

## **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом**

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) и последующая трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов с множественной миеломой (ММ), а также с рецидивами и первично-резистентными формами лимфом. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), более половины всех пересадок гемопоэтических стволовых клеток выполнены у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а среди аутоТГСК 89% приходится на пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и ММ. В последнее десятилетие увеличивается количество аллогенных трансплантаций (аллоТГСК), выполненных при большинстве типов лимфом. Исключение составляет хронический лимфолейкоз: успешное применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона привело к некоторому снижению интенсивности в проведении аллоТГСК. Более широкое использование аллоТГСК связано с наличием эффекта «трансплантат-против-лимфомы», впервые продемонстрированным R. Jones и соавторами в 1991 году, с внедрением режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, совершенствованием профилактики и лечения реакции «трансплантат-против-хозяина».

В детской практике эффективность стандартной комбинированной иммунохимиотерапии очень высока. В связи с этим ТГСК применяется реже, чем у взрослых пациентов. Решения о применении этой технологии обсуждаются индивидуально. Исключение составляют резистентные случаи и ранние рецидивы ЛХ, где показания и тактика проведения аутоТГСК прописаны в лечебных протоколах. АллоТГСК используют редко, в основном, при рецидивах лимфобластных Т-клеточных НХЛ.

Необходимыми условиями для проведения ТГСК при лимфомах являются наличие показаний, отсутствие противопоказаний и доступность трансплантата.

### **Показания к ТГСК при лимфомах.**

ЕВМТ определены следующие показания для ТГСК при лимфомах (табл. 1).

Таблица 1.

Показания для ТГСК при лимфомах согласно рекомендациям EBMT

Диагноз	Статус	Совместимая родственная аллотГСК	Совместимая неродственная аллотГСК	Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллотГСК	аутоТГСК
ХЛЛ	Высокий риск	стандарт	стандарт	метод разрабатывается	терапевтическая опция
ДВКЛ	ПР1 (промежуточный и высокий риск IP1)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	терапевтическая опция (I)
	Химиочувств. рец., ≥ПР2	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	стандарт (I)
	Химиочувств. рец., после аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)
	Рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	терапевтическая опция (II)
ЛКМ	ПР1	метод разрабатывается (III)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (III)	стандарт (I)
	ПР/ЧР >1, без предш. аутоТГСК	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	не рекоменд. (III)	стандарт (II)
	ПР/ЧР >1, с предш. аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтич. опция (III)	не рекоменд. (II)
	Рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (II)

ФЛ	ПР1 (промежуточный/высокий риск)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд.(III)	метод разрабатывается (III)
	Химиочувств. рец., ≥ПР2	терапевтическая опция (III)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)	стандарт (II)
	≥ПР2, после аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (III)
	Рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)
ЛХ	ПР1	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (I)
	Рецидив химиочувств., без аутоТГСК в анамн.	метод разрабатывается (III)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (III)	стандарт (I)
	Рецидив химиочувств., после аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтическая опция (III)	терапевтическая опция (III)
	Рефрактерность	метод разрабатывается (II)	метод разрабатывается (II)	метод разрабатывается (III)	терапевтическая опция (III)
ТКЛ	Первая ремиссия	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	не рекоменд. (III)	терапевтическая опция (II)
	Рецидив химиочувств., ≥ПР2.	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтическая опция (III)	терапевтическая опция (II)
	Рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)

Сокращения: ПР – полная ремиссия, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛКМ – лимфома из клеток мантии, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина, ТКЛ – Т-клеточные лимфомы. (I), (II), (III) – степень доказательности

Химиочувствительность определяется по ответу на терапию «спасения» по данным КТ или ПЭТ/КТ. Формально достижение частичного ответа или полного ответа свидетельствует о сохраненной химиочувствительности. Тем не менее, следует предпринять максимальные усилия для получения полного ответа по КТ или ПЭТ-негативного статуса. Качество ответа позволяет с большой долей вероятности предсказать результаты ВДХТ с аутоТГСК.

Для лучшей организации и обеспечения преемственности в лечении пациентов рекомендуется связаться с трансплантационным центром в момент принятия решения о ВДХТ с аутоТГСК, то есть в начале проведения терапии «спасения». Это позволит минимизировать временные затраты на период ожидания получения трансплантата и собственно трансплантации.

Показания к аллоТГСК меняются по мере накопления опыта и получения новых данных. В 2015 году на конференции EBMT предложены новые рекомендации по проведению ауто и аллоТГСК при всех видах лимфом. При этом существенно возросла роль аллоТГСК. К 2018 году появился целый ряд новых таргетных препаратов, однако их внедрение в практику не отразилось на показаниях к ТГСК.

Показания к ТГСК при фолликулярной лимфоме (ФЛ) отражены в таблице 1, однако консенсус по ТГСК при ФЛ, принятый в 2013 году (табл. 2), не утратил своей силы. Не противореча новым показаниям, в нем отражены детали, помогающие клиницисту принять решение о ТГСК.

Таблица 2.

## Показания для ТГСК при ФЛ

АутоТГСК не рекомендуется в качестве консолидации первой ремиссии
АутоТГСК является хорошей опцией для консолидации ремиссии у пациентов с 1-ым химиочувствительным рецидивом, особенно у пациентов с короткой первой ремиссией и высоким уровнем риска по FLIPI, а также у пациентов во 2-м и последующих химиочувствительных рецидивах
АллоТГСК следует рассматривать при рецидиве после аутоТГСК

АллоТГСК – стандартный метод терапии педиатрических пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическими синдромами; для пациентов с НХЛ данный метод терапии до сих пор остается дискуссионным, учитывая высокую трансплантат-ассоциированную смертность. Появление новых методов обработки трансплантата и введение новых режимов кондиционирования позволяют расширить показания к аллоТГСК при НХЛ у детей и обеспечить широкий выбор доноров (от совместимых сиблингов до гаплоидентичных родственных доноров). Решение о проведении аллоТГСК у детей с резистентным течением или рецидивом НХЛ и при отсутствии абсолютных противопоказаний (таблица 3) должно приниматься клиницистами коллегиально.

Таблица 3.

Показания к ТГСК при лимфомах у детей (ЕВМТ 2012 г.)

	Статус	Совместимая родственная аллоТГСК	Совместимая неродственная аллоТГСК	Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК	аутоТГСК
НХЛ	ПР1, низкий риск	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.
	ПР1, высокий риск	терапевтическая опция	терапевтическая опция	не рекоменд.	терапевтическая опция
	ПР2	стандарт	стандарт	терапевтическая опция	терапевтическая опция
ЛХ	ПР1	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.
	Рецидив, ПР2	терапевтическая опция	терапевтическая опция	не рекоменд.	стандарт

Сокращения: НХЛ – неходжкинская лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина, ПР – полная ремиссия.

### **Противопоказания к ТГСК**

Основное противопоказание к аутоТГСК – это доказанная химиорезистентность ко второй линии терапии. АллоТГСК противопоказана при активной лимфоме с большой опухолевой массой.

Кроме того, относительными противопоказаниями для проведения как ауто, так и аллоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, несанированные скрытые очаги инфекций. Следует принять все меры для санирования очагов инфекции, тем не менее, если лимфома представляет большую непосредственную угрозу для жизни, а инфекция носит хронический характер, то в отдельных случаях консилиум может принять решение о проведении трансплантации на фоне текущей инфекции (например, аспергиллеза) при условии параллельного лечения инфекции. Различные некомпенсированные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психические заболевания или расстройства, статус Карновского менее 80 или ECOG выше 2 являются противопоказаниями для проведения ТГСК. Возможность переносимости ВДХТ пациентами старше 60 лет требует

доскональной оценки, при этом рекомендовано ориентироваться не на фактический, а на биологический возраст пациента.

### **Обследование пациентов перед ТГСК**

С целью выявления возможных противопоказаний и для своевременной профилактики осложнений пациентам рекомендовано выполнить следующее обследование в течение ближайшего месяца перед ТГСК:

- клинический и биохимический анализ крови;
- ПЭТ/КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза;
- при подозрении на возможное вовлечение костного мозга – трепанбиопсию костного мозга;
- бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярной жидкости (для выявления возможной инфекции);
- пантомограмму зубов, осмотр стоматолога;
- рентгеновское исследование придаточных пазух носа (поиск очагов инфекции);
- осмотр гинеколога;
- ЭХО-КГ с фракцией выброса левого желудочка, ЭКГ;
- функцию внешнего дыхания;
- обследование на вирусные гепатиты, определение титра цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, герпеса, токсоплазмы, ВИЧ.

В случае аллоТГСК должен быть получен образец ДНК пациента для дальнейшего мониторинга химеризма.

С пациентами проводится медико-семейная конференция для выяснения возможных социальных противопоказаний. Пациенты обязательно дают письменное согласие на выполнение ТГСК. Следует помнить, что, несмотря на существенное улучшение результатов аллоТГСК в последние 5 лет, метод лечения является потенциально опасным и может сопровождаться серьезными осложнениями. В связи с этим обязанностью врача является подробное объяснение пациенту преимуществ ТГСК перед другими методами. Следует предлагать проведение ТГСК только в том случае, если в момент принятия решения, заболевание (лимфома) представляет большую угрозу для жизни пациента по сравнению с другими методами лечения. Задача врача – объяснить пациенту все преимущества и недостатки метода ТГСК. Окончательное решение о проведении ТГСК принимает пациент.

### **Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток**

Получение качественного трансплантата является абсолютно необходимым условием проведения ТГСК. Источником ГСК может быть костный мозг, периферическая или пуповинная кровь. Использование ГСК периферической крови связано с рядом преимуществ: сокращение

сроков восстановления гемопоэза после аутоТГСК на 2-3 дня, уменьшение потребности в антибактериальной терапии, гемокомпонентной поддержки, сокращение сроков госпитализации, отсутствие риска, связанного с общим наркозом, возможность получения большого количества ГСК. Для получения трансплантата из крови необходимо провести мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь.

Общеприняты следующие методы мобилизации:

1. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Обычно назначают филграстим в дозе 5 мкг/кг веса пациента дважды в день подкожно в течение 4 дней.
2. Применение Г-КСФ совместно с цитостатиками. Используют циклофосфамид в дозе от 1,5 г/м<sup>2</sup> до 6 г/м<sup>2</sup> однократно внутривенно. Однозначных рекомендаций, касающихся дозы циклофосфамида, нет. Большинство трансплантационных центров применяют 4 г/м<sup>2</sup> циклофосфамида. Некоторые центры с успехом применяют для мобилизации этопозид. Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки начинают со 2-5 дня после введения цитостатика.
3. Применение Г-КСФ совместно с болезнью-специфичной ПХТ. Химиотерапевтические режимы терапии “спасения”, применяемые для лечения лимфом (DHAP, ICE, GemOx, IGEV), обладают хорошей мобилизационной способностью. Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг веса пациента 1 раз в сутки, начиная со дня 5-7 после окончания ПХТ.

Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ продолжают до 10-12 дней. После достижения пика в уровне нейтрофилов следует ежедневно определять количество CD34+ клеток в периферической крови. Первый лейкофрез проводят, когда количество CD34+ клеток в 1 мл крови достигнет 10 клеток или более. Возможен афрез и при более низком содержании CD34+ клеток, но в этом случае не гарантируется получение трансплантата достаточной клеточности.

Общепринято, что минимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно составлять не менее  $2 \times 10^6$  клеток/кг веса пациента. Оптимальное число CD34+ клеток значительно выше. Единого мнения по поводу необходимой клеточности трансплантата нет, но приблизительное число CD34+ клеток должно составлять  $4-6 \times 10^6$  клеток/кг. В случае ММ трансплантат должен быть более клеточный, чем при лимфомах, так как часто пациентам с этим заболеванием планируется проведение двух аутооттрансплантаций. Клеточность трансплантата  $2-4 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг считается субоптимальной. Недостаточное количество CD34+ клеток в трансплантате может привести к более длительному периоду восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде, персистированию анемии, тромбоцитопении в течение длительного времени, иногда до года и более, увеличению риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, у пациентов, получивших трансплантат с субоптимальной клеточностью, затруднено дальнейшее лечение в случае развития рецидива заболевания из-за быстро развивающейся постцитостатической глубокой и длительной панцитопении. Для улучшения качества трансплантата можно проводить повторные попытки мобилизации с изменением режима, например, если ранее стимуляцию гемопоэза перед аферезом проводили

с помощью только цитокинов, то при повторной мобилизации можно использовать сочетание химиотерапии и КСФ.

Для улучшения мобилизации ГСК в периферическую кровь применяют антагонист CXCR4 плериксафор. Согласно консенсусу, принятому EBMT в 2013 г., показания к назначению плериксафора основаны на количестве CD34+ клеток в мкл периферической крови после стимуляции Г-КСФ. Если количество CD34+ клеток более 20 клеток в мкл, назначать плериксафор не следует. Количество CD34+ клеток менее 10 является показанием для назначения плериксафора. При промежуточном количестве CD34+ клеток от 10 до 20 в мкл рекомендуется учитывать дополнительные факторы риска, а именно: предлеченность пациента, возраст, активность основного заболевания, лучевую терапию и терапию препаратами, повреждающими стволовые клетки (мелфалан, флударабин, леналидомид), в анамнезе. При наличии факторов риска также следует назначать плериксафор.

Оптимальный режим стимуляции, который в настоящее время применяется во многих трансплантационных центрах, представляет собой подкожное введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг дважды в день в течение 4 дней, на 5-ый день вводят плериксафор в дозе 0,24 мг/кг подкожно, за 12 часов до афереза. При необходимости введение Г-КСФ и плериксафора можно продлить еще на 1-2 дня.

При мобилизации с применением ХТ и Г-КСФ плериксафор назначают профилактически, если количество CD34+ клеток в мкл крови остается низким после прохождения надира в уровне лейкоцитов. Доза плериксафора – 0,24 мг/кг подкожно, введение Г-КСФ следует продолжать. Аферез проводят через 10-12 часов после введения плериксафора.

В случае аллотГСК трансплантат получают от родственного или неродственного совместимого или частично совместимого донора. Источником трансплантата служит костный мозг (в этом случае проводят миелоэкспузию под общим наркозом) или периферическая кровь (ГСК получают после мобилизации Г-КСФ).

Возможно использование клеток пуповинной крови, которую также подбирают по системе гистосовместимости. Однако для взрослого человека одной порции пуповинной крови недостаточно: отмечено замедленное приживление клеток, полученных из пуповинной крови. Поэтому применение этого метода ограничено.

В случае аллотГСК донора костного мозга подбирают по HLA-системе. С наибольшей вероятностью можно найти совместимого донора среди сиблингов (родных братьев и сестер). Родители и дети, как правило, являются гаплоидентичными. При отсутствии родственных совместимых доноров и наличии показаний к аллотГСК возможен поиск неродственного совместимого донора через международные регистры неродственных доноров. Следует помнить, что поиск может занять 3-4 и более месяцев. После внедрения в клиническую практику новых методов профилактики «реакции трансплантат против хозяина» (РТПХ), лучшей подготовки к трансплантации с помощью новых таргетных препаратов, риски при использовании



гаплоидентичных доноров существенно снизились. В настоящее время результаты гаплоидентичной аллотГСК не уступают результатам трансплантаций, выполненных от полностью совместимых доноров, особенно при ЛХ.

В последние годы начал создаваться Российский регистр доноров, в котором объединены базы нескольких городов. В настоящее время регистр насчитывает более 79 000 потенциальных доноров. Несмотря на малочисленность регистра, он работает очень эффективно. Уже выполнено более 200 ТГСК от российских доноров. Преимуществом является ускоренный поиск донора, незначительные финансовые затраты по сравнению с поиском и получением трансплантата от донора из международного регистра. Российский регистр входит в состав международного регистра.

При необходимости поиска донора следует обращаться в трансплантационные центры, у которых есть доступ к соответствующим регистрам доноров.

#### **Режимы кондиционирования при аутоТГСК**

Рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы кондиционирования, отсутствуют. Наиболее распространенными при аутоТГСК являются следующие режимы кондиционирования:

- ВЕАМ: BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> в день -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в день -1.
- ВеЕАМ: бендамустин 200 мг/м<sup>2</sup>, в день -7 и -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в день -1.
- СВВ: BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> в день -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, циклофосфамид 1,2 -1,8 г/м<sup>2</sup> в день, дни с -5 до -2.
- Реже при аутоТГСК применяют режим Ви/Су: бусульфан 4 мг/кг в сутки за 4 приема, дни с -7 до -4, циклофосфамид 60 мг/кг в сутки в дни -3 и -2.

#### **Режимы кондиционирования при аллотГСК**

Режимы кондиционирования при аллотГСК должны обеспечить иммунологическую толерантность, то есть быть иммуноаблативными.

В связи с большой предлеченностью пациентов с лимфомами, в том числе с аутоТГСК в анамнезе, при аллотГСК при лимфомах чаще используют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью. Строгих рекомендаций по режимам кондиционирования нет. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, также не проводилось. Каждый трансплантационный центр выбирает режим

кондиционирования, учитывая предшествующую терапию, состояние пациента и собственный опыт.

Наиболее часто применяют следующие режимы кондиционирования:

- Flu/Mel: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, мелфалан 70 мг/м<sup>2</sup>, дни -2, -1;
- Flu/Be: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -4, -3, -2, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup>, дни -4, -3, -2
- Flu/Bu: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -9, -8, -7, -6, -5, бусульфан 2 мг/кг в сутки, дни -6, -5, -4, -3;
- Flu/Cy: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, циклофосфан 60 мг/кг, дни -2, -1;
- Flu/TBI: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -4, -3, -2, тотальное облучение тела 2 Гр, день 0.

Трансплантация ГСК проводится в день 0.

### **Сопроводительная терапия при аутоТГСК**

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений пациентам проводится деконтаминация кишечника. При фебрильной нейтропении – антибактериальная терапия. При необходимости пациенты обеспечиваются парентеральным питанием, гемокомпонентной терапией. Все продукты крови должны быть облучены в дозе 25 Гр для профилактики трансфузионной РТПХ. При выявлении соответствующих возбудителей или при неэффективности антибактериальной терапии пациенты получают противовирусную и антимикотическую терапию. Проводится коррекция электролитного баланса. При необходимости пациенты получают антиэметики, обезболивающую терапию.

После восстановления гемопоэза (в среднем на 12-25 день) сопутствующая терапия в большинстве случаев отменяется.

### **Сопроводительная терапия при аллоТГСК**

Все пациенты с аллоТГСК для профилактики РТПХ получают иммуносупрессивную терапию, как правило, циклоспорином или такролимусом под контролем концентрации этих препаратов в крови. Дополнительно пациенты могут получать метотрексат или микофенолата мофетил. В последние годы приобрела большую популярность профилактика РТПХ введением циклофосфамида на день +3 и +4 после трансплатации в дозе 50 мг/кг веса пациента, предложенная группой из Балтимора. При низком риске развития РТПХ (например, при трансплантации от полностью совместимого сиблинга) циклофосфамид может быть использован как единственный метод профилактики РТПХ. Длительность иммуносупрессивной терапии индивидуальна и зависит от степени выраженности проявлений острой и хронической РТПХ, химеризма, статуса основного заболевания, переносимости. В большинстве случаев иммуносупрессия осуществляется в течение 90-180 дней. Всем пациентам проводится

профилактика, а при необходимости, терапия бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, коррекция электролитов, гемокомпонентная терапия облученными в дозе 25 Гр продуктами крови. Проводить трансфузии необлученных гемокомпонентов категорически запрещено. При несовместимости по группе крови, эритроциты переливают по индивидуальному подбору.

Пациентам проводится мониторинг химеризма (то есть соотношения донорских и собственных клеток крови), цитомегаловирусной инфекции. Это необходимо в связи с опасностью реактивации инфекции, которая может привести к тяжелым осложнениям, недостаточности трансплантата, снижению и потере донорского химеризма, вплоть до отторжения трансплантата. Своевременное выявление увеличения титра цитомегаловируса позволяет в большинстве случаев избежать серьезных осложнений.

### **Осложнения при аутоТГСК**

Наиболее часто встречаются инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения у большинства пациентов), мукозиты различной степени тяжести, геморрагические осложнения. Как правило, эти осложнения разрешаются после восстановления гемопоэза. Могут возникать почечная, печеночная токсичность, кардиотоксичность, токсичность криоконсерванта, а также – при трансплантации криоконсервированных ГСК костного мозга – острая почечная недостаточность вследствие трансфузии гемолизированных эритроцитов.

### **Осложнения при аллоТГСК**

Чаще всего после аллоТГСК развиваются осложнения, связанные с иммунным конфликтом (острая и хроническая РТПХ), гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия, вызванная несовместимостью по АВО-системе, инфекционные осложнения вследствие иммунодефицита, прежде всего аспергиллез и вирусные инфекции, токсичность иммуносупрессоров (почечная), веноокклюзионная болезнь, гипофункция трансплантата, неприживление или отторжение трансплантата.

### **Наблюдение после аллоТГСК**

При прогрессировании или рецидиве лимфомы после аллоТГСК проводят терапию донорскими лимфоцитами в возрастающей дозе после отмены базовой иммуносупрессии. Донорские лимфоциты нельзя вводить на фоне РТПХ. Начальная доза обычно подбирается индивидуально, в зависимости от риска развития РТПХ. Наиболее часто для первого введения используется доза донорских лимфоцитов  $1 \times 10^6$  CD3+ клеток. Наиболее эффективно профилактическое применение инфузии донорских лимфоцитов. Эффективность лечения прогрессирования или рецидива составляет около 30% для всех лимфом, 36% для ЛХ. Дополнительно можно проводить химиотерапию или терапию таргетными препаратами,

например, ритуксимабом или брентуксимабом ведотином, в зависимости от типа лимфомы. При ЛХ хорошие результаты дает введение брентуксимаба ведотина как с консолидирующей, так и с лечебной целью в дозе 1,8 мг/кг. Возможно снижение дозы до 1,2 мг/кг при низком уровне нейтрофилов и тромбоцитов (токсичность 3 и 4 степени). При сочетании с донорскими лимфоцитами, сначала вводят брентуксимаб, а через 3-4 дня проводят инфузию донорских лимфоцитов.

Пациенты после аллотГСК в течение некоторого времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) находятся под наблюдением трансплантационного центра. Как правило, в большинстве случаев пациенты возвращаются домой после отмены иммуносупрессивной терапии. При любом отклонении в состоянии пациента гематологу или онкологу, наблюдающему пациента по месту жительства, необходимо обратиться в трансплантационный центр. Важно следить не только за возможным рецидивом заболевания, но, в случае аллотГСК, за появлением признаков острой или хронической РТПХ: изменений кожи, сухости глаз или слизистой полости рта, скованности в суставах, потери веса, повышения печеночных трансаминаз, билирубина, диареи, не связанной с кишечной инфекцией, одышки. Во всех случаях необходимо немедленно позвонить в трансплантационный центр.

### **Библиография**

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219-234
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends et al. Bone Marrow Transplantation. 2011; 46:174-191
3. H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years et al. Bone Marrow Transplantation. 2011;46:485-501
4. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:490-99
5. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. Clin Cancer Res. 1998;4:311-6
6. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. Eur J Haematol. 2010;85:463-71
7. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzbegr LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1:329-41
8. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol. 2000;18:1360-77
9. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leucocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Support Cancer Ther. 2004;1:165-72

10. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113:5720-6
11. Maziarz RT, Micallef IN, Stiff P, et al. Plerixafor plus G-CSF is an effective regimen to mobilize hematopoietic stem cells in NHL patients with circulating peripheral blood CD34+ cells. *Blood*. 2009;114 (Supplement): 19
12. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:331-8.
13. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, et al. The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. *Blood*. 2012;120(12):2365-75
14. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1095-102
15. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106:1867-74
16. National cancer institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-plerixafor>
17. National electronic Library for Medicines, <http://www.nelm.nhs.uk/en/About-NeLM/>
18. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:S1–S5
19. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, Samuels BI, Popat U, Kebriaei P, Anderlini P, Qazilbash MH, de Lima M, Giralt SA, Champlin RE, Khouri IF. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(5):786-92
20. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*. 2013;18(4):246-257
21. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to mobilize patient. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23 (Suppl 2):S29-S33
23. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:181-195
24. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolanos-Meade J, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. 2013;19(10):1514-1517
25. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-3230

26. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-650