	ПР1, промежуточный риск	Стандартная помощь
Хронический лимфолейкоз	Прогностически неблагоприятные факторы	Клинический вариант

Общее состояние пациентов и противопоказания к АутоТГСК

Прошедшие отбор пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, а их общее состояние очень вариабельно. В свою очередь данные обстоятельства могут

определять как результативность АутоТГСК, так и обуславливать прогрессирование сопутствующих заболеваний после аутотрансплантации.

Общее состояние онкологических больных оценивается по Шкале ECOG-ВОЗ или с помощью Индекса Красновского (Таблица 2).

Таблица 2

Оценка общего состояния пациентов с гемобластозами по индексу Карновского и Шкале ECOG-ВОЗ.

Индекс Карновского	%	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы заболевания	90		
Нормальная активность с усилием	80	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к активной работе	70		
Нуждается в помощи, но способен удовлетворять большинство потребностей	60	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50		
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, смерть не угрожает	30		
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Умиравший	10		

При выполнении клинических исследований эффективности и безопасности АутоТГСК исследуемые группы обычно представлены пациентами, общее состояние которых по шкале ECOG-ВОЗ оставляет 0–2 балла, что соответствует Индексу Карновского 50–100%. Поэтому обоснованный клиническими исследованиями и предложенный выше Порядок отбора пациентов будет актуален для пациентов с

соответствующим уровнем общего состояния. Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» критерии отбора более строгие – АутоТГСК показана пациентам с индексом Карновского не менее 80% [45]. Пациентам, прошедшим через отбор на АутоТГСК, но имеющим в текущий момент неудовлетворительное общее состояние, аутотрансплантация может быть выполнена при нормализации данных показателей.

Абсолютными противопоказаниями к АутоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, не санированные скрытые очаги инфекций [45].

Сопутствующая патология (коморбидность) различных органов по данным CIBMTR встречается у 49% пациентов с гемобластозами, которым была выполнена АутоТГСК [48]. При этом коморбидность сказывается как на исходе лечения основного заболевания, так и на вероятности обострения сопутствующего. Так в крупном исследовании было показано, что наличие и степень коморбидности увеличивает частоту смертности связанной с аутотрансплантацией с 5 до 9%, а 3-летняя общая выживаемость сокращается с 79 до 70%. При этом Индекс Карновского у всех пациентов исследуемой группы составлял 90–100% [48]. В другом исследовании было показано, что коморбидность увеличивает частоту повторной госпитализации после АутоТГСК по поводу обострения сопутствующего заболевания в течение 30 дней после выписки пациента [49]. В другом примере продемонстрировано, что выполнение АутоТГСК при множественной миеломе может решить проблему вторичной почечной недостаточности [50]. Таким образом, применение АутоТГСК на фоне сопутствующей патологии может иметь весьма разнообразные последствия. Поэтому в принятии решения о проведении АутоТГСК у пациентов с сопутствующей патологией обязательно участие профильных специалистов. В целом считается, что ожидаемая польза от применения АутоТГСК превышает потенциальный риск обострения сопутствующих заболеваний.

Заключение

Несмотря на 60-летнюю историю применения трансплантации ГСК в России, доступность данного вида медицинской помощи до сих пор на очень низком уровне – лечение получает только 1 из 10 пациентов, которым оно может быть показано. Что происходит с остальными пациентами? Они либо уезжают на лечение за границу, либо преждевременно погибают, даже не подозревая о возможности жить дольше. Решение данной проблемы ведется путем увеличения мощности существующих федеральных научно-медицинских центров и создании новой медицинской инфраструктуры в регионах.

Безусловно, темпы создания дорогостоящей инфраструктуры значительно зависят от финансовых возможностей бюджетов всех уровней. Однако, как показывает практика, комплексное решение проблемы доступности требует, в том числе оптимизации клинических протоколов отбора пациентов с показаниями к АутоТГСК с учетом последних результатов клинических исследований. Кроме того, работа в данном направлении при условии наличия инфраструктуры не требует дополнительного финансирования. Настоящий обзор последних клинических исследований применения аутотрансплантации выполнен с целью разработки актуального на данный момент Порядка отбора пациентов с гемобластомами на АутоТГСК, который может быть рекомендован к широкой клинической практике.

Литература

1. Passweg, J.R. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2017. – March. – 13. – P. 1-7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // Москва. – 2017. – 250 с.
3. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et Al. // Int. J. Cancer. – 2015. – Mar 1. – 136(5). – P. 359-86.
4. Gratwohl, A. Changes in the use of hematopoietic stem cell transplantation: a model for diffusion of medical technology / A. Gratwohl, A. Schwendener, H. Baldomero et al. // Haematologica. – 2010. – Apr. – 95(4). – P. 637-43.
5. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 776 с.
6. Ljungman, P. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009 / P. Ljungman, M. Bregni, M. Brune et al. // Bone Marrow Transplant. – 2010. – Feb. – 45(2). – P. 219-34.
7. Fermand, J. High-Dose Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Up-front or Rescue Treatment? Results of a

- Multicenter Sequential Randomized Clinical Trial / J. Fermand, P. Ravaud, S. Chevret et al // *Blood*. – 1998. – Nov 1. – 92(9). – P. 3131-6.
8. Marjanović, S. Autologous stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma – single center experience / S. Marjanović, D. Stamatović, L. Tukić et al. // *Vojnosanit Pregl*. – 2011. – May. – 68(5) – P. 387-92.
 9. Shaji Kumar, M.D. Early versus Delayed Autologous Transplantation Following IMiD-based Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma / M.D. Shaji Kumar, Q. Martha, M.D. Lacy et al. // *Cancer*. – 2012. – March 15. – 118(6). – P. 1585-92.
 10. Gulbrandsen, N. Cost–utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma / N. Gulbrandsen, F. Wisløff, E. Nord et al. // *Eur. J. Haematol*. – 2001. – 66. – P. 328–36.
 11. Kouroukis, C.T. Cost-effectiveness of a Transplantation Strategy Compared to Melphalan and Prednisone in Younger Patients with Multiple Myeloma / C.T. Kouroukis, B.J. O'Brien, A. Bengner et al. // *Leuk. Lymphoma*. – 2003. – Jan. – 44(1). P. 29-37.
 12. Corso, A. Long Term Evaluation of the Impact of Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: A Cost-Effectiveness Analysis / A. Corso, S. Mangiacavalli, F. Cocito et al. // *PLoS One*. – 2013. – 8(9). – [Электронный ресурс]. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075047>
 13. Ozaki, S. Survival of Multiple Myeloma Patients Aged 65–70 Years in the Era of Novel Agents and Autologous Stem Cell Transplantation / S. Ozaki, T. Harada, T. Saitoh et al. // *Acta Haematol*. – 2014. – Vol. – 132(2). – P. 211-9.
 14. Shah, G.L. Cost-Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Elderly Patients with Multiple Myeloma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Database / G.L. Shah, A.N. Winn, P-J. Lin et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2015. – Oct. – 21(10). – P. 1823-9.
 15. Moreau, P. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld et al. // *Annals Oncology* – 2017. Apr. 27. – P. 1–11
 16. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II / С.С. Бессмельцев // *Клиническая онкогематология*. – 2013. – Т. 6. – №4. – С. 379-414.

17. Rubia, J. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study / J. Rubia, J. Bladé, J-J. Lahuerta et al. // *Haematologica*. – 2006. – May. – 91(5). – P.621-7.
18. Barlogie, B. Superiority of Tandem Autologous Transplantation Over Standard Therapy for Previously Untreated Multiple Myeloma / B. Barlogie, S. Jagannath, D.H. Vesole et al. // *Blood*. – 1997. – Feb 1. – 89(3). – P. 789-93.
19. Kumar, A. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Kumar, M.A. Kharfan-Dabaja, A. Glasmacher, B. Djulbegovic // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Jan 21. – 101(2). – P. 100-6.
20. Martino, M. The role of tandem stem cell transplantation for multiple myeloma patients / M. Martino, A.G. Recchia, R. Fedele et al. // *Clin. Med. Insights Oncol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 101–5.
21. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома: руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – М.: МК. – 2016. – 504 с.
22. Sonneveld, P. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) / P. Sonneveld, I.G.H. Schmidt-Wolf, B. van der Holt et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2010 – Vol. 116.
23. Attal, M. InterGroupe Francophone du myeloma. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma / M. Attal, J.L. Harousseau, T. Facon et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003 – 249(26) – P. 2495–502.
24. Cook, G. Factors Influencing the Outcome of a Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Relapsed Multiple Myeloma: A Study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry / G. Cook, E. Liakopoulou, R. Pearce et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Nov. – 17(11). – P. 1638-45.
25. Gonsalves, W.I. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma / W.I. Gonsalves, M.A. Gertz, M.Q. Lacy et al. // *Bone Marrow Transplantation.* – 2013. – Vol. 48. – P. 568–73.
26. Yhim, H.Y. Matched-pair analysis to compare the outcomes of a second salvage auto-SCT to systemic chemotherapy alone in patients with multiple myeloma who relapsed

- after front-line auto-SCT / H.Y. Yhim, K. Kim, J.S. Kim et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 48. – P. 425-32.
27. Atanackovic, D. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple Myeloma / D. Atanackovic, G. Schilling // *British Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 163. – P. 565–72.
28. Straus, D.J. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease / D.J. Straus, C.S. Portlock, J. Qin et al. // *Blood*. – 2004. – Dec 1. – Vol. 104(12). – P. 3483-9.
29. Cortez, A.J.P. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma / A.J.P. Cortez, F.L. Dulley, R. Saboya et al. // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2011 – Vol. 33(1). – P. 10-4.
30. Majhail, N.S. Long-Term Results of Autologous Stem Cell Transplantation for Primary Refractory or Relapsed Hodgkin's Lymphoma / N.S. Majhail, D.J. Weisdorf, T.E. DeFor et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2006. – Vol. 12. – P. 1065-72.
31. Rancea, M. High-dose chemotherapy followed by autologous stemcell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (Review) / M. Rancea, I. Monsef, B. von Tresckow, // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Jun. 20(6). – [Электронный ресурс]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009411.pub2/abstract;jsessionid=96B12B6CC93420CB547F4BBBC6025196.f03t01>
32. Van Den Neste, E. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant / E. Van Den Neste, O. Casasnovas, M. André et al. // *Haematologica*. – 2013. – Aug. – Vol. 98(8). – P. 1185-95.
33. Sibon, D. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group / D. Sibon, F. Morschhauser, M. Resche-Rigon et al. // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101(4). – P. 474-81.
34. Adams, H.J.A. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis / H.J.A. Adams, T.C. Kwee // *Ann Hematol*. – 2016. – Vol. 95. – P. 695-706.

35. Devillier, R. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy / R. Devillier, D. Coso, L. Castagna et al. // *Haematologica*. – 2012. – Jul. – 97(7). – P. 1073-9.
36. Iams, W. Consolidative autologous hematopoietic stem-cell transplantation in first remission for non-Hodgkin lymphoma: current indications and future perspective / W. Iams, N.M. Reddy // *Ther. Adv. Hematol.* – 2014. – Vol. 5(5) 153-67.
37. Stiff, P.J. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma / P.J. Stiff, J.M. Unger, J.R. Cook et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Oct 31. – Vol. 369(18). – P. 1681-90.
38. Tarella, C. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL / C. Tarella, M. Zanni, M. Di. Nicola et al. // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1802-11.
39. Pfreundschuh, M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trümper, A. Цsterborg et al. // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 379-91.
40. Strehl, J. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis / J. Strehl, U. Mey, A. Glasmacher et al. // *Haematologica*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1304-15.
41. Greb, A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma – Results of a comprehensive meta-analysis / A. Greb, J. Bohlius, S. Trelle et al. // *Cancer Treatment Reviews*. – 2007. – Vol. 33. – P. 338-46.
42. Greb, A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults (Review) / A. Greb, J. Bohlius, D. Schiefer et al. // *Cochrane Library*. – 2011. – Issue 5. – 128 p.
43. Le Gouill, S. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study / S. Le Gouill, S. De Guibert, L. Planche et al. // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96(8). – P. 1128-35.

44. Montoto, S. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party / S. Montoto, P. Corradini, M. Dreyling et al. // *haematologica*. – 2013. – Vol. 98(7). – P. 1014-21.
45. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / коллектив авторов: Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С. и др. // Ассоциация онкологов России. – Москва. – 2014. – 296 с.
46. Chantry, A.D. Long-Term Outcomes of Myeloablation and Autologous Transplantation of Relapsed Acute Myeloid Leukemia in Second Remission: A British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry Study / A.D. Chantry, J.A. Snowden, C. Craddock et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2006. – Vol. 12. – P. 1310-17.
47. Vellenga, E. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia / E. Vellenga, W. van Putten, G.J. Ossenkoppele et al. // *Blood*. – 2011. – Dec. 1. – Vol. 118(23). – P. 6037-42.
48. Pasquini, M.C. Comorbidity Index (CI) in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Malignant Diseases: Validation of the HCT CI / M.C. Pasquini, B.R. Logan, V.T. Ho et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – 814 p.
49. Jaglowski, S.M. The hematopoietic stem cell transplant comorbidity index can predict for 30-day readmission following autologous stem cell transplant for lymphoma and multiple myeloma / S.M. Jaglowski, A.S. Ruppert, C.C. Hofmeister et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2014. – Oct. – Vol. 49(10). – P. 1323-9.
50. Parikh, G.C. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma / G.C. Parikh, A.I. Amjad, R.M. Saliba et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2009. – July. – Vol. 15(7). – P. 812-16.