

На правах рукописи

СУББОТИНА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**РОЛЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В
ПРЕОДОЛЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ПРОГНОЗА У ДЕТЕЙ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинский наук, профессор

Менткевич Георгий Людомирович

Официальные оппоненты:

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая онкологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»;

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «6» февраля 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24) и на сайте www.ronc.ru
Автореферат разослан «...».....2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рефрактерность опухоли к химиотерапии является актуальной проблемой онкологии. Эскалация доз алкилирующих агентов, которая стала возможной с появлением методик мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), позволила частично решить проблему и улучшить результаты выживаемости детей с некоторыми солидными опухолями неблагоприятного прогноза, такими как саркома Юинга, нейробластома, эмбриональные опухоли ЦНС, герминогенные опухоли (Carreras E, 2019). Данная методика работает при условии сохранения определенной химиочувствительности опухоли. Органная токсичность является основным дозо-лимитирующим фактором. Для гемобластозов высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с поддержкой ауто-ГСК имеет меньшее значение ввиду первичного поражения непосредственно кроветворной системы и трудностей адекватной мобилизации и сбора не контаминированного опухолевыми клетками материала для восстановления гемопоэза у пациента после ВДХТ.

Одной из причин возникновения опухоли, а также развития ее резистентности к терапии является феномен «ускользания» из-под иммунологического контроля ввиду дефекта иммунной системы пациента, а также эволюции собственно опухолевой клетки (Würfel F.M, 2019). Идея воссоздания в пациенте донорской «здоровой» иммунной системы, которая бы осуществляла контроль над опухолью за счет несовместимости по различным антигенам легла в основу применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пациентам со злокачественными заболеваниями еще в 80-х годах прошлого столетия. В настоящее время аллогенная трансплантация ГСК становится рутинным методом лечения гемобластозов неблагоприятного прогноза со все более четко определяемыми показаниями. В дальнейшем появилась концепция отдельного использования с противоопухолевой целью донорских иммунокомпетентных клеток (НК – клеток, Т – лимфоцитов) как после аллогенной трансплантации ГСК (ТГСК), так и без нее (Le T.-P., 2017). Несмотря на то что аллогенная ТГСК оказалась эффективным методом повышения выживаемости пациентов с некоторыми гемобластозами крайне неблагоприятного прогноза, остается когорта пациентов, для которых данный метод не применим, либо эффект «трансплантат-против-опухоли» не реализуется. Прогноз у таких пациентов остается крайне неблагоприятным. Кроме того, сама методика аллогенной ТГСК сопряжена с высоким риском летальности, ассоциированной с лечением. Поиск новых подходов, направленных на повышение эффективности метода и снижение летальности, ассоциированной с ТГСК, является актуальной задачей трансплантационных сообществ во всем мире.

Представления о стволовых (не входящих в митоз и потому не чувствительных к повреждающим агентам) опухолевых клетках частично объясняют механизмы развития рецидива (Batlle E, 2017). Соответственно, актуальной задачей является перевод данных клеток в активную фазу с целью сделать их чувствительными к терапевтическому воздействию. В настоящее время начинает активно изучаться роль эпигенетических факторов в регуляции жизнедеятельности опухолевой клетки и потенциальные механизмы терапевтического воздействия на данном уровне.

Отдельной проблемой являются опухоли, находящиеся за гемато-энцефалическим барьером, как с точки зрения достижения адекватных концентраций химиопрепаратов и их активных метаболитов в опухоли, так и с точки зрения возможностей иммунологического контроля (Warren K.E, 2018; Foster J.B., 2019). С учетом того, что опухоли ЦНС занимают второе по частоте встречаемости место в детской онкологии, поиск путей преодоления гемато-энцефалического барьера представляется актуальной задачей.

Цель исследования

Повысить выживаемость детей с солидными опухолями и гемобластомами крайне неблагоприятного прогноза с помощью терапевтических подходов, основанных на трансплантации гемопоэтических клеток крови.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность аллогенной (гаплоидентичной) ТГСК у детей с солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза;
2. Оценить эффективность аллогенной (гаплоидентичной) ТГСК у детей с гемобластомами крайне неблагоприятного прогноза после аллогенной ТГСК;
3. Провести корреляцию между развитием болезни «трансплантат-против-хозяина» и частотой рецидивов у детей с ОМЛ после аллогенной ТГСК;
4. Дать оценку частоте и тяжести побочных эффектов и проанализировать частоту и причины посттрансплантационной летальности у пациентов после частично совместимой аллогенной трансплантации ГСК;
5. Оценить эффективность индивидуализированного подхода к режимам кондиционирования при аллогенной ТГСК у детей с лейкозами;
6. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК у пациентов с нейробластомой высокого риска;
7. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК у пациентов с медуллобластомой;
8. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК у пациентов с саркомой Юинга высокого риска;

9. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерным течением или рецидивами лимфомы Ходжкина;

10. Оценить переносимость сверхвысокодозного режима кондиционирования с применением расщепленного введения алкилирующих агентов у детей с солидными опухолями крайне-неблагоприятного прогноза.

Методы и методология и исследования

В анализ включено 278 детей от 0 до 18 лет с различными онкологическими заболеваниями, характеризующимися неблагоприятным прогнозом. Всем пациентам проводилась трансплантация аутологичных либо аллогенных ГСК. Алло-ТГСК от родственных доноров была проведена 79 пациентам: 64 – с гематологическими опухолями и 15 – с солидными опухолями. В большинстве случаев ($n=74$) источником трансплантата являлся аферезный продукт, полученный от гаплоидентичных родственных доноров без предшествующей лимфодеплеции. У пациентов с рефрактерными формами лейкозов применялся индивидуализированный подход к режимам кондиционирования с целью преодоления лекарственной резистентности и улучшения результатов лечения. ВДХТ консолидации в рамках программного лечения применяли у 199 пациентов с различными солидными опухолями (НБ, СЮ, МБ) и лимфомой Ходжкина. У пациентов с резистентной к лечению НБ и ЛХ применялись интенсифицированные мультимодальные режимы ВДХТ и оценивалась их переносимость и эффективность. Кроме того, в работе произведено описание и оценка переносимости сверхвысокодозного режима ВДХТ с «расщеплением» курсовой дозы алкилирующего агента. Оценка токсичности режимов ВДХТ оценивалась на основании критериев токсичности химиотерапии Национального Института рака, США (СТСАЕ 4.03). Оценка эффективности лечения оценивалась на основании анализа ОВ и БСВ пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS-21.0. Оценка параметрических данных будет проводиться посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные будут сравниваться по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков.

Научная новизна

Впервые в России будет произведена оценка эффективности терапевтических подходов, основанных на трансплантации гемопоэтических клеток крови, для повышения выживаемости детей с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний, в том числе опухолей ЦНС.

Теоретическая и практическая и значимость

На основании полученных данных планируется создание рекомендаций по проведению ВДХТ с аутологичной ТГСК и аллогенной частично совместимой родственной ТГСК у

пациентов детского возраста, страдающих онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза.

Личный вклад

Автором лично проведена значительная доля трансплантаций у пациентов, в том числе, ею проведены одна или несколько аллогенных частично совместимых ТГСК более чем 50 пациентам. Автор выполняла все этапы трансплантационного процесса: установление показаний пациенту и предтрансплантационная подготовка пациентов, поиск и обследование доноров, мобилизация и сбор ГСК у них, проведение режима кондиционирования и непосредственно трансплантации ГСК, выхаживание пациентов в раннем посттрансплантационном периоде и наблюдение за ними после выписки из стационара вплоть до полной отмены иммуносупрессии. Кроме того, автор является основным разработчиком протокола по проведению аллогенной ТГСК у детей, а также принимала активное непосредственное участие в разработках протоколов ВДХТ в рамках лечения анализируемых в работе злокачественных заболеваний у детей. Автор самостоятельно создала и проанализировала базы данных по всем рассматриваемым в работе нозологиям и видам трансплантаций.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и области исследования п.7 «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии».

Положения, выносимые на защиту

1. Аллогенная ТГСК от HLA-гаплогидентичных доноров без применения методов клеточной селекции/деплеции выполняема у детей с онкологическими заболеваниями неблагоприятного прогноза; эффективность и безопасность метода не уступает таковым при проведении HLA-совместимых ТГСК из регистров доноров;
2. Эффект «трансплантат-против-опухоли» реализуется у детей при лейкозах в большей степени, чем при солидных опухолях и в настоящее время неотделим от РТПХ;
3. В случае рефрактерных к стандартной терапии лейкозов разработка индивидуальных режимов кондиционирования оправдана и улучшает результаты алло-ТГСК;
4. Режим ВДХТ на основе тресульфана и мелфалана является наименее токсичным и наиболее эффективным у детей с нейробластомой высокого риска;
5. Интенсификация режимов консолидации путем добавления таргетной радиотерапии MIBG I131 оправдана у детей с нейробластомой ультравысокого риска и сохранением к моменту консолидации остаточной опухоли, накапливающей РФП, и улучшает результаты лечения;

6. Внедрение ВДХТ на основе тиофосамида в программное лечение детей с медуллобластомой позволяет существенно сократить длительность терапии и редуцировать дозу КСО без ухудшения результатов лечения;

7. Проведение ВДХТ консолидации детям с локализованной СЮ высокого риска, а также с изолированным метастатическим поражением легких, либо с единичными отдаленными метастазами улучшает результаты программного лечения;

8. Сочетание режимов ВДХТ на основе бусульфана с предшествующим крупнопольным облучением легочной ткани приводит к тяжелым токсическим осложнениям со стороны легких;

9. Проведение ВДХТ на этапе консолидации обеспечивает хорошую выживаемость детей и подростков с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ;

10. Проведение ЛТ непосредственно перед ВДХТ переносимо и способствует преодолению лекарственной резистентности у пациентов с локализованными стадиями ЛХ;

11. Применение режимов ВДХТ с увеличением и «расщеплением» курсовой дозы алкилирующего агента переносимо у детей с солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза.

Внедрение результатов исследования

Диссертационная работа представляет собой широкоформатное исследование, в котором автором определен спектр эффективности аллогенной трансплантации, а также показана роль высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в современном программном лечении различных опухолевых заболеваний высокого риска у детей. Разработаны и внедрены в клиническую практику индивидуализированные режимы кондиционирования. На основании полученных в работе данных, в отделении детской ТКМ проводился исследовательский протокол проведения аллогенной ТГСК детям с различными онкологическими заболеваниями. Результаты работы представлены в виде постерных и устных докладов более чем на 50 российских и международных конгрессах и съездах. Автором совместно с соавторами написана глава по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей в составе Национального руководства по детской онкологии в 2012г.

Апробация

Диссертация апробирована 14 декабря 2018 года на совместной научной конференции с участием отделения реанимации и интенсивной терапии (трансплантации костного мозга) и отделения химиотерапии гемобластозов с группой опухолей ЦНС отдела химиотерапии, отделений № 1 (опухолей головы и шеи), 2 (опухолей торако-абдоминальной локализации) и 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) отдела общей онкологии, отделения анестезиологии и реанимации, радиологического отделения, рентгенодиагностического отделения НИИ детской

онкологии и гематологии; отдела гематологии и трансплантации костного мозга, хирургического отделения №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) отдела общей онкологии, отделения нейрохирургического (онкологического), лаборатории иммунологии гемопоза централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кафедры детской онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Результаты исследования изложены в 30 печатных работах, из них 10 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста, содержит 111 рисунков, 28 таблиц, состоит из глав: «Введение», «Обзор литературы», «Характеристика пациентов и методов исследования», двух глав, посвященных Результатам исследования, главы «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Список литературы включает 182 источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Высокодозная химиотерапия консолидации с трансплантацией аутологичных ГСК у детей с солидными опухолями высокого риска, рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина

Саркома Юинга

Характеристика группы

В исследование включено 73 пациента с неблагоприятными формами саркомы Юинга: 63 (86%) – с впервые выявленным заболеванием и 10 (14%) – с рецидивом. Медиана возраста пациентов составила 11,5 (3-16) лет. Из 63 пациентов с первичной саркомой Юинга у 36 (57%) опухоль была локализованной и у 27 (43%) пациентов заболевание было диссеминированным. У всех пациентов с первично-локализованной стадией саркомы выполнить радикальное оперативное вмешательство не представлялось возможным. Из 36 пациентов с локализованной саркомой Юинга поражение костей осевого скелета регистрировалось у 32, поражение трубчатых костей конечностей – у 2, поражение ребер – у 2. Наиболее часто опухоль поражала тазовое кольцо – 19 из 36 (53%). Помимо поражения таза, у 6 (17%) пациентов саркома поражала кости черепа, у 5 (14%) – позвоночный столб, у 3 (8%) была выявлена неоперабельная опухоль плечевой области, у 1 (3%) – неоперабельная опухоль бедра и еще у 2 (5%) –

поражение ребер. Среди 27 пациентов с первично диссеминированными стадиями заболевания у 11 (41%) метастазы поражали только ткань легких, у остальных 16 (59%) пациентов регистрировалась диссеминация опухолевого процесса по костному мозгу и костям. Среди 10 пациентов с рецидивом саркомы у 5 опухоль носила локализованный характер и также у 5 – диссеминированный. У всех пациентов с локализованными формами саркомы Юинга в рецидиве радикальное хирургическое лечение провести было невозможно из-за локализации опухоли. В случаях диссеминированного рецидива в 3 из 4 случаев отмечалось поражение костного мозга и костей и лишь в одном случае было обнаружено поражение только легких.

Диагностика

Всем пациентам диагноз опухоли семейства саркомы Юинга устанавливался на основании гистологического исследования образца опухолевой ткани, иммуногистохимического исследования тканевых срезов, цитогенетического исследования, а при его неинформативности, FISH для выявления транслокации $t(11;22)(q24;q12)/EWSR1-FLI1$ и $t(21;22)(q22;q12)/EWSR1-ERG$. Местная распространенность опухоли и отдаленное метастазирование оценивалось с помощью визуализирующих исследований: УЗИ, рентгенография и КТ, радиосцинтиграфия костной системы с ^{99}Tc , МРТ. Обязательным было цитологическое исследование костного мозга из нескольких точек.

Схема лечения

Дизайн протокола, по которому получали лечение пациенты с саркомой Юинга, представлен на Рисунке 1

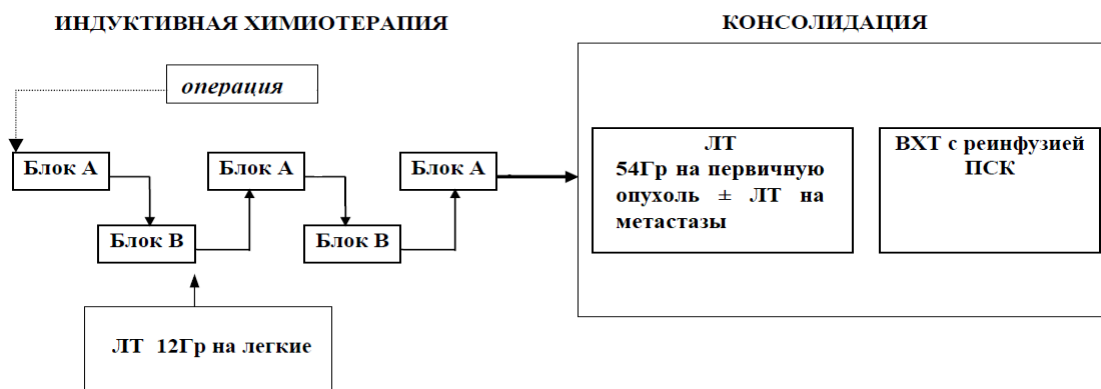


Рисунок 1 - Дизайн протокола лечения пациентов с неоперабельной формой саркомы Юинга.

Пациенты, включенные в исследование, получали один из трех режимов кондиционирования:

1 – Vn/Mel : бусульфан 4 мг/кг/сут в дни -7, -6, -5, -4, курсовая доза 16 мг/кг + мелфалан 70 мг/м²/сут в дни -3, -2, курсовая доза 140 мг/м²; n = 28

2 – Вu/Mel/ТТ: бусульфан 4 мг/кг/сут в дни -7, -6, -5, -4, курсовая доза 16 мг/кг + мелфалан 70 мг/м²/сут в дни -3, -2, курсовая доза 140 мг/м² + тиофосфамид 300 мг/м²/сут в дни -3, -2, курсовая доза 600 мг/м²; n = 20

3 – Вu/Mel/VP: бусульфан 4 мг/кг/сут в дни -7, -6, -5, -4, курсовая доза 16 мг/кг + мелфалан 70 мг/м²/сут в дни -3, -2, курсовая доза 140 мг/м² + этопозид 1000 мг/м²/сут в дни -3, -2, курсовая доза 2000 мг/м²; n = 24.

Дополнительно у 1 пациента бусульфан был заменен на треосульфан в курсовой дозе 40000 мг/м² и применялся в сочетании с мелфаланом в курсовой дозе 140 мг/м².

Оценка терапевтического эффекта

Оценка эффекта на лечение производилась после каждых 2-х курсов ПХТ: фиксировались динамические изменения размеров основного опухолевого очага, количества и размеров метастазов. Для оценки эффекта на лечение применялись те же методы диагностики, что и при первичном обследовании. Исследование костного мозга, в случае его поражения, проводилось после каждого курса ПХТ, фиксировалась дата санации костного мозга от опухолевых клеток. При отсутствии инициального поражения костного мозга его цитологическое исследование производилось после каждого второго курса ПХТ. После окончания специального лечения проводилось УЗИ, рентгенологический или МРТ контроль первичного опухолевого очага и метастазов, рентгенография органов грудной клетки каждые 2 мес. на 1 году наблюдения, каждые 3 мес. на 2 году наблюдения, 1 раз в 6 мес. на 3 году наблюдения и 1 раз в год в последующие годы. При подозрении на рецидив заболевания – КТ или МРТ первичного опухолевого очага, органов грудной клетки, метастатических очагов и другие необходимые исследования.

Критерии ответа на лечение:

- Выраженный клинический эффект: регрессия опухоли более 80%, исчезновение всех внекостных опухолевых очагов; по данным методов визуализации, положительная динамика в виде исчезновения мягкотканного компонента опухоли, уменьшение очагов деструкции в кости.
- Частичный клинический эффект: редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом продолжительностью не менее 2 недель. Отсутствуют новые опухолевые очаги.
- Стабилизация заболевания: редукция < 50% или увеличение < 25% от первоначального объема опухоли для всех известных очагов.
- Прогрессия заболевания: увеличение > 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

Нейробластома

Характеристика группы

В исследование включено 66 пациентов с неблагоприятными формами нейробластомы: 62 (94%) – с впервые выявленным заболеванием и 4 (6%) – с рецидивом. Группа пациентов состояла из 31 девочки и 35 мальчиков. Медиана возраста пациентов составила 4 (1-15) лет. Из 62 пациентов с первичной нейробластомой у 7 (11%) опухоль была локализованной, однако, отмечалась амплификация гена *N-MYC*, и у 55 (89%) пациентов заболевание было диссеминированным. Среди 4 пациентов с рецидивом нейробластомы у 1 отмечался второй локальный рецидив в области таза, у 3 – опухоль была диссеминированной. Никто из пациентов с рецидивом нейробластомы, включенных в настоящее исследование, при первичном лечении не получал ВДХТ. Группу ультравысокого риска составили 58 (88%) пациентов с диссеминацией первичной опухоли по костям скелета, либо с рецидивом заболевания.

Диагностика

Диагноз ставился на основании микроскопического исследования биоптата опухоли, в ходе которого производилась оценка степени дифференцировки опухолевых клеток, определение количества стромы, индекса МКІ (митозы/кариорексис), а также проводилась ИГХ с определением маркеров нейрональной дифференцировки. Амплификация в опухолевых клетках гена *N-MYC* определялась с помощью FISH или ПЦР. В более поздних группах пациентов (после 2012 г) производилось также исследование клеток опухоли на наличие делеций 1р36 и 11q23. Местная распространенность опухоли и отдаленное метастазирование оценивалось с помощью визуализирующих исследований: УЗИ, рентгенография или КТ, сцинтиграфии с MIBG I¹²³ (у 10-15% пациентов диагноз устанавливался на основе клинической картины и накопления опухолевой тканью специфического РФП, однако после удаления опухоли производились исследования ткани в вышеуказанном объеме). Обязательным было цитологическое исследование костного мозга из нескольких (минимум, из 4-х) точек. Помимо стандартных лабораторных анализов, при включении в исследование у всех пациентов определялись катехоламины в моче и уровень нейронспецифической энлазы в крови.

Схема лечения

Схема программного лечения пациентов с нейробластомой высокого риска изображена на Рисунке 2.

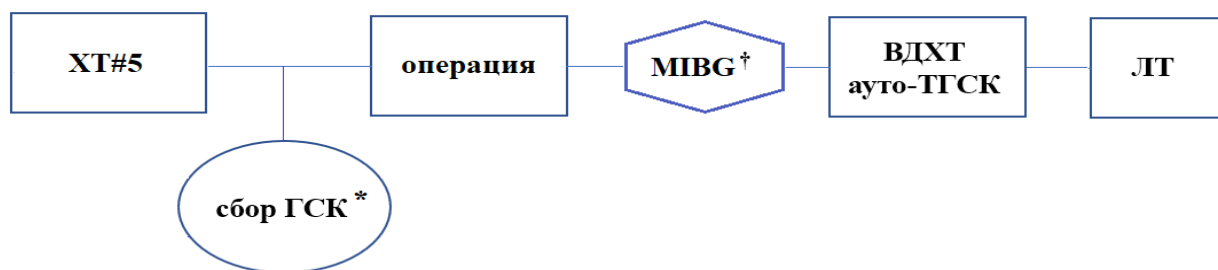


Рисунок 2 - Схема программного лечения пациентов с нейробластомой высокого риска

Примечания: * - сбор ГСК осуществлялся после 2-го курса ХТ индукции, либо не ранее чем через курс после санации КМ; † - МИБГ-терапия проводилась лишь пациентам с 4 стадией и наличием перед ВДХТ остаточной опухоли, накапливающей РФП.

Режимы кондиционирования, применяемые в программном лечении пациентов с нейробластомой, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Режимы ВДХТ, применяемые у пациентов с нейробластомой

Сокращенное название	Схема	№ пациентов
Bu-Mel	бусульфан 4 мг/кг/сут дни с -7 по -4, курсовая доза 16 мг/кг + мелфалан 70 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 140 мг/м ²	11
MEC	этопозид 700 мг/м ² /сут в дни -5,-4, курсовая доза 1400 мг/м ² + мелфалан 70 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 140 мг/м ² + карбоплатин 1000 мг/м ² /сут в дни -3, -2, курсовая доза 2000 мг/м ²	7
MET	этопозид 700 мг/м ² /сут в дни -5,-4, курсовая доза 1400 мг/м ² + мелфалан 70 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 140 мг/м ² + тиофосфамид 300 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 600 мг/м ²	7
Su-TT	циклофосфамид 3000 мг/м ² /сут в дни -6,-5, курсовая доза 6000 мг/м ² + тиофосфамид 300 мг/м ² /сут в дни -4,-3,-2, курсовая доза 900 мг/м ² +	2
Treo-Mel	треосульфан 10000 мг/м ² /сут в дни -6, -5,-4, курсовая доза 30000 мг/м ² + мелфалан 70 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 140 мг/м ²	36
TT-TT-Carbo	тиофосфамид 300 мг/м ² /сут в дни -10,-9,-3,-2, курсовая доза 1200 мг/м ² + карбоплатин 510 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 1020 мг/м ²	1
Treo-Treo-Mel	треосульфан 10000 мг/м ² /сут в дни -10,-9,-3, -2, курсовая доза 40000 мг/м ² + мелфалан 70 мг/м ² /сут в дни -3,-2, курсовая доза 140 мг/м ²	2

Оценка терапевтического эффекта

Оценка эффекта на лечение производилась после каждых 2-х курсов ПХТ, перед и после ВДХТ консолидации, а также по завершении лечения: фиксировались динамические изменения размеров основного опухолевого очага, количества и размеров метастазов. Для оценки эффекта на лечение применялись те же методы диагностики, что и при первичном обследовании: УЗИ, рентгенография или КТ, МРТ, сканирование с МИБГ I¹²³, определение уровня катехоламинов в моче. Исследование КМ проводилось после каждого курса ПХТ, в случае его поражения, фиксировалась дата санации КМ от опухолевых клеток. После окончания специального лечения проводилось УЗИ, рентгенологический или МРТ, а также МИБГ I¹²³ контроль первичного опухолевого очага и метастазов, а также определение катехоламинов в моче каждые 3 мес на 1

году наблюдения, каждые 6 мес на 2 и 3 годах наблюдения, 1 раз в 6 мес на 3 году наблюдения и 1 раз в год на 4 и 5 годах наблюдения. При подозрении на рецидив заболевания производилось обследование по стандартному алгоритму диагностики нейробластомы, описанному выше.

Критерии ответа на лечение

Полный ответ – полная регрессия и метастазов, катехоламины в моче в норме;

- Выраженный эффект - основная опухоль уменьшилась на 90-99%; нет метастазов; катехоламины в моче в норме, отсутствует поражение КМ;
- Частичный эффект - уменьшение размеров основной опухоли на 50-90%, количество метастазов уменьшилось > 50%, признаки поражения КМ не более чем в одной из исследуемых точек;
- Смешанный эффект - нет новых очагов поражения; уменьшение размеров основной опухоли на 50-90%; уменьшение количества метастатических очагов менее чем на 50%, увеличение количества метастатических очагов менее чем на 25%;
- Отсутствие эффекта - нет новых очагов поражения. Отсутствие изменений или сокращение размеров первичной опухоли менее 50%; увеличение количества метастатических очагов менее 25%;
- Прогрессирование болезни - появление новых очагов поражения; увеличение количества метастатических очагов более чем на 25%, появление поражения КМ.

Лимфома Ходжкина

Характеристика группы

В исследование включено 30 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, 18 мальчиков и 12 девочек. Медиана возраста составила 16 (4-20) лет. Рецидив считался ранним, если он диагностировался в период от 3 до 12 мес. после завершения первичного лечения и поздним, если возникал позднее. Группу больных с первично-рефрактерным течением заболевания составили пациенты, не достигшие ремиссии после проведения инициальной терапии или те, у кого прогрессирование заболевания было зарегистрировано не позднее 3 мес. от окончания первичного лечения.

Среди 30 пациентов у 11 (37%) была зарегистрирована первично-рефрактерная форма заболевания и у 19 (63%) – рецидив заболевания. Из 19 пациентов с рецидивом ЛХ у 4 был зарегистрирован ранний рецидив и у 15 – поздний. Признаки рефрактерности опухоли к химиотерапии при рецидиве заболевания отмечены у 12 из 19 (63%) пациентов. У всех этих пациентов после терапии индукции полного эффекта достигнуто не было. У 7 остальных пациентов с рецидивами ЛХ на момент начала ВДХТ признаков опухоли не было. Таким

образом, признаки рефрактерности опухоли к терапии отмечались у 23 из 30 (77%) пациентов. Из 11 пациентов с первично рефрактерными формами ЛХ у 5 удалось достичь полного ответа перед началом ВДХТ. Таким образом, из 30 пациентов у 18 (60%) пациентов к началу ВДХТ имелись признаки остаточной опухоли.

Диагностика

Диагностика первичной опухоли и рецидива производилась при гистологическом исследовании биопсийного материала с обязательным ИГХ исследованием ткани опухоли. Для оценки степени распространенности заболевания на момент начала химиотерапии использовались следующие методы исследования: УЗИ зон поражения, КТ органов грудной клетки и/или брюшной полости с внутривенным контрастированием, радиоизотопное исследование костной системы с ^{99}Tc , радиоизотопное исследование всего тела с ^{67}Ga , МРТ с внутривенным контрастированием. У части пациентов применялся метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ-исследованием (ПЭТ-КТ) с радиоактивным изотопом 2-дезоксидезокси-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкозой (18-ФДГ). Указанные методы исследования применялись как для первичной диагностики распространенности опухоли, так и для оценки ответа на лечение и диагностики рецидивов.

Схема лечения

Схема протокола лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ представлена на Рисунке 3.

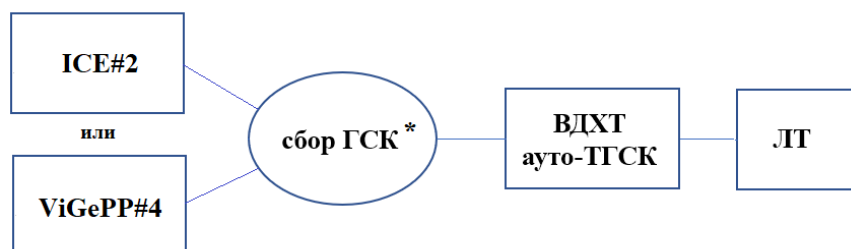


Рисунок 3 - Схема протокола лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина

*Примечания: * - сбор ГСК осуществлялся после первого курса ХТ индукции.*

Режимы ВДХТ, проводимые пациентам:

- Режим ARA-C-MeI включал: цитозар $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ каждые 12 часов в дни -5,-4,-3,-2 (курсовая доза 8000 мг/ м^2) + мелфалан $70 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -3,-2 (курсовая доза 140 мг/ м^2); n=20
- Режим VP-MeI включал: вепезид $700 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -5,-4 (курсовая доза 1400 мг/ м^2) + мелфалан $70 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -3,-2 (курсовая доза 140 мг/ м^2); n=7

- Рибомустин-содержащие режимы: бендамустин 160 мг/м²/сут в дни -5,-4 (курсовая доза 320 мг/ м²) + мелфалан 80 мг/м²/сут в дни -3,-2 (курсовая доза 160 мг/ м²) или циклофосфан 2000 мг/м²/сут в дни -4, -3,-2 (курсовая доза 6000 мг/ м²), n=3.

Оценка терапевтического эффекта

Оценка сокращения размеров опухоли проводилась после 2 курсов индуктивной ХТ, после ее окончания, после завершения всей программы лечения, далее каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, затем раз в 6 месяцев в течение второго года и далее 1 раз в год до завершения пятилетнего периода наблюдения. С этой целью проводились исследования, аналогичные применяемым при первичной диагностике: УЗИ, КТ с внутривенным (в\в) контрастированием, МРТ с в\в контрастированием, сканирование с ⁶⁷Ga, ⁹⁹Tc, ПЭТ-КТ.

Критерии ответа на лечение

- полный ответ (ПО) - сокращение опухолевых узлов до размера максимального узла менее 2 см;
- частичный ответ (ЧО) – сокращение объема опухолевых узлов не менее чем на 50% от первоначального объема;
- стабилизация – сокращение размеров опухоли более чем на 50%, по сравнению с первоначальным размером, но менее чем согласно критериям ПО; увеличение размеров опухоли менее чем на 25%, по сравнению с первоначальным размером;
- прогрессирование – увеличение объема опухоли более чем на 25% от первоначального объема. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Результаты исследований, полученных при ПЭТ, оценивались полуколичественным методом с помощью расчета стандартизованного показателя накопления SUV (standard uptake value) и визуальным методом по 5-балльной шкале Deauville.

Медуллобластома

Характеристика группы

В настоящее исследование включено 30 пациентов с медуллобластомой высокой группы риска: 19 мальчиков и 11 девочек. Медиана возраста составила 6 (1-16) лет. Группу младшего возраста (< 4 лет) составляли 5 (17%) пациентов.

Все пациенты на первом этапе были прооперированы, большинство получили оперативное лечение в ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. На первом этапе производилось удаление опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ), вторым этапом удалялись резектабельные метастазы в головном мозге. Диагноз ставился на основании

гистологического заключения опухолевой ткани, ИГХ и молекулярного исследования с определением амплификации *N-MYC*, *C-MYC*, а также наличия iso17.

Стадирование опухоли осуществлялось по параметрам R (степень резекции) и M (метастатический процесс), на основании МРТ, с внутривенным контрастированием, проводимой до и через 24-72 ч после операции, а также на основании исследования ликвора не ранее, чем через 14 дней после операции.

Группа высокого риска определялась одним из следующих показателей:

- метастатическая опухоль (M+);
- остаточная опухоль после операции (R₁);
- неблагоприятная гистология (анапластическая крупноклеточная, медулломиобластома);
- генетические факторы (амплификация *N-MYC*, *C-MYC*, а также наличие iso17).

Варианты M статуса: M₀ – данных за метастатический процесс нет; M₁ – наличие опухолевых клеток в ликворе; M₂ – наличие интракраниальных метастазов опухоли; M₃ – наличие метастазов опухоли в веществе спинного мозга. За остаточную опухоль (R₁) традиционно принималась опухоль, сохраняющаяся после хирургического удаления, максимальным размером 1,5 см и более; R₀ – признаков остаточной опухоли нет. На основании указанных показателей, исследуемая группа разделилась следующим образом: R₁M+ – 9 (30%); R₀M+ – 14 (47%); R₁M₀ – 6 (20%); R₀M₀ – 1 (3%). Среди 24 пациентов с M+ статусом у 3 (12,5%) отмечен M₁, у 3 (12,5%) - M₂ и у 18 (75%) - M₃.

Пациенты младшего возраста (n=5) распределились следующим образом: R₁M₀, R₁M₂, R₀M₁, R₀M₂ и R₀M₃ по 1 пациенту.

По гистологическому строению опухоли распределение оказалось следующим: классическая медуллобластома с участками крупноклеточного строения была зарегистрирована у 23 (77%) пациентов, анапластическая/крупноклеточная – у 1 (3%), десмопластическая/с повышенной нодулярностью – у 5 (17%), медулломиобластома - у 1 (3%) пациента. Группу детей младше 4 лет с десмопластической медуллобластомой составили 4 человека.

Схема лечения

Схема протокола лечения детей старшего возраста с медуллобластомой представлена на Рисунке 4.

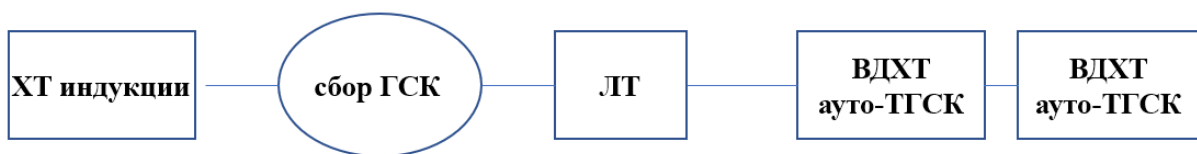


Рисунок 4 - Схема протокола лечения детей старше 4-х лет с медуллобластомой

Лучевая терапия (ЛТ) проводилась в режиме КСО + локальное дооблучение. РОД КСО составила 1,8 Гр, СОД КСО составила 23,4-36 Гр. Максимальная доза КСО (36 Гр) подводилась пациентам старшего возраста в случае массивного метастатического процесса по головному и спинному мозгу, остальным пациентам производилась редукция дозы КСО до 23,4 Гр. Локальная ЛТ на ложе удаленной опухоли/крупных метастазов головного мозга подводилась в РОД 1,8 Гр до СОД 54 Гр. ВДХТ проводилась в режиме тандема с интервалом в 28 дней между курсами. Каждый курс ВДХТ состоял из тиофосфамида 300 мг/м²/сут дни -4, -3 и карбоплатина 510 мг/м²/сут дни -4, -3. Из 25 пациентов старшей возрастной группы (4 года и старше) 3 (12%) пациентам удалось провести лишь один курс ВДХТ консолидации по следующим причинам: недостаточность сбора ГСК – 1, выход из исследования ввиду травмы головы с развитием внутримозговой гематомы – 1, выраженная токсичность первого курса – 1 (пациентка с массивной первичной опухолью и метастатическим процессом, получившая 36 Гр КСО). У 10 из 25 пациентов старшей возрастной группы с метастатической медуллобластомой режим ВДХТ был модифицирован. Все пациенты данной подгруппы получили пятидневный курс 5-азациитидина в дозе 75 мг/м²/сут со дня -9 по день -5. У двоих из этих пациентов курсовая доза тиофосфамида была увеличена до 1200 мг/м² и расщеплена на 2 подкурса по 2 дня: тиофосфамид 300 мг/м²/сут дни -11, -10, -4, -3, доза карбоплатина оставалась стандартной.

У пациентов младше 4 лет с медуллобластомой высокого риска протокол лечения отличался, главным образом, отсутствием программного КСО. Схема протокола лечения детей младшего возраста с медуллобластомой представлена на Рисунке 5. Блок ВДХТ был аналогичен таковому для пациентов старшей возрастной группы.

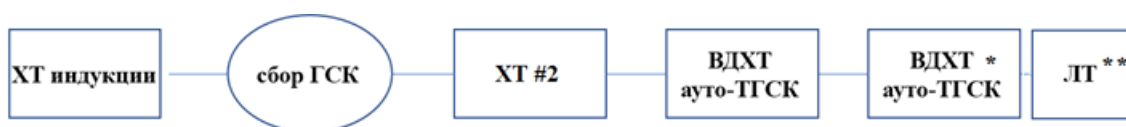


Рисунок 5 - Схема протокола лечения детей младше 4-х лет с медуллобластомой

*Примечания: * детям с десмопластической/повышенной нодулярности медуллобластомой второй курс ВДХТ не проводился; ** - ЛТ без КСО (не проводилась детям с десмопластической/повышенной нодулярности медуллобластомой и полным ответом на ХТ индукции).*

Оценка терапевтического эффекта

Оценка эффекта на лечение производилась по МРТ головного и спинного мозга с в/в контрастированием. Перед началом специфического лечения в послеоперационном периоде обязательно оценивалась степень распространения опухоли в центральной нервной системе. Далее производилась оценка после индуктивной ХТ, после ЛТ перед ВДХТ консолидации. В эти же контрольные точки у пациентов исследовали ликвор на предмет наличия опухолевых клеток. По завершении специального лечения пациенты также проходили МРТ ЦНС с в/в контрастированием и в течение первого года проходили обследование 1 р в 3 мес., в течение последующих 4 лет – раз в полгода.

Трансфузия ауто-ГСК и режим наблюдения за пациентом

Через сутки (или двое суток - после введения тиофосамида) после последнего дня ВДХТ ауто-ГСК размораживались на водяной бане при температуре 38-39°C и переливались пациенту в центральную вену в течение часа после разморозки.

На время лейкопении пациент помещался в стерильную боксированную палату с ламинарным потоком воздуха. Стандартная сопроводительная терапия включала профилактику тошноты и рвоты во время ВДХТ, профилактику ВОБ, инфузию коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузии препаратов крови, антимикробную профилактику и терапию по показаниям, частичное или полное парентеральное питания. Помимо стандартных мероприятий, производилась посиндромная терапия осложнений. Датой восстановления лейкоцитов считался день устойчивого их подъема $WBC \geq 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – день устойчивого их подъема $PLT \geq 20 \times 10^9/\text{л}$, по данным ОАК. Органная токсичность оценивалась согласно критериям токсичности Национального института Рака STCAE версии 4.03.

Мобилизация и сбор аутологичных ГСК

Мобилизация и сбор ГСК производили после 2-го курса ПХТ. В случае изначального поражения костного мозга опухолью мобилизацию начинали не ранее чем через курс ПХТ, проведенный после фиксации санации костного мозга. Мобилизация производилась Г-КСФ в течение 3-4 дней, на 4 или 5 день, соответственно, проводился первый забор ГСК с помощью аппаратного цитафереза. Целью было собрать, как минимум, 2×10^6 CD34+ на кг массы пациента. В случае, когда в результате первого сбора, было собрано не менее половины от целевого количества CD34+ клеток, стимуляция продолжалась и сбор повторялся на следующий день. При неэффективной мобилизации производилась эксфузия костного мозга. В случае массивного первичного опухолевого поражения таза эксфузия костного мозга не проводилась ввиду высокого риска контаминации трансплантата опухолевыми клетками, мобилизация и сбор повторялись после очередного курса ПХТ.

«Расщепленные» режимы кондиционирования

Режимы ВДХТ с расщеплением увеличенной курсовой дозы алкилирующего агента мы применяли в общей сложности у 6 пациентов с солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза: 3 – с нейробластомой (1 – первично-диссеминированная форма, 2 – рецидивы), 1 – с диссеминированной саркомой Юинга, 2 – с диссеминированной медуллобластомой. В режимах ВДХТ у данных пациентов мы увеличивали курсовую дозу тиофосамида до 1200 мг/м^2 , либо треосульфана до 40000 мг/м^2 . В качестве второго алкилирующего агента в составе режима выступал, соответственно, карбоплатин в курсовой дозе 1020 мг/м^2 , либо мелфалан в курсовой дозе 140 мг/м^2 . С целью потенцирования противоопухолевого действия алкилирующих агентов в режим кондиционирования включался препарат эпигенетического воздействия (5-азацитидин, Вайдаза®). Подробная схема «расщепленных» режимов ВДХТ представлена на Рисунке 6.

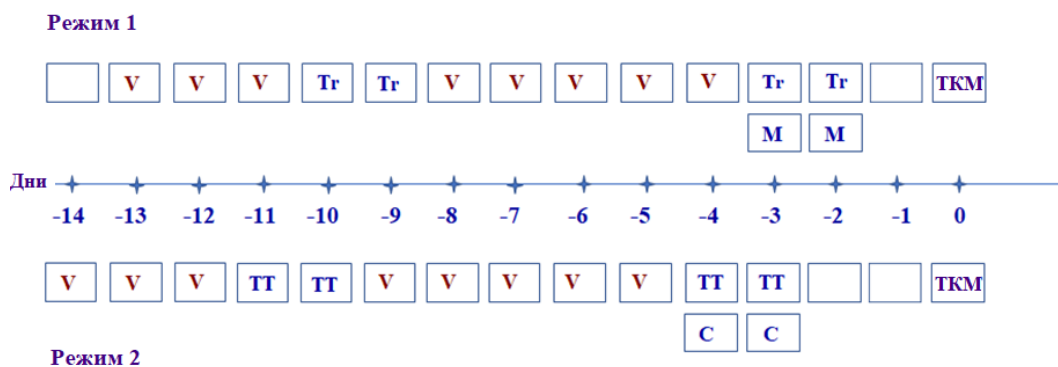


Рисунок 6 - Схема «расщепленного» режима кондиционирования

Примечания: Tr – треосульфан 10000 мг/м^2 ; TT – 300 мг/м^2 ; M – мелфалан 70 мг/м^2 ; C – карбоплатин 510 мг/м^2 , ТКМ – трансплантация костного мозга.

Аллогенная ТГСК

Характеристика пациентов и доноров

В отделении детской ТКМ НИИ ДОГ аллогенная родственная ТГСК была проведена 79 пациентам с различными онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза: 64 (81%) пациентам со злокачественными заболеваниями крови и 15 (19%) пациентам с солидными опухолями. Распределение пациентов по полу было следующим: 36 (46%) девочек и 43 (54%) мальчика. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 8 (1-19) лет. Распределение по диагнозам всей группы пациентов, получавших аллогенную ТГСК, представлено в Таблице 2.

Из 29 пациентов с ОМЛ 4 (14%) были трансплантированы в первой ремиссии, в связи с медленным ответом на индукцию, 12 (41%) – во второй и более ремиссии, 6 (21%) – не в ремиссии, еще у 7 (24%) показанием к ТГСК в первой ремиссии явился вторичный ОМЛ.

Вторичный ОМЛ развился после саркомы Юинга у 2 (29%) пациентов, после остеогенной саркомы – у 1 (14%), после герминогенной опухоли яичника – у 1 (14%), после лимфомы Беркитта – у 1 (14%), после ОЛЛ – у 2 (29%). Из 15 пациентов с ОЛЛ 6 (40%) находились во 2 и более ремиссии и 9 (60%) – не в ремиссии, либо с нарастающим уровнем МОБ.

Таблица 2 - Распределение пациентов, получивших ТГСК, по диагнозам

Диагноз		Количество (% доля) пациентов
гемобластозы	ОМЛ	29 (36%)
	ОЛЛ	15 (19%)
	ХМЛ	5 (6%)
	ЮММЛ	8 (11%)
	МДС	2 (3%)
	НХЛ	4 (5%)
	ЛХ	1 (1%)
Всего:		64 (81%)
сOLIDные опухоли	Нейробластома	8 (11%)
	Саркома Юинга	5 (6%)
	Гепатобластома	1 (1%)
	Меланома	1 (1%)
Всего:		15 (19%)
Итого:		79 (100%)

Поиск доноров осуществлялся в близкородственном окружении больных (родители и сиблинги). Оценка совместимости родственных доноров производилась по антигенам А, В, Сw и DRB1 в низком разрешении. Выбор производился в пользу наиболее совместимого по системе HLA родственника с учетом совместимости крови по АВО, возрастных и весовых показателей донора и реципиента. В семьях пациентов нам удалось найти полностью совместимого сиблинга в 5 (6%) случаях. Для остальных 74 (94%) пациентов донорами стали гаплоидентичные родственники.

Режимы кондиционирования

У пациентов более ранней группы (до 2012 г) стандартно применялись РСИ. Независимо от диагноза, использовались режимы на основе бусульфана/треосульфана, флюдарабина/циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина (при гаплоидентичных трансплантациях). В последние годы подход к режимам кондиционирования стал более дифференцированным и зависел от диагноза, распространенности заболевания и статуса заболевания на момент трансплантации. Мы стали применять более интенсивные режимы кондиционирования для пациентов с ОЛЛ и ЮММЛ. В случае рефрактерности заболевания и отсутствия желаемого противоопухолевого эффекта к моменту ТГСК включались препараты – модификаторы чувствительности опухоли к терапии, либо ЛТ для потенцирования эффекта ХТ. Схема стандартного режима кондиционирования со сниженной интенсивностью: флюдарабин 180 мг/м² (по 30 мг/м² в дни с -6 по -1) или циклофосфамид 60 мг/кг (д -3, -2 для пациентов с

ОЛЛ), антититимоцитарный глобулин (Атгам®) 40 мг/кг (по 10 мг/кг в дни -5, -3, -1, +1) и бусульфан 8 мг/кг (по 4 мг/кг в дни -3, -2) или тресульфан 30000-36000 мг/м² (по 10000-12000 мг/м² в дни -4, -3, -2) ± этопозид 30 мг/кг в день -4 (для пациентов с ОЛЛ). В нашей работе мы индивидуализировали режимы кондиционирования следующим образом:

- увеличение дозы алкилирующего агента или добавление второго алкилирующего агента (ЮММЛ – 3, ОЛЛ – 1);
- введение комбинации Flu-ARA-C с дополнительной антилейкемической активностью (ОМЛ – 1, ОЛЛ – 1);
- применение в качестве алкилирующего агента тиофосфамида, проникающего через ГЭБ (ОЛЛ – 1, ОМЛ – 1);
- введение эпигенетических агентов (5-азациитидин) с целью повышения чувствительности к ХТ (ОМЛ – 3, ОЛЛ – 2);
- введение бортезомиба в качестве модификатора чувствительности к ХТ (ОМЛ – 1, ОЛЛ – 4);
- применение Г-КСФ перед миелоаблацией (ЮММЛ – 1);
- применение облучения ЦНС в небольших дозах с целью улучшения контроля за ЦНС-лейкемией (ОЛЛ – 2).

Указанные методики применялись как в отдельности, так и в сочетаниях друг с другом. Сопроводительная терапия во время проведения режима кондиционирования и в раннем посттрансплантационном периоде принципиально не отличалась от таковой при ВДХТ.

Подготовка трансплантата

На день трансплантации (день 0) производился сбор ГСК у донора на непрерывнопоточном сепараторе клеток крови после предварительной стимуляции донора Г-КСФ. Сепарация начиналась на день 5 от начала стимуляции и продолжалась до получения необходимого количества CD34+ клеток. Подсчет количества CD34+ и других клеток в лейкоферезном продукте производился методом проточной цитометрии в расчете на вес реципиента. Медиана клеточности переливаемого материала в ходе нашей работы составила $6,7 \pm 0,9 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг (1,3 – 35,0), $2,4 \pm 0,3 \times 10^8$ CD3+ клеток/кг (0,7 – 5,1). После завершения процесса сепарации ГСК, в Банке криоконсервирования биоматериалов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина производилась обработка материала, заключающаяся в максимально возможном удалении эритроцитов при несовместимых по АВО трансплантациях, а также в максимально возможном сокращении объема переливаемого реципиенту материала за счет удаления плазмы.

Мы проводили химическую функциональную деплецию CD3, которая представляла собой введение в коллекционный мешок с сепаратом стволовых клеток винкристина из расчета 0,0065 мг/мл трансплантата или 0,0025 мг/10⁸ ядерных клеток в лейкоферезном продукте и

метилпреднизолона из расчета 0,35 мг/мл трансплантата или 0,15 мг/10⁸ ядерных клеток в сепарате (выбирался способ, при котором рассчитанная доза препарата, вводимого в мешок с сепаратом, в пересчете на 1 м² поверхности тела больного, была меньше) при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании инкубации трансплантат переливался внутривенно через центральный венозный катетер. У группы из 13 пациентов мы попробовали отказаться от проведения химической деплеции. В этой группе у 10 (77%) пациентов мы регистрировали раннее развитие «синдрома приживления» трансплантата, выражающегося в появлении лихорадки, кожной сыпи, одышки, подъеме трансаминаз. Развитие симптомов отмечалось в среднем на 6 (3-10) день и у всех пациентов быстро купировалось назначением метилпреднизолона.

Профилактика и лечения РТПХ

Профилактика РТПХ осуществлялась ингибиторами кальциневрина (ИКН: циклоспорин А до 2010 г, такролимус – после 2010 г), коротким курсом метотрексата в низкой дозе и введением АТГ в посттрансплантационном периоде (при гаплоидентичных трансплантациях). После дебюта РТПХ в посттрансплантационном периоде пациентам назначались глюкокортикостероиды (ГКС) в средней дозе 2 мг/кг/сут с постепенной отменой их после купирования симптоматики. Одновременно с назначением ГКС к плановой иммуносупрессивной терапии добавлялся микофенолат мофетил (ММФ) в средней дозе 30 мг/кг/сут. В случае недостаточного контроля за РТПХ применялись альтернативные методики лечения: экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), курсовые дозы ГКС, введение АТГ, циклофосфида, анти-CD20, анти-TNF α и т.д.

Отмена иммуносупрессии производилась с помощью постепенного снижения дозы иммуносупрессантов. В случае HLA-совместимых трансплантаций отмена иммуносупрессии начиналась приблизительно со дня +100 при условии отсутствия РТПХ. В случае гаплоидентичных трансплантаций плановое снижение иммуносупрессии при отсутствии признаков РТПХ начиналось не ранее 6 мес. после ТГСК. При реактивации РТПХ на фоне снижения дозы/отмены иммуносупрессии пациенту назначался короткий курс ГКС и возвращалась схема иммуносупрессии с использованием минимальных эффективных доз препаратов. Оценка острой РТПХ производилась согласно принятым международным модифицированным критериям Keystone. Частота развития острой РТПХ исследовалась среди всех пациентов, которые восстановили лейкоциты после ТГСК. Хроническая РТПХ оценивалась у больных, переживших день +100 после ТГСК и имевших частичный или полный донорский химеризм. При оценке хронической РТПХ мы использовали клинко-патологическую классификацию, используемую группой исследователей в Сиэтле, США, при ретроспективном анализе собственных больных в позднем посттрансплантационном периоде.

Одновременно с этим мы стадировали хроническую РТПХ по классификации, предложенной Рабочей группой по РТПХ Международного регистрационного комитета по трансплантации костного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Саркома Юинга

В исследование включено 73 пациента с неблагоприятными формами саркомы Юинга: 63 (86%) – с впервые выявленным заболеванием и 10 (14%) – с рецидивом. Из 63 пациентов с первичной саркомой Юинга у 37 (59%) опухоль была локализованной и у 26 (41%) пациентов заболевание было диссеминированным. Среди 26 пациентов с первично диссеминированными стадиями заболевания у 10 (38%) метастазы поражали только ткань легких, у остальных 16 (62%) пациентов регистрировалась диссеминация опухолевого процесса по костному мозгу и костям. Среди 10 пациентов с рецидивом саркомы у 5 опухоль носила локализованный характер и также у 5 – диссеминированный.

В качестве консолидации режим ВДХТ Вu/Mel получили 28 (38%) пациентов, режим Вu/Mel/VP – 24 (33%), режим Вu/Mel/ТТ – 20 (27%), режим Treo-Mel – 1 (2%).

Источником ГСК для трансплантации у большинства пациентов (n=67, 92%) являлся продукт афереза периферической крови, праймированных Г-КСФ, в 4 (5%) случаях - ГСК периферической крови и КМ, в 2 (3%) – КМ. Клеточность трансплантата составила в среднем $6,4 (1,9-25,3) \times 10^6$ CD 34+ на кг веса пациента. Восстановление WBC $> 1 \times 10^9/l$ было зарегистрировано у всех пациентов, медиана восстановления WBC составила 10 (8-26) дней.

У всех пациентов после проведения ВДХТ регистрировалась гематологическая токсичность 4 степени. Максимальная токсичность 1-2 степени со стороны органов и систем отмечалась у 45 (62%) пациентов. Токсические проявления, требующие интенсивных терапевтических мероприятий, вплоть до угрожающих жизни состояний, - у 28 (38%) пациентов, в том числе у 1 (3%) пациента отмечалась тонико-клонические судороги. Вено-окклюзионная болезнь средней тяжести или тяжелого течения регистрировалась у 6 (8%) пациентов. Всего в ранние сроки после ВДХТ от остро развившихся токсических и инфекционных осложнений погибло 10 (13,5%) пациентов. Расчетный показатель трансплантационной летальности всей группы пациентов (n=73) составил $14,5 \pm 4,2\%$: у пациентов, получивших ВДХТ на базе 3-х препаратов: 17,1% в сравнении с 10,1% у пациентов, получивших двухкомпонентный режим.

Наиболее достоверно можно описать катамнез пациентов в течение первых 5 лет наблюдения. Для подобного анализа доступны данные 63 пациентов: 56 – с впервые выявленной опухолью и 7 – с рецидивами саркомы. Известно, что в течение 5 лет после

завершения лечения живыми и без признаков рецидива заболевания оставались 31 (49,5%) пациент. Подробная структура событий приведена в Таблице 3.

Таблица 3 - Структура событий у пациентов с СЮ/ПНЭО, прослеженных в течение 5 лет после окончания лечения

Живы без признаков рецидива саркомы Юинга/ПНЭО	31 (49,5%)
<i>вторичный ОМЛ</i>	1
Рецидив саркомы Юинга/ПНЭО	21 (33%)
Погибли от ранних осложнений ВДХТ с ауто-ТГСК	10 (16%)
Погибли от инфекционных осложнений в отдаленный срок после ВДХТ	1 (1,5%)
Всего:	63 (100%)

Пятилетняя ОВ всей группы пациентов с первичной саркомой Юинга (n=56), чья судьба была прослежена на протяжении 5 лет после завершения лечения, составила $49,2 \pm 6,2\%$, пятилетняя БСВ – $47,6 \pm 6,3\%$. Пятилетняя БСВ оказалась выше у пациентов с первично-локализованной формой заболевания, по сравнению с первично-диссеминированным процессом: $54,8 \pm 8,9\%$ в сравнении с $36,0 \pm 9,6\%$, $p=0,2$ (Рисунок 7).

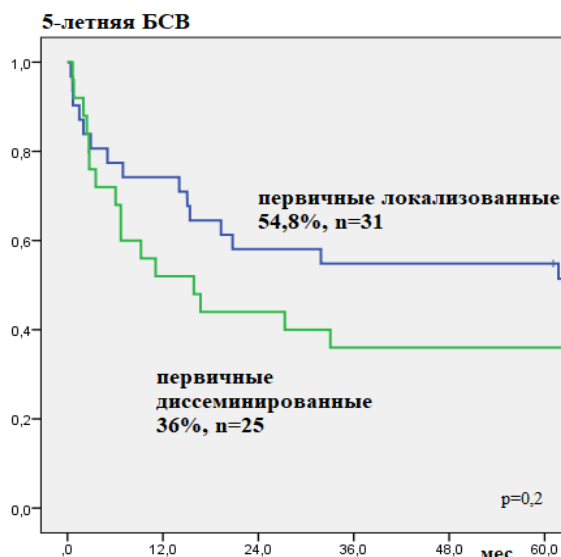


Рисунок 7 - Пятилетняя БСВ пациентов с первичной диссеминированной и локализованной СЮ/ПНЭО

Вероятность развития рецидива заболевания, наоборот, была ниже у пациентов с первично-локализованной формой СЮ/ПНЭО и составила $37,0 \pm 9,3\%$, по сравнению с $48,8 \pm 11,2\%$ у пациентов с первично-диссеминированной формой. Существенно отличалась БСВ у пациентов, в зависимости от локализации метастазов. Так, 5-летняя БСВ пациентов с

метастатическим поражением только легких составила $40,0 \pm 15,5\%$, в сравнении с $15,4 \pm 10,0\%$ у пациентов с диссеминацией саркомы по костям/КМ, $p=0,1$.

При использовании 2-х компонентных режимов ВДХТ пятилетняя БСВ у пациентов с локализованной и диссеминированной формой заболевания составила $60,0 \pm 15,5\%$ и $33,3 \pm 13,6\%$, соответственно. При использовании 3-х компонентных режимов ВДХТ – $52,4 \pm 10,9\%$ и $38,5 \pm 13,5\%$, соответственно, $p=0,2$. Вероятность рецидива заболевания у пациентов с локализованной и диссеминированной формой заболевания после 2-х компонентных режимов составила $33,3 \pm 15,7\%$ и $49,1 \pm 15,8\%$, соответственно; после 3-х компонентных режимов – $52,4 \pm 10,9\%$ и $38,5 \pm 13,5\%$, соответственно, $p=0,3$. Если разделить пациентов с метастатической саркомой по локализации метастазов, то преимущество 3-х компонентных режимов над 2-х компонентными остается лишь при диссеминации опухоли в КМ/кости: 5-летняя БСВ составила в этих группах $20,0 \pm 12,9\%$ ($n=5$) и $12,5 \pm 11,7\%$ ($n=8$), соответственно, $p=0,08$. У пациентов с изолированным метастатическим поражением легких 5-летняя БСВ при использовании 3-х и 2-х компонентных режимов ВДХТ, составила $16,7 \pm 15,2\%$ ($n=6$) и $75,0 \pm 21,7\%$ ($n=4$), соответственно, $p=0,08$. Хотя группы наблюдения и малочисленны, видно, что интенсификация режима ВДХТ приводит к существенному ухудшению результатов для пациентов с изолированным метастатическим поражением легких. Уровень БСВ для этих пациентов после интенсифицированной ВДХТ оказался даже хуже, чем для пациентов с диссеминацией саркомы по КМ/костям, что, вероятнее всего, связано с высокой токсичностью сочетания 3-х компонентных режимов ВДХТ с предшествующим облучением легких.

Из 7 пациентов с рецидивами СЮ/ПНЭО, прослеженных в течение 5 лет, живы на протяжении этого времени оставались 4 (57%): 2 – с локализованными рецидивами и 2 с диссеминированными рецидивами. У одного из 2 выживших пациентов с диссеминированным рецидивом отмечалось метастатическое поражение только легких и еще у одного – легких и очаговое поражение костей таза (первично было поражено ребро). Остальные 3 пациентов погибли в ранние сроки после ВДХТ: 1- от раннего прогрессирования опухоли и 2 от инфекционно-токсических осложнений.

О 10 пациентах, чей катамнез прослежен менее 5 лет, известно следующее: 7 оставались живы без признаков рецидива в среднем в течение 36 (10,3-49,1) мес. и далее были потеряны из-под наблюдения, 1 пациент с диссеминированной СЮ рецидивировал через 20 мес. после завершения лечения и на данный момент жив и находится на поддерживающей ХТ, судьба 2 по завершении этапа ВДХТ неизвестна.

Нейробластома

Программное лечение с включением ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК получили 77 пациента с нейробластомой высокой группы риска: 71 (92%) с впервые выявленной

нейробластомой и 6 (8%) – с рецидивом заболевания. Доля пациентов с нейробластомой, так называемой, ультравысокой группой риска (первично-диссеминированный вариант с поражением костей/КМ, рецидивы) составила в исследуемой группе 87% (n=67).

В качестве источника ГСК у большинства (90%) пациентов использовался лейкаферезный продукт. Лишь у маловесных детей с нейробластомой 3 стадии источником ГСК являлся праймированный Г-КСФ аутологичный КМ (10%). Клеточность трансплантата составляла в среднем $4,5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток. Из 75 пациентов, получавших ВДХТ консолидации, восстановление лейкоцитов в среднем на день +12 зарегистрировано у 73 (97%). У 2 пациенток с диссеминированной нейробластомой развился сепсис с ПОН. Обе пациентки погибли до восстановления кроветворения. Медиана восстановления тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$ составила 15 дней. У 6 (8%) пациентов отмечалась выраженная задержка восстановления тромбоцитов более 30 дней, в связи с чем в 4 случаях производилась доливка ГСК. Пятеро из 6 пациентов, у которых отмечалась задержка восстановления тромбоцитов, получали ВДХТ с применением пероральной формы бусульфана.

Максимальная органная токсичность применяемых режимов кондиционирования не превышала 2 степени в 70% случаев. Значимая органная токсичность 3-4 степени, таким образом, была зарегистрирована у 30% пациентов. Угрожающая жизни токсичность не превысила 5% и во всех случаях определялась сочетанием с тяжелым инфекционным процессом. Частота развития органотоксических осложнений 3-4 степени наиболее высокой оказалась у самой ранней группы пациентов, получавших ВДХТ на основе трех химиопрепаратов, и составила 45%. У пациентов, получивших режим Bu/Me1, частота органотоксических осложнений 3-4 степени составила 35%, у пациентов, получивших схему Treo-Me1, - 19%. Применение ВДХТ в сочетании с радиотерапией MIBG не привело к нарастанию органотоксичности в раннем посттрансплантационном периоде: частота токсических осложнений 3-4 степени со стороны внутренних органов составила в этой группе пациентов 10%. Повышение курсовой дозы алкилирующего агента с ее расщеплением, безусловно, привело к повышению органотоксичности: частота токсических осложнений 3 степени составила в данной группе 65%, 4 степени – 0 (Рисунок 8).

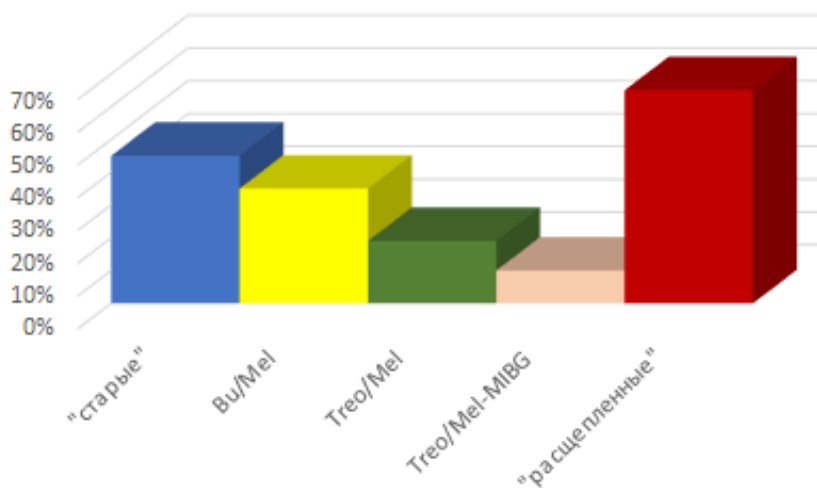


Рисунок 8 - Частота развития органной токсичности 3-4 степени после ВДХТ у пациентов с нейробластомой

У 5 (7%) пациентов регистрировалось развитие в раннем посттрансплантационном периоде ВОБ среднетяжелого/тяжелого течения, послужившей в одном случае причиной гибели пациента. Всего от осложнений ВДХТ в раннем посттрансплантационном периоде погибли 6 (8%) пациентов. Расчетный показатель трансплантационной летальности во всей группе пациентов составил 8,4%.

Из 77 пациентов длительный (5 лет) катамнез известен у 73 (95%) человек. Пятилетний срок после завершения лечения пережили 15 пациентов: 6 – с первичной локализованной нейробластомой и 8 – с первичной диссеминированной и 1 – с диссеминированным рецидивом с поражением только легких. Еще 22 пациента живы и наблюдаются менее 5 лет после окончания лечения, 18 – в ремиссии заболевания и 4 – в рецидиве (получают специфическое лечение). Медиана наблюдения за этой группой составляет 18,5 (2,6-51,1) мес. структура событий в группе пациентов с нейробластомой высокого риска, получивших программное лечение, включающее ВДХТ, представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Структура событий в группе пациентов с нейробластомой, получивших ВДХТ консолидации

Исход	Количество пациентов
Прожили более 5 лет	15
Живы менее 5 лет	22
в ремиссии	18
в рецидиве (на лечении)	4
Погибли от прогрессирования нейробластомы	30 (39%)
Погибли от осложнений ВДХТ	6 (8%)
Потеряны из-под наблюдения	4 (5%)
Всего проанализировано	73 (95%)
Всего включено	77 (100%)

Медиана времени до развития рецидива составила 7,6 (1,0-63,0) мес., до гибели от прогрессирования нейробластомы – 10,3 (2,0-89,0) мес.

Пятилетняя ОВ во всей группе пациентов составила 46,1%, БСВ – 39,7%. Выживаемость пациентов в группе высокого риска была достоверно выше таковой у пациентов из группы ультравысокого риска: пятилетняя БСВ составила, соответственно, 30% и 90% (Рисунок 9). Следует отметить, что все пациенты (n=9) с местнораспространенной нейробластомой высокого риска живы без признаков рецидива.

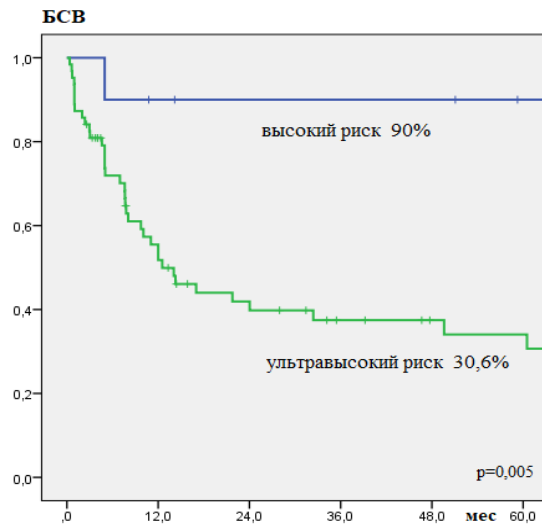


Рисунок 9 - Расчетная пятилетняя БСВ у пациентов с нейробластомой высокой и ультравысокой группы риска

Частота развития рецидива в течение 3-х лет после окончания лечения у пациентов, получавших режимы MEC/MET (n=12), Vu/Mel (n=8) и Treo/Mel (n=24), составила 77,8%, 85,7% и 59,9%, соответственно (Рисунок 10).

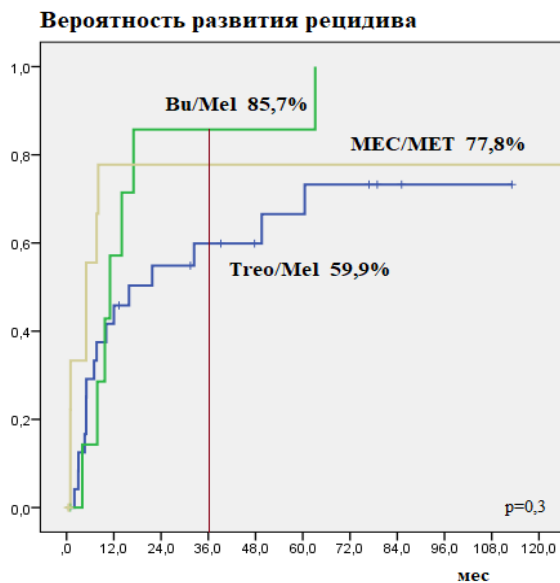


Рисунок 10 - Кумулятивная частота развития рецидива заболевания у пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска, в зависимости от режима ВДХТ

Картина наиболее «отсроченных» рецидивов при применении режима Treo/Mel определяет его в качестве базового для последующего дополнения новыми терапевтическими подходами или модификации.

В продолжение нашего исследования в группе пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска мы сочетали режим ВДХТ Treo/Mel с радиотерапией MIBG I¹³¹, либо шли по пути повышения и «расщепления» курсовой дозы треосульфана. Из 67 пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска стандартные режимы ВДХТ получили 51 (76%), ВДХТ с радиотерапией MIBG I¹³¹ – 10 (15%), «расщепленные» режимы – 6 (9%). Наилучшими показатели 3-х летней БСВ оказались в группе пациентов, получивших в качестве консолидации ВДХТ в комбинации с MIBG I¹³¹. Расчетная 3-летняя БСВ в 3-х вышеописанных подгруппах пациентов с нейробластомой ультравысокого риска представлена на Рисунке 11.

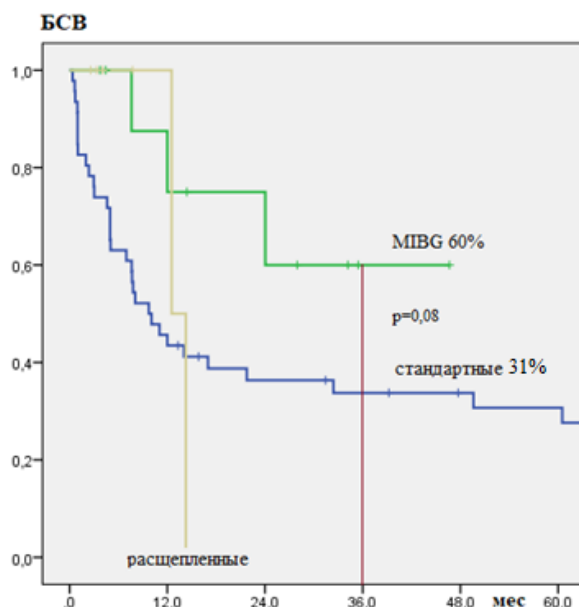


Рисунок 11 - Кривые 3-х летней БСВ в подгруппе пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска, в зависимости от проводимой им консолидации

Наиболее репрезентативными являются результаты пациентов, получивших стандартные режимы ВДХТ и сочетание ВДХТ с радиотерапией MIBG I¹³¹, результаты сравнения в этих подгруппах приближаются к достоверным: $p=0,08$. С учетом отсутствия случаев трансплантационной летальности у пациентов, получивших MIBG I¹³¹ в сочетании с ВДХТ, можно судить о более высокой эффективности комбинированной консолидации, по сравнению со стандартной.

Лимфома Ходжкина

Программное лечение ЛХ с ВДХТ консолидации получили 30 пациентов: 11 (37%) с первично-рефрактерной форма заболевания и 19 (63%) – с рецидивом заболевания. Режим

ВДХТ ARA-C-Me1 получили 20 пациентов, режим VP-Me1 – 7, у троих пациентов использовались режимы ВДХТ, основанные на сочетании рибомустина и мелфалана либо циклофосфида. У 7 пациентов ЛТ проводилась непосредственно перед ВДХТ. Дозы ЛТ при этом составили 20-24 Гр на средостение и/или лимфатические узлы выше диафрагмы и/или селезенку (n=6) и 10 Гр на брюшную полость (n=1).

Режимы ВДХТ, применяемые у данной группы пациентов, не были токсичными. Кумулятивная органная токсичность более 2 степени отмечалась у 4 (13%). У 24 (80%) пациентов регистрировались токсические осложнения 1-2 степени. У 2 (7%) пациентов не было отмечено какой-либо токсичности ВДХТ, помимо миелосупрессии. Гематологическая токсичность 4 степени отмечалась у всех пациентов, получивших ВДХТ.

У 12 человек в качестве источника использовался лейкоферезный продукт из периферической крови, полученный после мобилизации Г-КСФ. В среднем после ВДХТ переливали 4×10^6 /кг веса реципиента CD34+, полученных у большинства после 2-х сеансов цитафереза. Еще у 12 пациентов, в связи с недостаточным количеством заготовленных ГСК, на следующий день проводилась эксфузия стимулированного КМ. В этом случае после ВДХТ переливался комбинированный материал: КМ+ПСК. У 6 пациентов в качестве источника ГСК использовался праймированный Г-КСФ КМ. В нашей работе мобилизация и сбор ГСК периферической крови оказались эффективными после курса ICE в 47% случаев, после курса ViGePP – в 70% случаев. Таким образом, существует определенная проблема адекватной мобилизации ГСК периферической крови у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ЛХ.

Медиана времени восстановления лейкоцитов выше 1×10^9 /л после аутологичной трансплантации ГСК костного мозга/ комбинации ГСК КМ и периферической крови составила 12,5 дней, после трансплантации ГСК периферической крови составила 10,0 дней.

Из всей группы пациентов (n=30) к моменту написания работы живы 21 (70%) человек, один пациент по завершении программного лечения уехал наблюдаться по месту жительства, будучи в ремиссии, и был потерян из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составляет 109,8 (40,0-178,0) мес. В Таблице 5 представлена структура событий в группе пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК.

Таблица 5 - Число выживших и структура событий у пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ЛХ, получавших ВДХТ с ауто-ТГСК

Событие	Количество пациентов
Живы	21 (70%)
Погибли от прогрессирования ЛХ	6 (20%)
Погибли от осложнений лечения	2 (7%)
Потеряны из-под наблюдения	1 (3%)
Всего	30 (100%)

Общая выживаемость пациентов с рефрактерной формой и рецидивами ЛХ составила в нашей группе пациентов $71,3 \pm 8,6\%$ при среднем сроке наблюдения $134,6 \pm 13,2$ мес. Бессобытийная выживаемость – $72,4 \pm 8,3\%$ при среднем сроке наблюдения $131,9 \pm 14,0$ мес. Сопоставление результатов выживаемости в группах пациентов с первично рефрактерными лимфомами, с химиочувствительными и химиорефрактерными рецидивами показало существенные различия: 10-летняя БСВ у пациентов с химиочувствительными рецидивами лимфомы составила $85,7 \pm 13,2\%$, в группе пациентов с первично-рефрактерной ЛХ составил $72,7 \pm 13,4\%$, у пациентов с рефрактерным рецидивом лимфомы – $63,6 \pm 14,5\%$ (Рисунок 12).

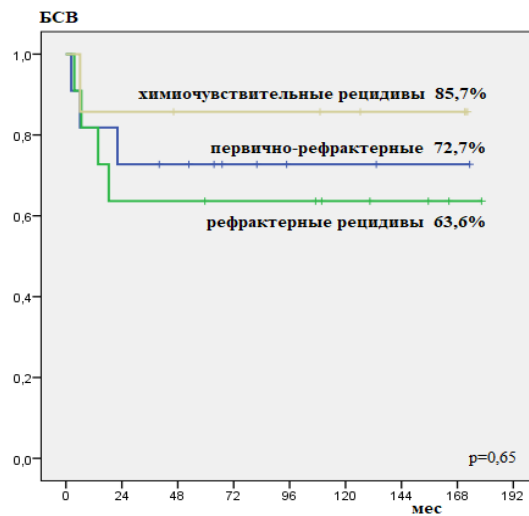


Рисунок 12 - Бессобытийная 10-летняя выживаемость пациентов с первично рефрактерными формами ЛХ, а также с химиочувствительными и химиорефрактерными рецидивами заболевания

Интерес вызывает группа пациентов ($n=7$), которым ЛТ проводилась непосредственно перед ВДХТ с целью потенцирования эффекта последней: 5 – с рефрактерным рецидивом ЛХ (в т.ч. 1 – рецидив после ВДХТ), 2 – с первично-рефрактерной ЛХ. Проанализировав 10-летнюю БСВ в данной группе, становится видно, что сочетание данных методов терапии консолидации в таком режиме позволяет у пациентов с рефрактерной формой ЛХ десятилетней БСВ, сравнимой с таковой у пациентов с химиочувствительными формами рецидивов заболевания.

Так, 10-летняя БСВ в этой группе пациентов составила 85,7% и она была идентичной БСВ в группе пациентов с химиочувствительными рецидивами. В указанной группе лишь 1 пациент с рефрактерной формой заболевания погиб от рецидива ЛХ после 22 мес. стабилизации болезни. Шестеро пациентов живы в ремиссии, медиана наблюдения за ними составляет 144 мес.

Медуллобластома

На этапе консолидации ВДХТ в тандемном режиме получили 22 пациента. Только 1 курс ВДХТ получили 8 пациентов: 3 из них – пациенты младше 4 лет с десмопластической МБ (в рамках программной терапии запланирован 1 курс), 1 – в связи с недостаточностью сбора ГСК, 1 – ввиду токсичности первого курса ВДХТ, 1 – из-за осложнения, не связанного с лечением, развившегося после первого курса ВДХТ, 2 – получили «расщепленный» режим ВДХТ с эскалированной дозой тиофосамида.

Во всех случаях проведения ВДХТ у пациентов отмечалось развитие гематологической токсичности IV степени. Из 28 пациентов, получивших хотя бы один стандартный курс ВДХТ, после первого курса органная токсичность максимально 2 степени отмечена у 10 (36%) пациентов, максимально 3 степени – у 17 (60%) пациентов, максимально 4 степени – у 1 (4%) пациентов. Из 22 пациентов, получивших 2 курса ВДХТ в режиме «тандем», после второго курса ВДХТ органная токсичность максимально 2 степени отмечена у 4 (18%) пациентов, максимально 3 степени – у 15 (68%) пациентов, максимально 4 степени – у 3 (14%) пациентов. Таким образом, частота развития клинически значимой органной токсичности 3-4 степени несколько нарастала ко второму курсу ВДХТ: и после 1 курса составила 64%, а после 2 курса ВДХТ – 82%.

У двоих пациентов, получивших «расщепленный» режим ВДХТ с эскалацией курсовой дозы тиофосамида, регистрировались токсические осложнения 4 степени. Оба этих пациента на более раннем этапе лечения получали КСО в СОД 36 Гр. У одного из пациентов развитие токсических осложнений и присоединение резистентной к терапии инфекции послужило причиной летального исхода. В группе пациентов, получивших КСО в дозе 36 Гр, нарастания органной токсичности последующих стандартных курсов ВДХТ, по сравнению пациентами, получившими КСО в дозе 23,4 Гр, отмечено не было. Особого внимания ввиду специфики локализации опухоли заслуживает анализ нейротоксичности. У 15 из 28 (54%) пациентов было зарегистрировано развитие нейротоксических осложнений после первого курса стандартной ВДХТ: у 13 (46%) пациентов регистрировалось развитие нейротоксичности 1 степени, у 1 (4%) пациента – нейротоксичности 2 степени, еще у 1 (4%) – 3 степени. Стоит отметить, что развитие нейротоксичности 2 и 3 степени после курсов ВДХТ отмечалось у пациентов, имевших к началу консолидации индекс Лански не более 50. После второго курса стандартной ВДХТ признаки нейротоксичности были отмечены у 19 из 22 (86%) пациентов: у 16 (73%)

пациентов регистрировалась нейротоксичность 1 степени, у 2 (9%) пациентов – 2 степени, у 1 (4,5%) – 4 степени. Таким образом, имелась тенденция к нарастанию частоты, но не выраженности, нейротоксических осложнений у пациентов после 2-го курса стандартной ВДХТ, по сравнению с таковыми после 1-ого курса. У 2 пациентов, получивших «расщепленный» курс ВДХТ консолидации, регистрировались нейротоксические осложнения 1 и 3 степени, соответственно. У 8 пациентов, получивших на этапе индукции высокие дозы КСО (СОД 36 Гр) можно говорить о тенденции к нарастанию нейротоксичности как по частоте, так и по тяжести течения от первого ко второму курсу ВДХТ (Рисунок 13).

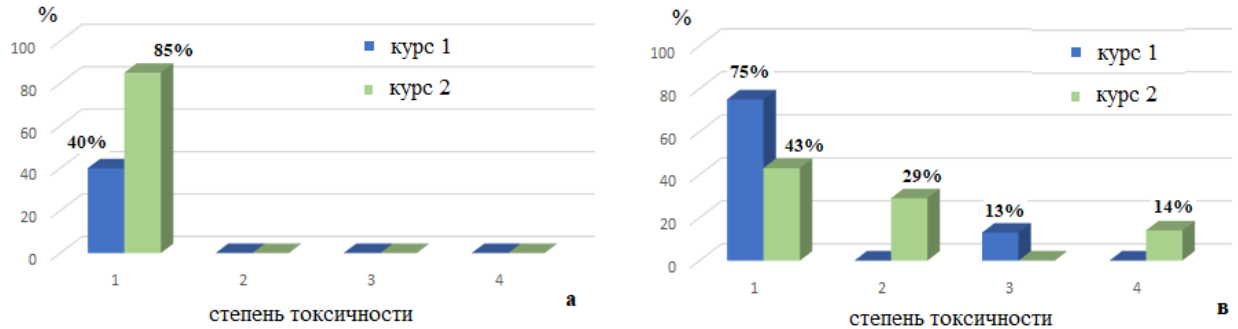


Рисунок 13 - Частота развития и степень тяжести нейротоксических осложнений после 1 и 2-х курсов ВДХТ у пациентов с медуллобластомой, получивших на этапе индукции КСО в СОД 23,4 Гр (а) или СОД 36 Гр (в)

Подводя итог оценке токсичности, следует отметить, что у 3 (10%) пациентов развитие токсических и инфекционных осложнений после ВДХТ послужило причиной ранней летальности в стационаре. Одна пациентка (3%) погибла вследствие развития индуцированных терапией некрозов вещества головного мозга спустя 14 мес. от окончания специфического лечения. Индекс Карновского у данных пациентов на момент начала противоопухолевого лечения составлял не более 40%.

Медиана восстановления лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ после первого курса ВДХТ составила 11 (8-40) дней. Медиана времени восстановления лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ после второго курса ВДХТ составила 10 (8-13) дней. Медиана времени достижения независимости от трансфузий тромбоцитов у пациентов составила после первого курса ВДХТ 19 (12-50) дней, после второго курса ВДХТ 18 (12-40) дней.

На момент написания работы из 30 проанализированных пациентов живы 23 (77%), медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составляет 31 (10-58) мес. от окончания специального лечения. Трое (10%) пациентов погибли от рецидива медуллобластомы. Четверо (13%) пациентов погибли от токсических и инфекционных осложнений терапии, в т. ч. 1 пациентка погибла вследствие развития индуцированных

терапией некрозов вещества головного мозга спустя 14 мес. от окончания специфического лечения.

Пятилетняя ОВ в группе пациентов старшего возраста составляет $65,3 \pm 11,5\%$, БСВ - $68,1 \pm 10,3\%$. Общая 3-х летняя выживаемость пациентов старшего возраста с метастатической МБ оказалась ниже таковой у пациентов с неметастатической формой заболевания и составила, соответственно, $62,5\% \pm 13,1\%$ и $80,0 \pm 17,9\%$, $p=0,3$. Трехлетняя БСВ пациентов старше 4 лет с метастатической МБ также оказалась ниже таковой у пациентов с неметастатической МБ и составила, соответственно, $83,3 \pm 15,2\%$ и $64,8 \pm 12,0\%$, $p=0,3$. Все пациенты младшей возрастной группы, включенные в исследование, живы ($n=5$). Средний срок наблюдения за ними составляет 45 мес. Проведение ВДХТ консолидации позволило добиться хороших результатов у пациентов старшей возрастной группы с диссеминированной медуллобластомой, несмотря на редукцию дозы КСО до 23,4 Гр. Так показатель 5-летней БСВ в этой группе составил $72,7 \pm 17,7\%$.

«Расщепленные» режимы кондиционирования

Режимы ВДХТ с расщеплением увеличенной курсовой дозы алкилирующего агента были использованы в общей сложности у 10 пациентов с солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза: 6 с нейробластомой, 2 – с медуллобластомой, по 2 – с СЮ/ПНЭО. В 6 случаях применялся режим Treo-Treo-Me1, в 4 – ТТ-ТТ-Carbo. В 8 случаях из 10 в режим включался 5-азациитидин.

Во всех случаях в качестве источника ГСК применялся продукт лейкофереза периферической крови после мобилизации Г-КСФ (ауто – 9, гапло – 1). У всех пациентов отмечалась индуцированная ВДХТ аплазия КМ. Показатели гемопоэза восстановили все пациенты. Медиана времени до восстановления $WBC > 1 \times 10^9/\text{л}$ составила 10 (9-25) дней, $PLT > 20 \times 10^9/\text{л}$ – 15 (12-38) дней. Органная токсичность 3-4 степени наблюдалась у 6 пациентов, 1-2 степени, соответственно, у 4.

К моменту написания работы живы 6 пациентов: 4 с нейробластомой без признаков заболевания и 2 с признаками рецидива СЮ и НБ получают дальнейшее лечение. От прогрессирования заболевания погибли 2 пациентов (с НБ и МБ). От осложнений терапии погибли также 2 пациентов (с ПНЭО и МБ). Таким образом, ВДХТ с расщепленной увеличенной курсовой дозой алкилирующего агента переносима, хотя и характеризуется несколько повышенной частотой развития органной токсичности 3-4 степени. Летальные осложнения отмечены у двоих пациентов, у которых имелись существенные факторы, усугубляющие прогноз.

Аллогенная ТГСК

Аллогенная родственная ТГСК была проведена 79 пациентам с различными онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза: 64 (81%) – дети со злокачественными заболеваниями крови и 15 (19%) – с солидными опухолями.

У всех пациентов, получивших режимы кондиционирования перед аллогенной ТГСК, была отмечена гематологическая токсичность 4 степени. Органную токсичность 1 степени развили 45 (57%) больных, 2 степени – 14 (18%) больных, 3 степени – 4 (5%) больных и 4 степени – 3 (4%) больных. Полное отсутствие органной токсичности было отмечено у 13 (16%) больных. Во всех случаях развития токсических осложнений более 2 степени дифференцировать их с другими осложнениями ТГСК было сложно. Развитие клинически значимых признаков ВОБ печени было отмечено у 4 (5%) пациентов. Во всех случаях развитие ВОБ происходило на фоне гиперострой РТПХ и инфекционного синдрома.

Установление стойкого донорского кроветворения после аллогенной ТГСК произошло у 70 из 79 (89%) пациентов. В среднем срок восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/l$, нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/l$ составлял 11 дней, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/l$ – 12 дней. У 3 (4%) пациентов с рефрактерными острыми лейкозами, когда ТГСК проводилась вне ремиссии и на фоне системной инфекции, гематологического восстановления не произошло. У 6 пациентов с ЮММЛ (n=5) /МДС (n=1) было зарегистрировано восстановление собственного патологического кроветворения за счет вытеснения трансплантата опухолевым клоном. Лишь 1 пациент из этой группы вышел в стойкую ремиссию после повторной ТГСК от того же донора.

Оценка РТПХ

Из 5 пациентов, трансплантированных от HLA-совместимых сиблингов, у 4 (80%) признаков оРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде отмечено не было, у 1 (20%) пациента на фоне продолжающейся иммуносупрессивной профилактики регистрировалась оРТПХ II степени с поражением кожи и печени. Из 65 детей, которым была проведена ТГСК от гаплоидентичных доноров и кто восстановил устойчивое донорское кроветворение (исключены пациенты с ранним прогрессированием опухолевого клона), у 27 (42%) пациентов была зарегистрирована оРТПХ I степени, у 14 (21,5%) – II, у 8 (12%) – III и у 2 (3%) – IV степени, у 14 (21,5%) реципиентов аллогенных ГСК признаков оРТПХ отмечено не было (Рисунок 14). Частота развития тяжелой оРТПХ, составила, таким образом, 15%.

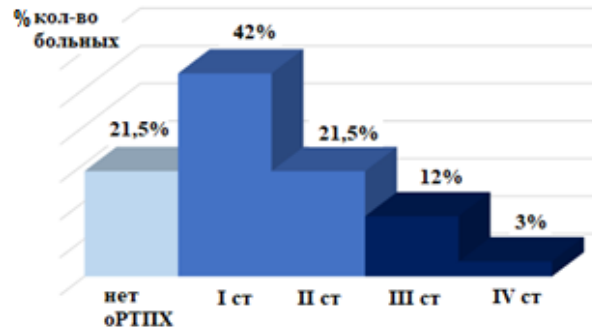


Рисунок 14 - Частота развития оРТПХ у пациентов после гапло-ТГСК, восстановивших устойчивое донорское кроветворение

Мы провели сравнение частоты развития оРТПХ различной степени тяжести в группах пациентов, получавших после гапло-ТГСК различные ингибиторы кальциневрина в качестве профилактики РТПХ. Группы сравнения составили 33 пациента, которым назначали профилактику циклоспорином А (ЦСА), и 32 пациента, получавшие профилактику такролимусом. Тяжелая оРТПХ (III-IV ст.) зарегистрирована у 21% реципиентов гапло-ГСК, получавших профилактику ЦСА, и у 9% пациентов, получавших профилактику такролимусом ($p = 0,57$). Таким образом, можно говорить о некоторой тенденции к снижению частоты тяжелой оРТПХ у пациентов после гаплоидентичной ТГСК, получавших профилактику такролимусом, по сравнению с ЦСА. Хроническая РТПХ оценивалась у 55 пациентов, переживших 100 дней после трансплантации и сохранивших донорское кроветворение. Только у 1 из 5 пациентов, получивших HLA-совместимую ТГСК, отмечались признаки хронической распространенной РТПХ средней степени тяжести. РТПХ у данного пациента была вызвана отменой иммуносупрессивной терапии, связанной с рецидивом лейкоза. Из 50 пациентов, трансплантированных от гаплоидентичных доноров, признаки хрРТПХ развились у 21 (42%) пациентов. У 12 из 21 человек РТПХ имела распространенный характер: у 6 проявления ее были слабо/умеренно выраженными, у 6 – имелись клинически значимые серьезные проявления процесса, требовавшие дополнительной иммуносупрессивной терапии. В 8 из 12 (75%) случаев развитие распространенной хрРТПХ происходило у пациентов после запланированной ранней редукции/отмены иммуносупрессивной терапии ввиду высокого риска прогрессирования онкологического заболевания. У 9 реципиентов хрРТПХ носила локальный характер, проявления ее во всех случаях были слабо/умеренно выраженными. Из 26 пациентов, получавших профилактику ЦСА, у которых проводился анализ хрРТПХ, явления хрРТПХ регистрировались у 12 (46%) детей, в т.ч. у 5 (19%) – в виде распространенного процесса тяжелого течения. Из 29 получавших профилактику такролимусом пациентов, у кого

оценивалась хрРТПХ, распространенный процесс среднетяжелого течения зарегистрирован у 10 (34%) пациентов. Тяжелых форм хрРТПХ в этой группе пациентов не было.

Солидные опухоли

Из 15 пациентов с солидными опухолями, трансплантированных от гаплоидентичных доноров, не выжил никто. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 6,7 мес. Трое пациентов (20%) погибли от гиперострой РТПХ и сопутствующих септических осложнений в первые 3 мес. после ТГСК. Девять пациентов (60%) рецидивировали в сроки от 1 до 10 мес. и погибли. У 3 (20%) пациентов удалось добиться длительного безрецидивного течения заболевания. Таким образом, основная причина посттрансплантационной летальности пациентов с солидными опухолями – прогрессирование болезни.

Гематологические заболевания

Из 64 пациентов, трансплантированных по поводу гематологических опухолей, на момент написания работы живы 22 (34%) человека, одна пациентка потеряна из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составляет 56,6 (3,1-182,8) мес. Данные о количестве выживших пациентов в различных нозологических группах и длительности наблюдения за ними представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Количество выживших пациентов в различных нозологических группах и период наблюдения за ними

Диагноз, количество больных	Доля выживших	Продолжительность наблюдения
ОМЛ, n=29	14 (48%)	медиана 59 (3-183) мес.
ОЛЛ, n=15	3 (20%)	25, 12 и 6 мес.
ХМЛ, n=5	2 (40%)	167 и 146 мес.
ЮММЛ/МДС, n=10	3 (33%)	157, 97 и 53 мес.
НХЛ, n=4	0	-
ЛХ, n=1	0	-
Всего: 64	22 (34%)	

От рецидивов гематологических опухолей погибли 23 (36%) пациента. У 1 (1,5%) пациента спустя 7 мес. после алло-ТГСК по поводу вторичного ОМЛ произошел рецидив первичной опухоли (саркома Юинга), что послужило причиной гибели пациента. Осложнения, связанные с лечением, явились причиной гибели 17 (27%) пациентов: 11 (17,5%) – погибли в результате хрРТПХ, 3 (4,5%) – в результате оРТПХ и сопутствующих инфекционных осложнений, 3 (4,5%) – от сочетания токсичности терапии и инфекции.

Острые миелоидные лейкозы

Наилучшие результаты аллогенной ТГСК достигнуты у пациентов с ОМЛ (n=29). Величина 5-летней ОВ и БСВ для пациентов с ОМЛ составила 56,2% и 47,2%, соответственно. Как видно из Рисунка 15, результаты общей выживаемости существенно различались в

подгруппах с «относительно благоприятным» прогнозом (ОМЛ в первой и более ремиссии на момент ТГСК, n=16) и крайне неблагоприятным прогнозом (ОМЛ вне ремиссии, вторичный ОМЛ, n=13): 5-летняя ОВ составила 75% и 26%, соответственно.



Рисунок 15 - Пятилетняя ОВ пациентов с ОМЛ, в зависимости от прогностического варианта внутри группы высокого риска

Столь значимая разница в выживаемости напрямую коррелирует с существенно большей вероятностью рецидива лейкоза в крайне неблагоприятной подгруппе (61,9%), по сравнению с относительно «благоприятной» подгруппой (29,3%) в течение 5 лет.

У пациентов с ОМЛ, как у наиболее многочисленной группы детей, получивших алло-ТГСК, мы посчитали интересным проанализировать корреляцию иммунологических эффектов «трансплантат-против-хозяина» и «трансплантат-против-опухоли». Для анализа были отобраны 23 пациента, получившие ТГСК в статусе клинико-гематологической ремиссии, у которых был возможен анализ хрРТПХ. У 13 (57%) пациентов признаков клинически значимой хрРТПХ не наблюдалось, у 10 (43%) – регистрировались признаки хрРТПХ разной степени выраженности. Обе группы были сравнимы по соотношению пациентов «относительно благоприятного» и «крайне неблагоприятного» прогноза. В первой группе зарегистрировано 5 рецидивов, во второй – 3. Однако кумулятивная частота рецидива для пациентов, у которых развивается и не развивается хрРТПХ в посттрансплантационном периоде, различалась и представлена на Рисунке 16. Таким образом, определенная корреляция двух иммунологических эффектов, присутствует.

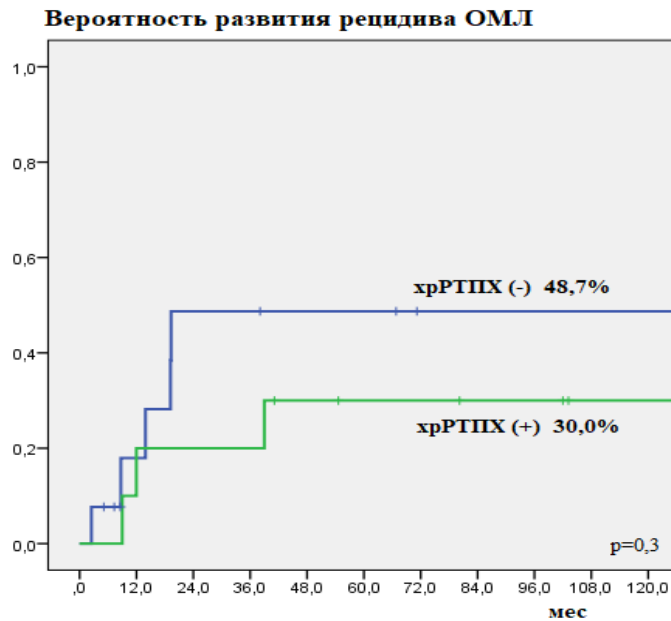


Рисунок 16 - Вероятность развития рецидива ОМЛ у пациентов после алло-ТГСК, в зависимости от наличия или отсутствия у них хрРТПХ

Отдельно анализировать частоту развития рецидивов не совсем верно, так как интегральным показателем результата лечения все-же является то, жив пациент или умер. В целом результаты лечения оказались лучше у пациентов, имеющих хрРТПХ контролируемого течения, при этом период наблюдения за пациентами достаточно продолжительный. Так 8-летняя ОВ пациентов, имевших признаки хрРТПХ, составила 80,8%, не имевших хрРТПХ – 46,6% (Рисунок 17). Таким образом, у пациентов с ОМЛ высокого риска следует стремиться получить хрРТПХ контролируемого течения в посттрансплантационном периоде.

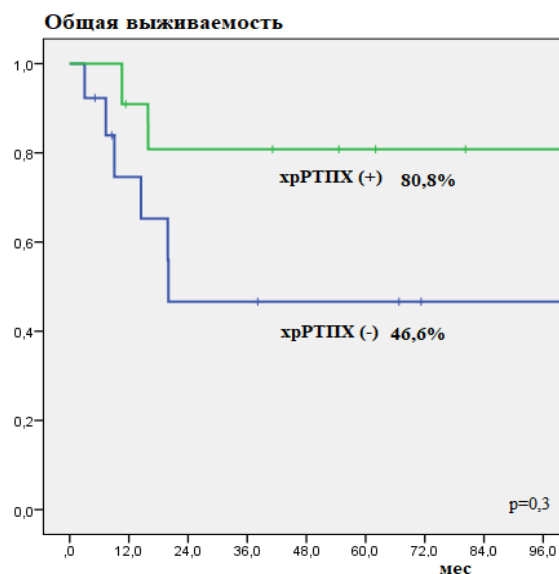


Рисунок 17 - ОВ пациентов с ОМЛ, получивших аллогенную ТГСК в ремиссии, в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков хрРТПХ

Острый лимфобластный лейкоз

Из 15 пациентов с ОЛЛ на момент написания работы 3 (20%) живы в ремиссии, 7 (47%) погибли от рецидива лейкоза, 3 (20%) – погибли от хрРТПХ, 1 (6,5%) – погиб от токсических и инфекционных осложнений и еще 1 (6,5%) – потеряна из-под наблюдения. Кривая ОБ пациентов с ОЛЛ, получивших алло-ТГСК, представлена на Рисунке 18.

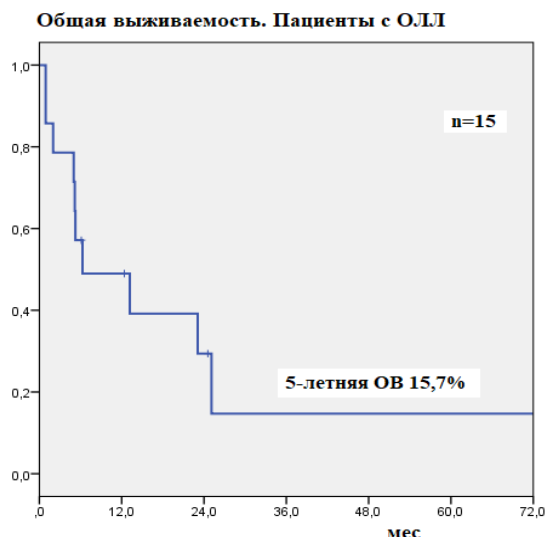


Рисунок 18 - Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ очень высокого риска, которым была проведена алло-ТГСК

Таким образом, прогрессирование основного заболевания преимущественно в первый год после алло-ТГСК являлось основной причиной смертности рассматриваемых пациентов с ОЛЛ ультравысокой группы риска.

ЮММЛ/МДС

Из 10 пациентов с ЮММЛ/МДС к настоящему моменту живы 3 (33%), сроки наблюдения за ними составляют 157, 97 и 53 мес., 2 (20%) – погибли от хрРТПХ, 5 (50%) – погибли от прогрессирования ЮММЛ/МДС. Кумулятивная 5-летняя ОБ и БСВ данной группы пациентов составила 40% и 30%, соответственно. Вероятность рецидива заболевания через 5 лет после ТГСК составляет 60%. Таким образом, рецидивы после аллогенной ТГСК остаются основной причиной смертности пациентов с диагнозом ЮММЛ/МДС.

Применение индивидуализированных режимов кондиционирования при аллогенной ТГСК

ОЛЛ

Применение индивидуализированного подхода к режимам кондиционирования с включением эпигенетических агентов и/или дополнительных направленных на профилактику/терапию рецидивов в ЦНС методов в последние годы обозначило тенденцию к лучшей выживаемости этих пациентов (Рисунок 19).

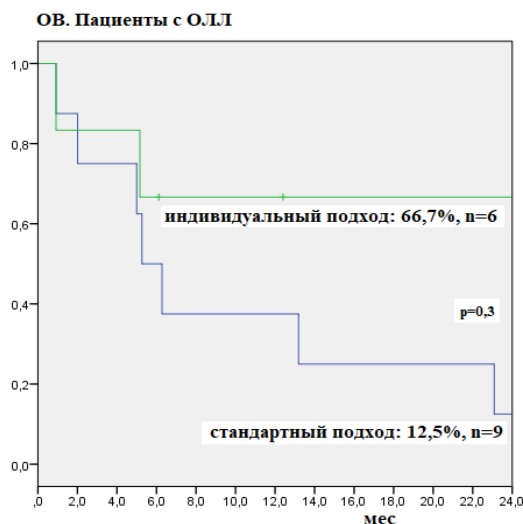


Рисунок 19 - ОВ после алло-ТГСК пациентов с ОЛЛ высокого риска, в зависимости от подхода к режиму кондиционирования

ОМЛ

Из 29 пациентов с ОМЛ модифицированный режим кондиционирования мы использовали у троих пациентов с прогностически крайне неблагоприятным типом лейкоза. Индивидуализация подхода к режимам кондиционирования у этих пациентов в сочетании с аллогенной ТГСК способствовали достижению/удержанию клинко-гематологической ремиссии у всех троих пациентов. К моменту написания работы жив без признаков рецидива 1 пациент (№3), срок наблюдения за ним составил 9 мес., у двоих пациентов ремиссия удерживалась в течение 6 (пациент №2) и 11 (пациентка №1) мес. после ТГСК, после чего был зафиксирован рецидив ОМЛ. Оба пациента погибли через 16 и 12 мес. после ТГСК, соответственно.

ЮММЛ/МДС

В связи с отсутствием эффекта от эскалации дозы алкилирующего агента (бусульфан) с 8 мг/кг до 12 и 16 мг/кг у 2 пациентов младшего возраста с ЮММЛ, у 1 пациента 3-х лет с ЮММЛ и моносомией 7 был применен индивидуальный интенсифицированный режим кондиционирования (Рисунок 20). По завершении режима кондиционирования пациенту была проведена ТГСК от гаплоидентичной матери. На момент написания работы пациент жив в ремиссии, срок наблюдения за ним составляет 53,5 мес. после ТГСК.

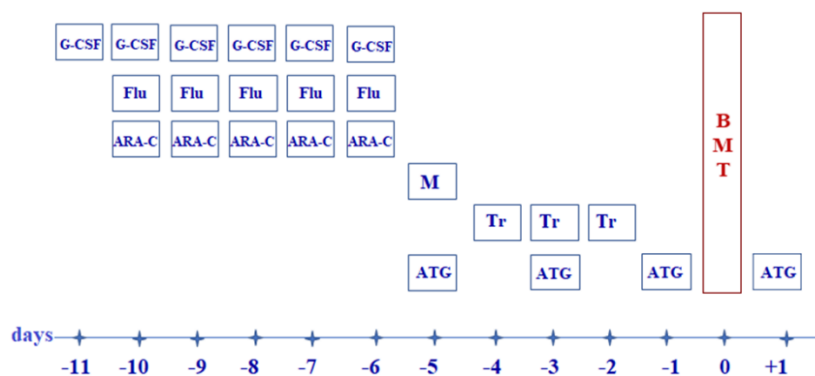


Рисунок 20 - Индивидуализированный режим кондиционирования у пациента с ЮММЛ и моносомией 7

Примечания: G-CSF – Г-КСФ 6 мкг/кг; Flu – флюдарабин 30 мг/м²; ARA-C – 2000 мг/м²; M – 100 мг/м²; Tr – треосульфан 14000 мг/м²; ATG – АТГ 10 мг/кг; BMT - ТКМ; days – дни.

Оценка трансплантационной летальности

Из 79 пациентов от осложнений ТГСК погибли 21 (26%) человек: 6 (7%) – от тяжелой ОРТПХ, 12 (15%) – от хрТПХ и 3 (4%) – от токсических и инфекционных осложнений (Рисунок 21).



Рисунок 21 - Структура трансплантационной летальности у пациентов после алло-ТГСК

Расчетная трансплантационная летальность через 5 и 10 лет после аллогенной ТГСК составила 29,9% и 46,7% соответственно. По мере усовершенствования сопроводительной терапии и критериев отбора пациентов для проведения алло-ТГСК отмечена тенденция к снижению трансплантационной летальности. В группе пациентов, получивших частично-совместимую ТГСК, равно как и во всей когорте больных, наблюдается существенное снижение показателя 5-летней трансплантационной летальности после 2010г: с 52,8% до 21,0%.

Развитие толерантности иммунной системы

Развитие толерантности донорской иммунной системы к тканям организма реципиента оценивалось у 24 пациентов, переживших 1 год после гапло-ТГСК и находившихся в состоянии стабильной ремиссии по основному заболеванию. Полностью отменить иммуносупрессивную

терапию без развития тяжелой РТПХ удалось у 9 (37,5%) пациентов. Медиана времени до отмены иммуносупрессии составила 48 (18-115) мес.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность аллогенной (гаплоидентичной) ТГСК у детей с солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза реализуется в виде удлинения времени до прогрессирования заболевания в 25% наблюдений;

2. Аллогенная ТСК с применением РСИ обеспечивает длительную (более 5 лет) БСВ = 75% пациентам с ОМЛ, вышедшим в ремиссию к моменту ТГСК. Для улучшения результатов ТГСК у пациентов с ЮММЛ/МДС, ОЛЛ требуется проведение интенсифицированных индивидуализированных режимов кондиционирования. Для пациентов с ОМЛ не в ремиссии на момент ТГСК, интенсификация режимов кондиционирования не привела к существенному улучшению результатов (26% длительной БСВ);

3. Развитие после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ хрРТПХ ассоциировалось со снижением частоты рецидива с 48,7% (без признаков хрРТПХ) до 30%, $p=0,3$. Это, в свою очередь, выразилось и в повышении 5-летней ОВ пациентов с 46,6% (без признаков хрРТПХ) до 80,8%, $p=0,3$;

4. Гапло-ТГСК переносима большинством пациентов, как при использовании РСИ, так и после интенсифицированных режимов кондиционирования. Восстановление гемопоэза происходит у 90% пациентов в среднем в течение 12 дней после ТГСК. Трансплантационные осложнения после гапло-ТГСК послужили причиной смерти 20 из 74 (26,5%) пациентов: 6 (8%) – погибли от оРТПХ, 11 (15%) – от хрРТПХ, 4 (3,5%) – от инфекционно-токсических осложнений. В 75% развитие распространенной хрРТПХ являлось следствием намеренной редукции иммуносупрессии из-за высокого риска прогрессирования опухоли. При сравнении групп пациентов, получивших гапло-ТГСК до и после 2010 г, прослеживается тенденция к снижению 5-летней трансплантационной летальности с 52,8% до 21,0%, $p=0,1$;

5. Индивидуальный подход к режимам кондиционирования, основанный на интенсификации и введении модифицирующих чувствительность опухоли к ХТ агентов позволил повысить 2-летнюю БСВ пациентов с ОЛЛ с 12,5% до 66,7%, $p=0,3$. Для пациентов ЮММЛ/МДС требуется дальнейшее изучение влияния таких режимов на БСВ;

6. Проведение стандартных режимов ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках программного лечения нейробластомы неблагоприятного прогноза обеспечивает 5-летнюю БСВ 39,7% пациентов: 30,6% пациентов из группы ультравысокого риска и 90% пациентов – группы высокого риска. Режим Treo/Mel отличается наименьшей токсичностью, по сравнению с режимами Bu/Mel и MEC/MET: частота токсических осложнений 3-4 степени составляет 19%,

35% и 45%, соответственно. Вероятность развития рецидива заболевания в течение 3 лет у пациентов с нейробластомой ультравысокого риска составляет: 59,9% после режима Treo/Mel, 77,8% - после MEC/MET и 85,7% - после Bu/Mel. Комбинация Treo/Mel + MIBG I¹³¹ обеспечила пациентам с нейробластомой ультравысокого риска лучшую 3-х летнюю БСВ, по сравнению со стандартным режимом Treo/Mel: 60% в сравнении с 31%, $p=0,08$;

7. Курсы ВДХТ ТТ-Carbo, в т.ч. в тандемном режиме, переносятся пациентами с МБ. Токсичность ВДХТ несколько нарастает от 1 ко 2 курсу и с увеличением дозы предшествующего КСО. У пациентов старше 4-х лет 3-летняя БСВ составила 68,1%: у пациентов с М+ МБ – 64,8%, у пациентов с М0 МБ – 83,3%, $p=0,3$. Снижение дозы КСО у 11 из 19 (58%) пациентов с метастатической МБ не привело к ухудшению 5-летней БСВ (72,7%);

8. 5-летняя БСВ пациентов с СЮ/ПНЭО высокого риска составила 47,6%: для пациентов с локализованной стадией 54,8%, для пациентов с изолированным метастатическим поражением легких – 40,0% и для пациентов с метастатическим поражением КМ/костей – 15,4%. Токсичность ВДХТ достаточно высока, особенно при использовании трехкомпонентных режимов. Трансплантационная летальность составила 17,1% и 10,1% после 3-х и 2-х компонентных режимов, соответственно. При рецидивах СЮ/ПНЭО проведение ВДХТ целесообразно лишь в случаях локального процесса, либо единичных очагов.

9. Включение ВДХТ консолидации в программное лечение пациентов ЛХ неблагоприятного прогноза позволяет достичь 10-летней БСВ, равной 72,4%: для пациентов с химиочувствительными рецидивами – 85,7%, с первично-рефрактерными формами – 72,7% и для рефрактерных рецидивов – 63,6%. Комбинированная консолидация в виде ЛТ с последующей ВДХТ обеспечила пациентам с рефрактерной ЛХ уровень 10-летней БСВ, равный 85,7%. Индивидуальный подход к выбору режима консолидации (сочетание ВДХТ с ЛТ и/или таргетной терапией) позволяет добиться длительной БСВ у отдельных пациентов с рефрактерными рецидивами ЛХ. Режимы ВДХТ с ауто-ТГСК отличались хорошей переносимостью пациентами с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ: частота токсических осложнений более 2 степени составила 13%;

10. «Расщепленные» режимы ВДХТ переносятся, хотя и характеризуется повышенной частотой развития органной токсичности 3-4 степени (до 60%). Частота развития тяжелых инфекционных осложнений составила 50%. Летальность в раннем посттрансплантационном периоде составила 20% (у 2 пациентов с выраженными отягчающими соматический статус факторами).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК рекомендовано у пациентов с неоперабельной местно-распространенной саркомой Юинга, а также у пациентов с диссеминированной саркомой при изолированном метастатическом поражении легких. Для данной категории пациентов рекомендован к использованию двухкомпонентный режим ВДХТ на основе треосульфана, бусульфана или тиофосфамида.

2. Проведение ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК рекомендовано пациентам с нейробластомой высокого и ультравысокого риска. У пациентов с остаточной опухолью, активно накапливающей MIBG I¹²³ к моменту консолидации следует планировать проведение комбинированной консолидации с включением радиотерапии MIBG I¹³¹ и ВДХТ препаратами треосульфан и мелфалан.

3. Проведение ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК рекомендовано пациентам с рефрактерными формами и рецидивами лимфомы Ходжкина. Включение в режим кондиционирования ЛТ, когда это возможно, целесообразно с точки зрения повышения противоопухолевой эффективности метода.

4. Расчет дозы и зон ЛТ в рамках консолидации лечения ЛХ должен осуществляться с учетом давности и объема предшествующего облучения, а также с учетом зон предполагаемого облучения;

5. Проведение ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК в тандемном режиме рекомендовано пациентам с медуллобластомой высокого риска;

6. Для пациентов с локализованной МБ высокого риска при условии проведения ВДХТ консолидации в тандемном режиме следует произвести редукцию дозы КСО с 36 до 23,4Гр. Для пациентов с единичными метастазами возможно рассмотрение редукции дозы КСО;

7. Для пациентов младше 4 лет с десмопластической/МПОН и хорошим ответом на индуктивную химиотерапию следует рассмотреть вопрос об отказе от ЛТ в программном лечении;

8. Проведение «расщепленных» режимов ВДХТ при солидных опухолях рекомендовано к дальнейшему изучению;

9. Проведение аллогенной ТГСК в качестве самостоятельного метода консолидации лечения у пациентов с солидными опухолями высокого риска не рекомендовано;

10. У пациентов с гемобластомами ОМЛ и ОЛЛ высокой группы риска, а также при ЮММЛ/МДС проведение аллогенной ТГСК необходимо при условии наличия донора и соответствующих показаний;

11. При наличии признаков рефрактерности заболевания следует рассматривать индивидуальный подход к режиму кондиционирования, исходя из статуса заболевания к моменту ТГСК и ответа на предшествующую терапию;

12. Для пациентов с ЮММЛ/МДС следует выбирать миелоаблативные режимы кондиционирования с рассмотрением вопроса о включении препаратов эпигенетического воздействия;

13. Из ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А или такролимус) в режиме профилактики РТПХ следует отдавать предпочтение такролимусу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Субботина, Н.Н. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Современный взгляд и собственный опыт применения в детской онкологии / Н.Н. Субботина // Детская онкология – 2009. – № 3-4, – С. 3-14.

2. Субботина, Н.Н. Эффект «трансплантат-против-опухоли» у пациентов с миелоидными лейкозами после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И.С. Долгополов, В.К. Бояршинов, А.А. Исаев, Л.Ю. Андреева, И.А. Демидова, Р.С. Равшанова, Г.Л. Менткевич // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2006. – №4. – С.10-14.

3. Бабелян, С.С. Высокодозная химиотерапия с поддержкой периферическими стволовыми клетками в лечении медуллобластомы у детей старше трех лет: результаты собственного исследования / С.С. Бабелян, Н.Н. Субботина, С.К. Горельшев, И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич, В.К. Бояршинов, Р.И. Пименов // Современная онкология. – 2014. – № 1. – С. 60-64.

4. Долгополов, И.С. Результаты и методика сбора стволовых клеток периферической крови у детей и подростков / И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова, Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2014. – № 1. – С. 40-45.

5. Субботина, Н.Н. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми миелоидными лейкозами: эволюция метода и собственные данные / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич // Клиническая онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 131-136.

6. Субботина, Н.Н. Некоторые аспекты трансплантации костного мозга у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза: обзор литературы и собственное наблюдение / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, А.В. Попа, В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 3. – С. 331-336.

7. Попа, А.В. Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии / А.В. Попа, В.С. Немировченко, Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, Н.Н. Субботина, И.Н. Серебрякова, Л.Ю. Гривцова, Г.Л. Менткевич // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2016. – № 4. – С. 48-54

8. Дайлидите, В.В. Опыт применения тиофосфамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование. / В.В. Дайлидите, Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, А.В. Попа, А.С. Левашов, С.С. Бабеян, В.К. Бояршинов, С.Р. Загидуллина, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2018. – №2. – С.112-119

9. Субботина, Н.Н. Реакция «трансплантат против хозяина» после гаплоидентичной родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями, режимы профилактики и влияние на противоопухолевый эффект: ретроспективное когортное исследование/ Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, В.В. Дайлидите, В.К. Бояршинов, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2019. – №2. – С. 113-122

10. Субботина, Н.Н. Режим высокодозной химиотерапии в сочетании с радиотерапией MIBG I131 в лечении пациентов с нейробластомой группы высокого риска: когортное исследование / Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, В.В. Дайлидите, В.К. Бояршинов, М.В. Рубанская, Д.К. Фомин, Е.А. Журавель, Ф.С. Шукюрли, Г.Л. Менткевич // Онкопедиатрия. – 2019. – №2 – С. 106-112.