

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
профессор, доктор медицинских наук
Георгий Людомирович Менткевич

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза. Обзор литературы	12
1.1. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при острых лейкозах у детей	12
1.1.1. Трансплантация ГСК при остром лимфобластном лейкозе	12
1.1.2. Трансплантация ГСК при остром миелоидном лейкозе	25
1.1.3. Источники ГСК для трансплантации. Клеточный процессинг	30
1.2. Аллогенная ТГСК при солидных опухолях у детей	34
1.3. Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК в детской онкологии	41
1.3.1. Роль ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении детей с гемобластомами	41
1.3.1.1. ОЛЛ	41
1.3.1.2. ОМЛ	42
1.3.2. Лимфома Ходжкина	46
1.4. Роль ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении детей с солидными опухолями	54
1.4.1. Саркома Юинга	54
1.4.2. Нейробластома	63
1.4.3. Медуллобластома	70
1.5. Клеточная иммунотерапия в детской онкологии	76
1.5.1. Противоопухолевые дендритные вакцины	77
1.5.2. Адоптивная клеточная терапия	78
1.5.3. НК лимфоциты	78
1.5.4. Цитотоксические Т лимфоциты	79
1.5.5. CAR-T лимфоциты	80
ГЛАВА 2. Характеристика пациентов и методов исследования	84
2.1. Саркома Юинга/ПНЭО	84
2.1.1. Характеристика пациентов с саркомой Юинга	84

2.1.2.	Диагностический алгоритм у пациентов с саркомой Юинга	86
2.1.3.	Программная терапия пациентов с саркомой Юинга	87
2.1.4.	Оценка терапевтического эффекта у пациентов с саркомой Юинга	90
2.2.	Нейробластома	91
2.2.1.	Характеристика пациентов с нейробластомой	91
2.2.2.	Диагностический алгоритм у пациентов с нейробластомой	92
2.2.3.	Программная терапия пациентов с нейробластомой	93
2.2.4.	Оценка терапевтического эффекта у пациентов с нейробластомой	96
2.3.	Лимфома Ходжкина	97
2.3.1.	Характеристика пациентов с лимфомой Ходжкина	97
2.3.2.	Диагностический алгоритм у пациентов с лимфомой Ходжкина	98
2.3.3.	Программное лечение пациентов с лимфомой Ходжкина	100
2.3.4.	Оценка терапевтического эффекта у пациентов с лимфомой Ходжкина	102
2.4.	Медуллобластома	104
2.4.1.	Характеристика пациентов с медуллобластомой, алгоритм диагностики и стадирования	104
2.4.2.	Программное лечение пациентов с медуллобластомой	106
2.4.3.	Оценка терапевтической эффективности у пациентов с медуллобластомой	108
2.5.	«Расщепленные» режимы кондиционирования	109
2.6.	Аллогенная ТГСК	110
2.6.1.	Характеристика пациентов и статус заболевания на момент ТГСК	110
2.6.2.	Выбор донора для трансплантации	112
2.6.3.	Выбор режима кондиционирования	113
2.6.4.	Получение и подготовка трансплантата	115
2.6.5.	Наблюдение за пациентом и сопроводительная терапия раннего посттрансплантационного периода	117
2.6.6.	Профилактика и лечение РТПХ	118
2.6.7.	Оценка трансплантационной летальности	120

ГЛАВА 3. Аллогенная трансплантация ГСК в детской онкологии. Эффект «трансплантат-против-опухоли» при солидных опухолях и гемобластозах крайне неблагоприятного прогноза и основные осложнения	121
3.1. Токсичность режимов кондиционирования	121
3.2. Восстановление гемопоэза	122
3.3. Оценка РТПХ	123
3.4. Оценка выживаемости. Структура летальности	127
3.4.1. Пациенты с солидными опухолями	127
3.4.2. Пациенты с гематологическими опухолями	130
3.4.2.1. Результаты ТГСК у пациентов с ОМЛ	131
3.4.2.2. Результаты ТГСК у пациентов с ОЛЛ	136
3.4.2.3. Результаты ТГСК у пациентов с ЮММЛ/МДС	137
3.4.2.4. Результаты ТГСК у пациентов с лимфомами	140
3.4.2.5. Результаты ТГСК у пациентов с ХМЛ	140
3.5. Оценка эффективности индивидуализированных режимов кондиционирования у пациентов с острыми лейкозами и ЮММЛ/МДС	141
3.5.1. ОЛЛ	141
3.5.2. ОМЛ	141
3.5.3. ЮММЛ/МДС	142
3.6. Оценка трансплантационной летальности	143
3.7. Оценка толерантности гаплоидентичной иммунной системы к организму реципиента	147
ГЛАВА 4. Высокодозная химиотерапия консолидации с трансплантацией аутологичных ГСК у детей с солидными опухолями высокого риска, рецидивами и рефрактерными формами лимфомы ходжкина	148
4.1. Саркома Юинга	148
4.1.1. Источники ГСК и восстановление гемопоэза	148
4.1.2. Токсичность режимов ВДХТ в рамках программного лечения	149
4.1.3. Выживаемость и структура событий	153

4.2.	Нейробластома	160
4.2.1.	Источники ГСК и восстановление гемопоэза	160
4.2.2.	Токсичность режимов консолидации	161
4.2.3.	Выживаемость пациентов и структура событий	163
4.3.	Лимфома Ходжкина	169
4.3.1.	Токсичность режимов кондиционирования	169
4.3.2.	Источники ГСК для обеспечения ВДХТ и восстановление лейкоцитов	170
4.3.3.	Выживаемость пациентов с Лимфомой Ходжкина и структура событий	170
4.4.	Медуллобластома	177
4.4.1.	Токсичность режимов ВДХТ в рамках программного лечения	178
4.4.2.	Восстановление гемопоэза после курсов ВДХТ	185
4.4.3.	Выживаемость и структура событий	185
4.5.	«Расщепленные» режимы ВДХТ. Переносимость, токсичность, эффективность	190
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	194
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	205
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	209

ВВЕДЕНИЕ

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. 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. 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. 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. 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. 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 гемобластозами 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.

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.

Практическая и теоретическая 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.

Методология и методы 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Аллогенная ТГСК от HLA-гаплоидентичных доноров без применения методов клеточной селекции/деплеции выполнима 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 тиофосфамида 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленный объем материала и его качество является достаточным для решения поставленных задач, обеспечивает достоверность результатов исследования и сформулированных выводов. Полученные данные отражены в материале 30 публикаций и тезисов, в т.ч. 10 работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК, а также представлены в устной форме на многочисленных конгрессах, посвященных детской онкологии.

ГЛАВА 1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при острых лейкозах у детей

1.1.1. Трансплантация ГСК при остром лимфобластном лейкозе

Современные протоколы химиотерапии обеспечивают излечение до 90% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Тем не менее, существует риск развития рецидива заболевания после программного лечения. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из основных существующих методов лечения рецидивов ОЛЛ. Показания к ТГСК при ОЛЛ продолжают пересматриваться вплоть до настоящего времени, так как совершенствуются протоколы лечения и выделяются новые подтипы заболевания, определяющие прогноз. В настоящее время в развитых странах при положительном решении о проведении ребенку HLA -совместимой алло-ТГСК при ОЛЛ в первой ремиссии исходят из того, что стандартная химиотерапия обеспечит такому пациенту не более 45% шансов на пятилетнюю бессобытийную выживаемость (БСВ). При современном уровне сопроводительной терапии предполагается, что пятилетняя БСВ детей, получивших гистосовместимую ТГСК, составит порядка 60% (при отсутствии минимальной остаточной болезни (МОБ) перед ТГСК – около 70-75% (1)). Окончательное решение о проведении алло-ТГСК должно приниматься, исходя из собственных результатов стандартной химиотерапии и трансплантационной программы. К ультравысокой группе риска с расширенными показаниями к алло-ТГСК в первой ремиссии относятся следующие пациенты:

- пациенты с гиподиплоидным фенотипом: Nachman et al. показали, что 8-летняя БСВ у детей с гиподиплоидным фенотипом менее 44 хромосом

существенно ниже, чем у детей с 44 хромосомами (52,2% в сравнении с 30,1%, $p = 0,01$) (2) По данным наблюдения за пациентами с гиподиплоидией менее 44 хромосом в рамках исследования COG AALL0031, проведение совместимой ТГСК от HLA-совместимого донора в первой ремиссии ассоциировалось с несколько лучшей БРВ, по сравнению с использованием стандартной химиотерапии (ХТ), хоть и статистически не значимой: 62% в сравнении с 50%, $n = 13$ и 26 соответственно $p = 0,65$ (3) (Рисунок 1).

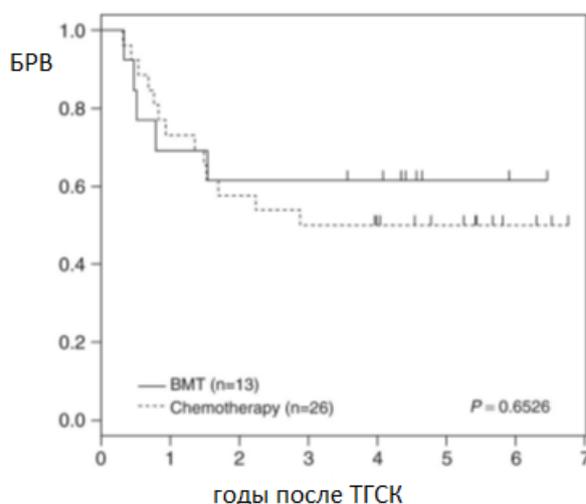


Рисунок 1 - БРВ детей с ОЛЛ и гиподиплоидным кариотипом (44 хромосомы и менее), в зависимости от метода лечения (3)

Примечания: BMT - ТГСК; Chemotherapy – ХТ.

- дети с плохим ответом на индукцию: по данным Schrappe et al. (2012), расчетная 10 - летняя БСВ для детей с ОЛЛ и плохим ответом на индуктивную ХТ ($n = 1041$) составила порядка 32%. Наименее благоприятным прогноз оказался для группы детей в возрасте 10 лет и старше, либо для пациентов, имеющих более 25% бластов в костном мозге (КМ) к моменту окончания индукции, либо если лейкоз у пациентов сопровождался перестройками 11q23/MLL, а также в случае Т – клеточного варианта ОЛЛ. В рамках данного исследования 198 детей были трансплантированы от различных доноров. Оказалось, что проведение HLA совместимой ТГСК обеспечивало лучшую общую выживаемость (ОВ) в группе

детей старше 6 лет с ОЛЛ из В – предшественников без вовлеченности в лейкемогенез гена MLL: 10-летняя ОВ составила 59% при ТГСК (n = 17) в сравнении с 35% при стандартной ХТ (n = 99), p = 0,11. Результаты ТГСК от альтернативных доноров оказались хуже результатов стандартной ХТ: 10-летняя ОВ составила 22% в сравнении с 35%. В то же время у детей младше 6 лет с ОЛЛ из В – предшественников (без перестроек 11q23/MLL) результаты стандартной ХТ оказались лучшими, по сравнению с результатами ТГСК от любого типа донора: 10-летняя ОВ 72% (n = 95) в сравнении с 59% и 57% для HLA – совместимой ТГСК (n = 17) и ТГСК от альтернативных доноров (n = 15), соответственно. В группе пациентов с Т-клеточным вариантом ОЛЛ авторы показали преимущество ТГСК от любого донора, по сравнению со стандартной ХТ, при этом отмечалась даже тенденция к несколько лучшим результатам ТГСК от альтернативных доноров, по сравнению с HLA – совместимой ТГСК: 10-летняя ОВ 26, 40 и 45% для групп стандартной ХТ (n = 97), HLA – совместимой ТГСК (n = 32) и ТГСК от альтернативных доноров (n = 39), соответственно (4) (Рисунок 2);

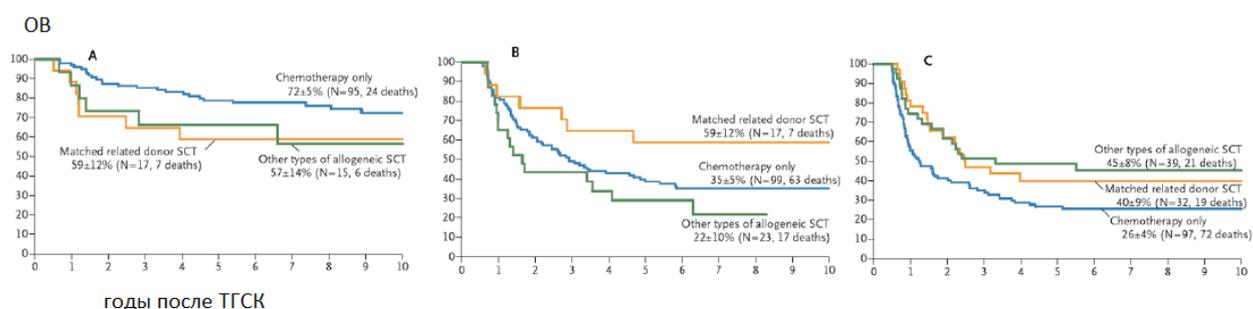


Рисунок 2 - Влияние аллогенной ТГСК на прогноз при ОЛЛ у детей. А – результаты для детей младше 6 лет с ОЛЛ из В – предшественников, В – результаты для детей 6 лет и старше с ОЛЛ из В – предшественников, С – результаты для детей с ОЛЛ из Т-предшественников (любой возраст) (4)

Примечания: chemotherapy only – только ХТ; matched related donor SCT – ТГСК от совместимого родственного донора; other types of allogeneic SCT – ТГСК от альтернативных доноров; deaths – количество летальных исходов.

Лучшую выживаемость детей с ОЛЛ и плохим ответом на индукцию после проведения алло-ТГСК, по сравнению со стандартной ХТ, показала и группа COG (исследование AALL0031): 4-х летняя БСВ составила 75% для пациентов, получивших ТГСК (n = 8: 2 – совместимые родственные, 6 – от альтернативных доноров) в сравнении с 44% для пациентов, получивших стандартную ХТ, p = 0,14 (3).

- пациенты с персистирующей минимальной остаточной болезнью (МОБ) после индукции. Различные исследовательские группы показали важность оценки динамики МОБ на фоне лечения для определения прогноза у пациентов с ОЛЛ (5,6). Аллогенную ТГСК в первой ремиссии детям с ОЛЛ и с персистенцией МОБ к моменту окончания индукции (n = 21), либо к 16 неделе с момента достижения ремиссии (n = 5) начали делать в клинике St. Jude с целью интенсификации ХТ у этих больных и отказа от профилактического облучения ЦНС. Хотя отдельные результаты для этих пациентов не приведены, из 33 пациентов, получивших ТГСК, живы и в ремиссии в течение длительного времени остались 24 (73%) человека (7). В 2008 г группа VFM опубликовала показания к ТГСК в первой ремиссии, в зависимости от доступного донора (Таблица 1) (8). До настоящего времени данные показания официально не пересматривались; они лишь дополнены данными по выявлению МОБ методом проточной цитометрии на 15 день лечения в тех случаях, когда ПЦР-оценка на 33 и 78 день невозможна.

Таблица 1 - Показания к алло-ТГСК в первой ремиссии у детей (8)

		Результаты МОБ по данным ПЦР				
		МОБ-СР	МОБ-ПР	МОБ-ВР		нет результата МОБ
				МОБ- $OT2 \geq 10^{-3}$	МОБ- $OT2 \geq 10^{-2}$	
Критерии высокого риска	отсутствие ремиссии на 33 день лечения	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД
	ПОП+(9;22)	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД	СРД СД ЧСД
	ПОП+(4;11)	СРД СД	СРД СД	СРД СД	СРД СД ЧСД	СРД СД
	ХОП+(9;22)	нет	СРД СД	СРД СД	СРД СД ЧСД	СРД СД
	ХОП+(4;11)	СРД	СРД	СРД СД	СРД СД ЧСД	МСД
	ПОП ^а	нет	нет	СРД СД	СРД СД ЧСД	СРД СД
	«благоприятный» ПОП ^в	нет	нет	СРД СД	СРД СД ЧСД	нет

Примечания: МОБ-СР – негативная МОБ на 4 неделе индукции (33 день) и 12 неделе (78 день) терапии (по данным двух независимых меток, с чувствительностью метода $\leq 10^{-4}$); МОБ-ПР – любая величина МОБ на 33 день терапии, но $< 10^{-3}$ на 78 день терапии; МОБ-ВР – уровень МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78 день терапии; ПОП – плохой ответ на преднизолон на 8 день терапии; ХОП – хороший ответ на преднизолон на 8 день терапии; ^а – про-В ОЛЛ либо Т – ОЛЛ и/или МЗ статус ко дню 15 и/или гиперлейкоцитоз более 100000 в мкл.; «Благоприятный» ПОП^в – плохой ответ на преднизолон при отсутствии критериев ^а; СРД – НЛА совместимый сиблинг; СД – совместимый донор; ЧСД – частично совместимый донор; нет – трансплантация не показана.

- дети первого года жизни с перестройками гена 11q23/MLL. По данным группы COG, у 100 младенцев с первичным ОЛЛ и перестройками MLL гена, проведение в качестве консолидации алло-ТГСК (родственная либо неродственная совместимая, или донорской пуповинной кровью с совместимостью 4/6 и более) не улучшило выживаемость пациентов: 5-летняя

БСВ составила 48,8% в группе получивших ТГСК ($n = 53$) и 48,7% в группе получивших только ХТ ($n = 47$), $p = 0,6$. Интересно распределение результатов, в зависимости от источника трансплантата: 5 – летняя БСВ составила 60%, при использовании ГСК совместимого родственного донора ($n = 15$), 50% при использовании совместимого неродственного донора ($n = 16$), и 36,5% при использовании пуповинной крови ($n = 22$) (9). При изучении структуры событий в течение 6 мес после окончания лечения видно, что в группе пациентов, получивших ТГСК, 11 (21%) пациентов погибли от осложнений терапии и 9 (17%) от рецидива, в группе пациентов, получивших ХТ, 2 (4%) погибли от осложнений терапии и 7 (15%) от рецидива. Интересны данные крупного исследования Interfant 99, включившего 277 младенцев с ОЛЛ с перестройками гена MLL, находящихся в первой ремиссии (93% от всей исследуемой когорты, $n = 297$). Проведение аллогенной ТГСК статистически достоверно ассоциировалось с лучшей БСВ лишь у пациентов наиболее высокой группы риска (возраст младше 6 мес в сочетании с гиперлейкоцитозом либо с плохим ответом на преднизолон, $n = 87$). Для остальных пациентов преимущества ТГСК перед стандартной ХТ выявлено не было (10).

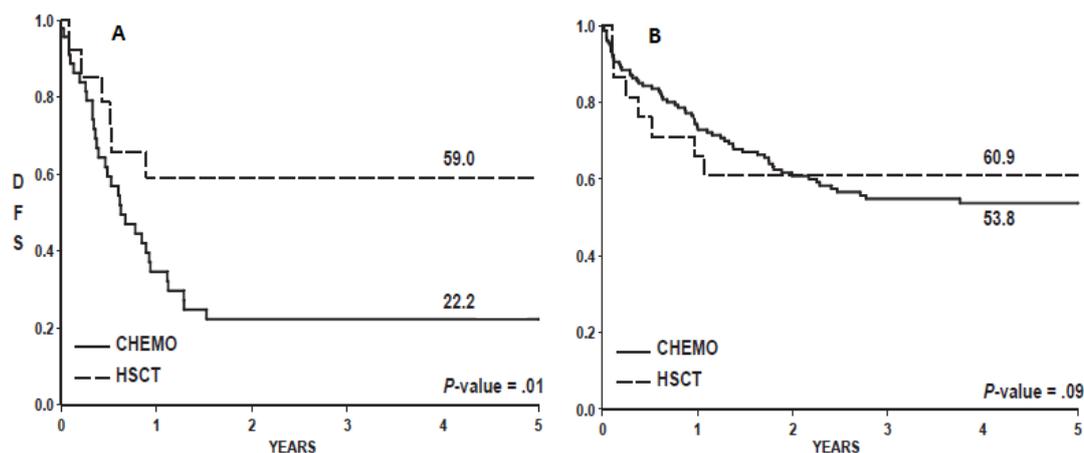


Рисунок 3 - БРВ младенцев с ОЛЛ с перестройкой MLL гена, в зависимости от проведенного лечения: А – высокая группа риска; В – промежуточная группа риска (10)

Примечания: DFS - БРВ; CHEMO - ХТ; HSCT – ТГСК; years – годы наблюдения.

Что касается Ph⁺ ОЛЛ, группа COG опубликовала результаты исследования AALL0031: 4-летняя БРВ пациентов, получавших интенсивную химиотерапию с иматинибом (длительно, в течение 280 дней), оказалась выше (75%), по сравнению с группой детей, получивших родственную (64%), либо неродственную (64%) ТГСК. Следует отметить, что режимы химиотерапии, используемые у пациентов, по токсичности приближались к трансплантационным. Задачей современных исследований у когорты детей с Ph⁺ ОЛЛ является попытка снижения интенсивности химиотерапии и изучение роли ингибиторов тирозинкиназ следующих за иматинибом поколений. Таким образом, показания к ТГСК в первой ремиссии Ph⁺ ОЛЛ сужаются и включают плохой ответ на индукцию, либо персистенции МОБ после консолидации (11).

Аллогенная ТГСК остается значимой терапевтической опцией для пациентов с рецидивом ОЛЛ. По современным представлениям, проведение аллогенной ТГСК показано при любом костномозговом рецидиве Т-ОЛЛ, рецидиве Ph⁺ ОЛЛ, костномозговом рецидиве В-ОЛЛ после ремиссии, длившейся менее 36 мес, экстрамедуллярном рецидиве В-ОЛЛ после ремиссии, длившейся менее 18 мес (12). В исследовании ALL-REZ BFM 2002 пациенты с ОЛЛ, находящиеся во второй ремиссии, были разделены на 2 группы риска в отношении повторного рецидива: 1 - высокая группа риска (очень ранний и ранний изолированный костномозговой рецидив, случившийся в течение 18 мес. от начала терапии и менее чем 6 мес. после окончания терапии, либо любой костномозговой рецидив Т-ОЛЛ), для которой преимущества проведения аллогенной ТГСК не вызывает сомнения; 2 – промежуточная группа риска (ранний или поздний костномозговой рецидив, случившийся спустя 6 мес. после окончания терапии, поздний изолированный костномозговой рецидив В-ОЛЛ, очень ранний и ранний изолированный внекостномозговой рецидив В-ОЛЛ или Т-ОЛЛ. Для промежуточной группы риска авторы показали преимущество проведения ТГСК лишь для пациентов с плохим ответом по данным мониторинга МОБ (Рисунок 4) (13).

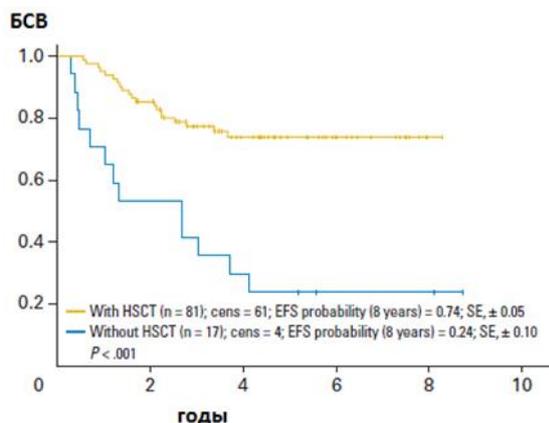


Рисунок 4 - Различие в БСВ у пациентов с МОБ (+) первым рецидивом ОЛЛ «промежуточной группы риска», в зависимости от проведения им алло-ТГСК (13)

Примечания: with HSCT – с ТГСК, without HSCT – без проведения ТГСК; cens = цензурировано; EFS probability (8 years) – вероятность БСВ; SE – стандартная ошибка.

В дополнение к сказанному, кандидатами для проведения алло-ТГСК являются пациенты с повторными рецидивами ОЛЛ. На Рисунке 5 представлены данные группы NOPHO (Дания, Финляндия, Швеция, Норвегия, Исландия) по результатам проведения совместимой родственной и неродственной ТГСК у детей в первой, второй и третьей ремиссии ОЛЛ в период с 1981 по 2001г. Представленные данные свидетельствуют о том, что, находясь даже в третьей и более ремиссии ОЛЛ, около трети пациентов могут быть излечены с помощью алло-ТГСК (14). Безусловно, для принятия решения о проведении алло-ТГСК пациенту с повторным рецидивом ОЛЛ, необходимо учитывать объем предшествующей терапии, а также факт достижения повторной устойчивой ремиссии.

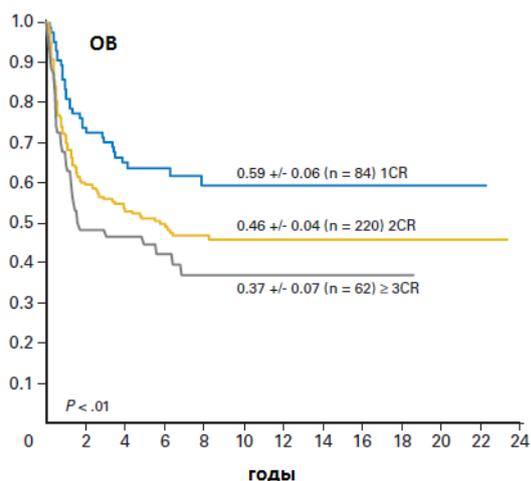


Рисунок 5 - Результаты лечения с проведением алло-ТГСК детям с ОЛЛ в первой и последующих ремиссиях. Данные исследовательской группы NOPHO (14)

Примечания: CR – полная ремиссия.

Современные взгляды на показания к аллогенной ТГСК при ОЛЛ у детей при наличии совместимого родственного донора обобщены в работе Pulsipher et al. (2014). Авторы разделили показания на абсолютные и относительные (Таблица 2). В случае ТГСК от альтернативных доноров, данные показания могут модифицироваться и окончательное решение должно приниматься, исходя из опыта проведения ТГСК в каждом конкретном центре (12).

Таблица 2 - Современные показания к проведению совместимой родственной ТГСК при ОЛЛ у детей (12)

Статус ОЛЛ	Показания к алло-ТГСК	Примечания
Ремиссия 1	<p>Абсолютные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> плохой ответ на индукцию <p>Относительные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> гиподиплоидный кариотип < 44 хромосом наличие МОБ после индукции/консолидации ОЛЛ высокого риска у детей первого года жизни с перестройками гена MLL (возраст менее 6 мес, высокий лейкоцитоз) 	Вероятно, будут сформулированы показания для некоторых видов BCR-ABL1-подобных ОЛЛ и для ОЛЛ с внутривитрихромосомной амплификацией 21
Ремиссия 2	<p>Абсолютные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> костномозговой рецидив ранее 36 мес от окончания индукции ремиссии костномозговой рецидив не ранее 36 мес от окончания индукции ремиссии при сохранении МОБ (+) к окончанию индукции костномозговой рецидив Т-клеточного ОЛЛ или Ph-позитивного ОЛЛ вне зависимости от сроков возникновения рецидива <p>Относительные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> внекостномозговой рецидив ранее 18 мес от окончания индукции ремиссии 	
Ремиссия 3	<p>Абсолютные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> костномозговой рецидив (любой) поздний (более 6 мес) рецидив после алло-ТГСК <p>Относительные показания</p> <ul style="list-style-type: none"> внекостномозговой рецидив в качестве второго рецидива 	

Своеобразной «классикой» режима кондиционирования при ОЛЛ является миелоаблативный режим на основе тотального облучения тела (TOT) в комбинации с циклофосфамидом (CY). В 2000г Международный регистр по трансплантации костного мозга (CIBMTR) представил результаты продолжительного многоцентрового исследования, показавшего преимущества режима кондиционирования на основе TOT перед режимом Бусульфан (Bu)-CY у детей при родственной совместимой ТГСК: 3-х летняя БРВ составила 50% для группы TOT-CY (n = 451) и 35% для группы Bu-CY (n = 176), p = 0,005. При этом лучшие результаты режима на основе TOT были обусловлены более высокой

трансплантационной летальностью химиотерапевтического режима (ОР 1,68 при $p = 0,012$): риск развития рецидива ОЛЛ в обеих группах был приблизительно одинаковым (ОР = 1,3 для группы Вu-СУ в сравнении с ТОТ-СУ, $p = 0,1$) (15).

Высокая токсичность ТОТ для детей, в особенности, детей раннего возраста, побудила исследователей к разработке эффективного режима кондиционирования, не включающего ТОТ и характеризующегося минимальной токсичностью. Так, Рабочая группа по детским заболеваниям в составе Европейского сообщества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) опубликовала данные по применению режима кондиционирования на основе тресульфана у детей с ОЛЛ ($n = 71$, 72% - во второй и последующей ремиссии или вне ремиссии) при аллогенной ТГСК от различных типов доноров. Курсовая доза тресульфана варьировала в исследовании от 39 до 45 г/м². Препарат чаще всего комбинировался с циклофосфамидом (120 мг/м²), либо флюдарабином (150-180 мг/м²) и тиофосфамидом (8-10 мг/кг). На Рисунке 6 представлены кривые БСВ пациентов, в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК. Видно, что результаты не уступают результатам с применением классического режима на основе ТОТ (однако не учитываются отдаленные последствия обоих видов предтрансплантационной подготовки) (16).

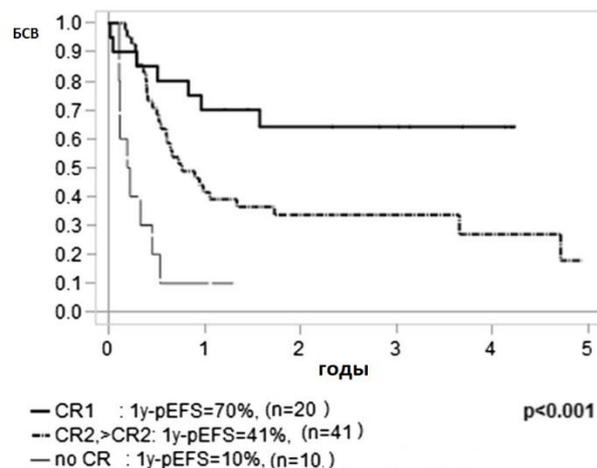


Рисунок 6 - Результаты аллогенной ТГСК с применением режима кондиционирования на основе тресульфана у детей с ОЛЛ, в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК (16)

Примечания: CR - ремиссия; no CR – отсутствие ремиссии; EFS – БСВ.

Существенную влияние на результат трансплантации оказывают такие факторы, как величина МОБ к моменту ТГСК, а также развитие реакции «трансплантат-против-хозяина» в посттрансплантационном периоде. Исследование ASCT0431, проведенное группой COG и включившее в анализ 143 пациента в первой и второй ремиссии ОЛЛ, показало, что частота рецидивов после ТГСК втрое выше при сохранении перед трансплантацией величины МОБ $\geq 0,1\%$, по данным цитометрии (Рисунок 7) (17).

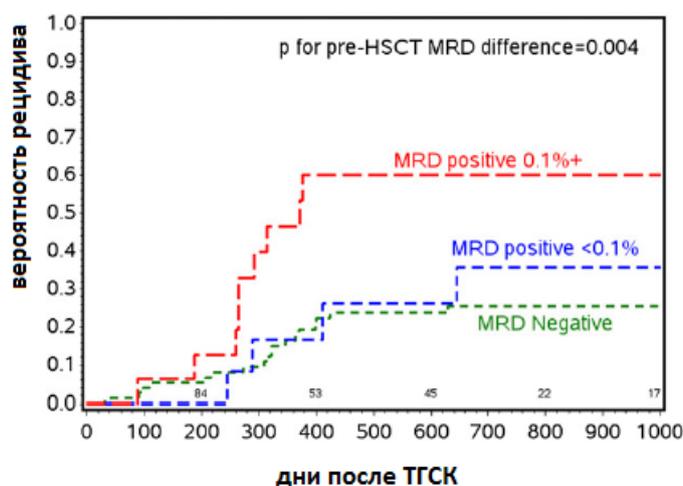


Рисунок 7 - Кумулятивная вероятность развития рецидива ОЛЛ, в зависимости от статуса МОБ перед трансплантацией от совместимых родственных и неродственных доноров (17)

Примечания: MRD positive – наличие МОБ; MRD negative – отсутствие МОБ; p for pre-HSCT MRD difference – значение p для различия величин МОБ перед ТГСК.

Эти же авторы представили данные по возникновению рецидивов у пациентов с ОЛЛ после алло-ТГСК, в зависимости от развития у них острой (ОРТПХ) в посттрансплантационном периоде (день 55 в исследовании). Из рисунка 8 видно, что развитие ОРТПХ сопряжено с меньшей вероятностью рецидива. По результатам работы авторы отметили, что наличие у пациентов ОРТПХ I-III степени в посттрансплантационном периоде ассоциировалось и с лучшей БСВ (относительный риск (ОР) = 0,5, $p=0,02$) (17).

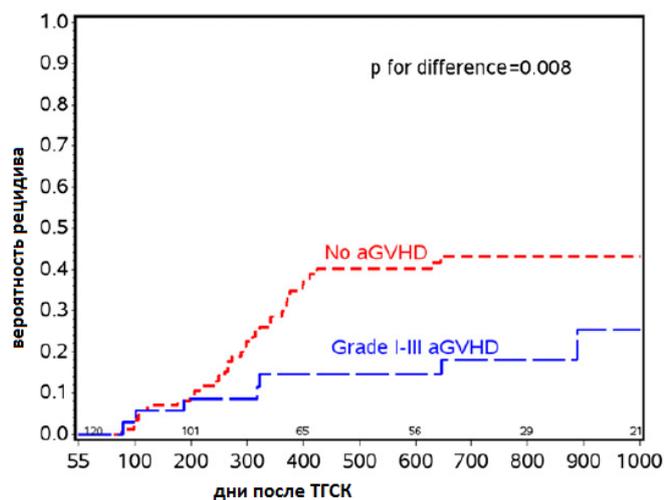


Рисунок 8 - Вероятность рецидива ОЛЛ, в зависимости от развития острой РТПХ в посттрансплантационном периоде (17)

Примечания: *p for difference* - значение *p* для полученной разницы, *aGVHD* – острая РТПХ

Данные различных исследований, отражающие влияние острой и хронической РТПХ на частоту рецидивов и выживаемость пациентов с ОЛЛ, представлены в Таблице 3. Из таблицы видно, что развитие как острой, так и хронической РТПХ в посттрансплантационном периоде ассоциировано со статистически достоверным уменьшением частоты рецидивов и повышением как БСВ, так и ОВ. Таким образом, можно сказать, что эффект «трансплантат-против-опухоли» реализуется при ОЛЛ.

Таблица 3 - Влияние развития острой и хронической РТПХ на частоту рецидивов и выживаемость детей с ОЛЛ (12)

Исследование	№	влияние РТПХ на возникновение рецидива		p	влияние РТПХ на выживаемость		p		
		статус	частота рецидивов		статус	5-летняя ОВ			
Gustaffson-Jernberg Швеция	112	хрРТПХ	30%	0,01	хрРТПХ	77%	0,01		
		нет хрРТПХ	53%		нет хрРТПХ	50%			
		профилактика РТПХ	частота рецидивов		степень оРТПХ	БСВ			
Locatelli Италия	63	ЦСА+МТХ	0%	0,0002	0-I ст.	36%	0,04		
		ЦСА+МТХ +кэмпас	72%		II ст.	64%			
					III-IV ст.	29%			
Dini группа АЕОР-НСТ	395	оРТПХ	ОР рецидива (95% ДИ)		степень оРТПХ	ОР смерти (95% ДИ)			
		I vs 0	0,48 (0,28-0,82)	0,008	I vs 0	0,31 (0,17-0,56)	0,0001		
		II vs 0	0,45 (0,25-0,81)	0,008	II vs 0	0,27 (0,15-0,50)	0,0001		
		III vs 0	0,32 (0,12-0,83)	0,019	III vs 0	0,46 (0,22-0,99)	0,047		
		IV vs 0	0,06 (0,01-0,47)	0,008	IV vs 0	1,24 (0,64-2,41)	нз		
		хрРТПХ							
		нетяжелая vs отсутствует	0,44 (0,21-0,91)	0,026					
		тяжелая vs отсутствует	0,74 (0,33-1,64)	нз					

Примечания: нз – статистически не значимо; vs – в сравнении с; № - количество пациентов

1.1.2. Трансплантация ГСК при остром миелоидном лейкозе

Принцип лечения первичного ОМЛ основывается на химиотерапии цитарабином и антрациклинами и за последние 30 лет он существенно не поменялся. Совершенствование сопроводительной терапии позволило повысить выживаемость детей с первичным ОМЛ до 65 – 70%. Около трети детей с ОМЛ, вышедших в ремиссию, рецидивируют в последующем. Консолидирующим этапом лечения ОМЛ неблагоприятного прогноза, рецидивов ОМЛ и вторичного ОМЛ, ассоциированного с проводимой ранее ХТ или лучевой терапией (ЛТ), у детей уже традиционно считается алло-ТГСК. В настоящее время активно

внедряются методики определения МОБ для выявления контингента пациентов, которым показана аллогенная ТГСК в первой ремиссии. Прогностическая значимость МОБ при ОМЛ была показана крупными исследовательскими группами, такими как COG и St. Jude (18,19). Использование современных протоколов позволяет определять МОБ с помощью проточной цитометрии у 85% пациентов.

Carpenter et al. проводили исследование показаний к аллогенной ТГСК в первой ремиссии ОМЛ у детей (18). В данном исследовании авторы выделили ОМЛ крайне неблагоприятного прогноза (ассоциированного с хромосомными аномалиями -7 , $-5/\text{del}5q$), при котором показана алло-ТГСК от любого доступного донора (5 – 10% пациентов), а также ОМЛ благоприятного прогноза, ассоциированном с благоприятной генетикой (Core Binding Factor, CBF), при котором проведение алло-ТГСК в первой ремиссии не показано даже при наличии совместимого родственного донора (20% пациентов). Оставшуюся группу стандартного риска составили около 70-75% пациентов. Выделение в последующем некоторых определяющих прогноз мутаций (благоприятных мутаций в генах *NPM*, *CEBPA*, либо неблагоприятных *FLT3-ITD*), добавило соответственно в благоприятную и неблагоприятную группу по 10% пациентов, оставив в стандартной группе порядка 50-60% детей. Именно для этой (стандартной) группы для определения тактики лечения и важна оценка МОБ. Учитывая вышесказанное, группой COG была предложена новая стратификация первичного ОМЛ у детей, в рамках которой было выделено лишь 2 группы: 1 – ОМЛ высокого риска (по генетическим данным) + ОМЛ стандартного риска с сохранением МОБ после индукции; 2 – ОМЛ генетически благоприятного прогноза + ОМЛ стандартного риска с отсутствием МОБ после индукции. Для первой группы предлагается проведение алло-ТГСК в первой ремиссии от наиболее совместимого донора. Для второй группы алло-ТГСК в первой ремиссии не предполагается, даже при наличии совместимого родственного донора (19).

Учитывая проблему переносимости алло-ТГСК, особенно у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с соматической патологией, интерес ученых, начиная с 90-х годов прошлого века, вызывает применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (РСИ) (20). Крупный мета-анализ исследований, посвященных алло-ТГСК при лейкозах у взрослых пациентов за период с 1990 по 2013 гг, включивший данные 13 исследований (9754 пациентов с ОМЛ/МДС) не показал разницы в 6-летней ОВ между группами пациентов, получивших миелоаблативный режим кондиционирования, в сравнении со РСИ. Более того, следует отметить, что средний возраст пациентов, получавших РСИ, был выше, а также в этой группе была выше доля пациентов во 2-й и более ремиссии, либо не в ремиссии, то есть данная группа была менее благоприятной прогностически (21). Подобные результаты показали Luger et al. (2012), также проводя мета-анализ исследований по алло-ТГСК у взрослых ($n = 5179$, 217 исследовательских центров) (22). У детей, хотя и на меньших когортах пациентов, также были показаны сходные результаты сравнения выживаемости при использовании миелоаблативных режимов кондиционирования и РСИ (23,24). Так, на Рисунке 9 показана вероятность развития рецидива, смерти, ассоциированной с трансплантацией, а также кривые расчетной ОВ и БРВ у детей с ОМЛ. Во всех случаях показатели статистически достоверно не различались. Так как показатели трансплантационной летальности с применением стандартных режимов кондиционирования у детей с ОМЛ в первой ремиссии невысоки (5 – 15% по данным различных исследовательских групп), актуальность применения РСИ определяется их потенциально меньшей отдаленной токсичностью.

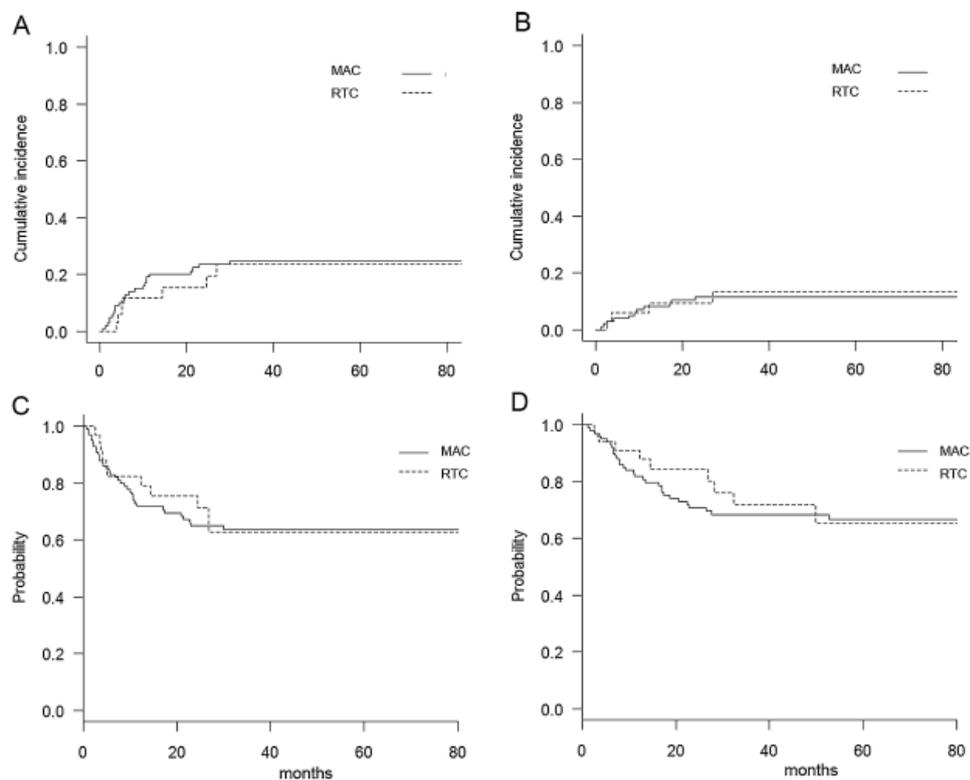


Рисунок 9 - Частота развития рецидивов (А), летальность, ассоциированная с трансплантацией (В), безрецидивная (С) и бессобытийная (D) выживаемость детей с ОМЛ, получивших алло-ТГСК, в зависимости от проведенного режима кондиционирования (23)

Примечания: MAC – миелоаблативный режим, RTC – режим со сниженной токсичностью (интенсивностью); probability - вероятность; cumulative incidence – кумулятивная вероятность возникновения; months – месяцы.

Взаимосвязь между развитием РТПХ в посттрансплантационном периоде и противоопухолевым эффектом трансплантата (реакция «трансплантат против опухоли») была показана на крупных когортах пациентов с ОМЛ. Так, по данным Baron et al. (2012), развитие в посттрансплантационном периоде хронической РТПХ нетяжелого течения ассоциировалось со снижением частоты рецидивов у пациентов с ОМЛ (OR = 0,72; p = 0,07), что трансформировалось в лучшую ОВ (OR = 1,8; p < 0,001) (Рисунок 10). Развитие тяжелой хрРТПХ также ассоциировалось со снижением частоты рецидива (OR = 0,65; p = 0,02), однако, одновременно с этим и с увеличением летальности, связанной с трансплантацией

(OR = 1,8; $p < 0,001$). Все пациенты в рамках упомянутого исследования получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (25).

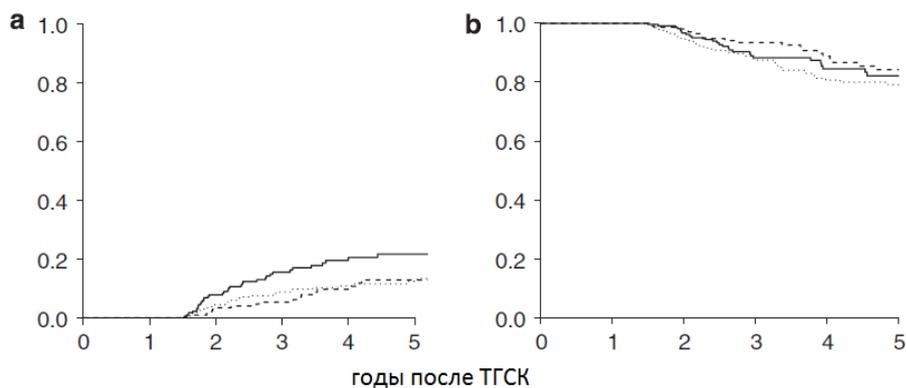


Рисунок 10 - Ландмарк – анализ кумулятивной частоты рецидивов (а) и ОВ (b), в зависимости от наличия и степени тяжести хрРТПХ через 18 мес после ТГСК у пациентов с ОМЛ (25)

Примечания: сплошная линия – нет РТПХ; пунктирная линия – хрРТПХ легкого течения; точечная линия – тяжелая хр РТПХ.

Weisdorf et al. (2012), также показали, что развитие хронической РТПХ коррелировало у пациентов с ОМЛ/МДС ($n = 5741$) с уменьшением частоты рецидивов заболевания. Данный эффект касался только пациентов, получивших РСИ. Подобного наблюдения у пациентов, получивших миелоаблативные режимы кондиционирования, авторами отмечено не было (26).

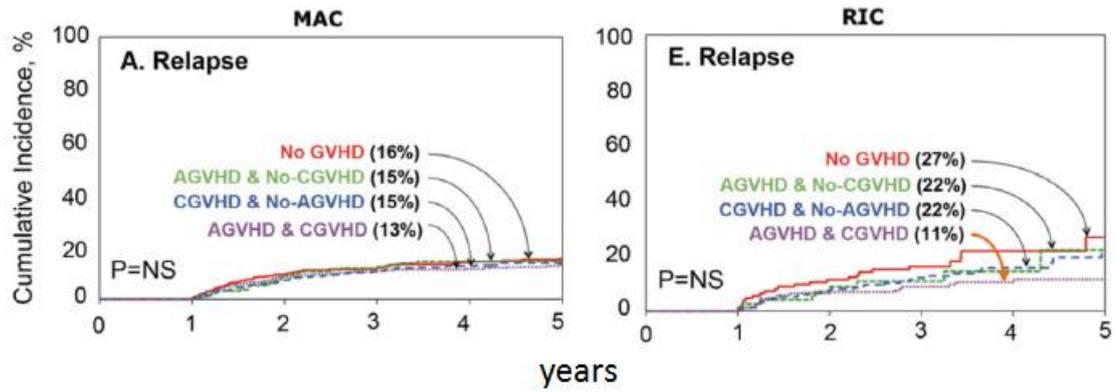


Рисунок 11 - Кумулятивная вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ/МДС, в зависимости от развития у них острой и/или хронической РТПХ и используемого режима кондиционирования (26)

Примечания: MAC – миелоаблативный режим кондиционирования; RIC - РСИ; cumulative incidence, % - кумулятивная вероятность развития, %; relapse - рецидив; years - годы; P = NS – отсутствие статистической достоверности; no GVHD – нет РТПХ; AGVHD & No-CGVHD – оРТПХ и нет хрРТПХ; CGVHD & no-AGVHD – хрРТПХ и нет оРТПХ; AGVHD & CHVHD – острая и хроническая РТПХ.

Вышеописанные данные свидетельствуют, таким образом, в пользу использования РСИ при ТГСК у пациентов с ОМЛ/МДС.

1.1.3. Источники ГСК для трансплантации. Клеточный процессинг

Вплоть до настоящего времени принято считать, что аллогенная ТГСК от HLA-совместимого сиблинга дает пациентам, нуждающемуся в этом методе лечения, максимальные шансы на выздоровление (27). Однако в мире лишь у 30% пациентов имеется подобный донор. В России, ввиду малочисленности семей, вероятность найти подходящего донора среди братьев и сестер еще ниже. Альтернативным источником стволовых гемопоэтических клеток для трансплантации в этих случаях могут являться неродственные доноры и пуповинная кровь из регистров, а также частично совместимые, как правило, гаплоидентичные родители пациентов. В двух первых случаях необходимо проведение HLA типирования высокого разрешения, что позволяет найти

максимально подходящий донорский материал, однако требует времени и существенных финансовых затрат на процессы поиска, активации донора и доставки материала. В то же время гаплоидентичная ТГСК лишена этих недостатков. Так как от каждого из родителей пациент наследует по гаплотипу, в проведении HLA типирования высокого разрешения ребенка и родителя, как правило, нет необходимости. Высокая мотивация и близость родственного донора, позволяет, в случае необходимости, оперативно организовать трансплантацию ГСК, около 2-х недель с момента установления показаний к ней; это избавляет от необходимости проведения пациенту дополнительных курсов ХТ, что делается зачастую вынужденно, во время поиска донора в регистре.

Интересным для ретроспективного анализа оказался ход развития гаплоидентичной трансплантации в мире. Развитие тяжелой оРТПХ у пациентов после гаплоидентичной трансплантации в ранних исследованиях послужило толчком для разработки методик деплеции зрелых лимфоцитов из трансплантата. Однако избыточное удаление Т-клеток привело к существенному увеличению (практически до 50%) частоты отторжения донорских ГСК. Исследования на животных показали, что данную проблему можно пытаться решить несколькими способами: интенсификации режимов кондиционирования, *in vivo* Т-деплеции с помощью антител или увеличением количества пересаживаемых ГСК (28–30). После внедрения в клинику методики CD34+ селекции Aversa et al. и его последователям удалось добиться высоких показателей приживления донорских ГСК и низкого уровня оРТПХ (31–33). Однако проведенный несколько позже Европейской группой по трансплантации костного мозга (European Blood and Marrow Transplant Group, EBMT) опрос трансплантационных центров показал, что при проведении CD34+ селекции смертность пациентов от осложнений трансплантации приблизилась к отметке 50%: реципиенты погибали от различных инфекционных осложнений на фоне замедленного восстановления иммунитета после трансплантации (34,35). Поэтому следующим этапом развития частично совместимой трансплантации стала разработка методик обработки материала, при

которой восстановление иммунитета не столь длительно. После представления на медицинском рынке прибора и методики для одновременной деплеции Т и В - лимфоцитов в 2004 г популярность приобрела методика негативной селекции (CD3/CD19 деплеции) трансплантата: иммуномагнитный метод позволял сокращать уровень зрелых Т лимфоцитов в материале на 3,5–4 порядка (для сравнения: при CD34+ селекции – на 4,5 – 5 порядков). Самое важное, что при этом в трансплантате сохранялись NK – клетки, дендритные клетки, предшественники миелоцитов и т.п. (36,37). В наиболее ранних клинических исследованиях, проведенных в клинике St Jude в США с использованием CD3/CD19 деплеции материала при гаплоидентичной трансплантации у детей, уровень трансплантационной летальности удалось снизить до 16 – 20% (38,39). Опираясь на данную работу, группа из Тюбингена попыталась дополнительно уменьшить частоту трансплантационных осложнений путем снижения интенсивности режима кондиционирования. Поначалу результаты оказались весьма обнадеживающими: по данным исследования, опубликованного в 2007 г, из 38 взрослых пациентов от осложнений трансплантации погибла всего 1 пациентка (2,6%) (40). Однако при анализе более поздней публикации тех же авторов от 2012 г видно, что в группе из 61 взрослого пациента показатель трансплантационной летальности оказался существенно выше и составил 23% ко дню 100 и 46% к 2-м годам наблюдения (41). Результаты подобных трансплантаций у детей представлены в Таблице 4. Как видно из таблицы, проведении CD3/19 деплеции при гаплоидентичной трансплантации ГСК с использованием режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, позволило добиться снижения уровня трансплантационной летальности и неплохой выживаемости у детей с лейкозами при условии наличия ремиссии на момент трансплантации.

Таблица 4 - Результаты проведения частично - совместимых трансплантаций с использованием Т – деплеции и режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей

Автор, страна	№ пациентов, диагноз	Метод очистки трансплантата	Трансплантационная летальность (срок наблюдения)	Выживаемость
P. Bader et al. Германия (42)	59 ОЛЛ 15 ОМЛ 14 МДС 2 Солидн 18 Незлокач 10	CD3/CD19 деплеция	10,7% (3 года)	3-х летняя БСВ для лейкозов: 68% для достигших ремиссии; 0% для не достигших ремиссии
G. Dufort et al. Уругвай (43)	16 ОЛЛ 4 ОМЛ 5 ХМЛ 3 ЮММЛ 1 АФ 3	CD3 деплеция	23,5% * (1,5года)	ОВ 47,6% для лейкозов с медианой наблюдения 31мес. после ТГСК
J. Palma et al. Чили (44)	10 ОЛЛ 6 ОМЛ 4	CD3 деплеция	10% (1,5 года)	1-летняя БСВ 60%
M. Gonzalez-Vincent et al., Испания (45)	21 ОЛЛ 12 ОМЛ 9	CD3/CD19 деплеция	30% (1 год)	2-х летняя БСВ 40,7%

*Примечания: БСВ – бессобытийная выживаемость; ОВ- общая выживаемость; Р – ремиссия; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; АФ – анемия Фанкони; * - при исключении троих пациентов с анемией Фанкони трансплантационная летальность составила 28,6%.*

Несмотря на улучшение результатов частично совместимых трансплантаций после отказа от использования для пересадки только CD34+ клеток, проблема медленного восстановления иммунитета у пациентов после Т – клеточной деплеции реально существует (46–48).

Для того чтобы добиться уровня Т – деплеции, сравнимого с уровнем при проведении CD34+ селекции, и при этом добиться более быстрого иммунологического восстановления пациентов после трансплантации группа из Тюбингена начала проводить отдельную деплецию - элиминацию из трансплантата только зрелых лимфоцитов, несущих $\alpha\beta$ -цепи Т – клеточного рецептора (TCR $\alpha\beta$) [48]. Использование данного метода позволяет оставлять в трансплантате Т-лимфоциты, имеющие TCR $\gamma\delta$, которые, по некоторым данным, не обладают аллореактивностью, однако способны осуществлять

противоопухолевый эффект и контроль над инфекцией (49–51). Исследователи, проводившие гаплоидентичную родственную ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплецией, сообщили о более раннем восстановлении Т-клеточного иммунитета у пациентов, по сравнению с CD3/CD19 деплецией (52,53). Помимо вышеописанной TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплеции существуют и другие подходы к ускорению иммунологического восстановления пациентов после трансплантации Т-деплезированных ГСК и улучшению противоопухолевого контроля трансплантата: адоптивная иммунотерапия в посттрансплантационном периоде донорскими Т – клетками после проведения CD8 деплеции (54) или селективной деплеции аллоспецифичных лимфоцитов (55,56); антигенспецифичными донорскими Т – клетками (57–59); CD4+CD25+ регуляторными клетками (60); аллореактивными NK-клетками (61–63) и т.п.

1.2. Аллогенная ТГСК при солидных опухолях у детей

В отличие от лейкозов, эффект аллогенной иммунной системы при солидных опухолях изучен значительно хуже. Интерес к данной теме возник еще в 90-е годы прошлого века. В 1994 г группа COG опубликовала данные исследования по сравнению результатов аллогенной ТГСК от родственного совместимого донора (n=20) и аутологичной ТГСК (n=36) после идентичных режимов кондиционирования, основанных на ТОТ, у детей с нейробластомой. В результате показатель трансплантационной летальности оказался выше при проведении аллогенной ТГСК (20% в сравнении с 8%, p=0,21), а показатель 4-летней БРВ – ниже (25% в сравнении с 49%, p=0,05) (64). Аналогичное исследование проводилось группой EBMT у детей с нейробластомой с поражением костей и костного мозга. Двухлетняя БРВ статистически значимо не отличалась между группами пациентов, получивших аутологичную (n = 34) и аллогенную (n = 17) ТГСК: 41% в сравнении с 35% (65). Таким образом, использование аллогенного костного мозга после миелоаблативного кондиционирования сопровождалось развитием тяжелых осложнений, связанных с трансплантацией. В конечном итоге, выживаемость этих пациентов оказывалась

ниже, чем у тех, кто после ВДХТ получал аутологичные ГСК. С совершенствованием сопроводительной терапии и появлением РСИ интерес к аллогенной ТГСК при нейробластоме высокого риска возобновился. Центр международных исследований трансплантации крови и костного мозга (СІВМТR) представил данные ретроспективного анализа 143 аллогенных трансплантаций ГСК, проведенных с 1990 по 2007 г детям с нейробластомой высокого риска (46 из них получали в прошлом ВДХТ с ауто-ТГСК). Кумулятивная вероятность развития рецидива нейробластомы через 5 лет после алло-ТГСК составила 55%. Расчетный показатель трансплантационной летальности через 5 лет после трансплантации составил 25%. Показатель 5-летней БРВ составил 20%. Авторы исследования также не показали взаимосвязи между развитием острой, либо хронической РТПХ и частотой рецидивов заболевания, а также БРВ пациентов. В итоге причиной смерти 68% пациентов стало прогрессирование заболевания. Краткосрочная выживаемость пациентов, достигнувших полного, либо очень хорошего частичного эффекта перед алло-ТГСК в первые годы наблюдения оказалась выше, чем у тех, кто был трансплантирован с большим объемом остаточной опухоли. После 5 лет наблюдения различия нивелировались. У детей, получивших РСИ, показатель трансплантационной летальности к 100 дням наблюдения был существенно ниже, чем у детей, получивших миелоаблативный режим (9% в сравнении с 23%, $p = 0,04$). ОВ и БРВ оказалась ниже у пациентов, получавших РСИ, а частота рецидивов, наоборот, выше (66). В работе Sung et al. (2011) у 1 из 6 пациентов с нейробластомой описан кратковременный клинический эффект регрессии опухоли после совместимой родственной ТГСК с РСИ с быстрой отменой иммуносупрессии. Возврат иммуносупрессии, в связи с развитием хронической распространенной РТПХ, сопровождался бурной опухолевой прогрессией (67). Liu et al. в 2016г представили описание клинического случая проведения гаплоидентичной ТГСК с $CD3^+/CD19^+$ деплецией 7-летнему ребенку с нейробластомой IV стадии с массивным поражением костей скелета. Две линии химиотерапии индукции, консолидация

ВДХТ с ауто-ТГСК и лучевая терапия позволили достичь MIBG-негативного статуса к моменту алло-ТГСК. Спустя 2 года после алло-ТГСК у пациента развилась панцитопения, в костном мозге стали определяться клетки нейробластомы. Еженедельные трансфузии лимфоцитов донора (ТДЛ) привели к санации костного мозга пациента (после 4 процедуры) и восстановлению полноценного гемопоэза. Всего было проведено 6 процедур ТДЛ. Авторы сообщили, что в течение всего срока наблюдения (5 мес. после очистки костного мозга) пациент находился без признаков рецидива нейробластомы (68). Toporski et al. (2009) применяли комбинацию MIBG-терапии и гаплоидентичной ТГСК с T-деплецией у 5 пациентов с нейробластомой высокого риска (4 с рецидивом и 1 с первично-рефрактерным течением заболевания). Четверым пациентам в посттрансплантационном периоде после отмены иммуносупрессии проводились ТДЛ. В результате 2 из 5 пациентов живы без признаков болезни в течение 40 и 42 мес. после гапло-ТГСК. У одного ребенка через 2 мес. после гапло-ТГСК появилась инфильтрация костного мозга клетками нейробластомы. Очищение костного мозга у данного пациента было достигнуто с помощью ТДЛ. Через 38 мес. после гапло-ТГСК у этого же пациента появились очаги нейробластомы в грудине. Пациент получал локальную ЛТ и вновь ТДЛ. К 41 месяцу наблюдения после алло-ТГСК пациент был жив без признаков заболевания. Двое пациентов погибли от прогрессирования заболевания в течение 1,5 лет после гапло-ТГСК. Таким образом, трое из пяти пациентов достигли длительной ремиссии с помощью интенсивной комбинированной консолидации, описанной в работе (69). Примечательно, что у всех этих пациентов имелось первичное поражение костей нейробластомой (наиболее неблагоприятная группа пациентов). Вслед за описанным выше исследованием Lee et al. 2017 г представили результаты собственного пилотного исследования сочетанного применения MIBG-терапии и трансплантации неманипулированных KIR/HLA частично совместимых ГСК после РСИ у 7 пациентов с рецидивами нейробластомы. В итоге двое пациентов (без поражения костей в рецидиве) живы в течение 34 и 48 мес. после алло-ТГСК

без признаков болезни, один пациент погиб от септических осложнений через год после алло-ТГСК (без признаков опухолевой прогрессии) и четверо – от прогрессирования нейробластомы. Авторы отметили, что длительное безрецидивное течение было отмечено у тех троих пациентов, доноры которых имели, так называемый, ВХ КIR – генотип (с одним или обоими КIR – гаплотипами типа В, который, по сравнению с гаплотипом А, состоит преимущественно из неингибиторных генов (70)). Вместе с тем, авторы считают, что выбор для трансплантации подобных доноров может привести к существенному увеличению частоты развития тяжелой РТПХ (71).

Опухоли семейства саркомы Юинга, высоко экспрессирующие опухолевые антигены, также являлись объектом изучения противоопухолевого эффекта аллогенного трансплантата. Burdach et al. проанализировали результаты ВДХТ консолидации с последующей аутологичной (n=26) или аллогенной (n=10) ТГСК, проведенной в период с 1986 по 1994 г у пациентов с саркомой Юинга неблагоприятного прогноза (диссеминированный первичный вариант, либо рецидив). На Рисунке 12 показаны кривые БСВ для 36 исследуемых пациентов, в зависимости от источника трансплантата для восстановления кроветворения после режима кондиционирования на основе ТОТ+ВДХТ.

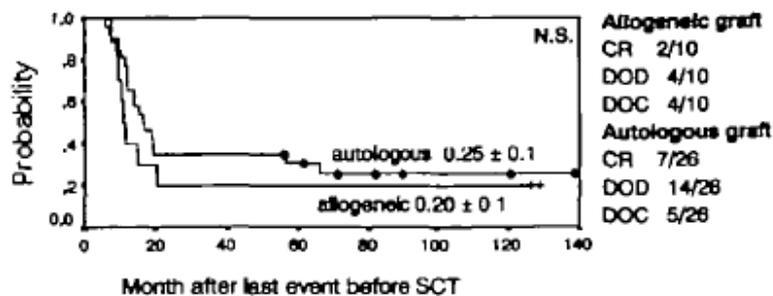


Рисунок 12 - БСВ пациентов с саркомой Юинга неблагоприятного прогноза, в зависимости от источника ГСК, вводимых после высокодозной терапии консолидации (72)

Примечания: Probability - вероятность; months after last event before SCT – число мес от последнего прогрессирования перед трансплантацией; autologous graft – аутологичная ТГСК; allogeneic graft- аллогенная ТГСК; CR – ремиссия заболевания; DOD – смертность от прогрессирования заболевания; DOC – трансплантационная летальность.

Из рисунка видно, что использование аллогенной ТГСК на этапе консолидации ассоциировалось с несколько худшей выживаемостью. Однако, следует отметить, что причиной смерти 40% пациентов, получивших аллогенную ТГСК в рамках исследования, стали осложнения самой трансплантации (72). Потенциальный противоопухолевый эффект аллогенного трансплантата в отношении саркомы Юинга существует и описан в виде клинических наблюдений. Так, Lucas et al. (2008) описали уменьшение в размерах метастатических очагов рефрактерной саркомы Юинга в легких у ребенка после аллогенной ТГСК от матери в результате инициации хронической РТПХ с помощью ранней отмены иммуносупрессии (73). Kido et al. (2010) описали подобный эффект трансплантата пуповинной крови в отношении паравертебральной опухоли семейства саркомы Юинга, рефрактерной к проводимой ранее терапии (включая ВДХТ). Опухоль, возобновившая рост спустя 3 мес. после курса ВДХТ, после алло-ТГСК уменьшилась в размерах и оставалась без признаков прогрессии в течение последующих 7 мес. (пациентка погибла через 7 мес. после алло-ТГСК от идиопатического пневмонита) (74). В литературе описаны и другие клинические наблюдения эффекта «трансплантат-против-опухоли» при саркоме Юинга (75,76). Наиболее крупной исследовательской работой по изучению эффекта аллогенной ТГСК при саркоме Юинга является ретроспективный анализ аллогенных ТГСК у 87 пациентов – данные группы EBMT, Регистра по трансплантации стволовых клеток у детей, Азиатско-тихоокеанского регистра по трансплантации костного мозга и регистра MetaEICESS. Проанализированы данные 50 пациентов, получивших РСИ (группа А) и 37 пациентов, получивших миелоаблативный режим кондиционирования (группа В). Из 87 пациентов 24 получили ТГСК от HLA-частично совместимых доноров и 63 – трансплантацию от HLA-совместимых доноров. Расчетная 5-летняя ОВ пациентов групп А и В составила 15% и 10%, соответственно ($p = 0,133$) (Рисунок 13).

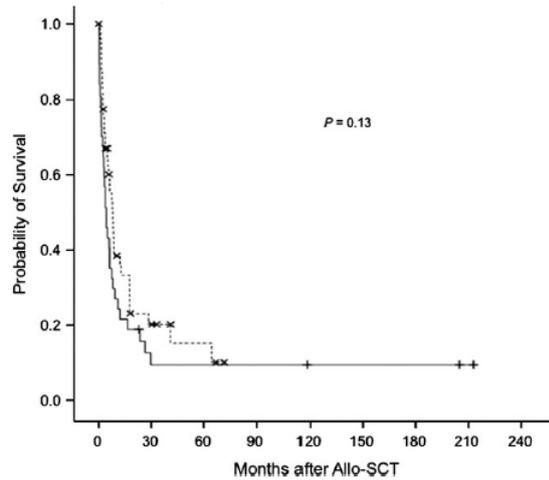


Рисунок 13 - Общая выживаемость пациентов с саркомой Юинга, получивших аллогенную ТГСК с миелоаблативным режимом, либо РСИ (77)

Примечания: probability of survival – вероятность выживания; months after allo-SCT – количество мес после алло-ТГСК; сплошная линия – миелоаблативный режим; пунктирная линия – РСИ.

Вероятность прогрессирования заболевания была достоверно выше у пациентов, получивших РСИ, по сравнению с теми, кто получил стандартный режим ВДХТ. Как видно из Рисунка 14, данное различие сохранялось на отдаленных сроках после ТГСК. Вероятность гибели от осложнений ТГСК, наоборот, была статистически достоверно выше в группе пациентов, получивших миелоаблативный режим кондиционирования: 43% в сравнении с 8%, $p = 0,0002$ к 5 годам наблюдения.

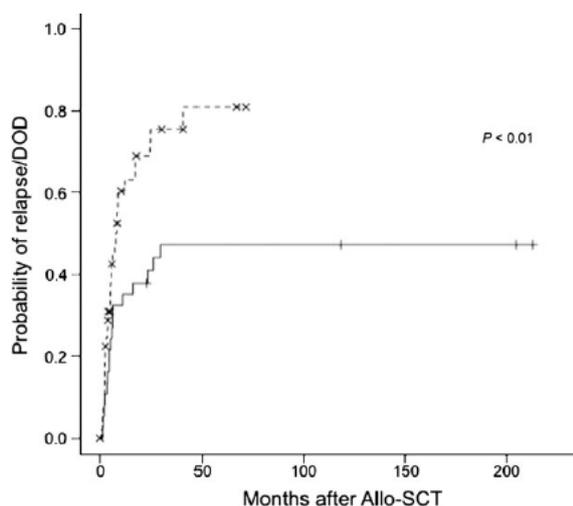


Рисунок 14 - Расчетный риск прогрессирования саркомы Юинга у пациентов после алло-ТГСК с миелоаблативным режимом кондиционирования, либо РСИ (77)

Примечания: probability of relapse/DOD – вероятность прогрессирования опухоли или смерти от прогрессирования; months after allo-SCT – время наблюдения (мес.) после алло-ТГСК; сплошная линия – миелоаблативный режим; пунктирная линия – РСИ.

Подводя итоги раздела, можно заключить, что определенный противоопухолевый эффект аллогенных клеток при таких солидных опухолях, как нейробластома и саркома Юинга неблагоприятного прогноза существует. Однако, опубликованные данные не позволяют говорить об аллогенной трансплантации ГСК как о самостоятельном потенциально излечивающем методе при данных заболеваниях. Небольшие группы наблюдения, высокий процент смертности после ТГСК в анализируемых группах от причин, не связанных с прогрессированием болезни, предпочтительное применение ГСК НLA совместимых доноров либо методов очистки трансплантата (при использовании альтернативных доноров) затрудняют оценку противоопухолевого эффекта донорской иммунной системы. Необходимы дальнейшие исследования возможностей применения аллогенных ГСК для реализации максимального противоопухолевого эффекта.

1.3. Высоккодозная химиотерапия с ауто-ТГСК в детской онкологии

1.3.1. Роль ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении детей с гемобластозами

1.3.1.1. ОЛЛ

В обновленных рекомендациях Американского сообщества по трансплантации костного мозга, изданных в 2012 г представлено однозначное мнение группы экспертов о том, что проведение высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных ГСК детям с ОЛЛ не рекомендовано (78). Тем не менее, одна их опубликованных работ по изучению роли ВДХТ с ауто-ТГСК при ОЛЛ у детей представляется интересной. А. Balduzzi et al. в 2011 г опубликовали работу по сравнению результатов лечения детей с рецидивами ОЛЛ относительно благоприятного прогноза: ранними или поздними внекостномозговыми, поздними костномозговыми или комбинированными. В рамках исследования изучались 2 группы сравнения: 1 – 30 пациентов, которым в среднем через 5 мес. после рецидива ОЛЛ был проведен режим кондиционирования (TOT 12Гр-VP-16-CY) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК, подвергнутых CD19+ деплеции; 2 – 103 пациента, которым проводилась стандартная ХТ по протоколам ALL BFM REZ 96/2002. Пятилетняя БСВ в группах составила 73,3% и 40%, соответственно ($p = 0,012$), ОВ – 86,5% и 62,5%, соответственно ($p = 0,025$) (Рисунок 15). В группе пациентов, получивших стандартную ХТ, рецидивировали 50% пациентов, в группе, получивших ВДХТ/TOT, - 30%. Все пациенты ($n = 4$) с наличием МОБ непосредственно перед мобилизацией и сбором ПСК, рецидивировали. Аллогенную ТГСК при повторном рецидиве удалось провести у 78% и 37% пациентов, получивших ВДХТ/TOT и стандартную ХТ, соответственно (79).

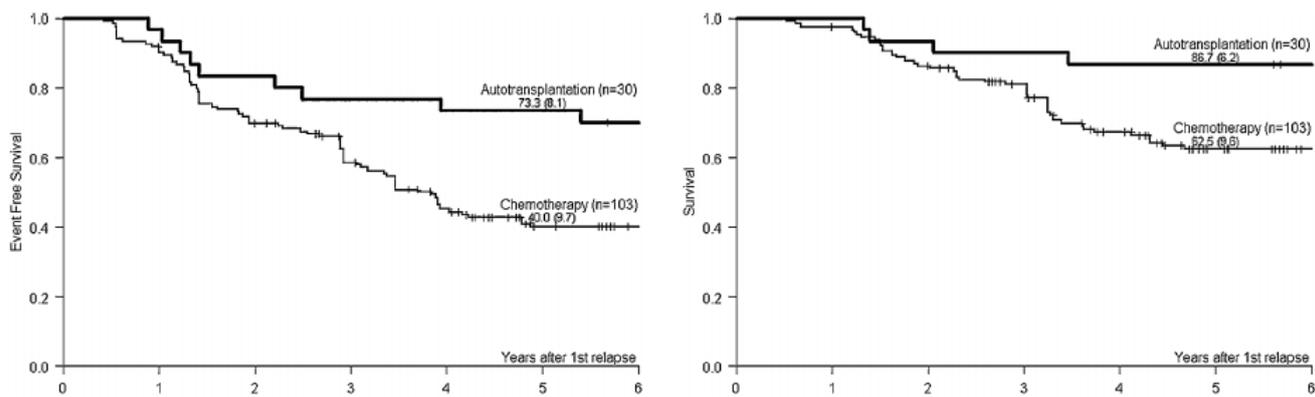


Рисунок 15 - Бессобытийная (слева) и общая (справа) выживаемость детей с рецидивами ОЛЛ относительно благоприятного прогноза, в зависимости от способа лечения (79)

Примечания: Event Free Survival - БСВ; Survival - ОБ; Autotransplantation – ауто ТГСК; Chemotherapy - ХТ; Years after 1st relapse – время наблюдения после первого рецидива (годы).

Представленные результаты выживаемости, будучи полученными в рамках одноцентрового исследования, позволяют задуматься о возможности проведения режима ВДХТ ± ТОТ с поддержкой аутологичными ГСК после деплеции CD19+ клеток детям с ОЛЛ в некоторых ситуациях, например, при отсутствии подходящего донора костного мозга у пациента, достигнувшего МОБ – негативной повторной (а иногда и первичной) ремиссии. Метод также может быть актуален при невозможности адекватной терапии одним из основных препаратов лечения ОЛЛ – Л-аспарагиназой ввиду развития аллергии на препарат у больных.

1.3.1.2. ОМЛ

T. Alonzo et al. (2005), изучая различные способы консолидации ремиссии у детей с ОМЛ в первой ремиссии в рамках пяти последующих (с 1979 по 1996 г) исследований группы ССГ, показали, что 8-летняя ОБ и БРВ детей, получивших совместимую родственную ТГСК (n = 373), была выше, чем у детей, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 217), либо стандартную ХТ (n = 688) (Таблица 5)(80).

Таблица 5 - Показатели выживаемости, риска рецидива, смертности в ремиссии у детей с ОМЛ, в зависимости от терапии (80)

№	Алло-ТГСК	ХТ	Ауто-ТГСК	p		
				аллоТГСК vs ХТ	ХТ vs аутоТГСК	аллоТГСК vs аутоТГСК
№	373	688	217			
ОВ	54% (5%)	42% (4%)	49% (7%)	0,064	0,371	0,031
БРВ	47% (5%)	34% (4%)	42% (7%)	0,004	0,832	0,075
ОР	36% (5%)	60% (4%)	52% (7%)	< 0,001	0,613	< 0,001
ТАС	17% (4%)	6% (3%)	7% (4%)	< 0,001	0,711	0,279

Примечания: ТАС – смертность, связанная с трансплантацией

Проанализировав в 2014 г данные 243 пациентов детского возраста с ОМЛ высокого риска в первой ремиссии, включенных в исследование АIEOP-2002/01, Locatelli et al. показали, что алло-ТГСК (от различных типов доноров) является оптимальным режимом консолидации и, хотя статистически не значимо, ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. Так, 8-летняя БРВ для пациентов, получивших алло-ТГСК (n = 141) составила 73%, в сравнении с 63% для пациентов, получивших ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК (n = 102) (Рисунок 16). Частота развития рецидивов для этих групп пациентов составила 17% и 28% соответственно, $p = 0,0043$; показатель смертности, связанной с лечением – 7% для обеих групп, p – н.з. (81).

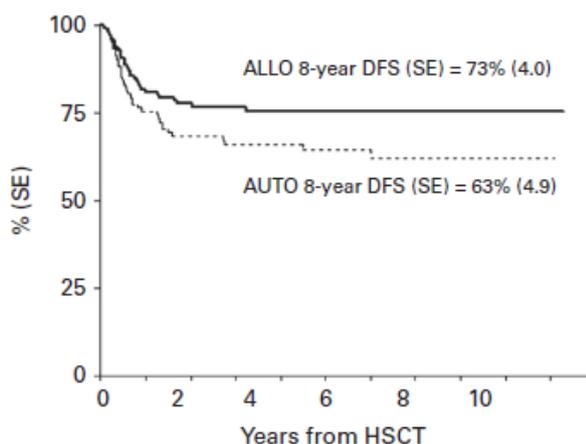


Рисунок 16 - Восемилетняя БРВ детей с ОМЛ, в зависимости от консолидации ремиссии (81)

Примечания: % (SE) - % (CO); ALLO 8-year DFS (SE) - 8-летняя БРВ после алло-ТГСК (CO); AUTO 8-year DFS (SE) – 8-летняя БРВ после ауто-ТГСК (CO); years from HSCT – время наблюдения с момента ТГСК (годы).

В указанных выше работах авторы исследовали эффективность различных видов терапии консолидации в первой ремиссии ОМЛ у детей. Известно, что ОМЛ является гетерогенным заболеванием и стратификация по группам риска претерпевает постоянные изменения. Определение конкретной группы пациентов, для которых ВДХТ с ауто-ТГСК было бы наиболее предпочтительным способом консолидации ремиссии, с точки зрения безопасности и эффективности, на основании имеющихся в литературе данных, остается затруднительным. Показания для того или иного вида консолидации должны решаться отдельно для конкретного пациента исходя из его соматического и инфекционного статуса, вида ОМЛ, ответа на лечение и доступности донора для ТГСК.

Wang et al. (2010) провели мета-анализ крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ВДХТ консолидации с последующей ауто-ТГСК и стандартной ХТ/отсутствием дальнейшего лечения у 3027 пациентов с ОМЛ в первой ремиссии (в т.ч. 4 – х исследований на группах пациентов детского возраста, $n = 760$) (Таблица 6). Для детской когорты пациентов авторы показали следующее: 1 – проведение ВДХТ с ауто-ТГСК не ассоциировалось с лучшей БРВ ($OR = 0,94$) и ОВ ($OR = 1,14$); 2 – риск рецидива ОМЛ был статистически значимо ниже у тех, кто получил ВДХТ с ауто-ТГСК ($RR = 0,85$); 3 – риск гибели от осложнений терапии был статистически значимо выше у детей, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК ($RR = 1,2$). Для взрослых аналогичные различия между группами оказались более статистически значимыми. Анализ, в зависимости от цитогенетических групп риска ОМЛ, в общей когорте пациентов также не выявил статистически значимой разницы в ОВ при использовании различных видов терапии консолидации (82).

Таблица 6 - Основные рандомизированные исследования, изучающие роль ВДХТ с ауто-ТГСК у детей с ОМЛ

Автор, год публикации, исследовательская группа	Количество пациентов	Период набора данных
Amadori et al., 1993 AEIOP LAM (83)	72	1987-1990
Ravindranath et al., 1996 POG 8821 (84)	232	1988-1993
Stevens et al., 1998 MRC AML 10 (85)	100	1988-1995
Woods et al., 2001 CCG 2891 (86)	356	1989-1995

На основании полученных данных, авторы мета-анализа пришли к заключению, что проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии ОМЛ у детей, как и у взрослых, нецелесообразно, независимо от группы риска (82).

Недостатком мета-анализа, безусловно, является отсутствие у исследователей данных о каждом пациенте и невозможность отслеживания сопоставимости групп сравнения, адекватности проводимой терапии в исследовательских центрах, а также разнообразие химиотерапевтических режимов, в т.ч. режимов ВДХТ. Результаты подобных исследований, соответственно, должны интерпретироваться с осторожностью.

Таким образом, роль ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии ОМЛ у детей минимальна. Разработка протоколов алло-ТГСК от альтернативных доноров позволила добиться сравнимых, а в некоторых случаях и лучших результатов, по сравнению с родственной совместимой ТГСК, за счет реализации эффекта «трансплантат-против-лейкоза». Данный факт способствует дальнейшему уменьшению роли ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении ОМЛ у детей. Одновременно с этим, разработки методик определения МОБ при ОМЛ способствует выделению групп больных, которым может быть проведена мобилизация и сбор ауто-ТГСК для реализации ВДХТ в последующем. В итоге можно сказать, что проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве консолидации

первой ремиссии ОМЛ у детей возможно и должно определяться достаточно жесткими показаниями: 1 – наличие установленных в центре показаний к ТГСК; 2- отсутствие подходящего донора и/или невозможность проведения аллогенной ТГСК ввиду медицинских или социальных противопоказаний; 3 – отсутствие МОБ на момент мобилизации и сбора ауто-ГСК. Отдельно можно обозначить роль ВДХТ как способ продления ремиссии при планировании аллогенной ТГСК.

1.3.2. Лимфома Ходжкина

Комбинированные риск-адаптированные протоколы лечения лимфомы Ходжкина позволяют излечивать на сегодняшний день до 90% детей с впервые выявленным заболеванием. Для 10-15 % пациентов применение подобных протоколов не обеспечивает выздоровления пациентов из-за рефрактерности лимфомы к лечению. Применение схем терапии, включающих ВДХТ с трансплантацией ауто-ТГСК является стандартом для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Общая выживаемость варьирует при этом, по данным разных исследовательских групп, от 43 до 95% (87–89). Пятилетняя БСВ детей и подростков, не достигших полного ответа после ВДХТ составляет около 30% (90). Прогноз после ВДХТ зависит, по данным различных авторов, от следующих факторов: время до развития рецидива (91,92), наличие признаков первичной рефрактерности опухоли (92–94), чувствительность рецидивной опухоли к химиотерапии (94–96), экстранодальное поражение (97,98), вовлечение в опухолевый процесс средостения (97), высокий уровень сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (93) на момент рецидива. Исследователи CIBMTR проводили крупное исследование факторов прогноза при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК у 606 пациентов моложе 30 (3 – 29) лет с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Авторы создали прогностическую модель, согласно которой по 1 баллу присваивали каждому из следующих параметров: индекс Карновского/Лански менее 90 %, время до развития рецидива менее 1 г, экстранодальное распространение опухоли на момент проведения ВДХТ, химиорезистентная опухоль на момент ВДХТ.

Каждый пациент был оценен по указанным параметрам, минимальная сумма баллов для отдельного пациента составляла от 0, максимальная - 4. ОР БРВ для различных по количеству баллов групп пациентов, по сравнению с референсной группой (0 баллов, n = 126), составили: 1 балл (n = 192) – 1,81; 2 балла (n = 129) – 2,11; 3 балла (n = 38) – 3,92; 4 балла (n = 4) – 11,33. На основании набранных баллов, пациентов распределили по группам риска: группа низкого риска (0 баллов); группа среднего риска (1-2 балла); группа высокого риска (3-4 балла). Пятилетняя БРВ пациентов из групп низкого, среднего и высокого риска составила, соответственно, 72%, 53% и 23% (Рисунок 17) (90).

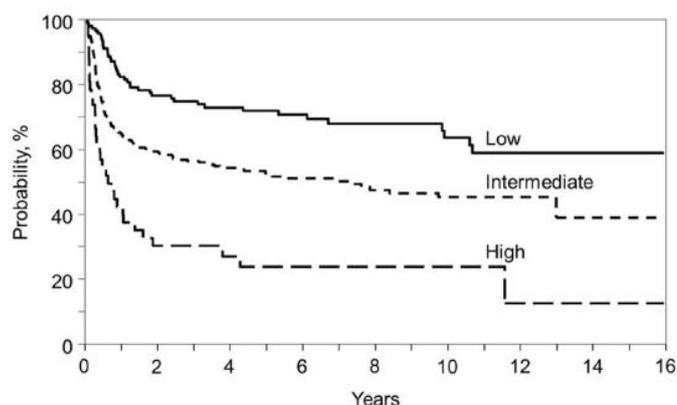


Рисунок 17 - Прогностическая модель оценки БРВ детей, подростков и молодых взрослых (моложе 30 лет) с рефрактерными формами/рецидивами лимфомы Ходжкина при проведении им ВДХТ с ауто-ТГСК (90)

Примечания: probability, % - вероятность БРВ, %; low – группа низкого риска; intermediate – группа среднего риска; high – группа высокого риска; years – годы наблюдения; $p = 0,0002$ при сравнении групп низкого и среднего риска; $p < 0,0001$ при сравнении групп низкого и высокого риска; $p < 0,0001$ при сравнении групп среднего и высокого риска.

Akhtar et al. (2016) проанализировали данные позитронно – эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией ($^{18}\text{ФДГ-ПЭТ/КТ}$) у 123 молодых пациентов (14 – 30 лет) с рецидивами/рефрактерными формами лимфомы Ходжкина после проведения им ХТ индукции. К моменту ВДХТ 51 (41%) пациент были ПЭТ – негативны и 72 (59%) пациента – ПЭТ позитивны. Рецидив/прогрессирование лимфомы после завершения терапии отмечалось у 21,6% пациентов из ПЭТ – негативной группы и у 53% пациентов из ПЭТ – позитивной группы ($p < 0,001$). Смертность,

связанная с рецидивом заболевания также статистически достоверно различалась: 8% в ПЭТ – негативной группе и 37,5% в ПЭТ – позитивной группе пациентов, $p < 0,001$). Следует отметить, что режим ВДХТ для всех пациентов был одинаковым (BEAM), а лучевая терапия после ВДХТ проводилась пациентам с плохими ответом на ХТ индукции (99).

Хотя ВДХТ с ауто-ТГСК является стандартом лечения большинства пациентов с рецидивами лимфомы Ходжкина, часть пациентов с низким риском повторного рецидива может быть излечена стандартными методами ХТ и ЛТ. Именно поэтому при планировании терапии необходимо тщательно оценивать факторы прогноза. Рандомизированные исследования сравнения терапевтических подходов к лечению детей и подростков с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина отсутствуют, однако, в литературе представлены достаточно крупные исследования на эту тему (Таблица 7).

Таблица 7 - Терапевтические режимы с включением ВДХТ и без в лечении детей и подростков с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина (100)

Исследование	ХТ индукции	Количество больных	Режим/ВДХТ	Результаты
UKCCSG, 2004 (91)	EPIC, ABVD/ChIVPP, ChIVPP, ABVD, другие	51	BEAM (86%)	ранний рец. 5-лет ОВ 74%
		78	Без ВДХТ	поздний рец. 5-лет ОВ 84% ранний рец. 5-лет ОВ 67% поздний рец. 5-лет ОВ 86% (p - н.з.)
DAL/GPON, 2005 (92)	IEP-ABVD/COPP/CEP x 4 ± ЛТ	18 62 35(множ. рецидив) 14 (множ. рецидив)	ПР2 с ВДХТ ПР2 без ВДХТ ПР3+ с ВДХТ ПР3+ без ВДХТ	6-лет. БРВ 51% 6-лет. БРВ 47% (p - н.з.) 6-лет. ОВ 52% 6-лет. ОВ 29% ($p = 0,03$)
Саудовская Аравия, 2009 (101)	COPP, ESHAP, MOPP, COPPABV, MOPPABV, ABVD/COPP	10 с ВДХТ 19 без ВДХТ	9 ауто + 1 алло без ВДХТ	6-лет. ОВ 63% 6-лет. ОВ 66% (p - н.з.)
GETMON,	MOPP, ABVD,	20	CBV, BEAM,	5-лет: БСВ 62%, ОВ

2000 (102)	MOPP + ABVD, OPPA + COMP, COPA, ЛТ		BY/CY	95%
TPVMT-SG, 2015 (103)	нд	45 химиочув. 21 химиорезист.	BEAM (68%)	3-лет: БСВ 78,8%, ОВ 91,5% 3-лет: БСВ 31,7%, ОВ 41,2% (p < 0,001)

Примечания: MOPP – мустарген, винкристин, преднизолон, прокарбазин; ABV – актиномицин Д, блеомицин, винкристин; ABVD – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; OPRA – винкристин, преднизолон, прокарбазин, адриамицин; COMP – циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизолон; COPA – циклофосфамид, винкристин, преднизолон, адриамицин; EPIC – этопозид, преднизолон, ифосфамид, цисплатин; ChlVPP – хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон; IEP – ифосфамид, этопозид, преднизолон; CEP – ломустин, этопозид, преднизолон; ESHAP – этопозид, цитарабин, цисплатин, метилпреднизолон; COPP – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон; BEAM – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан, н.з. – статистически не значимо, н.д. – нет данных, ПР – полная ремиссия.

Как видно из таблицы, результаты исследований достаточно неоднозначны. Статистически значимое преимущество включения ВДХТ для повышения ОВ продемонстрировано для пациентов с многократными рецидивами заболевания (92). Результаты лечения, включающего ВДХТ, оказались статистически достоверно лучшими у пациентов с химиочувствительными лимфомами (103).

Учитывая разнообразие терапевтических подходов в лечении пациентов с первичной лимфомой Ходжкина и отсутствие унифицированных факторов прогноза при рецидиве, трудно определить однозначные показания к проведению ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах заболевания. Harker-Murray et al. (2014) представили адаптированную программу лечения детей и подростков с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, основанную на результатах изучения литературных данных. Авторы предложили собственную риск- стратификацию, основанную на стадии заболевания при первичной диагностике, времени до рецидива, наличии В-симптомов и экстранодального поражения при рецидиве (Таблица 8).

Таблица 8 - Стратификация рецидивов лимфомы Ходжкина у детей и подростков (100)

Стадия при первичной диагностике	Время до рецидива (мес)	Экстранодальное поражение/В-симптомы при рецидиве	Группа риска
IA, IIA	> 12	Нет	Низкая
IB, IIB, IIIA, IVA	> 12	Нет	Средняя
IA, IIA	> 3	Да	Высокая
IB, IIB, IIIA, IVA	> 12	Да	Высокая
Любая стадия	3-12	Да/Нет	Высокая
IIIB, IVB	> 3	Да/Нет	Высокая
Любая стадия	< 3	Да/Нет	Очень высокая

Согласно рекомендациям авторов, пациенты с низким или средним риском последующего рецидива должны получать стандартное химио - лучевое лечение. При плохом ответе на стандартную ХТ (менее чем частичный ответ (ЧО)/полный ответ (ПО) после двух курсов) должны переводиться в группу высокого риска со сменой ХТ индукции и проведением ВДХТ консолидации при достижении ПО. В случае рефрактерных опухолей пациенты переводились на альтернативные программы по достижению ПО с последующей ВДХТ. Следует отметить, что под ПО авторы принимали радиологический и метаболический ПО (100).

Представленный алгоритм, безусловно, не может считаться эталонным, так как не учитывает объем и интенсивность первичного лечения. Соответственно, данные критерии не должны восприниматься как однозначное руководство к действию, однако, они могут учитываться при принятии решения по лечению конкретного пациента.

В программном лечении лимфомы Ходжкина применяются различные режимы ВДХТ: BEAM, CBV, Bu/CY ± VP, BU/MeI, тотальное лимфоидное облучение+ХТ. Наиболее частым режимом ВДХТ, применяемым у взрослых, является BEAM, включающий кармустин 300 мг/м², этопозид 800 – 1200 мг/м², цитарабин 1600 мг/м² и мелфалан 140 мг/м². Некоторые исследователи применяют более интенсивные режимы на основе бусульфана, мелфалана, тиофосамида,

гемцитабина, которые, вероятно, имеют преимущества перед режимом BEAM по БСВ и ОВ, хоть и являются более токсичными.

Так, Nieto et al. (2013) изучали различные режимы ВДХТ консолидации у взрослых пациентов с прогностически неблагоприятными рецидивами ($n = 94$) и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина ($n = 86$). В качестве ХТ индукции эти пациенты получали блоки IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорельбин), ICE, ESHAP, GND (гемцитабин, винорельбин, липосомальный доксорубицин). Для консолидации применялись следующие режимы ВДХТ: BU/Mel ($n = 39$), BU/Gem/Mel ($n = 84$) или BEAM ($n = 57$). Следует отметить, что режим BU/Gem/Mel проводился группе пациентов с прогностически менее благоприятной формой заболевания (большая доля ПЭТ-позитивных или прогрессирующих опухолей к моменту ВДХТ, больше пациентов с экстранодальным поражением или большой опухолевой массой при рецидиве). Данный режим включал гемцитабин в рамках дозоэскалирующего исследования ($225-2775 \text{ мг/м}^2/\text{д} \times 2$ дня), бусульфан $105 \text{ мг/м}^2/\text{д} \times 4$ дня и мелфалан $60 \text{ мг/м}^2/\text{д} \times 2$ дня. В результате наилучшие результаты были достигнуты именно у пациентов, получавших консолидацию в режиме BU/Gem/Mel, по сравнению с теми, кто получал режимы BU/Mel и BEAM. БСВ в указанных трех группах составила 57%, 33% и 39%, соответственно ($p = 0,01$), с медианой наблюдения 36 мес. ОВ в указанных трех группах составила 82%, 52% и 59%, соответственно ($p = 0,04$) (Рисунок 18).

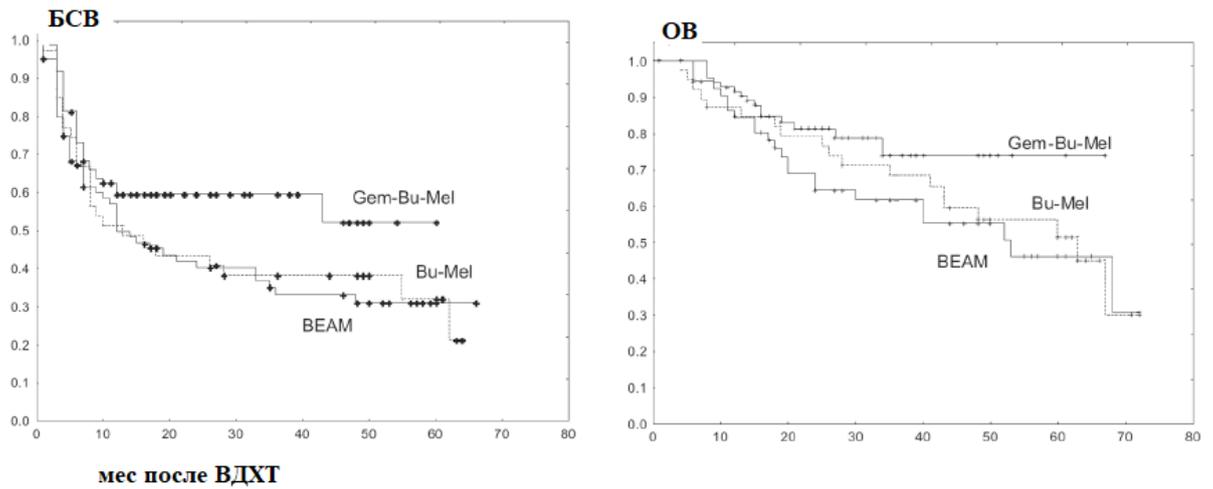


Рисунок 18 - Результаты БСВ и ОВ пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, в зависимости от режима ВДХТ консолидации (104)

Статистически значимое преимущество режима ВДХТ ВU/Gem/Mel над режимами ВU/Mel и ВЕАМ наблюдалось при регистрации у пациентов как при ПЭТ (+), так и ПЭТ (-) лимфомы на момент ВДХТ (Рисунок 19), а также у пациентов, которым до ВДХТ проводилась лишь одна линия ХТ. У пациентов, которым перед ВДХТ консолидации требовалось проведение более одной линии ХТ, также отмечались несколько лучшие результаты при использовании режима ВU/Gem/Mel, хотя и статистически не достоверные (Рисунок 20) (104).

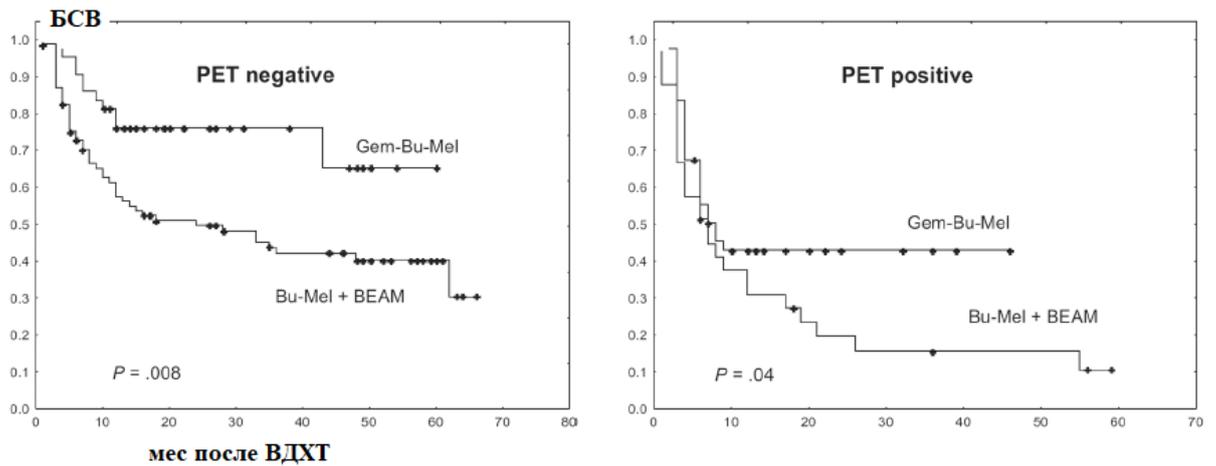


Рисунок 19 - БСВ пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, в зависимости от ПЭТ статуса перед консолидацией и режима ВДХТ (104)

Примечания: *PET negative* – ПЭТ (-); *PET positive* – ПЭТ (+).

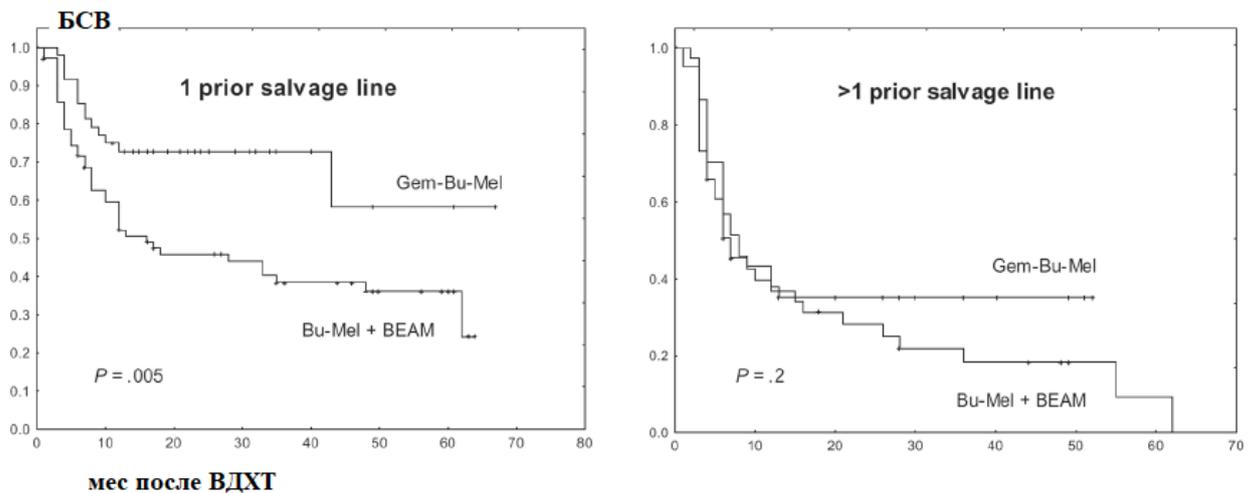


Рисунок 20 - БСВ пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, в зависимости от количества линий ХТ реиндукции и режима ВДХТ консолидации (104)

Примечания: *1 prior salvage line* – одна линия ХТ реиндукции; *> 1 prior salvage line* – более одной линии ХТ реиндукции.

В работе Vains et al. (2014) сравнивали режим ВДХТ ВU/Mel/ТТ с другими режимами (BEAM, СВV, ТОТ/Су-VP-16, Mel) у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Суммарные дозы препаратов в режиме ВU/Mel/ТТ составили ВU 9,6 мг/кг, Mel 200 мг/кг, ТТ 500 мг/кг. При

одинаковых характеристиках пациентов к моменту получения ВДХТ результаты выживаемости оказались лучше у пациентов, получавших режим ВU/Mel/ТТ (n = 60): 5-летняя ОВ составила 73%, БСВ – 66%, тогда как у пациентов, получивших альтернативные режимы (n = 40), ОВ составила 44% (p = 0,05), БСВ – 37% (p = 0,03) (105).

Крупное исследование СВМTR (1012 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина) показало, что применение у взрослых пациентов режимов ВДХТ СВV, ВU/Су, ТОТ, по сравнению с режимом ВЕАМ, достоверно ассоциировалось с более высокой смертностью (p < 0,001) (106).

Как видно из представленных данных, сравнительные исследования режимов ВДХТ при лимфоме Ходжкина проводились на когортах взрослых пациентов. Подобных исследований у детей нет. Тем не менее, результаты лучшей выживаемости при использовании эскалированных режимов ВДХТ у взрослых следует учитывать при планировании консолидации у детей.

1.4. Роль ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении детей с солидными опухолями

1.4.1. Саркома Юинга

При использовании современных протоколов лечения с включением альтернирующих курсов ХТ препаратами винкристин, доксорубицин, циклофосфамид (VAC) и ифосфамид, этопозид (IE) и локального контроля 5-летняя БСВ составляет 65-75% у пациентов с локализованными стадиями опухолей семейства саркомы Юинга (107,108) и 30-35% у пациентов с диссеминированной саркомой Юинга (107). Вероятность рецидива заболевания наиболее высока у пациентов с саркомами высокой группы риска, к которым относятся неоперабельные локализованные формы заболевания, в особенности, если имеются признаки рефрактерности опухоли к лечению, а также диссеминированные опухоли (107). Для повышения выживаемости пациентов

этих групп активно изучалось добавление ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК в программное лечение.

В ноябре 2018г Whelan et al. опубликовали результаты рандомизированного многоцентрового исследования, включившего два крупных исследования Euro-E.W.I.N.G.99 и EWING-2008, по сравнению режимов консолидации с применением ВДХТ консолидации Vu/Mel и без него у пациентов с локализованной стадией саркомы Юинга высокого риска. Критериями высокого риска в исследовании выступали: плохой гистологический ответ (более > 10% жизнеспособных клеток в материале удаленной опухоли) на индукционную ХТ (6 курсов ХТ VIDE), большой (200 мл и более) объем опухоли, плохой рентгенологический ответ меньших по объему нерезектабельных опухолей (менее 50% сокращения мягкотканного компонента). Лечение в рамках исследования получили 240 пациентов: 118 – по «стандартному» крылу с консолидацией в виде 7 курсов ХТ VAI, и 122 – по программе с консолидацией в режиме ВДХТ Vu/Mel. Медиана наблюдения за пациентами составила 7,8 лет. Группы рандомизации были сравнимы по таким параметрам, как пол, возраст и тип локального лечения (резекция после ХТ индукции с последующей ЛТ и без, хирургическое удаление на 1 этапе, резекция после ХТ и ЛТ, только ЛТ), исследовательский центр, где проводилось лечение. В результате риск развития событий оказался достоверно ниже у пациентов, получивших ВДХТ Vu/Mel: значение относительного риска составило 0,64, $p=0,026$). Расчетная 3-летняя БСВ в группах Vu/Mel и 7xVAI составила 69,0% и 60,7%, соответственно; 8-летняя БСВ – 56,7% и 47,1%, соответственно (Рисунок 21). Расчетная 3- и 8- летняя ОВ также оказалась выше в группе пациентов, получивших ВДХТ Vu/Mel, по сравнению с пациентами из «стандартного» крыла рандомизации: 78,0% в сравнении с 64,5% и 72,2% в сравнении с 55,5% (Рисунок 22). Токсичность со стороны ЖКТ, печени, кожи, а также тяжесть инфекций, согласно данным авторов, была выше после режима ВДХТ Vu/Mel, чем в результате 7 курсов VAI. Неврологическая токсичность, наряду с почечной токсичностью и частотой гематурии, наоборот, была несколько

выше у пациентов, получавших стандартную консолидацию 7xVAI, по сравнению с ВДХТ Bu/Mel (109).

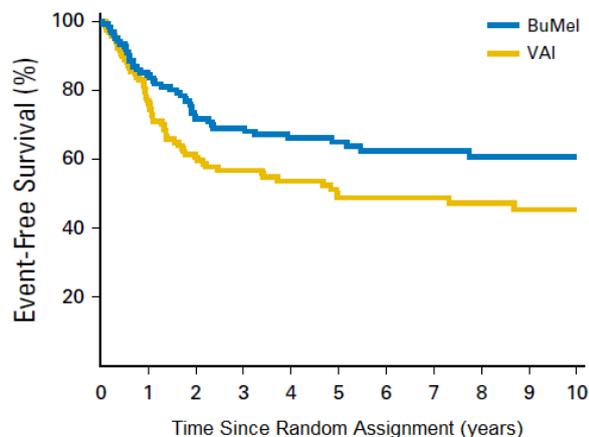


Рисунок 21 - БСВ пациентов с локализованной стадией СЮ высокого риска, в зависимости от вида консолидации (109)

Примечания: Event-Free survival – бессобытийная выживаемость; Time since random assignment (years) – время с момента рандомизации (годы)

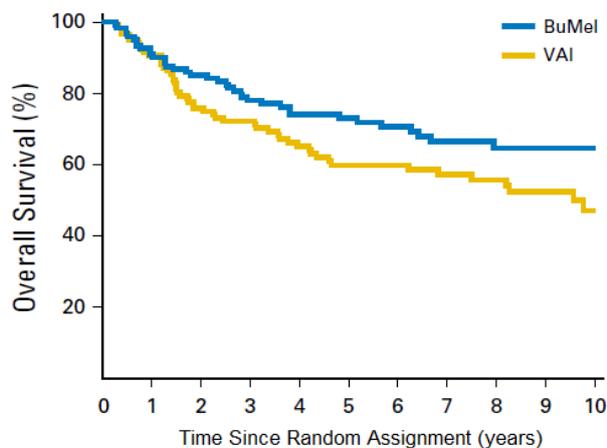


Рисунок 22 - ОВ пациентов с локализованной стадией СЮ высокого риска, в зависимости от вида консолидации (109)

Примечания: Overall survival – общая выживаемость; Time since random assignment (years) – время с момента рандомизации (годы)

Из более ранних исследований, посвященных изучению ВДХТ консолидации у пациентов с локализованными стадиями саркомы Юинга высокого риска следует отметить совместную работу Итальянской и Скандинавской исследовательских групп по изучению сарком. В 1999 г данные

группы начали исследование по применению ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК у пациентов с локализованной стадией саркомы Юинга и плохим ответом на стандартную индукционную ХТ VACA (VAC + актиномицин Д)/IE. Ответ на индукционную ХТ оценивался гистологически, либо, в случае отсутствия хирургического этапа лечения, с помощью визуализирующих исследований. Авторы проанализировали данные 154 пациентов (от 3 до 40 лет) с плохим ответом на ХТ индукции. Из 154 исследуемых 126 пациентам была проведена ВДХТ консолидации в режиме Bu 16 мг/кг и Me1 140 мг/м², 28 пациентов продолжили лечение стандартными курсами ХТ без применения ВДХТ (в том числе 10 пациентов с прогрессированием заболевания во время индукции). В результате 5-летняя БСВ у пациентов с плохим ответом на ХТ индукции, получивших ВДХТ оказалась выше (72%), чем у пациентов, которым ВДХТ проведена не была (33%), и приблизилась к таковой у пациентов с хорошим ответом на индукцию (75%). Все пациенты с прогрессированием опухоли на лечении погибли (Рисунок 23) (108).

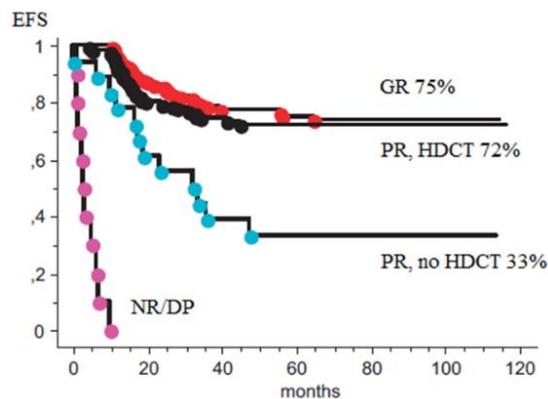


Рисунок 23 - Результаты БСВ у пациентов с локализованной стадией саркомы Юинга, в зависимости от ответа на ХТ индукции и применения/не применения ВДХТ консолидации (108)

Примечания: EFS – БСВ; GR - группа пациентов с хорошим ответом на ХТ индукции; PR - группа пациентов с плохим ответом на ХТ индукции; NR/DP – группа пациентов, не ответивших на ХТ индукции или с прогрессированием заболевания; HDCT - ВДХТ; no HDCT – ВДХТ не проводилась; months - месяцы.

На основании полученных, авторы сделали вывод, что ВДХТ консолидации переносима и эффективна у некоторых пациентов с опухолями локализованной

стадии и плохим ответом на терапию индукции. Столь осторожный вывод сделан, потому что группы сравнения неравнозначны по прогнозу. Так, из 28 пациентов, не получивших ВДХТ, у 10 отмечалась прогрессия заболевания на лечении и еще у 7 проведение ВДХТ было невозможно ввиду медицинских противопоказаний или недостаточного сбора ГСК. Кроме того, все пациенты получали локальную терапию в виде хирургического вмешательства и/или ЛТ, радикальность которой у пациентов в группах хорошего и плохого ответа на ХТ не оценивается в статье. Gaspar et al. в 1990 г показали преимущество ВДХТ консолидации у пациентов с локализованной саркомой Юинга и плохим гистологическим ответом на ХТ индукции (не менее 30% живых клеток в ткани удаленной опухоли). Так 5-летняя БСВ пациентов, которым была проведена ВДХТ консолидации препаратами Вu/Me1 (протокол EW93, n=41), составила 49%, по сравнению с 20% - у пациентов, получавших предыдущий протокол лечения с аналогичной по эффективности индукцией, но без ВДХТ консолидации (EW88, n=15) (Рисунок 24) (110). Пациенты обеих групп получали локальную терапию в виде хирургического удаления опухоли ± ЛТ. Радикальность локального контроля также не анализировалась в сравниваемых группах, поэтому о равнозначности групп можно говорить лишь условно.

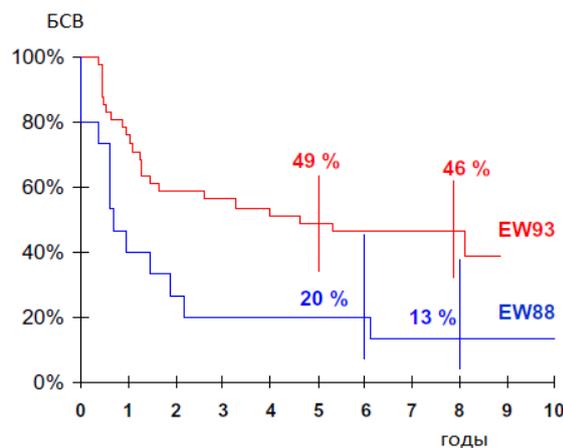


Рисунок 24 - БСВ пациентов с локализованной саркомой Юинга, получавших (протокол EW93) и не получавших (протокол EW88) ВДХТ консолидации (110)

Таким образом, на основании представленных исследований, можно сделать вывод о преимуществах ВДХТ, по сравнению со стандартной ХТ для пациентов с локализованными стадиями саркомы Юинга, попадающих в группу высокого риска, согласно современным критериям. Тем не менее, адекватный локальный контроль продолжает оставаться фактором, определяющим прогноз данных пациентов. Смена химиопрепаратов с эскалацией их доз (ВДХТ), по всей видимости, приобретает наибольшее значение при невозможности адекватного локального контроля и признаках химиорезистентности опухоли.

Открытым остается вопрос о роли ВДХТ консолидации при диссеминированных формах саркомы Юинга. Наиболее крупные исследования Euro-E.W.I.N.G-99 и EWING-2008, сравнивающие в формате рандомизированных исследований терапевтические режимы с использованием ВДХТ консолидации и без нее, до сих пор не опубликовали окончательный ответ на данный вопрос.

По данным R.Ladenstein et al. (2010), из 281 пациента с мультифокально метастатической формой саркомы Юинга, получавших индукционный этап лечения по программе Euro-E.W.I.N.G-99 с 1999 по 2005г, 169 человек получили ВДХТ консолидации (преимущественно Вu/Mel) и 112 не получили (44 – ввиду прогрессирования заболевания, остальные – по неизвестным причинам). На момент анализа данных были живы 37,9% пациентов, получивших ТГСК и 12% пациентов, не получивших ВДХТ. Все пациенты с прогрессированием заболевания во время лечения погибли в ранние сроки. Трехлетняя БСВ всей группы пациентов (n = 281) составила 27%. Наилучшими результатами оказались в группе пациентов младше 14 лет (n = 46), получивших консолидацию ВДХТ: трехлетняя БСВ составила 45%. Авторами была сформирована балльная система оценки риска прогрессирования, основанная на мультипараметрическом анализе БСВ. Так, независимыми факторами риска явились: возраст старше 14 лет (ОР = 1,6; 1 балл), объем первичной опухоли более 200 мл (ОР = 1,8; 1,5 балла), более одной локализации костных метастазов (ОР = 2,0; 1,5 балла), метастазы в КМ (ОР = 1,6; 1 балл), дополнительные легочные метастазы (ОР = 1,5; 1 балл). Расчетный

показатель БСВ для пациентов с суммой баллов 3 и менее составил 50% (n = 82), с суммой 3-5 – 25% (n = 102), с суммой более 5 баллов – 10% (n = 70, p = 0,0001) (111). Общий вывод о целесообразности ВДХТ консолидации у пациентов с диссеминированной саркомой Юинга, на основании данной работы, сделать невозможно ввиду неравнозначности групп сравнения. У определенной группы пациентов с первично диссеминированной саркомой Юинга применение ВДХТ способно улучшить результаты лечения. Принятие решения для каждого пациента должно осуществляться с учетом факторов прогноза.

В 2012г Итальянская и Скандинавская группы по исследованию сарком опубликовали результаты лечения 102 пациентов моложе 40 лет с диссеминированной саркомой Юинга с применением протокола, состоящего из 8 курсов ХТ, локального контроля основного очага и метастазов и ВДХТ консолидации Vu/Me1. В исследование включались пациенты с метастазами в легкие, либо с единичным костным метастазом, либо с поражением легочной ткани и плевры по продолжению из основной опухоли грудной стенки. Из 102 пациентов, включенных в исследование, 79 получили ВДХТ с ауто-ТГСК. Пятилетняя БСВ данной относительно «благоприятной» когорты пациентов составила 54%. Многофакторный анализ показал, что единственным статистически значимым фактором прогноза у пациентов с саркомой Юинга и метастазами в легкие является радиологический/гистологический ответ опухоли и легочных метастазов на индукционную ХТ (Таблица 9) (112).

Таблица 9 - Мультипараметрический анализ БСВ у пациентов с саркомой Юнга с метастазами в легкие (112)

Прогностический фактор	Относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал)	p
Плохой гистологический/радиологический ответ основной опухоли на ХТ индукции	3,4 (1,32-14,1)	0,004
Плохой ответ/нет ответа легочных метастазов на ХТ индукции	2,6 (1,32-3,9)	0,01

В работе Drabko et al. (2005) представлены данные 21 пациента с саркомой Юинга, у 14 из которых болезнь была диссеминированной. Из этих 14 пациентов у 6 метастатический процесс ограничивался только легкими, у 8 болезнь поражала кости и/или костный мозг. Все пациенты получали стандартную индукцию VIDE, локальный контроль и ВДХТ (преимущественно Bu/Mel) с ауто-ТГСК в качестве консолидации. В результате живы 5 из 14 (35,7%) пациентов, у троих из этих пациентов имелись только легочные метастазы. Средний срок наблюдения за выжившими пациентами составил 24 (13 – 38) мес. от момента ВДХТ. Все пациенты, не достигшие полного ответа к моменту ВДХТ, погибли (113).

Французское общество детской онкологии в 2006 г опубликовало результаты программного лечения диссеминированной саркомы Юинга у 97 детей и молодых взрослых, в зависимости от локализации метастазов. Из этого числа ВДХТ консолидации (Bu/Mel) получили 75, у остальных отмечалось прогрессирование заболевания на этапе индукции, и они были исключены из исследования. В результате 5- и 10 - летняя БСВ группы пациентов, получивших ВДХТ, составила 47% и 43%, соответственно. Пятилетняя БСВ для пациентов с изолированными легочными метастазами (n = 44) составила 52%, с костными метастазами без вовлечения КМ – 36% (n = 22), если же КМ был вовлечен (n = 23) – 4% (Рисунок 25) (114).

На основании полученных данных, авторы делают вывод о вероятном преимуществе применения ВДХТ в лечении пациентов с легочными или костными метастазами.

В детской практике применение ВДХТ у пациентов с изолированными метастазами саркомы Юинга в легкие наиболее актуально ввиду тенденции к снижению СОД облучения легочной ткани и лучших результатов ВДХТ у детей в целом.

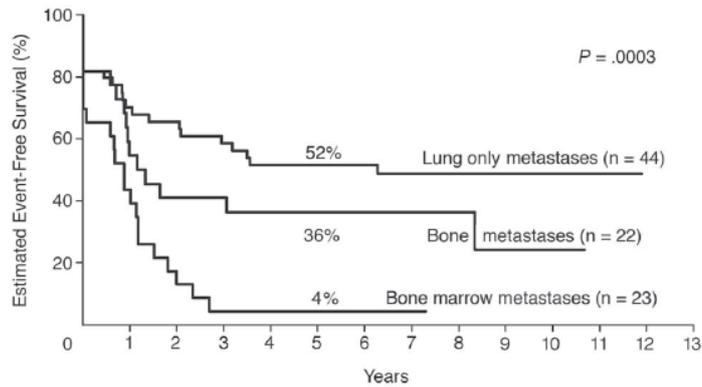


Рисунок 25 - Результаты БСВ пациентов с диссеминированной формой саркомы Юинга, в зависимости от локализации метастазов (114)

Примечания: Estimated event free survival (%) – расчетная БСВ (%); years – годы наблюдения; lung only metastases – изолированные метастазы в легкие; bone metastases – метастазы в кости; bone marrow metastases – метастазы в костный мозг.

Подводя более чем 30 – летний итог работы группы ЕВМТ на 27-м Ежегодном съезде Европейской ассоциации по изучению опухолей опорно-двигательной системы в 2014г, Вена, Австрия, R. Ladenstein сообщила:

- применение ВДХТ улучшает результаты лечения пациентов с саркомой Юинга высокой группы риска;
- оптимальным режимом ВДХТ при саркоме Юинга остается Ви/Ме1;
- кондиционирование с тресульфаном оказалось менее эффективным, чем режим Ви/Ме1, но данный вопрос требует более пристального изучения (115).

Прогноз при рецидивах саркомы Юинга остается крайне неблагоприятным. Длительная выживаемость пациентов даже при локальных рецидивах не превышает 22-24%. Стандартов лечения рецидивов саркомы Юинга не существует. Химиочувствительность в рецидиве не ассоциируется с лучшим показателем долгосрочной выживаемости пациентов (107). По данным ретроспективного исследования Gardner et al. (2008), 5-летняя БРВ пациентов, получивших ВДХТ в рамках лечения рецидива саркомы Юинга, не превысила 14% (116). Проспективные исследования, изучающие эффективность ВДХТ при рецидивах, в настоящее время не проводятся, так как наиболее приемлемыми

оказались результаты применения продленной стандартной химиотерапии иринотеканом и темодалом (25-60% ответов) (117).

1.4.2. Нейробластома

Нейробластома является наиболее часто встречающейся экстракраниальной опухолью у детей. Несмотря на применение современных мультимодальных программ лечения, до 50% пациентов с нейробластомой высокой группы риска рецидивируют (118). В рамках рандомизированных исследований нейробластомы получены данные о преимуществе ВДХТ, по сравнению со схемами стандартной терапии. Лучшие результаты достигнуты при использовании режима ВДХТ Вu/Mel, по сравнению с режимом Carbo-VP-Mel (CEM) (Таблицы 10, 11) (119). С 2010 г режим Вu/Mel рекомендован в качестве стандарта ВДХТ в протоколах Европейского общества по детской онкологии (SIOPEN HR-NBL) и широко применяется во всем мире.

Таблица 10 - Рандомизированные исследования, посвященные изучению роли ВДХТ при нейробластоме (119,120)

Исследование	Кол-во пациентов	Режим	БСВ (%)	Период наблюдения (г)	p
CCG-3891 (121)	379	CEM vs XT	34 vs 22	5	0,034
German Cooperative Group [118]	295	CEM vs пероральная поддерживающая терапия CY	47 vs 31	3	0,0221
European Cooperative Group (122)	598	CEM vs Вu-Mel	33 vs 49	3	< 0,001
European Neuroblastoma Study Group (120)	167 (48 старше 1г со стадией IV)	Mel vs XT	33 vs 17*	5	0,01

*Примечания: German Cooperative Group - Немецкая объединенная группа; European Cooperative Group - Европейская объединенная группа, European Neuroblastoma Study Group – Европейская группа по изучению нейробластомы; * для пациентов старше 1г с IV стадией заболевания.*

Таблица 11 - Сравнительные результаты режимов ВДХТ при нейробластоме высокой группы риска (122)

	Bu-Mel (n = 296)	CEM (n = 302)
3-х летняя БСВ*	49%	33%
3-х летняя ОВ*	60%	48%
Частота рецидивов/прогрессирования*	48%	60%
3-х летняя БСВ для стадии IV*	43%	39%

Примечания: * - статистически значимые данные.

Протоколы лечения нейробластомы высокого риска состоят из ХТ индукции, локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия), ВДХТ консолидации, некоторые протоколы предполагают дополнительное проведение поддерживающей биотерапии 13 цис-ретиноевой кислотой. Попытки эскалации ВДХТ, а также проведение поддерживающей терапии после ВДХТ не привели к повышению выживаемости пациентов. Так, клиника Гюстава Русси представила собственные данные 215 пациентов с нейробластомой высокой группы риска. Все дети получали стандартную программу лечения, состоящую из индуктивной ХТ, локального контроля и ВДХТ консолидации на основе Bu/Mel. В группе пациентов, получавших лечение с 1986 по 1992 г, режим ВДХТ был дополнен высокодозным СУ, а с 2000 г протокол был дополнен 6-ю курсами поддерживающей биотерапии 13 цис-ретиноевой кислотой. Тем не менее, БСВ пациентов, получавших лечение в различные временные промежутки в течение почти 30 лет, не различалась (Рисунок 26) (123). По данным Pasqualini et al. (2016), применение тандемной ВДХТ ТТ и Bu/Mel в качестве консолидации также не привело к улучшению результатов лечения пациентов с нейробластомой высокой группы риска: 3-х летняя БСВ 37,3%, n = 26 (124).

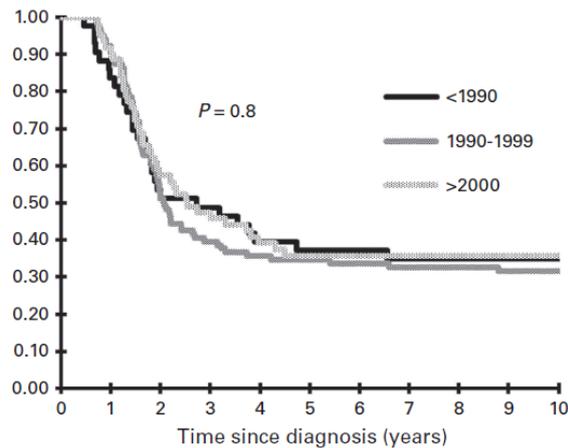


Рисунок 26 - БСВ детей с нейробластомой высокой группы риска, в зависимости от времени лечения и применяемых протоколов. Данные клиники Г. Руси (123)

Примечания: time since diagnosis (years) – время с момента установки диагноза (2).

Эти же авторы, в подтверждение результатов международных исследований, показали, что статистически значимыми факторами, ухудшающими прогноз при нейробластоме высокого риска, являются возраст пациента старше 2-х лет на момент заболевания (5-ти летняя БСВ 31,3% в сравнении с 55,3%, $p = 0,02$), поражение КМ опухолью (5-летняя БСВ 33,1% по сравнению с 60,0%, $p = 0,02$) и плохой ответ на индуктивную терапию (5-летняя БСВ 30,0% по сравнению с 46,4%, $p = 0,01$). Амплификация гена *N-MYC* при диссеминированной нейробластоме утрачивает свое значение ($p = 0,8$) (123).

В 2016 г группа COG представила результаты рандомизированного клинического исследования III ANBL 0532, целью которого являлось сравнение режимов одинарной и тандемной ВДХТ консолидации в рамках лечения нейробластомы высокой группы риска. Все пациенты получали программное лечение, состоящее из 6 курсов индуктивной ХТ, локального контроля и консолидации. Консолидацию проводили пациентам в режиме рандомизации при условии отсутствия у них прогрессирования заболевания после индуктивной фазы: 179 пациентов получали однократный блок ВДХТ СЕМ, 176 пациентов получали ВДХТ в тандемном режиме – СУ/ТТ. В результате 3-х летняя БСВ пациентов, получивших тандемную ВДХТ, оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов, получивших один курс ВДХТ консолидации: 61,4% в

сравнении с 48,4%, $p = 0,0081$. Статистически значимое различие показателей 3-х летней БСВ сохранялось и по завершении пациентами иммунотерапии анти-GD2: 73,7% у пациентов, получивших тандемную ВДХТ ($n = 120$) по сравнению с 56,0% у пациентов, получивших один курс ВДХТ ($n = 126$), $p = 0,0033$ (125).

С 1980-х годов, когда MIBG был описан как специфический радиофармпрепарат (РФП) для адренергической ткани и медуллярной ткани щитовидной железы, изотопы $^{131}\text{MIBG}$ и $^{123}\text{MIBG}$ стали широко применяться в диагностике нейроэндокринных опухолей. В 1986 г был опубликован первый случай лечения пациента с нейробластомой с помощью $^{131}\text{MIBG}$ (126).

Yanik et al. в 2002 г представили данные пилотного исследования применения сочетания ВДХТ (СЕМ) и $^{131}\text{MIBG}$ (12 мкКи/кг) с ауто-ТГСК в лечении 12 пациентов с рецидивами или рефрактерными формами нейробластомы. Среди 8 случаев с сохранением метастазов нейробластомы к моменту консолидации спустя 100 дней после трансплантации отмечалось 3 полных и 2 частичных ответа (127). Результаты комбинации $^{131}\text{MIBG}$ с ВДХТ у пациентов с рефрактерной нейробластомой опубликовали исследователи американской группы, изучающей новые подходы в лечении нейробластомы NANT: $^{131}\text{MIBG}$ 12-18 мкКи/кг в сочетании с ВДХТ в режиме СЕМ, $n = 24$, которые показали, что максимальная переносимая доза $^{131}\text{MIBG}$ в комбинации с ВДХТ СЕМ составляет 12 мкКи/кг. Из 22 анализируемых пациентов у одного был достигнут полный и у пяти – частичный ответ (128). Группа исследователей из Сан-Франциско показали результаты комбинированной терапии $^{131}\text{MIBG}$ 18 мкКи/кг в сочетании с ВДХТ Вu/Mel у 8 детей с рефрактерной нейробластомой. Из этих пациентов 1 погиб от токсических осложнений (ВОБ). Из 7 анализируемых пациентов, у 3 отмечался полный, у 2 – частичный ответ на лечение (129). Наиболее крупным завершенным исследованием комбинации $^{131}\text{MIBG}$ и ВДХТ в программном лечении нейробластомы является исследование из Южной Кореи Lee et al. (2017), включившее 54 ребенка с впервые выявленной нейробластомой высокой группы риска. В рамках протокола (NB 2009) все дети

получали 9 курсов индукционной ПХТ, локальное лечение и консолидацию в тандемном режиме СЕС (карбоплатин 1950 мг/м^2 + этопозид 1950 мг/м^2 + циклофосфан 5400 мг/м^2) и Me1 (120 мг/м^2) -ТТ (600 мг/м^2). Терапию $^{131}\text{MIBG}$ проводили в случае наличия у пациента диссеминированной опухоли, накапливающей РФП, к моменту второй консолидации ($n = 38$). Остальным пациентам повышали дозу ТТ во второй консолидации до 900 мг/м^2 . На первом году исследования $^{131}\text{MIBG}$ применяли в дозе 18 мкКи/кг , в последующие годы доза РФП была снижена до 12 мкКи/кг из-за потенциально высокого риска отдаленных осложнений. Интервал между двумя курсами ВДХТ составлял в среднем 12 недель. Целью авторов было сравнение результатов лечения пациентов с диссеминированной MIBG позитивной опухолью к моменту консолидации с результатами предыдущего протокола (NB 2004), включавшего в режим кондиционирования TOT 10 Гр вместо $^{131}\text{MIBG}$ (в остальных протоколах были идентичными). В результате показатель БСВ для 38 пациентов, получивших тандемную ВДХТ с $^{131}\text{MIBG}$ в дозе 12 мкКи/кг статистически значимо не отличался от показателя БСВ 42 пациентов, получивших тандемную ВДХТ с TOT (Рисунок 27) (130).

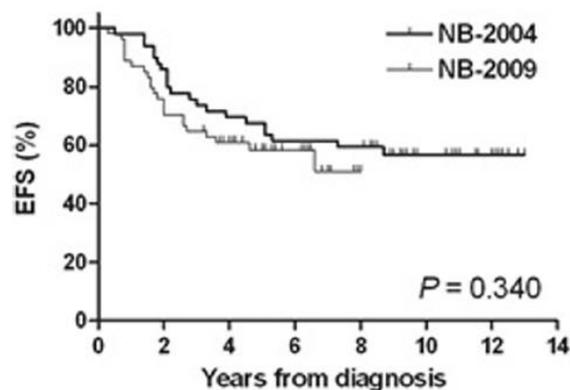


Рисунок 27 - Сравнительные результаты БСВ пациентов с диссеминированной MIBG – позитивной нейробластомой, получавших ВДХТ консолидации в тандемном режиме с применением $^{131}\text{MIBG}$ (NB-2009), либо TOT (NB-2004) в рамках режима кондиционирования (130)

Примечания: EFS (%) – БСВ (%); years from diagnosis – время с момента постановки диагноза (г).

При оценке через 3 года после второй ВДХТ оказалось, что количество отдаленных нежелательных явлений, ассоциированных с лечением, таких как дефицит гормона роста, катаракта, гломерулопатия, оказалось ниже в группе пациентов, получивших $^{131}\text{MIBG}$, по сравнению с ТОТ. У двоих из пяти пациентов, получивших $^{131}\text{MIBG}$ в дозе 18 мкКи/кг, отмечали развитие хронических легочных осложнений, приведших к смерти пациентов через 40 и 79 мес после терапии консолидации. В целом 5-летняя ОВ и БСВ пациентов с нейробластомой высокой группы риска, получавших лечение по протоколу NB-2009, составила 72,4% и 58,3%, соответственно (130).

Так как даже с внедрением ВДХТ в протоколы лечения нейробластомы высокой группы риска, прогноз для большинства пациентов остается неудовлетворительным, исследователи пытаются комбинировать вновь появляющиеся терапевтические подходы с ВДХТ. Так, интерес представляет работа Kushner et al. (2015) из клиники Memorial Sloan Kettering (США) в которой авторы сравнивают две когорты пациентов с нейробластомой высокой группы риска: основная группа (пациенты исследовательского центра, $n = 110$), в которой пациенты в качестве консолидации получали стандартную ХТ в комбинации с анти-GD2/GM-CSF и биотерапией 13 цис-ретиноевой кислотой; контрольная группа - пациенты из других центров, получавшие ВДХТ консолидации в сочетании с анти-GD2/GM-CSF и биотерапией 13 цис-ретиноевой кислотой ($n = 60$). Все пациенты, включенные в исследование, к моменту консолидации имели полный или очень хороший частичный ответ опухоли на лечение, группы были сравнимы по основным клиническим и биологическим характеристикам. В результате 5-летняя БСВ, хотя и статистически не значимо, оказалась выше у пациентов, получивших ВДХТ: 65% в сравнении с 51% у пациентов, не получивших ВДХТ ($p = 0,128$) (Рисунок 28). Показатель ОВ был одинаковым 76% и 75% соответственно ($p = 0,975$) (131).

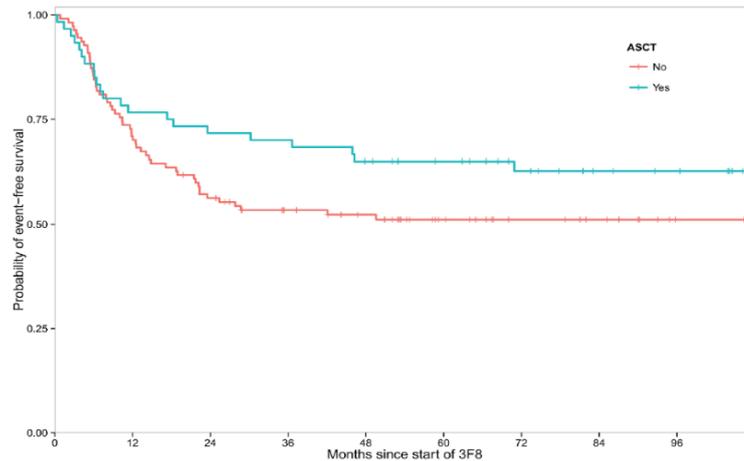


Рисунок 28 - Пятилетняя БСВ пациентов, получавших и не получавших ВДХТ в составе комбинированной консолидации с применением анти-GD2 3F8/GM-CSF и изотретиноина (131)

Примечания: probability of event-free survival – вероятность БСВ; months since start of 3F8 – количество месяцев с момента начала введения анти GD2 антител; ASCT no - ВДХТ не проводилась; ASCT yes – ВДХТ проводилась.

Группа исследователей из клиники St. Jude (США) пошли по пути еще большей модификации консолидации в программном лечении первичной нейробластомы высокой группы риска. В исследование II фазы авторы включили 34 пациентов, которым проводили 6 курсов ХТ индукции параллельно с введением гуманизированных моноклональных антител hu14.18K322A и цитокинов GM-SCF и IL-2, локальный контроль и консолидацию, состоящую из ВДХТ Bu/Me1 с ауто-ТГСК и комбинированной иммунотерапии, включившей моноклональные антитела hu14.18K322A, GM-SCF и IL-2 ± гаплоидентичные НК от родственных доноров. Описанный режим консолидации получили 30 пациентов, 21 пациент получал донорские НК клетки. К настоящему моменту авторы оценили лишь переносимость протокола. Гематологическое восстановление происходило в стандартные сроки. Из 30 пациентов 8 развили ВОБ, трое – полиорганную недостаточность. Токсичность у пациентов, получавших и не получавших гаплоидентичные НК клетки, согласно данным авторов, не отличалась. Признаков РТПХ у пациентов, получавших донорские НК клетки, не было. Исследователи оценили данный протокол как переносимый, результаты выживаемости находятся в работе (132).

Подводя итог вышесказанному, следует подчеркнуть, что целесообразность проведения ВДХТ консолидации в рамках программного лечения нейробластомы высокой группы риска доказана в рандомизированных исследованиях. Даже с применением режимов ВДХТ выживаемость пациентов ультравысокой группы риска (диссеминация с поражением костей и КМ, плохой ответ на лечение) остается неудовлетворительной и требуется разработка дополнительных методов лечения, в том числе с использованием клеточных технологий.

1.4.3. Медуллобластома

Медуллобластома (МБ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью ЦНС у детей, в лечении которой доказано преимущество мультимодального подхода, включающего максимально радикальную операцию, лучевую терапию, полихимиотерапию. Применение современных терапевтических протоколов обеспечивает длительную выживаемость более чем 70% пациентов с неметастатическими хорошо удаленными опухолями. Пятилетняя выживаемость детей с диссеминированной МБ до недавнего времени составляла не более 30-50%. Интенсификация ХТ с поддержкой ГСК, модификация ЛТ в рамках протоколов лечения приблизили в последние годы 5-летнюю выживаемость пациентов с диссеминированной медуллобластомой к цифре 70%. Самой прогностически неблагоприятной является группа пациентов младше 3-х лет ввиду нейрохирургических особенностей и ограниченных возможностей ЛТ. Выживаемость таких пациентов до последнего времени не превышала 25-45% (133–135).

У пациентов с полностью удаленной неметастатической МБ после проведения ЛТ стандартным химиотерапевтическим режимом в течение длительного времени являлось 8 циклов ПХТ препаратами цисплатин, ломустин и винкристин, проводимых с интервалами в 6 недель (впервые описан Packer et al. (136)). Длительность данной терапии, таким образом, составляет около 14 мес. Пятилетняя БРВ пациентов старше 3-х лет, получавших данный режим, составила 79% (137). Группа St. Jude в исследовании «Medulloblastoma-96» пошла по пути

укорочения программы за счет интенсификации ХТ. В рамках программы 134 пациента старше 3-х лет после завершения ЛТ получали 4 курса интенсивной ПХТ препаратами циклофосфамид, цисплатин, этопозид и винкристин с поддержкой аутологичными ГСК. Пациенты с остаточной опухолью после оперативного вмешательства, либо с метастатическим процессом получали КСО в стандартной дозе 36-39 Гр (n=86), остальные – сниженную до 23,4 Гр (n=48) дозу. Длительность данного протокола, таким образом, была существенно меньше, чем протокола Packer et al. и составила порядка 6-7 мес., а выживаемость оказалась сравнимой. Так, пятилетняя БСВ для пациентов с полностью удаленной неметастатической МБ составила 83%, для пациентов с метастатической МБ – 70% (138).

Многие исследовательские группы начали применять режимы ВДХТ с поддержкой ауто-ГСК в комбинированном лечении детей с МБ и опубликовали собственные результаты, которые вместе с представленными выше данными отражены в Таблице 12.

Таблица 12 - Результаты применения протоколов, включающих ВДХТ с ауто-ТГСК, в лечении детей с МБ

Исследование	Пациенты	Программа	Режим ВДХТ	Результаты
Perez-Martinez et al. (2005) (139)	n = 13 МБ высокого риска, средний возраст 3 года	ХТ индукции; ЛТ только у пациентов старше 4 лет (n = 4, КСО 36Гр)	Bu/Mel (\pm ТТ или топотекан) Bu/ТТ	2-х летняя БСВ 57%
Gajjar et al. (2006) (138) [136]	Старше 4 лет: n=86 МБ промежуточный риск n=48 МБ высокий риск (M ₀ -12%)	Риск адаптированная ЛТ (КСО 36/23,4Гр)	4 курса VCR-CDDP-CPM-VP	5-летняя БСВ 83% 70%
Sung et al. (2007) (140)	МБ высокий риск n=6 > 3 лет n=8 < 3 лет (9/14 – статус M ₀)	ХТ 2-6 курсов ЛТ только детям > 3 лет (КСО 36Гр)	Тандем: 1- CY-Mel 2- ТТ-Carbo-VP/Mel-Bu	3-летняя БСВ 83,3% 62,5%
Dhall et al. (2008) (141)	Младше 3 лет M ₀ МБ n = 21	ХТ 5 курсов	ТТ-Carbo-VP	5-летняя БСВ R ₀ – 64% R ₁ – 29%
Sung et al. (2013) (142)	Старше 3 лет: n=20 МБ высокий	ХТ 6 курсов ЛТ (КСО 30,6 Гр)	Тандем: 1- ТТ-Carbo-	5-летняя БСВ 70%

	риск (M ₀ -15%)		VP 2- CY-Mel	
Bergthold et al. (2014) (143)	Младше 5 лет МБ M ₀ R ₀₋₁ , n=19 (десмо – 5)	ХТ 1-4 курса Локальная ЛТ после ВДХТ	Bu-ТТ	3-летняя БСВ 68% (32% ВОБ)
Cohen et al. (2015) (144)	Младше 3 лет МБ M ₀ /+ n=36, (десмо – 14)	ХТ 3 курса	3 курса Carbo-ТТ	5-летняя БСВ M ₀ 67,5% M+ 30% десмо 78,6%
Dufour et al. (2014) (145)	Старше 5 лет МБ/ПНЭО n=24 (диссеминированные - 18)	ХТ 2 курса ЛТ КСО + лок. после ВДХТ	Тандем ТТ 600мг	5-летняя БСВ 65% M+ 72%

Анализировать данные приведенных исследований достаточно сложно, так как группы пациентов неоднородные и малочисленные. Тем не менее, можно отметить, что проведение режимов ВДХТ позволяет обеспечить порядка 65% 5-летней БСВ пациентам младшего возраста (менее 3-5 лет) с локализованной МБ даже при условии полного отказа от ЛТ. Выживаемость пациентов младшего возраста с диссеминированной МБ остается низкой и не превышает 30%, несмотря на проведение ВДХТ. Комбинированные протоколы, включающие полноценную ЛТ и ВДХТ, проводимые детям старшего возраста, обеспечивают до 80-83% 5-летней БСВ у пациентов с МБ промежуточного риска и порядка 70% у пациентов с МБ высокого риска.

Отдельным гистологическим типом МБ, который встречается в среднем в 44 % (32-61%) случаев МБ у детей младше 3 лет, является десмопластическая МБ/МБ с повышенной нодулярностью. Уникальность данного гистологического типа МБ связана с благоприятным прогнозом, даже при условии снижения интенсивности лечения вплоть до полного отказа от ЛТ у детей младшего возраста (146,147). Протоколы без ЛТ, включающие ВДХТ консолидации, позволяют обеспечить длительную БСВ более 85% у пациентов младшего возраста с нематастатической десмопластической МБ при условии хорошего ответа на индукционную ХТ. Upadhyaya et al. (2016) представили данные собственного исследования по снижению интенсивности ХТ в лечении детей младше 3-х лет с нематастатической десмопластической МБ/МБ с повышенной

нодулярностью. В рамках протокола после оперативного вмешательства пациентам проводили 4 курса Mtx-CDDP-CY-VCR, 2 курса Carbo-VP с последующей поддерживающей терапии CY-Торо-erlotinib в течение 6 мес. После анализа результатов первых 23 пациентов, включенных в исследование, оно было остановлено из-за того, что уровень ожидаемой 1-годовой БСВ опустился ниже отметки 80%. Из 23 пациентов у 9 (39%) зафиксировано прогрессирование в среднем через 9,3 мес.: у 5 – локальное и у 4 – системное. У 6 из этих 9 пациентов последующее лечение с применением ЛТ и второй линии ХТ позволило достичь длительной БСВ (148). Таким образом, изучение роли ВДХТ в лечении первичных пациентов с десмопластической МБ/МБ с повышенной нодулярностью является актуальным вопросом как при локализованных, так и при диссеминированных формах заболевания. В некоторых случаях проведение ХТ и ВДХТ позволяет выиграть время и отсрочить начало ЛТ, либо проводить ее уже при развитии рецидива заболевания с хорошим терапевтическим эффектом. (147).

Для МБ, как и для других опухолей, прогноз определяется ответом на индуктивное лечение. В исследовании Vivesanandan et al. (2015), включившем 34 пациента в возрасте от 3 до 19 лет с метастатической МБ, авторы показали, что все 16 пациентов (100%) с полным ответом к моменту ВДХТ консолидации остались живы к моменту публикации данных (через 4 г от момента включения последнего пациента), в сравнении с лишь 3 выжившими из 18 пациентов (17%) с неполным ответом/прогрессированием после индукционной терапии ($p < 0,0001$) (149).

С развитием молекулярной биологии классификация МБ претерпела значительные перемены, кроме того, существенно преобразуются и совершенствуются протоколы лечения опухолей ЦНС, поэтому к настоящему времени сформировалась когорта пациентов с рецидивами МБ, которые в свое время получали терапию, значительно отличающуюся от современных программ в сторону меньшей интенсивности. Определенную группу рецидивных больных составляют дети, которые, в силу возраста, при первичном лечении не получали

ни ЛТ, ни ВДХТ. Для таких пациентов применение режимов ВДХТ, как правило, наряду с ЛТ, может дать шанс на излечение (133).

Ridola et al. (2007) представили данные 39 детей младшего возраста (средний возраст составил 39 мес.) с рецидивом ($n=27$) или прогрессированием ($n=12$) МБ после/на фоне проведенного ранее лечения. В послеоперационном периоде при первичном лечении ни один из пациентов не получал ЛТ или ВДХТ, детям проводили только 7 курсов стандартной ХТ. В настоящее исследование вошли лишь пациенты с локальным рецидивом/прогрессированием заболевания. Программа противорецидивной терапии включала операцию по удалению опухоли, проведение 1-2 курсов ХТ, сбор ГСК, ВДХТ в режиме Вu (600 мг/м^2) - ТТ (900 мг/м^2), операцию “second look” при наличии остаточной опухоли после ВДХТ и локальную ЛТ через 1 мес. после ВДХТ. Из 29 пациентов с визуализируемой опухолью к моменту ВДХТ полного и частичного ответа на режим ВДХТ достигли по 9 человек. Таким образом, непосредственный ответ на ВДХТ составил 62%. Стабилизация заболевания отмечалась у 7 (24%) пациентов, прогрессирование – у 4-х (14%). У пациентов с локальным рецидивом МБ 5-летняя ОВ и БСВ составила, соответственно, 77,2% и 66,7%. У пациентов с прогрессированием МБ на первичном лечении ОВ и БСВ были идентичными и составили, соответственно, по 50% (Рисунок 29). Из 37 пациентов, доступных анализу, последующий рецидив развился у 1 из 18 детей с полным ответом к моменту ВДХТ и у 12 из 19 детей с неполным ответом к моменту ВДХТ (150).

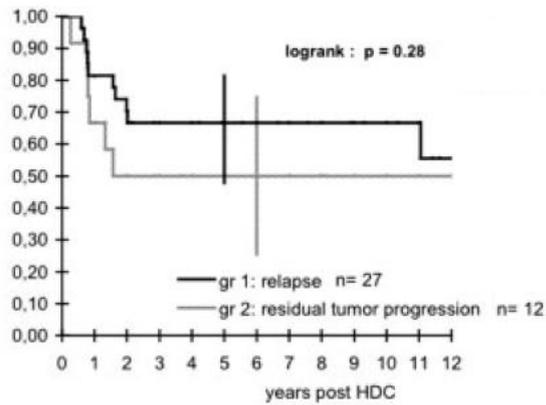


Рисунок 29 - БСВ детей младшего возраста с рецидивом/прогрессированием МБ, получавших комбинированное лечение с включением ВДХТ Вu-ТТ (150)

Примечания: gr 1: relapse – группа 1: рецидив МБ; gr 2: residual tumor progression – группа 2: прогрессирование остаточной опухоли; years post HDC – время наблюдения после ВДХТ (годы).

Для пациентов, которые при первичном лечении получали интенсивные ХТ протоколы, а также терапевтические дозы ЛТ, возможности радикального лечения при рецидиве МБ существенно ниже, даже при использовании режимов ВДХТ. Данные о выживаемости таких пациентов представлены в Таблице 13.

Таблица 13 - Результаты лечения с использованием протоколов, включающих ВДХТ пациентов с рецидивами МБ, прежде получавших ЛТ

Исследование	Количество и характеристика пациентов	Схема лечения и режим ВДХТ	Результаты
Dunkel et al. (2010) (151)	Все получали КСО n=25 (M ₀ - 6; M ⁺ - 19)	ТТ-VP-Carbo (+ХТ у 23/25, +ЛТ у 5/25)	10-летняя БСВ 24%
Grodman et al. (2009) (152)	M ⁺ рецидив n=7 (6/7 – предш. КСО)	VP (продленный)- ТТ-Carbo (+ХТ)	живы 3/7 (средний срок 58 мес.)
Perez-Martinez (2005) (139)	n=5 (3/5 предш. КСО)	Vu-Mel/Vu-ТТ (+ ЛТ у 3)	1/5 жив в течение 3,7 лет
Sung et al. (2007) (140)	n=7 (6/7 предш. КСО; M ⁺ 6/7)	Су-Mel - 4 Су-Mel + Vp-ТТ- Carbo - 3	3/7 живы в течение 9,12 и 52 мес.
Valteau-Couanet et al. (2005) (153)	Все получали КСО n=15 (4 – M ⁺)	Vu-ТТ (+ ХТ у 11/15; +ЛТ у 4/15)	2/15 живы в течение 135 и 158 мес.

Как видно из таблицы, около 20% детей с рецидивом МБ получают шанс на длительное выживание при использовании интенсивных режимов противоопухолевой терапии.

Таким образом, применение ВДХТ в программном лечении детей с первичной МБ актуально и оправдано, так как позволяет сократить общую длительность лечения, предотвращая развитие резистентности опухоли к ХТ. Адекватная мобилизация и сбор ГСК обеспечивает быстрое гематологическое восстановление и избавляет от проблемы хронической миелотоксичности в результате многомесячной ХТ. У детей младшего возраста проведение ВДХТ позволяет отсрочить ЛТ, а в случае десмопластической МБ/МБ с повышенной нодулярностью, полностью отказаться от лучевых методов лечения. Применение ВДХТ дает шанс на длительную выживаемость пациентам с рецидивом МБ. Вероятность успеха в этом случае во многом определяется интенсивностью первичного лечения.

1.5. Клеточная иммунотерапия в детской онкологии

Для улучшения результатов лечения пациентов с неблагоприятными формами злокачественных опухолей, помимо стандартных методов лечения (хирургия, ХТ, ЛТ), разрабатываются новые направления, одним из которых является иммунотерапия. Еще в конце 19 века хирург и исследователь в области онкологии William B. Coley опубликовал клинические наблюдения регрессии саркомы у пациентов, получавших иммунизацию живыми или убитыми стрептококками (154,155). Данные работы заложили представление о важности полноценного функционирования иммунной системы для осуществления противоопухолевого контроля. В настоящее время иммунотерапия является масштабной областью онкологии и включает два основных направления: активизацию собственного противоопухолевого иммунитета пациента (дендритные вакцины (ДВ) и цитокины, ингибиторы «контрольных точек» иммунного ответа) и введение противоопухолевых эффекторных клеток, в т.ч. генетически модифицированных (эффекторные лимфоциты, натуральные

киллеры (NK), лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T)) (155). Глобальным вопросом иммунотерапии в онкологии является адекватный отбор пациентов, у которых данный подход может работать. Проблема заключается как в неполноценности иммунного ответа у пациентов, длительно получавших химиотерапию, так и в особенностях антигенной презентации на различных опухолях. Известно, что снижение экспрессии антигенов ГКГС I класса и специфических опухолевых антигенов является общим механизмом «ускользания» опухоли от действия иммунной системы (156).

1.5.1. Противоопухолевые дендритные вакцины

Безопасность и потенциальная эффективность ДВ впервые была описана у пациентов с меланомой. Вторичная иммуносупрессия у пациентов, получающих длительное специфическое онкологическое лечение, является основным лимитирующим фактором эффективности дендритных противоопухолевых вакцин. Другой проблемой метода является правильная идентификация таргетного антигена, на основе которого будет приготовлена вакцина. Для многих злокачественных опухолей детского возраста выделены опухолевые зародышевые антигены, на основе которых создаются ДВ. Известно, что регуляция уровня экспрессии зародышевых опухолевых антигенов может происходить на эпигенетическом уровне. Описано повышение экспрессии антигенов опухоли под действием деметилирующих агентов, таких как децитабин или 5-азациитидин (157–159). В клинических исследованиях применяются противоопухолевые ДВ, приготовленные на основе лизатов опухоли, опухолевых белков, белковых антигенов, смесей опухолевых белков. Клинические исследования противоопухолевых ДВ на детях немногочисленны, в литературе встречаются описания применения метода при нейробластоме, саркомах, глиальных опухолях ЦНС (156,160). По данным Krishnadas et al. (2015), из 8 пациентов с рефрактерной нейробластомой (первичной и рецидивной) с помощью программы децитабин в комбинации с ДВ, основанных на зародышевых опухолевых антигенах MAGE-A1, MAGE-A3 и NY-ESO-1, у двоих детей удалось добиться длительного (2 и 3,5

г после окончания вакцинации) безрецидивного течения заболевания (157). В исследовании Lasky et al. (2013) 7 детям с рецидивными глиальными опухолями III-IV степени злокачественности проводилась вакцинация ДВ на основе лизата опухоли. Из указанных 7 пациентов 2 ребенка живы в течение 40 и 51 мес с момента операции по забору опухолевого материала для приготовления ДВ (161). De Vleeschouwer et al. (2008) показали, что применение ДВ, приготовленных на основе опухолевого лизата, способствовало удлинению БСВ и ОВ пациентов (56 детей взрослых) с рецидивами мультиформной глиобластомы (162).

1.5.2. Адоптивная клеточная терапия

Понятие адоптивная клеточная противоопухолевая терапия предполагает введение пациенту иммунокомпетентных клеток с цитолитическим потенциалом в количестве, достаточном для осуществления противоопухолевого эффекта. Данные эффекторные клетки могут быть как аутологичными, так и донорскими, необходимое их количество достигается *ex vivo* экспансией. В качестве эффекторных клеток могут выступать НК клетки, Т цитотоксические лимфоциты, в последнее время все большую распространенность приобретает применение CAR-T клеток. Адоптивная Т-клеточная противоопухолевая терапия возможна ввиду феномена «хоуминга» лимфоцитов в ткань опухоли. Кроме того, лимфоциты способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет рассчитывать на эффективность метода при опухолях ЦНС (155).

1.5.3. НК лимфоциты

Лимфоциты НК являются клетками врожденной иммунной системы, обладающими цитотоксическими и регуляторными функциями и являющимися важными медиаторами противоопухолевого и антимикробного иммунного ответа. Противоопухолевый эффект НК клеток был показан в доклинических исследованиях, а в 1980 г аутологичные НК были впервые применены в рамках клинических исследований в Национальном институте рака США у пациентов со злокачественными опухолями (163). Способность гаплоидентичных донорских

НК лимфоцитов вызывать ремиссию у пациентов с прогностически неблагоприятным ОМЛ была показана Miller et al. (2005) (164). В настоящее время проводится несколько клинических исследований по применению НК лимфоцитов у детей со злокачественными саркомами и нейробластомой, однако, результаты этих исследований к настоящему моменту не опубликованы (155,165).

1.5.4. Цитотоксические Т лимфоциты

Первые попытки применения в клинической практике многократного введения Т лимфоцитов, активированных IL-2, произвели Rosenberg et al. (1985) у больных с метастатическими солидными опухолями, рефрактерными к стандартной терапии. У 11 из 25 пациентов на фоне лечения были получены объективные ответы в виде сокращения опухоли, в т.ч. у 1 пациента с метастатической меланомой был получен полный эффект, длившийся 10 мес. (166). Аллогенные специфические в отношении EBV лимфоциты, выделенные у серопозитивных доноров, успешно применялись для профилактики и лечения посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания у пациентов после алло-ТГСК или трансплантации солидных органов (167,168). Сложность выделения из периферической крови пациентов Т лимфоцитов, специфических к антигенам опухоли, натолкнула на идею использования с противоопухолевой целью лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО). Лимитирующим фактором метода являлась сложность как выделения этих лимфоцитов из ткани удаленной опухоли, так и наращивания их количества до необходимого. Опубликованных данных педиатрических исследований ЛИО к настоящему времени нет. Rosenberg et al. (2011) представили данные 93 пациентов с метастатической меланомой, среди которых с помощью иммунотерапии ЛИО удалось достичь полной регрессии опухоли у 20 (22%) больных, у 19 из которых ремиссия сохранялась после 3-х лет наблюдения. Пятилетняя выживаемость описанной группы пациентов составила 29%, а пациентов с достигнутым полным ответом на лечение – 93% (169). Учитывая вышеописанные сложности выделения ЛИО, появилась идея использования генетически детерминированных

поликлональных Т лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточные рецепторы, узнающие опухолевые пептидные антигены для антигенного представления ГКГС I класса. Действие подобных гено-модифицированных лимфоцитов возможно, таким образом, лишь у конкретного пациента с определенным вариантом ГКГС. В рамках данной методики наиболее изученным является ген *NY-ESO-1*, экспрессируемый клетками синовиальной саркомы в 70-80% случаев и, редко, клетками других видов сарком (165,170). В пилотном исследовании Robbins et al. (2011) у 4 из 6 пациентов с синовиальной саркомой и у 5 из 11 пациентов с меланомой удалось достичь объективного ответа опухоли на лечение Т лимфоцитами, генетически детерминированными против гена *NY-ESO-1* (171).

1.5.5. CAR-T лимфоциты

Отсутствие на Т-лимфоцитах F_{cy} -рецепторов не позволяет им узнавать опухоль-ассоциированные антигены. CAR представляет собой генно-инженерный продукт – Т клеточный рецептор, перенаправляющий Т-лимфоциты на взаимодействие с конкретным опухолевым антигеном. Основным преимуществом CAR-T является отсутствие необходимости презентации опухолевого антигена с помощью ГКГС I класса для их активации, ведь известно, что ускользание опухоли из-под иммунного контроля связано именно с подавлением экспрессии ГКГС I класса на поверхности опухолевой клетки. Таким образом, CAR-T обладают специфичностью наподобие моноклональных антитела и цитотоксичностью, характерной для цитотоксических лимфоцитов. Процесс приготовления CAR-T лимфоцитов состоит из сбора Т лимфоцитов у пациента, их *ex vivo* экспансии, перенос в них химерного рецептора с помощью вирусного вектора, ДНК транспозонов или трансфекции РНК (172). В последующем данные клетки ретрансфузируются пациенту. С добавлением одной или двух костимуляторных молекул, соответственно, во 2 и 3 поколении CAR-T лимфоцитов удалось существенно увеличить их пролиферативную активность и продолжительность жизни [166]. Клинические исследования CAR-T лимфоцитов в онкологии, в т.ч. у детей, к настоящему времени проводятся во многих

исследовательских центрах. Большинство авторов изучают эффективность их в отношении CD19+ гематологических опухолей (156). Так, Maude et al. (2014) опубликовали данные о применении CAR-T у 30 пациентов (25 детей и 5 взрослых) с рефрактерными формами ОЛЛ (в т.ч. у 18 (60%) после алло-ТГСК). Для лечения пациентов исследователи использовали Т лимфоциты с химерным рецептором CTL019, детерминированные в отношении CD19+ клеток. Из 30 пациентов 27 (90%) вышли в клинико-гематологическую ремиссию, по данным первого контрольного обследования, производимого через месяц после введения CAR-T лимфоцитов. По данным многоцветной проточной цитометрии, из 27 пациентов, вышедших в ремиссию, через месяц после введения клеток 22 оказались МОБ-негативными, 3 – МОБ-позитивными с величиной МОБ 0,1% (этот пациент к 3 мес. наблюдения достиг МОБ-негативного статуса), 0,09% и 0,22%, соответственно. У двоих исследование МОБ не проводилось. Интересно, что у 2 пациентов с лейкемическим поражением ЦНС на момент введения CAR-T клеток, бласты в ликворе перестали определяться к моменту первого контрольного обследования. В течение 6 мес. наблюдения ЦНС рецидива у данных больных не возникло. Из 27 пациентов, вышедших в ремиссию, к моменту публикации в ремиссии без дальнейшей терапии оставались 15 человек, 4 перешли на другие терапевтические протоколы, в связи с рецидивом заболевания. Средний срок наблюдения за пациентами в ремиссии составил 7 мес. (1-24). От прогрессирования заболевания погибли 7 пациентов, в т.ч. 1 пациент погиб от развившегося на фоне лечения миелодиспластического синдрома. Уровень БСВ к 6 мес. наблюдения составил 67%. У всех пациентов введение CAR-T лимфоцитов осложнилось развитием «цитокинового шторма», выраженность которого коррелировала с предположительной опухолевой массой. У 27% больных состояние оказалась серьезным, но, тем не менее, успешно купировалось антителом к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) (174). В настоящее время идут активные разработки CAR-T лимфоцитов, направленных на другие лимфоидные (CD22, CD30) и миелоидные антигены (CD13, CD33), а также эффективных в

отношении солидных опухолей (156,175). По данным Louis et al. (2011), с помощью CAR-T клеток, активных в отношении GD2, удалось добиться полного ответа у 3 из 11 пациентов с активной распространенной рефрактерной нейробластомой. У двоих из этих 3 пациентов ремиссия удерживалась более 60 мес. и 21 мес., один пациент быстро рецидивировал (176). Помимо нейробластомы, в рамках клинических исследований изучается эффективность CAR-T лимфоцитов, детерминированных в отношении IL-13R альфа, экспрессирующегося на клетках глиом и медуллобластомы, GD2 при остеогенной саркоме и HER2, который экспрессируется на клетках остеогенной саркомы и медуллобластомы. Brown et al. (2016) описали клинический случай применения CAR-T лимфоцитов, детерминированных в отношении IL-13R альфа, у пациента с диссеминированным рецидивом глиобластомы. В течение 220 дней пациенту производили многократные введения CAR-T клеток в полость опухоли и в желудочки головного мозга. После прогрессирования опухоли на фоне первых введений клеток к 190 дню лечения опухолевые очаги сократились от 77 до 100% и полностью исчезли после нескольких дополнительных введений. На фоне клеточной терапии удалось полностью уйти от дексаметазона. К сожалению, опухоль начала прогрессировать после 220 дня терапии, тем не менее, был продемонстрирован однозначный противоопухолевый эффект CAR T лимфоцитов (177).

Особый интерес клеточная терапия приобретает с появлением терапевтических агентов, влияющих на ингибиторные рецепторы и лиганды, которые в норме отвечают за иммунную толерантность к собственным тканям организма, в том числе блокируют противоопухолевый эффект иммунной системы. Основными изученными «контрольными точками» иммунного ответа являются протеин, ассоциированный с цитотоксическими лимфоцитами (CTLA-4) и протеин программируемой клеточной гибели (PD-1). Нарушение ингибирующего сигнального пути с помощью моноклональных антител к рецепторам или лигандам данных «контрольных точек» легло в основу нового

подхода к терапии онкологических заболеваний. Агенты, блокирующие CTLA-4 и PD-1 в настоящее время применяются в клинических исследованиях у взрослых с метастатической меланомой и немелкоклеточным раком легкого, наблюдаются продолжительные ответы (175). В педиатрической практике, однако, значимой клинической эффективности в отношении меланомы и сарком достигнуто не было (178). Тем не менее, работы по изучению ингибиторов «контрольных точек иммунной системы представляют несомненный интерес для дальнейшего изучения в комбинации с клеточной терапией, в т.ч. у пациентов после аллогенной ТГСК.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Саркома Юинга/ПНЭО

2.1.1. Характеристика пациентов с саркомой Юинга

В исследование включено 73 пациента с неблагоприятными формами саркомы Юинга: 63 (86%) – с впервые выявленным заболеванием и 10 (14%) – с рецидивом. Группа пациентов состояла из 42 девочек и 31 мальчика, соотношение д : м было 1,5 : 1. 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 (Рисунок 30).

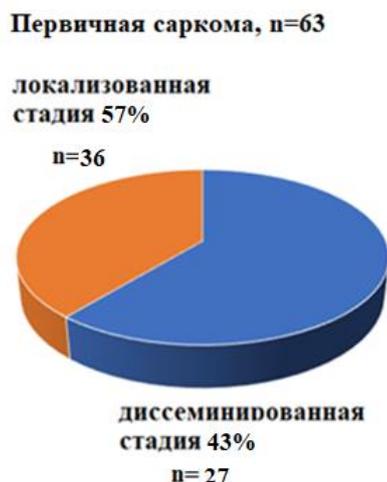


Рисунок 30 - Распределение пациентов с впервые выявленной саркомой Юинга/ПНЭО по распространенности заболевания

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

череп, 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 (Рисунок 31).

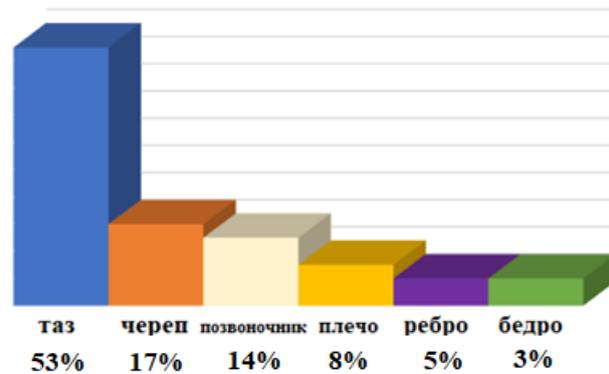


Рисунок 31 - Распределение пациентов с локализованной стадией заболевания по зоне поражения

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 (Рисунок 32).



Рисунок 32 - Зоны метастатического поражения у пациентов с первично диссеминированной саркомой Юинга/ПНЭО

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 невозможно из-за локализации опухоли: кости

таза, позвоночник, череп, область плечевого пояса, ребро – по 1 пациенту. В случаях диссеминированного рецидива в 3 из 4 случаев отмечалось поражение костного мозга и костей и лишь в 1 случае было обнаружено поражение только легких. Никто из пациентов с рецидивом саркомы Юинга, включенных в настоящее исследование, при первичном лечении не получал ВДХТ. Подробная характеристика всей группы пациентов представлена в Таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика пациентов с саркомой Юинга/ПНЭО, получавших программное лечение со включением ВДХТ консолидации

Характеристика опухоли	Количество пациентов (%)
Впервые выявленная саркома	63 (86%)
локализованная стадия	36 (49%)
- <i>осевой скелет</i>	32 (44%)
- <i>конечность</i>	2 (2,5%)
- <i>ребро</i>	2 (2,5%)
диссеминированная стадия	27 (37%)
- <i>метастазы только в легкие</i>	11 (15%)
- <i>метастазы с в кости/КМ</i>	16 (22%)
Рецидив заболевания	10 (14%)
локализованная стадия	5 (7%)
диссеминированная стадия	5(7%)
Всего	73 (100%)

2.1.2. Диагностический алгоритм у пациентов с саркомой Юинга

Всем пациентам диагноз опухоли семейства саркомы Юинга устанавливался на основании гистологического исследования образца опухолевой ткани, полученного при обязательной первичной биопсии. Помимо стандартного гистологического исследования, проводилось иммуногистохимическое исследование тканевых срезов с определением экспрессии CD99, виментина (мезенхимальный маркер), мышечных (актин, миогенин, десмин), нейрональных (NSE, S100, синаптофизин, хромогранин А) и гемопозитических (CD45) маркеров, а также маркера клеточной пролиферации Ki67. Стандартом при постановке

диагноза являлось проведение 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.

2.1.3. Программная терапия пациентов с саркомой Юинга

После установления диагноза все пациенты с первичной опухолью получали программную ПХТ 5 курсов в альтернирующем режиме: № 1, 3 и 5 (А) включали циклофосфамид $2100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ 1 и 2 дни, доксорубин $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ круглосуточной инфузией в 1 и 2 дни, винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ 1, 8 и 15 дни; № 2, 4 (В) включали ифосфамид $2400 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ с 1 по 5 дни, этопозид $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ с 1 по 5 дни. Крупнопольное облучение легких, в случае их метастатического поражения, проводилось после 2 курса ПХТ сразу по восстановлению уровня лейкоцитов у пациента более $1,5 \times 10^9 /\text{л}$ в РОД 1,2 Гр, СОД 10,8-12 Гр. При сохранении очагов в легких после 5 курса ПХТ - дополнительно производилось облучение очагов в СОД 12 Гр так, чтобы суммарная площадь дооблучения легочных метастазов не превышала 25% от общей поверхности легких. Дистанционная ЛТ на первичную опухоль производилась после окончания индукции, СОД составила в среднем 52 (50-56) Гр. Облучение костных метастазов производилось параллельно облучению основного очага СОД составляла 30 Гр. Не подвергались облучению костные поражения, определявшиеся только по данным сцинтиграфии и исчезнувшие после 2 курса ПХТ. На заключительном этапе проводилась ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК, заготовленных ранее. Общий дизайн протокола представлен на Рисунке 33.

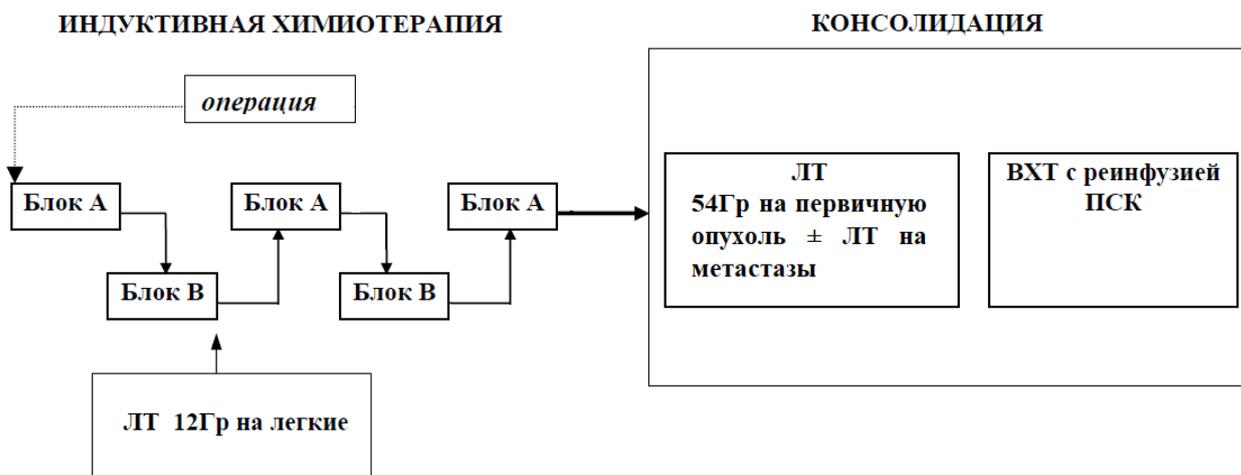


Рисунок 33 - Дизайн протокола лечения неоперабельной формы саркомы Юинга

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

1 – Вu/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.

Через сутки после последнего дня ВДХТ ауто-ГСК размораживались на водяной бане при температуре 38-39⁰С 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 $WBC \geq 1 \times 10^9/\text{л}$, по данным общего анализа крови (ОАК). Начиная со дня трансплантации, и до восстановления лейкоцитов пациенты получали ежедневную стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в средней дозе 5 мгк/кг/сут. Датой восстановления тромбоцитов – день устойчивого их подъема $PLT \geq 20 \times 10^9/\text{л}$, по данным ОАК, оцениваемого ежедневно. Органная токсичность оценивалась согласно критериями токсичности Национального института Рака СТСАЕ версии 4.03 (179).

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. Сбор праймированных ГСК осуществлялся в отделении трансплантации костного мозга с помощью аппаратного цитафереза. Целью было собрать, как минимум, 2×10^6 CD34+ на кг массы пациента. Оценка содержания CD34+ в продукте лейкофереза производилась в лаборатории иммунологии гемопоэза методом проточной цитометрии. 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 подвздошных костей, эксфузия костного мозга не проводилась ввиду высокого риска контаминации трансплантата опухолевыми клетками, мобилизация и сбор повторялись после очередного курса ПХТ. Собранные аутологичные ГСК были криоконсервированы и помещены на

хранение в Банк криоконсервации биоматериалов Онкологического центра до дня трансплантации.

2.1.4. Оценка терапевтического эффекта у пациентов с саркомой Юинга

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 (легкие, костный мозг и т.д.); рентгенологически (по МРТ) 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.

Регрессия первичного опухолевого очага оценивалась по формуле:

$$P(\%) = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\%$$

V_1 – объем первичной опухоли;

V_2 – объем опухоли после лечения.

2.2. Нейробластома

2.2.1. Характеристика пациентов с нейробластомой

В исследование включено 66 пациентов с неблагоприятными формами нейробластомы: 62 (94%) – с впервые выявленным заболеванием и 4 (6%) – с рецидивом (Рисунок 34). Группа пациентов состояла из 31 девочки и 35 мальчиков. Медиана возраста пациентов составила 4 (1-15) лет.



Рисунок 34 - Распределение пациентов с нейробластомой, в зависимости от статуса заболевания

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 (Рисунок 35). 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.



Рисунок 35 - Распределение пациентов с первичной нейробластомой, в зависимости от распространенности процесса

2.2.2. Диагностический алгоритм у пациентов с нейробластомой

Диагноз ставился на основании микроскопического исследования биоптата опухоли. В некоторых случаях (порядка 10-15% пациентов), на основе клинической картины и накопления опухолевой тканью специфического РФП МИБГ I^{123} . В ходе гистологического исследования биоптата производилась оценка степени дифференцировки опухолевых клеток, определение количества стромы, индекса МКІ (митозы/кариорексис). С помощью ИГХ определялись маркеры нейрональной дифференцировки: NSE, хромогранин А, синаптофизин, S-100. Амплификация в опухолевых клетках гена *N-MYC* определялась с помощью FISH или конкурентной ПЦР. В более поздних группах пациентов (после 2012 г) производилось также исследование клеток опухоли на наличие делеций 1p36 и 11q23. Местная распространенность опухоли и отдаленное метастазирование оценивалось с помощью визуализирующих исследований: УЗИ, рентгенография или КТ, сцинтиграфии с МИБГ I^{123} . 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 (гомованилиновая (ГВК) и ванилилминдальная кислота (ВМК)) в моче.

2.2.3. Программная терапия пациентов с нейробластомой

Режимы индуктивной химиотерапии были различными в разные годы исследования. Пациенты с первичной нейробластомой получали 5-6 курсов ПХТ препаратами винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин, этопозид, треосульфат, топотекан в монорежиме (треосульфат) и в комбинациях. По завершении индукционной химиотерапии, по возможности, производилось оперативное удаление опухоли с максимально возможной циторедукцией. Обязательным было гистологическое исследование лекарственного патоморфоза в ткани удаленной опухоли и регионарных лимфоузлов. По восстановлении пациента после хирургического лечения проводился этап консолидации в виде ВДХТ с трансплантацией заготовленных ранее аутологичных ГСК. После 2014 г пациентам с 4 стадией заболевания и наличием к моменту ВДХТ значительной остаточной опухоли, накапливающей РФП, непосредственно перед ВДХТ проводилась терапия MIBG I¹²³. В среднем через 6-8 нед после ВДХТ проводилась ЛТ на области первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, персистирующих к моменту начала ВДХТ, кроме тотального поражения костей черепа или таза. Зона первичной опухоли и регионарных лимфоузлов облучались в СОД 21,6 Гр в случае макроскопически полного удаления опухоли. При сохранении остаточной опухоли после операции СОД ЛТ на зону первичной опухоли увеличивали до 36 Гр. На зоны отдаленных метастазов облучение подводилось в СОД 21,6 Гр. При облучения большого объема гемопозитических зон после завершения ЛТ решался вопрос о проведении трансфузии дополнительного количества заготовленных ранее аутологичных ГСК. Схема программного лечения пациентов с нейробластомой высокого риска изображена на Рисунке 36.

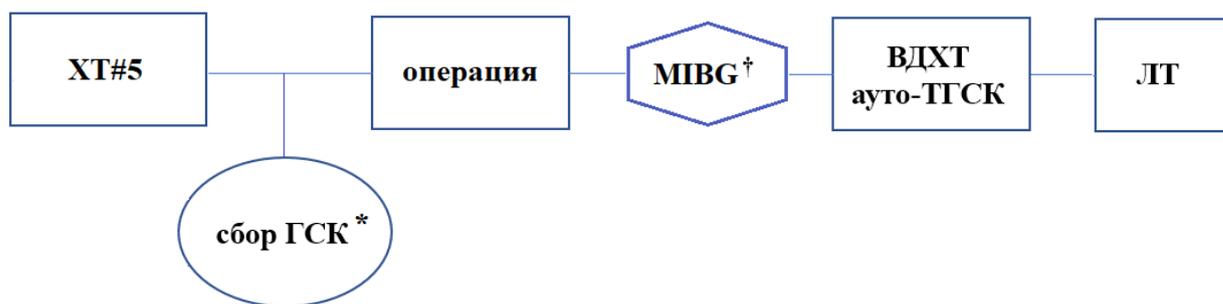


Рисунок 36 - Схема программного лечения пациентов с нейробластомой высокого риска

*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.*

В зависимости от периода времени, когда лечился пациент, использовались различные режимы ВДХТ, в том числе, у троих пациентов (2 с рецидивами нейробластомы и 1 с первичной диссеминированной нейробластомой и неполным ответом на индукцию) применялись, так называемые, «расщепленные» режимы кондиционирования (Таблица 15). Идея указанных режимов заключалась в эскалации курсовой дозы алкилирующего агента, по сравнению со стандартно применяемыми дозами в режимах ВДХТ, за счет деления курсовой дозы на 2 подкурса с пятидневным перерывом с целью снижения негематологической токсичности. Семь пациентов с центрально расположенной неоперабельной опухолью, активно накапливающей МИБГ I^{123} к моменту консолидации, в качестве локального контроля получали МИБГ I^{131} в терапевтической дозе 440 МБк/кг веса пациента в среднем за 4 дня до начала ВДХТ. Терапия МИБГ I^{131} проводилась в условиях изолированного бокса в ФГБУ «Российский научный центр Рентгенологии и радиологии».

Таблица 15 - Режимы ВДХТ, применяемые у пациентов с нейробластомой

Сокращенное название	Схема	№ пациентов
Ви-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
МЕС	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
МЕТ	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
Су-ТТ	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
ТТ-ТТ-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

Введение аутологичных ГСК осуществлялось после завершения стандартного или «расщепленного» режима ВДХТ, методика введения была стандартной и описана выше для пациентов с саркомой Юинга. Сопроводительная терапия раннего посттрансплантационного периода, оценка восстановления гемопоэза и токсичности ВДХТ также не отличались от вышеописанных.

Мобилизация и сбор ГСК производили после 2-го курса ПХТ по стандартному алгоритму, описанному ранее для пациентов с саркомой Юинга. В случае изначального поражения костного мозга опухолью мобилизацию начинали не ранее чем через курс ПХТ, проведенный после фиксации санации костного мозга во всех контрольных точках. У пациентов младшего возраста без поражения костного мозга допускалась эксфузия праймированного Г-КСФ КМ. Мобилизация в данном случае производилась в течение 2-х дней, на третий день производилась эксфузия по стандартной методике.

2.2.4. Оценка терапевтического эффекта у пациентов с нейробластомой

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 MIBG 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 MIBG 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 в рамках исследования были следующими:

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.

2.3. Лимфома Ходжкина

2.3.1. Характеристика пациентов с лимфомой Ходжкина

В исследование включено 30 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, 18 мальчиков и 12 девочек. Медиана возраста составила 16 (4-20) лет. В группу больных с рецидивами ЛХ были отнесены пациенты, у которых в результате инициальной терапии была зафиксирована ремиссия, при этом рецидив считался ранним, если он диагностировался в период от 3 до 12 мес. после завершения первичного лечения и поздним, если возникал позднее чем через 12 мес. после окончания первичной терапии. 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 (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**). 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 (Рисунок 38).



Рисунок 37 - Распределение пациентов с ЛХ, в зависимости от статуса заболевания



Рисунок 38 - Доля пациентов с остаточной ЛХ к моменту начала ВДХТ

2.3.2. Диагностический алгоритм у пациентов с лимфомой Ходжкина

Диагностика первичной опухоли и рецидива производилась при гистологическом исследовании биопсийного материала с обязательным ИГХ исследованием ткани опухоли со следующей панелью антител: CD45, CD3, CD15, CD20, CD30, PAX5, EBV (LMP1). Преобладающим гистологическим типом ЛХ у пациентов, включенных в исследование, был нодулярный склероз (83% пациентов, n = 25), у 4 (13%) пациентов был диагностирован смешанно-клеточный вариант ЛХ, у 1 (4%) – вариант с лимфоидным преобладанием

(Рисунок 39). 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.

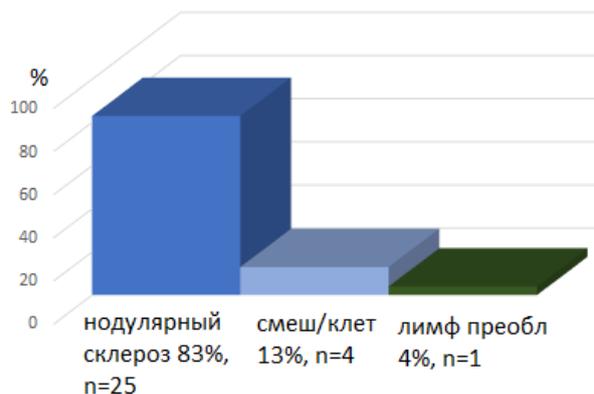


Рисунок 39 - Распределение пациентов с ЛХ, в зависимости от гистологического варианта

Примечания: смеш/клет – смешанно-клеточный вариант; лимф преобл – вариант с лимфоидным преобладанием.

Среди 11 пациентов с первично рефрактерной ЛХ у 5 (45%) пациентов была диагностирована II стадия заболевания, у 2 (18%) - III и у 4 (37%) – IV стадия (Рисунок 40). Среди 19 пациентов с рецидивами ЛХ у 14 (74%) была диагностирована II стадия заболевания, у 2 (11%) - III и у 3 (15%) – IV стадия (Рисунок 41). У 8 из 19 (42%) пациентов развитие локального рецидива произошло в зонах первичного поражения. У 7 из 19 пациентов (37%) рецидив был диссеминированным с распространением по обе стороны диафрагмы. У 4 из 19 (21%) в рецидиве было отмечено вовлечение новых зон.

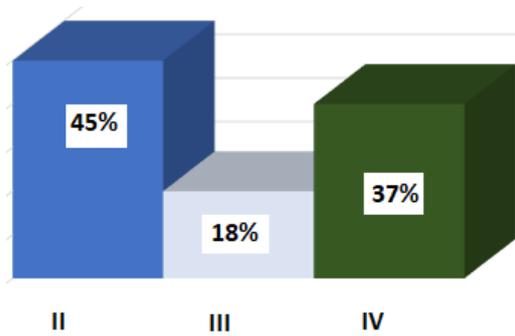


Рисунок 40 - Распределение по стадиям пациентов с первично-рефрактерной ЛХ

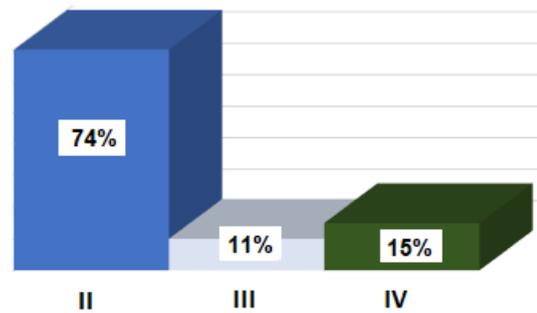


Рисунок 41 - Распределение по стадиям пациентов с рецидивами ЛХ

2.3.3. Программное лечение пациентов с лимфомой Ходжкина

Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ было комплексным и включало индуктивную ХТ, ВДХТ и ЛТ консолидации с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.

За время проведения исследования пациенты получали 2 типа индукционной химиотерапии: ICE и ViGePP. Режим ICE состоял из ифосфамида 1800 мг/м²/сут дни 1-5, этопозида 100 мг/м²/сут дни 1-5, карбоплатина 400 мг/м² на 5-й день. Режим ViGePP включал винорельбин 30 мг/м² в 1 и 8 дни, гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни, прокарбазина 100 мг/м²/сут с 1 по 7 дни, преднизолона 30 мг/м²/сут с 1 по 15 дни.

Пациенты, получавшие лечение до 2007 г, независимо от наличия рефрактерности опухоли и от времени развития рецидива, получали лечение, состоявшее из 2 курсов химиотерапии ICE с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр. Начиная с ноября 2007 г, больным с ранними рецидивами и рефрактерными формами ЛХ проводилось лечение, состоявшее из 4 курсов ViGePP с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ на зоны поражения, а пациенты с поздними рецидивами ЛХ в качестве терапии индукции, как и прежде, получали два курса ICE. Таким образом, индуктивное лечение, состоявшее из двух курсов ICE, получили 14 пациентов (47%), из них 10 с рецидивами и 4 с рефрактерными формами. Программу, включавшую 4 цикла ViGePP, получили 9 (30%) пациентов, из них 4 с рецидивами и 11 с рефрактерными формами. Схема

протокола лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ представлена на Рисунке 42.

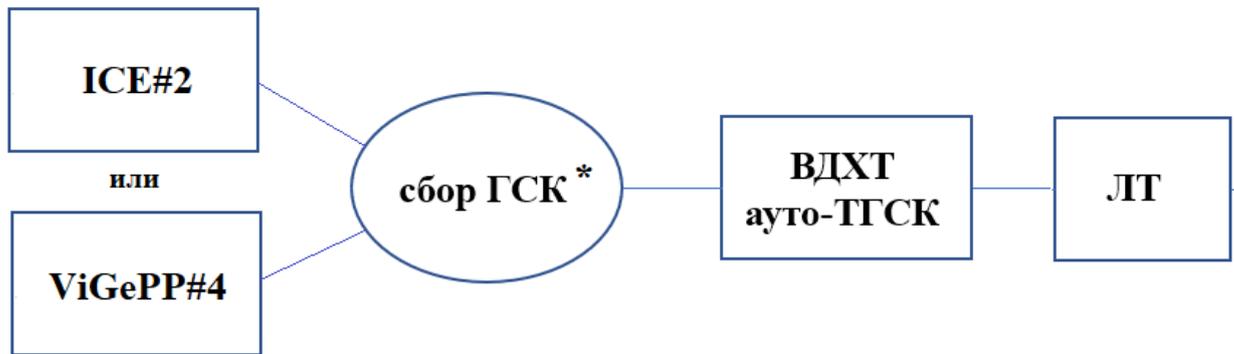


Рисунок 42 - Схема протокола лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина

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

У 6 (20%) пациентов режим ICE, в связи с отсутствием противоопухолевого ответа после 2 курсов ХТ, был заменен на ViGePP (у 4 пациентов с рецидивом и у 2 - с рефрактерной ЛХ). Одна пациентка (3%) с рефрактерным ранним рецидивом ЛХ получила 4 курса терапии по программе ViGePP, но, в связи с неэффективностью, схема лечения была заменена на ICE (1 курс) с последующим проведением комбинированной терапии рибомустином и брентуксимаб-ведотином (3 курса). В результате такой длительной индукции у пациентки был достигнут полный эффект, на фоне чего ей была проведена ВДХТ консолидации с последующей ЛТ.

Режимы ВДХТ, проводимые пациентам, основывались на мелфалане в сочетании его с цитарабином (ARA-C-Me1, n = 20) или этопозидом (VP-Me1, n = 7), у троих пациентов использовались режимы ВДХТ, основанные на сочетании рибомустина и мелфалана либо циклофосфамида.

- Режим ARA-C-Me1 включал: цитозар $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ каждые 12 часов в дни -5,-4,-3,-2 (курсовая доза 4000 мг/ м^2) + мелфалан $70 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -3,-2 (курсовая доза 140 мг/ м^2);

- 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);
- Рибомустин-содержащие режимы: бендамустин $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -5,-4 (курсовая доза 320 мг/ м^2) + мелфалан $80 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -3,-2 (курсовая доза 160 мг/ м^2) или циклофосфан $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни -4, -3,-2 (курсовая доза 6000 мг/ м^2).

Введение аутологичных ГСК осуществлялось через сутки после завершения режима ВДХТ. Ведение посттрансплантационного периода, оценка восстановления и токсичности принципиально не отличалась от отличались от таковых у пациентов с другими нозологиями.

Мобилизация и сбор ГСК производили после 1-го курса ПХТ. Алгоритм мобилизации и сбора был стандартным описан в предыдущих разделах. Источником трансплантата являлись ГКС, полученные из периферической крови, у 11 (37%) пациентов, ГСК костного мозга у 4 (13%) пациентов и сочетание ГСК, полученных из КМ и периферической крови в 15 (50%) случаях.

Лучевая терапия проводилась на зоны рецидива в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр. ЛТ проводилась на фоне восстановившегося кроветворения в 2 этапа: на области выше диафрагмы – до проведения ВДХТ; на области ниже диафрагмы – после проведения ВДХТ. Легкие не облучались.

2.3.4. Оценка терапевтического эффекта у пациентов с лимфомой Ходжкина

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 ^{67}Ga , ^{99}Tc , ПЭТ-КТ.

Критериями противоопухолевого ответа являлись:

- 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 стандартизированного показателя накопления SUV (standard uptake value) и визуальным методом по 5-балльной шкале Deauville. В настоящее время использование полуколичественной оценки данных ПЭТ с расчетом показателя SUV_{max} в патологическом очаге считается нецелесообразным, поскольку указанный показатель зависит от различных факторов, связанных не только с эффективностью лечения, что делает результаты ПЭТ несопоставимыми и не может использоваться клиницистами для принятия решения. Согласно последним международным рекомендациям, для оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ используется 5-балльная шкала визуальной оценки (Deauville, 2009), которая подразумевает сравнение интенсивности накопления препарата в остаточной опухоли с фоновым в средостении и печени:

- 1 балл – накопление препарата в остаточной опухоли отсутствует;
- 2 балла — накопление препарата в остаточной опухоли ниже, чем в средостении;
- 3 балла — накопление препарата в остаточной опухоли выше, чем в средостении, но ниже, чем в правой доле печени;

- 4 балла — накопление препарата в остаточной опухоли умеренно выше, чем в правой доле печени;
- 5 баллов — накопление препарата в остаточной опухоли значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов.

2.4. Медуллобластома

2.4.1. Характеристика пациентов с медуллобластомой, алгоритм диагностики и стадирования

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 ННПЦ им. Н.Н. Бурденко. 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, которое производилось на базе ФГАУ ННПЦ им. Н.Н. Бурденко, либо на базе отделения Патологической анатомии опухолей человека НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина. Помимо стандартного гистологического исследования, проводилась ИГХ с оценкой таких маркеров, как синаптофизин, MAP-2, GFAP, NSE, CD45, виментин и молекулярное исследование опухоли 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: M_0 – данных за метастатический процесс нет; M_1 – наличие опухолевых клеток в ликворе; M_2 – наличие интракраниальных метастазов опухоли; M_3 – наличие метастазов опухоли в веществе спинного мозга. За остаточную опухоль (R_1) традиционно принималась опухоль, сохраняющаяся после хирургического удаления, максимальным размером 1,5 см и более; R_0 – признаков остаточной опухоли нет.

На основании указанных показателей, исследуемая группа разделилась следующим образом: R_1M^+ – 9 (30%); R_0M^+ – 14 (47%); R_1M_0 – 6 (20%); R_0M_0 – 1 (3%). Среди 24 пациентов с M^+ статусом у 3 (12,5%) отмечен M_1 , у 3 (12,5%) - M_2 и у 18 (75%) - M_3 . Таблица 16 отражает распределение пациентов старшей возрастной группы (n=25) по статусам R и M.

Таблица 16 - Распределение пациентов старшей возрастной группы с медуллобластомой, в зависимости от M и R статуса

Статус M/R	M_0	M_1	M_2	M_3
R_0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	9 (36%)
R_1	5 (20%)	0	0	8 (32%)
Итого:	25			

Пациенты младшего возраста (n=5) распределились следующим образом: R_1M_0 , R_1M_2 , R_0M_1 , R_0M_2 и R_0M_3 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.



Рисунок 43 - Распределение пациентов, в зависимости от гистологического типа МБ

Примечания: десмо – десмопластическая/ с повышенной нодулярностью МБ; ККА – крупноклеточная/анапластическая МБ; ММБ – медулломиобластома; классич. – МБ классического типа с участками крупноклеточного строения.

Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли производилось у 23 из 30 (77%) пациентов: ни у одного из пациентов не было зарегистрировано амплификации генов *C-MYC* или *N-MYC*, *iso17* была идентифицирована у 9 пациентов, у всех из них медуллобластома носила диссеминированный характер (M+).

2.4.2. Программное лечение пациентов с медуллобластомой

Все пациенты поступали в НМИЦ им. Н.Н. Блохина для проведения программного лечения в течение первого месяца после проведения операции. У детей старшей возрастной группы (старше 4 лет) на первом этапе проводился курс ХТ по схеме *CY-CDDP*, на выходе из индуцированной ХТ цитопении производилась мобилизация и сбор ГСК периферической крови с помощью аппаратного цитафереза. В случае неадекватной мобилизации и недостаточного сбора ГСК из периферической крови, мобилизация продолжалась и на следующие сутки производилась эксфузия костного мозга по стандартной методике из задних остей гребней подвздошных костей. Вторым этапом производилась ЛТ в режиме КСО и локального облучения. 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. На завершающем этапе большинству пациентов проводилась стандартная консолидация в виде двух курсов ВДХТ по схеме тиофосфамид 300 мг/м²/сут дни -4, -3 и карбоплатин 510 мг/м²/сут дни -4, -3 с интервалом в 28 дней. Схема протокола лечения детей старшего возраста с медуллобластомой представлена на Рисунке 44.

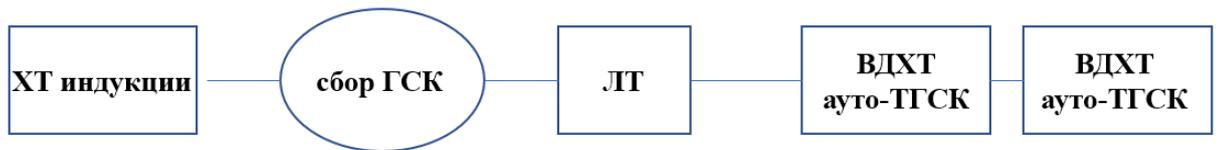


Рисунок 44 - Схема протокола лечения детей старше 4-х лет с медуллобластомой

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 внутричерепной 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. На первом этапе лечения пациенты получали индукционную ПХТ СУ-CDDP, на выходе из химиоиндуцированной цитопении пациентам производили эксфузию стимулированного Г-КСФ костного мозга. Далее проводили 2 курса ПХТ Мtx-

ОРЕС (препараты Mtx, CY, CDDP, VP) и курс ВДХТ консолидации по схеме: тиофосамид 10 мг/кг/сут дни -4, -3 и карбоплатин 17 мг/кг/сут дни -4, -3. На завершающем этапе пациенты с классическим, крупноклеточным/анапластическим вариантом медуллобластомы, а также с десмопластической медуллобластомой и неполным ответом после двух курсов индуктивной ХТ получали локальную ЛТ на ложе удаленной опухоли РОД 1,8 Гр, СОД 54Гр. У пациентов с десмопластической медуллобластомой и полным ответом после 2-х курсов индуктивной ХТ облучение ложа удаленной опухоли не проводилось. Схема протокола лечения детей младшего возраста с медуллобластомой представлена на Рисунке 45.

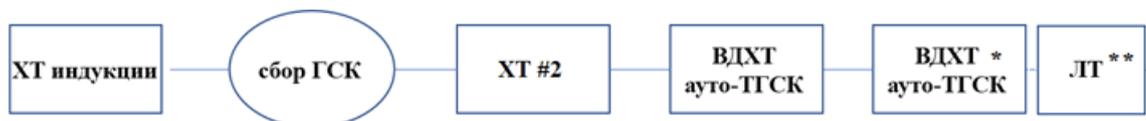


Рисунок 45 - Схема протокола лечения детей младше 4-х лет с медуллобластомой

*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.*

Через 48 часов после завершения ВДХТ на день 0 осуществлялось введение аутологичных ГСК, расконсервированных по указанной ранее методике. Ведение посттрансплантационного периода было стандартным.

2.4.3. Оценка терапевтической эффективности у пациентов с медуллобластомой

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.

2.5. «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 тиофосфамида до 1200 мг/м^2 , либо треоосульфана 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 46.

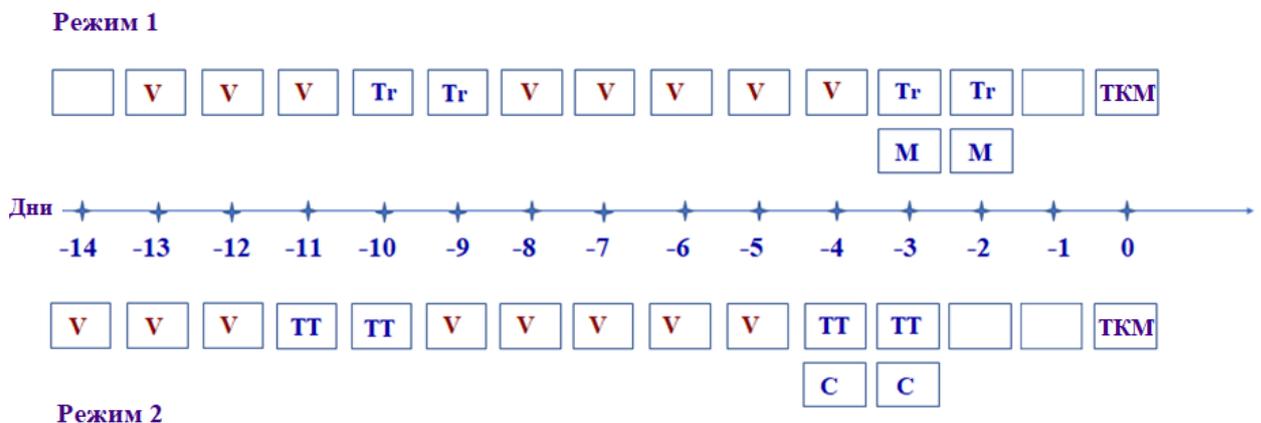


Рисунок 46 - Схема «расщепленного» режима кондиционирования

Примечания: Tr – треоосульфан 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.

Сопроводительная терапия при проведении данных режимов принципиально не отличалась от сопроводительной терапии при ВДХТ и 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 питание. Помимо стандартных мероприятий, производилась посиндромная терапия осложнений.

2.6. Аллогенная ТГСК

2.6.1. Характеристика пациентов и статус заболевания на момент ТГСК

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.

Среди 64 пациентов с гематологическими заболеваниями 29 (45%) получали лечение и были трансплантированы по поводу ОМЛ, 15 (23%) – по поводу ОЛЛ, 5 (8%) – ХМЛ, 8 (13%) – ЮММЛ, 4 (6%) – рецидивов НХЛ, 1 (2%) – рефрактерных ЛХ, 2 (3%) – МДС. Среди 15 пациентов с солидными опухолями 8 (53%) лечились по поводу рецидива/прогрессирования во время лечения нейробластомы, 5 (33%) – по поводу рецидива саркомы Юинга, 1 (7%) – нерезектабельной гепатобластомы (пациент после пересадки печени от того же донора), 1 (7%) – метастатической меланомы. Распределение по диагнозам всей группы пациентов, получавших аллогенную ТГСК, представлено в Таблице 17.

Таблица 17 - Распределение пациентов, получивших ТГСК, по диагнозам

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

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 (Таблица 18). 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 (Рисунок 48).

Таблица 18 - Показания к аллогенной ТГСК при острых лейкозах

Показания к ТГСК при острых лейкозах	Число пациентов (%)
ОМЛ	29 (100%)
Первая ремиссия (медленный ответ на индукцию)	4 (14%)
Вторая и более ремиссия	12 (41%)
Отсутствие ремиссии	6 (21%)
Вторичный ОМЛ	7 (24%)
ОЛЛ	15 (100%)
Вторая и более ремиссия	6 (40%)
Отсутствие ремиссии/нарастание МОБ	9 (60%)



Рисунок 47 - Распределение пациентов со вторичным ОМЛ, в зависимости от первичной опухоли

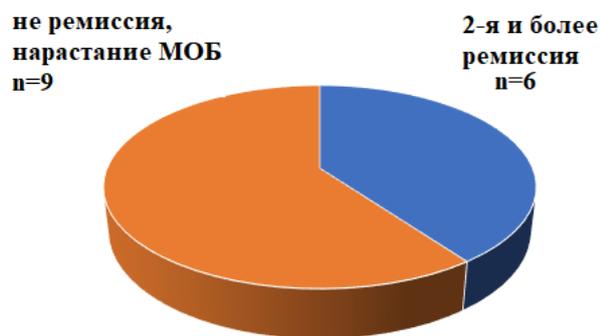


Рисунок 48 - Статус заболевания у пациентов с ОЛЛ на момент ТГСК

2.6.2. Выбор донора для трансплантации

Поиск доноров осуществлялся в близкородственном окружении больных (родители и сиблинги). Оценка совместимости родственных доноров производилась по антигенам А, В, Сw первого класса HLA (типирование серологическим методом, либо ПЦР низкого разрешения), и по антигенам DRB1 второго класса HLA (ПЦР низкого разрешения). Для исследования брались образцы крови у всех доступных родственников 1 порядка (родители и сиблинги). Выбор производился в пользу наиболее совместимого по системе HLA родственника с учетом совместимости крови по ABO, возрастных и весовых показателей донора и реципиента (возможность сбора достаточного количества гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации без заведомых осложнений у донора). В семьях пациентов нам удалось найти полностью

совместимого сиблинга в 5 (6%) случаях. Для остальных 74 (94%) пациентов донорами стали гаплоидентичные родственники. В данном исследовании гаплоидентичными донорами являлись: матери - в 58 (73%) случаях, отцы - в 15 (19%) случаях, сиблинг – в 1 (2%) случае. Медиана возраста доноров составила 33 (12-46) года. Совместимость по АВО между донором и реципиентом регистрировалась в 62% случаев. В 38% случаев донор и реципиент были несовместимы по группе крови АВО. Перед мобилизацией с сбором ГСК донор проходил стандартное обследование, включавшее физикальный осмотр и анамнез, лабораторные и инструментальные анализы: ОАК, биохимический анализ крови, группа крови и фенотип эритроцитов, наличие антител к ВИЧ, вирусам гепатитов В и С, бледной трепонеме, CMV и EBV (одновременно с ПЦР), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и таза, ЭКГ. Перед трансплантацией у всех пар донор/реципиент производился забор и криоконсервация образцов периферической крови для определения в дальнейшем у реципиента посттрансплантационного химеризма.

2.6.3. Выбор режима кондиционирования

У пациентов более ранней группы (до 2012 г) стандартно применялись РСИ. Независимо от диагноза, использовались режимы на основе бусульфана/треосульфана, флюдарабина/циклофосфида 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. Режимы кондиционирования, применяемые у наших пациентов, отражены в Таблице 19.

Таблица 19 - Стандартные и индивидуализированные режимы кондиционирования, применяемые у пациентов перед аллогенной ТГСК

Диагноз	Вид режима	Схема режима	Число больных
ОМЛ n=29	стандартный	Bu-Flu±ATG	13
		Treo-Flu±ATG	13
	индивидуальный	5-AZA-Treo-Flu 5-AZA-Vel-Treo-ATG 5-AZA-TT-Flu-Ara-C-ATG	1 1 1
ОЛЛ n=15	стандартный	Bu-Flu±ATG	5
		Treo-Flu±ATG	1
		Treo-VP-CY±ATG	3
	индивидуальный	Vel-Treo-Cy-ATG	2
		Vel-Treo-Flu-ATG + KCO 10Гр	1
		5-AZA-Treo-Mel-Flu-ATG	1
5-AZA-Treo-CY-ATG Vel-TT-Flu-ARA-C-ATG + KCO 10Гр		1 1	
ЮММЛ n=8	стандартный	Bu (8)-Flu- ATG	4
		Treo-Flu-ATG	1
	индивидуальный	Bu (12)-Flu- ATG	1
		Bu (16)-Flu- ATG Г-КСФ + Flu-ARA-C-Mel-Treo-ATG	1 1
ХМЛ n=5	стандартный	Bu-Flu±ATG	2
		Treo-Flu±ATG	3
НХЛ n=4	стандартный	Bu-Flu±ATG	3
		Treo-Flu±ATG	1
ЛХ n=1	стандартный	Bu -Flu- ATG	1
МДС n=2	стандартный	Bu -Flu- ATG	2
Нейробластома n=8	стандартный	Bu -Flu- ATG	5
		Treo-Flu-ATG	3
Саркома Юинга n=5	стандартный	Bu -Flu- ATG	4
	индивидуальный	Treo-Flu-Mel-ATG	1
Гепатобластома n=1	стандартный	Treo-Flu-Mel-ATG	1
Меланома n=1	стандартный	Bu -Flu- ATG	1

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 треосульфан 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-азацитидин) 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 (Таблица 19).

Режим кондиционирования проводился на фоне стандартной сопроводительной терапии: инфузия кристаллоидов, антиэметики, деконтаминация кишечника (фторхинолоны или гентамицин + флуконазол или нистатин), профилактика ВОБ (гепарин, урсодезоксихолевые кислоты), гастропротекторы, антиконвульсанты (при использовании режимов с Bu). Оценка органной токсичности производилась по тем же критериям, что и у пациентов, получавших ВДХТ (179).

2.6.4. Получение и подготовка трансплантата

На день трансплантации (день 0) производился сбор ГСК у донора. Сбор ГСК осуществлялся на непрерывнопоточном сепараторе клеток крови после предварительной стимуляции донора Г-КСФ. Нами была выбрана схема мобилизации, при которой Г-КСФ назначался донору подкожно в средней дозе 5

мкг/кг/день, разделенной на два введения, в течение трех дней, на четвертый день доза Г-КСФ удваивалась. Проводился ежедневный мониторинг общего анализа крови у донора. 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. В идеале мы стремились получить для трансплантации $5,0 \pm 0,9 \times 10^6$ CD 34+ клеток/кг, однако не во всех случаях это было возможно. 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 $0,0025 \text{ мг}/10^8$ ядерных клеток в лейкоферезном продукте и метилпреднизолона из расчета 0,35 мг/мл трансплантата или $0,15 \text{ мг}/10^8$ ядерных клеток в сепарате (выбирался способ, при котором рассчитанная доза препарата, вводимого в мешок с сепаратом, в пересчете на 1 м^2 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 приживания» 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. В настоящее время от функциональной деплеции мы отказываемся в индивидуальном порядке лишь у пациентов из максимально неблагоприятной группы риска, когда необходимо максимально раннее начало функционирования донорских лимфоцитов. Таким образом, отмена функциональной деплеции является дополнительным способом индивидуализации режима предтрансплантационной подготовки.

2.6.5. Наблюдение за пациентом и сопроводительная терапия раннего посттрансплантационного периода

Со дня 0 начиналась стимуляция кроветворения у реципиента Г-КСФ в средней дозе 5 мкг/кг однократно в сутки и продолжалась до устойчивого восстановления нейтрофилов $> 2 \times 10^9/\text{л}$. По показаниям в раннем посттрансплантационном периоде проводилась инфузионная терапия, заместительная терапия облученными препаратами крови с учетом групповой совместимости, белковыми препаратами, частичное или полное парентеральное питание. При развитии инфекционного синдрома назначалась антимикробная терапия с учетом результатов микробиологических исследований биологического материала с определением чувствительности микроорганизмом к препаратам. До получения результатов микробиологических исследований антимикробные препараты широкого спектра действия назначались эмпирически. До восстановления лимфоцитарного звена производился мониторинг вирусных инфекций при помощи ПЦР дважды в неделю, после восстановления гемопоза кратность исследования крови (и других биологических жидкостей по показаниям) на предмет реактивации вирусов снижалась. В случае обнаружения CMV начиналась вторичная профилактика ганцикловиром/валганцикловиром.

Всем больным, начиная с первого дня режима кондиционирования, проводился ежедневный мониторинг общего анализа крови. Восстановлением лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ считался первый из трех дней стабильного установления показателей на данных цифрах (без предшествующих трансфузий тромбоконцентрата).

После устойчивого восстановления гемопоэза мы оценивали посттрансплантационный химеризм в костном мозге, одновременно фиксировали наличие и глубину ремиссии (в случае трансплантации у пациентов с лейкозами вне ремиссии или при наличии маркера для оценки МОБ). Оценка посттрансплантационного химеризма производилась в различных лабораториях (в зависимости от времени проведения ТГСК) методом ПЦР, выявляющей аллельные полиморфизмы в гипервариабельных участках ДНК (вариабельных тандемных повторах – VNTR, или коротких тандемных повторах – STR) донора и реципиента. Как правило, химеризм оценивался однократно. Повторный анализ химеризма производился лишь при подозрении на рецидив лейкозов. Минимальная остаточная болезнь оценивалась с помощью иммунофенотипирования при ОЛЛ (количественное определение лимфоцитарных предшественников, несущих на своей поверхности характерный для бластной клетки набор маркеров – аберрантный фенотип), либо с помощью FISH или ПЦР с качественным или количественным определением хромосомных аномалий или генных транскриптов. В случаях, когда у пациента имелся информативный маркер для оценки МОБ, количественное определение МОБ производилось ежемесячно на протяжении первых 6 мес. после ТГСК, затем 1 раз в 2 мес до истечения 1 г. По показаниям исследование производилось чаще и/или продолжалось на регулярной основе по истечении года после ТГСК. В случае ТГСК у пациентов с солидными опухолями оценка динамики по опухолевому процессу производилась с помощью тех методов визуализации, которые применялись у данного пациента в период лечения до трансплантации.

2.6.6. Профилактика и лечение 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). Циклоспорин А в разовой дозе 1,5 мг/кг или такролимус разовой дозе 0,0125 мг/кг вводились внутривенно капельно в

течение 2-3 ч дважды в сутки, начиная с -1 дня. Постоянно проводился мониторинг концентрации ИКН в крови. Рекомендуемая терапевтическая концентрация циклоспорина А составляла 200 ± 50 нг/мл, такролимуса – 5-15 нг/мл. После восстановления гемопоза при адекватном контроле РТПХ и отсутствии кишечной токсичности пациенты переводились на пероральный прием препаратов. Метотрексат вводился внутривенно струйно однократно в сутки в дозе 10 мг/м^2 на +1 и +3 дни, а также в дозе 5 мг/м^2 на +6 день. АТГ в дозе 10 мг/кг вводился внутривенно капельно на +1 день.

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 . У одного пациента был проведен иммуноаблативный режим кондиционирования CY-Flu с трансплантацией аутологичных ГСК периферической крови, мобилизованных и собранных ранее после двух введений анти-CD20 и мобилизационного курса CY.

Отмена иммуносупрессии производилась с помощью постепенного снижения дозы иммуносупрессантов. Как правило, первым отменялся препарат ИКН. 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 (180). 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 клинико-патологическую классификацию, используемую группой исследователей в Сиэтле, США, при ретроспективном анализе собственных больных в позднем посттрансплантационном периоде (181). Одновременно с этим мы стадировали хроническую РТПХ по классификации, предложенной Рабочей группой по РТПХ Международного регистрационного комитета по трансплантации костного мозга (182).

2.6.7. Оценка трансплантационной летальности

Трансплантационная летальность оценивалась у всей группы больных, получивших алло-ТГСК, и включала смертность в посттрансплантационном периоде больных, находившихся в ремиссии/стабилизации по основному заболеванию, от токсических, инфекционных осложнений, связанных с проведенной ТГСК, или РТПХ.

ГЛАВА 3. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ. ЭФФЕКТ «ТРАНСПЛАНТАТ-ПРОТИВ-ОПУХОЛИ» ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ И ГЕМОБЛАСТОЗАХ КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА И ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

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. Стандартные режимы на основе бусульфана/треосульфана, флюдарабина/циклофосфида ± АТГ получили 66 пациентов. Модифицированные индивидуализированные режимы получили 13 пациентов.

3.1. Токсичность режимов кондиционирования

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 (Рисунок 49). У 7 (9%) пациентов регистрировались токсические осложнения более 2 степени, однако, у всех этих пациентов имелись к тому определенные предпосылки: 3 пациента были взяты на трансплантацию с признаками тяжелой инфекции, у 1 пациента с прогрессированием ОЛЛ перед ТГСК режим кондиционирования был эскалирован до максимально переносимых в комбинации дозировок препаратов, у 1 пациента отмечалась сопутствующая токсичность циклоsporина А, у 1 пациента – развитие шока на введение антитимоцитарного глобулина (АТГ) с формированием полиорганной недостаточности (ПОН) и еще в одном случае – развитие гиперострой РТПХ с формированием ПОН. Таким образом, во всех этих случаях дифференцировать токсические осложнения режима кондиционирования с другими осложнениями ТГСК было сложно.

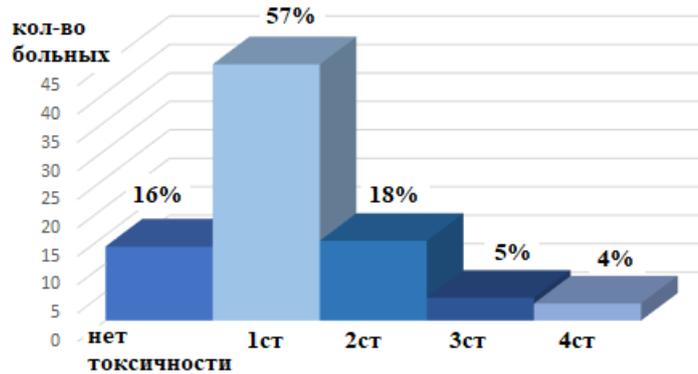


Рисунок 49 - Органная токсичность режимов кондиционирования у пациентов, получавших аллогенную ТГСК; критерии NCI CTC версии 4.03

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. Таким образом, объяснить возникновение ВОБ только токсичностью режима кондиционирования не представляется возможным.

3.2. Восстановление гемопоэза

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, гематологического восстановления не произошло. Режим кондиционирования этим пациентам был начат в состоянии аплазии костного мозга и при наличии признаков системной инфекции в качестве «терапии отчаяния». Все эти дети погибли в раннем посттрансплантационном периоде от инфекции и прогрессирования лейкозов. У 6 пациентов с ЮММЛ (n=5) /МДС (n=1) было зарегистрировано восстановление собственного патологического кроветворения за счет вытеснения трансплантата опухолевым клоном в сроки от 2 до 7 недель после пересадки. Пятерым из этих шести пациентов производилась попытка повторной ТГСК: в 3 случаях со сменой донора и в 2 случаях – от того же донора ввиду отсутствия альтернативы. Четверо пациентов после повторных ТГСК

погибли от прогрессирования заболевания в сроки от 3 недель до 7,5 мес. Один пациент с ЮММЛ вышел в стойкую ремиссию после повторной ТГСК от того же донора. В качестве источника ГСК при повторной ТГСК использовался КМ донора (при первичной ТГКС – периферические ГСК), а доза алкилирующего агента (бусульфан) в режиме кондиционирования была эскалирована до миелоаблативной 16 мг/кг (при первичной ТГСК применялся тресульфан в курсовой дозе 30000 мг/м²). Один пациент с ЮММЛ погиб от кровотечения на фоне прогрессирования заболевания до проведения ретрансплантации. Таким образом, группа пациентов с ЮММЛ/МДС является наиболее проблемной с точки зрения восстановления донорского кроветворения из-за быстрого прогрессирования основного заболевания, что в нашей работе произошло у 6 из 10 (60%) пациентов с указанным диагнозом. У остальных 66 реципиентов восстановление донорского кроветворения произошло в стандартные сроки.

3.3. Оценка ОРТПХ

На фоне стандартной иммуносупрессивной профилактики признаки ОРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде были выявлены у большинства пациентов: из 76 детей, восстановивших гемопоэз, у 52 (68%) отмечались проявления ОРТПХ различной степени тяжести. У 27 (36%) пациентов была зарегистрирована ОРТПХ I степени, у 15 (20%) – II, у 8 (10,5%) – III и у 2 (2,5%) – IV степени. У 24 (31%) реципиентов аллогенных ГСК признаков ОРТПХ отмечено не было при условии продолжающейся иммуносупрессивной профилактики. 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. Среди 71 реципиента гаплоидентичных ГСК, восстановивших кроветворение после трансплантации, у 27 (38%) пациентов была зарегистрирована ОРТПХ I степени, у 14 (20%) – II, у 8 (11%) – III и у 2 (3%) – IV степени, у 20 (28%) реципиентов аллогенных ГСК признаков ОРТПХ отмечено не было (Рисунок 50).

Таким образом, частота возникновения тяжелой оРТПХ (III-IV ст.) у реципиентов гаплоидентичных ГСК при проведении адекватной иммуносупрессивной профилактики составила 14%.

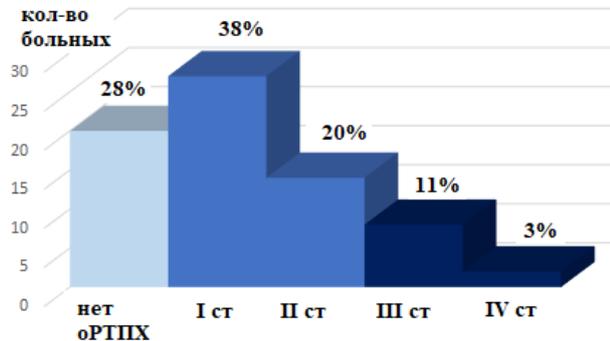


Рисунок 50 - Частота развития оРТПХ у пациентов, получивших гаплоидентичную ТГСК

При анализе оРТПХ следует выделить группу пациентов, у которых происходило раннее отторжение донорских гемопоэтических клеток, за счет прогрессирования опухолевого клона: 5 пациентов с ЮММЛ и 1 пациент с МДС. Ни у одного из этих пациентов не было признаков оРТПХ, даже несмотря на присутствие временного смешанного химеризма. Таким образом, наиболее верно оценивать оРТПХ после исключения данной группы пациентов. Из 65 детей, которым была проведена ТГСК от гаплоидентичных доноров и кто восстановил устойчивое донорское кроветворение, 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 51). Частота развития тяжелой оРТПХ, составила, таким образом, 15%.

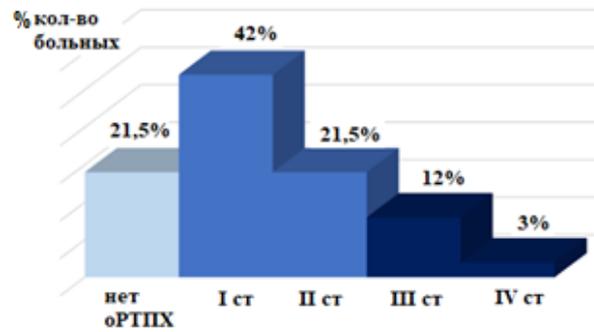


Рисунок 51 - Частота развития оРТПХ у пациентов после гапло-ТГСК, восстановивших устойчивое донорское кроветворение

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. Все установили стойкое донорское кроветворение после ТГСК. Среди 33 пациентов из группы ЦСА у 12 (36%) пациентов была зарегистрирована оРТПХ I степени, у 8 (25%) – II, у 6 (18%) – III и у 1 (3%) – IV степени, у 6 (18%) реципиентов признаков оРТПХ отмечено не было (Рисунок 52). Среди 32 пациентов из группы такролимуса у 15 (47%) пациентов была зарегистрирована оРТПХ I степени, у 6 (19%) – II, у 2 (6%) – III и у 1 (3%) – IV степени, у 8 (25%) реципиентов признаков оРТПХ отмечено не было (Рисунок 53). 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.

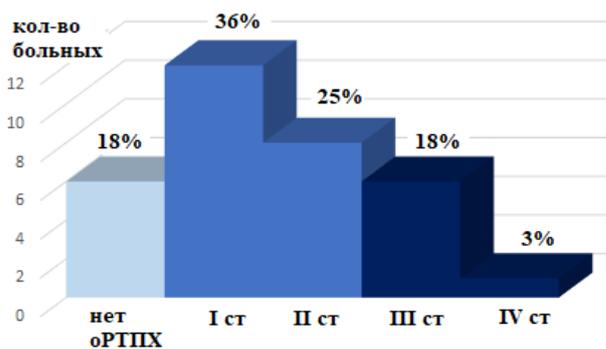


Рисунок 52 - Частота развития oRTPX у пациентов после гаплогенотипирования, получавших профилактику ЦСА

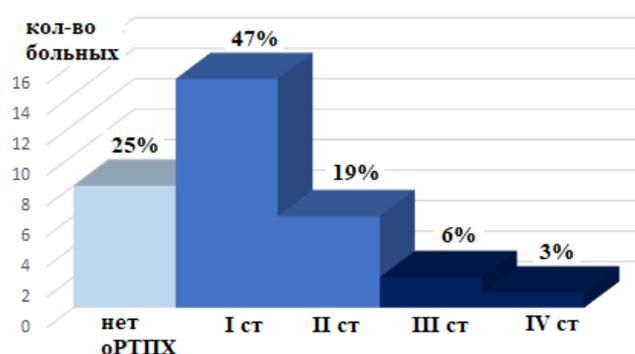


Рисунок 53 - Частота развития oRTPX у пациентов после гаплогенотипирования, получавших профилактику такролимусом

Хроническая РТПХ оценивалась у 55 пациентов, переживших 100 дней после трансплантации и сохранивших донорское кроветворение: у 5 пациентов после совместимых ТГСК и у 50 пациентов после гаплогенотипирования. 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 гаплогенотипированных доноров, признаки хрРТПХ после 100 дней от ТГСК развились у 21 (42%) пациентов. У 29 (58%) пациентов признаков хр РТПХ на сроке более 100 дней после гаплогенотипирования ТГСК отмечено не было. 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 (Рисунок 54).

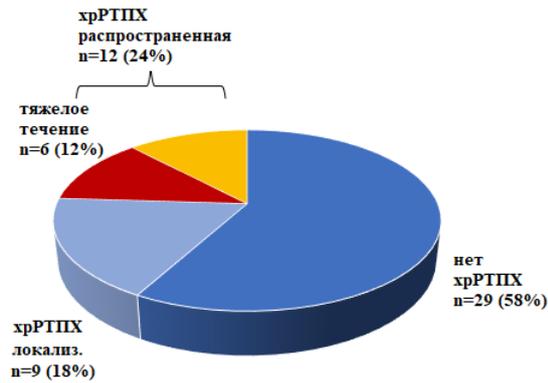


Рисунок 54 - Частота развития и выраженность хрРТПХ у пациентов, получивших гаплоидентичную ТГСК

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 (Рисунок 55). 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 (Рисунок 56).

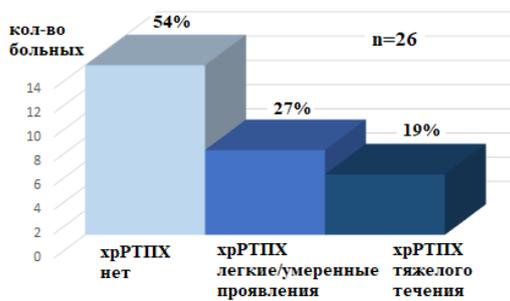


Рисунок 55 - Хроническая РТПХ у пациентов после гаплогенотипизации, получавших профилактику ЦСА

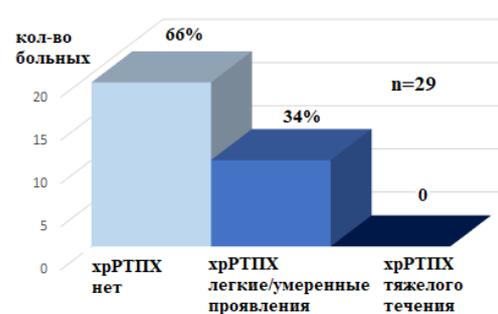


Рисунок 56 - Хроническая РТПХ у пациентов после гаплогенотипизации, получавших профилактику такролимусом

3.4. Оценка выживаемости. Структура летальности

3.4.1. Пациенты с солидными опухолями

Из 15 пациентов с солидными опухолями, трансплантированных от гаплоидентичных доноров, не выжил никто. Кривая ОВ пациентов, получивших

гапло-ТГСК по поводу солидных опухолей высокого риска, представлен на Рисунке 57. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 6,7 мес. Кривая бессобытийной выживаемости для этих пациентов представлен на Рисунке 58. Медиана времени наблюдения за пациентами до наступления события составила 2,6 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. Первый пациент с диссеминированной нейробластомой с множественным поражением лимфоузлов, КМ и неполным эффектом на индукционный этап лечения сохранял статус полного эффекта по опухоли на протяжении 40 мес., после чего был констатирован рецидив заболевания, послуживший причиной смерти пациента. Еще двое больных с диссеминированным рецидивом саркомы Юинга, неполным ответом на индукционный этап лечения после оперативного удаления очагов в легких и гапло-ТГСК находились без признаков опухолевой прогрессии в течение 7,5 и 22 мес., после чего у одного пациента был констатирован рецидив заболевания вновь с поражением легких. С помощью хирургического удаления метастазов и последующей иммунотерапии дендритными вакцинами удавалось удерживать у этого пациента состояние стабилизации опухоли в течение последующих 24 мес., после чего было констатировано бурное прогрессирование опухоли, пациент погиб спустя 31,5 мес. после алло-ТГСК. Другая пациентка погибла от тяжелой хрТПХ на фоне иммунотерапии дендритными вакцинами и сохраняющегося полного ответа по опухоли.

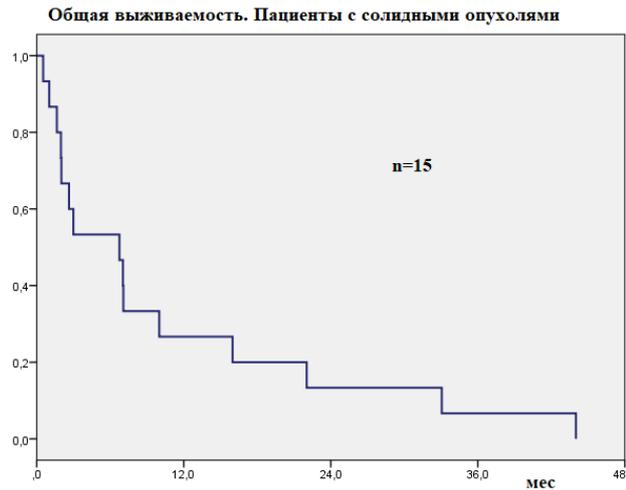


Рисунок 57 - Общая выживаемость детей с солидными опухолями неблагоприятного прогноза, получивших гаплоидентичную ТГСК

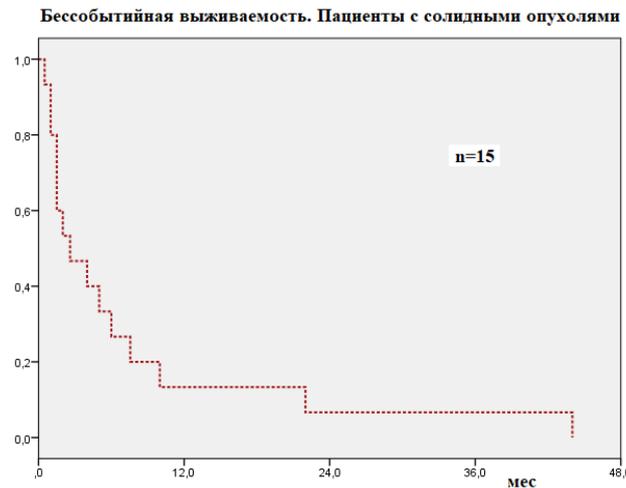


Рисунок 58 - Бессобытийная выживаемость детей с солидными опухолями неблагоприятного прогноза, получивших гаплоидентичную ТГСК

Таким образом, основная причина посттрансплантационной летальности пациентов с солидными опухолями – прогрессирование болезни. Противоопухолевый эффект аллогенного трансплантата реализуется в течение определенного времени, но недостаточен для излечения пациентов. Нам удалось достичь длительного безрецидивного течения/стабилизации опухоли у 3 из 12 пациентов (25%), не погибших в ранние сроки после ТГСК от осложнений терапии. У одной из этих троих пациентов отмечались признаки клинически значимой хрРТПХ.

3.4.2. Пациенты с гематологическими опухолями

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 20.

Таблица 20 - 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. Среди пациентов, у которых развились фатальные токсические/инфекционные осложнения, 1 ребенок был трансплантирован в состоянии прогрессирования лейкоза, ему применялся эскалированный нестандартный режим кондиционирования; у 1 пациентки в раннем посттрансплантационном периоде вне ремиссии ОМЛ произошла

реактивация латентного гепатита В с формированием фульминантной печеночной недостаточности; 1 пациент погиб в раннем посттрансплантационном периоде, не имея возможности адекватного мониторинга состояния по месту жительства.

3.4.2.1. Результаты ТГСК у пациентов с ОМЛ

Наилучшие результаты аллогенной ТГСК достигнуты у пациентов с ОМЛ (n=29). Кривая пятилетней ОВ этих пациентов представлена на Рисунке 59. Кривая пятилетней БСВ представлена на Рисунке 60. Кривые отличаются не очень существенно, так как лишь 1 пациент после рецидива (миелоидная саркома спустя 39 мес. после гапло-ТГСК) получил комбинированное лечение, включая повторную ТГСК от того же донора, и жив в течение 17 мес. после повторной ТГСК без признаков основного заболевания.

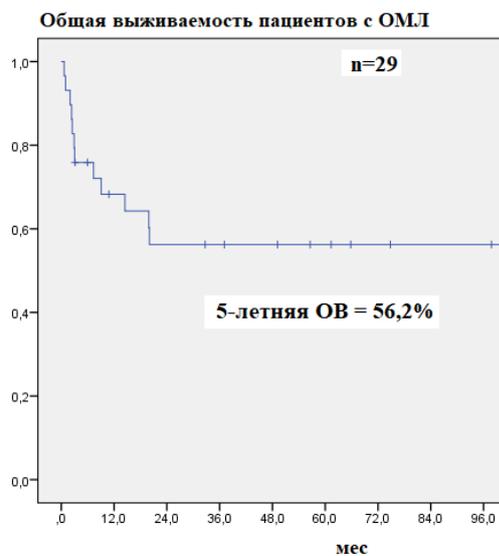


Рисунок 59 - Общая выживаемость пациентов с ОМЛ высокого риска, получивших алло-ТГСК

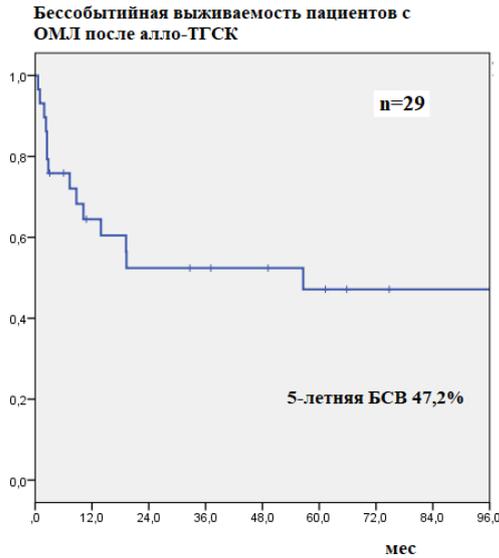


Рисунок 60 - Бессобытийная выживаемость пациентов с ОМЛ высокого риска, получивших алло-ТГСК

Группа пациентов с ОМЛ высокого риска неоднородна и включает подгруппу с «относительно благоприятным» прогнозом (ОМЛ в первой и более ремиссии на момент ТГСК) и крайне неблагоприятным прогнозом (ОМЛ вне ремиссии, вторичный ОМЛ после другого злокачественного заболевания). Первую группу составили 16 пациентов (ремиссия 1 с медленным ответом на лечение – 3 пациента, вторая и последующая – 13 пациентов), вторую – 13 пациентов (вторичные ОМЛ – 7, ОМЛ вне ремиссии – 6). Как видно из Рисунка 61, результаты общей выживаемости существенно различались в указанных группах: в относительно благоприятной подгруппе 5-летняя ОВ составила 75%, в неблагоприятной подгруппе – 26%.



Рисунок 61 - 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%) (Рисунок 62).

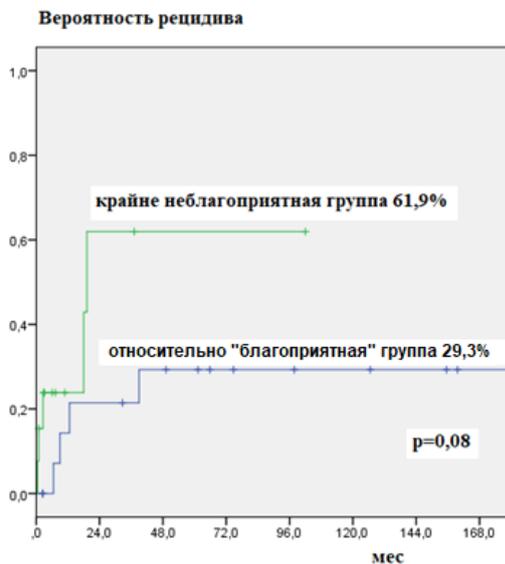


Рисунок 62 - Вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ высокого риска, в зависимости от прогностической группы

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 пациенты, получившие ТГСК в статусе клинико-гематологической ремиссии ОМЛ, у которых был возможен анализ хрРТПХ. Группу составили 23 пациента. 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. Одному пациенту из первой группы по поводу рецидива было проведено повторное лечение и вторая гапло-ТГСК от того же донора. После второй ТГСК у ребенка в течение первого года поддерживалась хрРТПХ средней степени тяжести, при этом он находится в ремиссии в течение 23 мес. после повторной ТГСК. Еще одним интересным, на наш взгляд, клиническим случаем является гапло-ТГСК у пациентки с ОМЛ, не достигшей клинико-гематологической ремиссии на момент начала режима кондиционирования. Девочке был проведен индивидуальный интенсифицированный режим кондиционирования на основе тиофосфамида (200 мг/м²/сут дни -5 и -4), флюдарабина (30 мг/м²/сут дни с – 7 по -2) и цитозара (500 мг/м²/сут дни – 3 и -2) с добавлением 5-азацитидина (75 мг/м²/сут дни с – 10 по -6) и бортезомиба (1,3 мг/м²/сут дни -6 и -3), а также АТГ (10 мг/кг/сут в дни -5, -4, -1, +1), после чего была проведена ТГСК от гаплоидентичной матери. По восстановлении после ТГСК было констатировано достижение клинико-гематологической ремиссии, которая сохранялась в течение 11 мес. на фоне хрРТПХ средней степени тяжести. Через 6 мес. после ТГСК у пациентки стала отмечаться недостаточность трансплантата по трем росткам кроветворения, а через 11 мес. зафиксирован рецидив ОМЛ, от чего девочка погибла.

Кумулятивная частота рецидива для пациентов, у которых развивается и не развивается хрРТПХ в посттрансплантационном периоде, представлена на Рисунке 63.

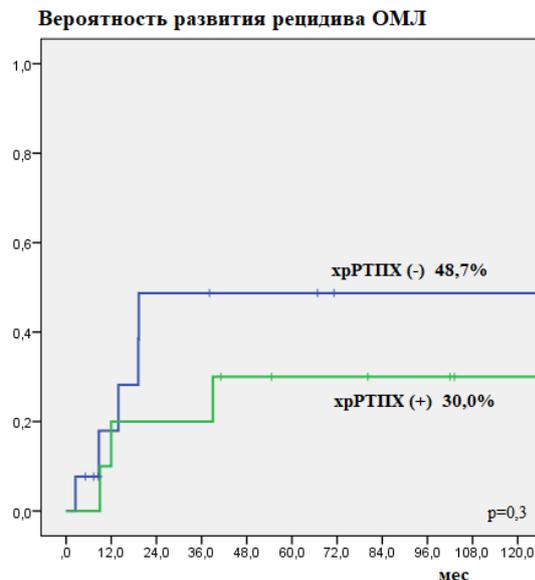


Рисунок 63 - Вероятность развития рецидива ОМЛ у пациентов после алло-ТГСК, в зависимости от наличия или отсутствия у них хрРТПХ

Таким образом, определенная корреляция двух иммунологических эффектов, безусловно присутствует. Активные лимфоциты донора, по-видимому, оказывают сдерживающий эффект по отношению к ОМЛ.

Отдельно анализировать частоту развития рецидивов не совсем верно, так как интегральным показателем результата лечения все-же является то, жив пациент или умер. Наличие РТПХ, безусловно, должно отражаться на летальности, связанной с лечением и, как следствие на ОВ, поэтому мы посчитали необходимым сравнить ОВ в двух подгруппах пациентов. Ниже представлены кривые ОВ пациентов анализируемой группы, в зависимости от наличия или отсутствия у них хрРТПХ в посттрансплантационном периоде. 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 64). Таким образом, у

пациентов с ОМЛ высокого риска следует стремиться получить хрРТПХ контролируемого течения в посттрансплантационном периоде.

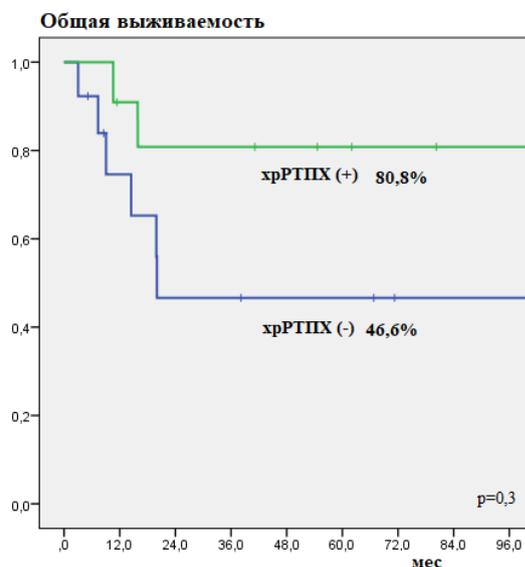


Рисунок 64 - ОВ пациентов с ОМЛ, получивших аллогенную ТГСК в ремиссии, в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков хрРТПХ

3.4.2.2. Результаты ТГСК у пациентов с ОЛЛ

Из 15 пациентов с ОЛЛ на момент написания работы живы 3 (20%) развитие рецидива было зафиксировано у 9 (60%) человек. Медиана времени от ТГСК до развития рецидива составила 9,5 мес. У одной пациентки рецидив ОЛЛ был зарегистрирован спустя 28 мес. после аллогенной ТГСК. Пациентка получала ХТ и была повторно трансплантирована от другого геноидентичного родственного донора, после чего находилась в длительной ремиссии. В посттрансплантационном периоде у пациентки наблюдалось течение распространенной хрРТПХ, послужившей причиной ее гибели спустя 55 мес. после повторной ТГСК. Еще у одной пациентки рецидив ОЛЛ произошел через 10 мес. после гапло-ТГСК. После проведения ПХТ за рубежом была констатирована третья ремиссия. В дальнейшем пациентка была потеряна из-под наблюдения. Остальные 7 (47%) пациентов с рецидивом ОЛЛ после алло-ТГСК погибли от прогрессирования лейкоза. Двое пациентов (13%) погибли в ремиссии

заболевания через 5 и 13 мес. после ТГСК от проявлений хрРТПХ. Один пациент (6,5%), получивший интенсифицированный индивидуальный режим кондиционирования ввиду прогрессирования ОЛЛ на момент ТГСК, погиб в раннем посттрансплантационном периоде от полиорганной недостаточности. Подводя итог, из 15 пациентов с ОЛЛ 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 ОВ пациентов с ОЛЛ, получивших алло-ТГСК, представлена на Рисунке 65.

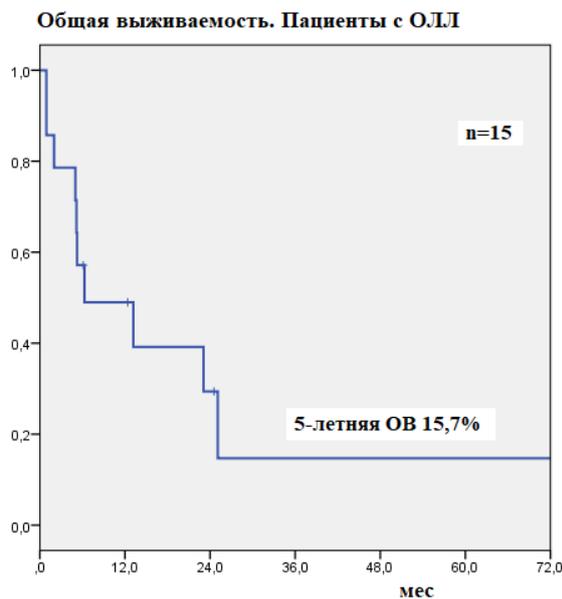


Рисунок 65 - Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ очень высокого риска, которым была проведена алло-ТГСК

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

3.4.2.3. Результаты ТГСК у пациентов с ЮММЛ/МДС

Из 10 пациентов с ЮММЛ/МДС 6 (60%) рецидивировали в первые 2 мес. после ТГСК. Лишь один из этих 6 пациентов вышел в стойкую ремиссию после

ретрансплантации, но спустя 63 мес. погиб от хрРТПХ. Остальные 5 рецидивировавших пациентов погибли от прогрессирования основного заболевания. Еще одна пациентка погибла от хрРТПХ и сопутствующей инфекции на сроке 40 мес. после гапло-ТГСК. Таким образом, к настоящему моменту из 10 пациентов живы 3 (33%), сроки наблюдения за ними составляют 157, 97 и 53 мес. (Таблица 20), 2 (20%) – погибли от хрРТПХ и связанных с ее лечением инфекционных осложнений, 5 (50%) – погибли от прогрессирования ЮММЛ/МДС. Кривая ОВ данной группы пациентов представлена на Рисунке 66. Кривая БСВ – на Рисунке 67.

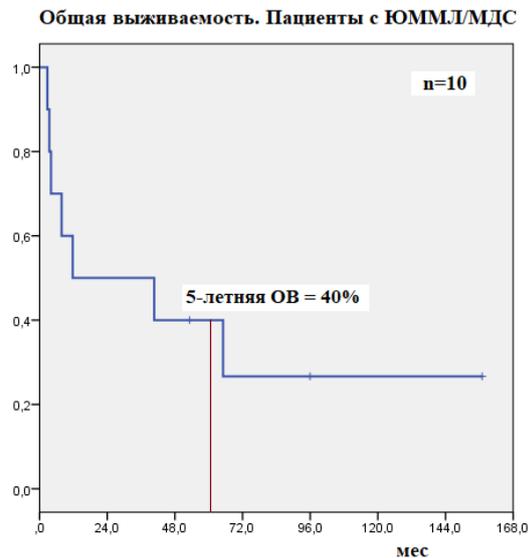


Рисунок 66 - Общая выживаемость пациентов с ЮММЛ/МДС после проведения им аллогенной ТГСК

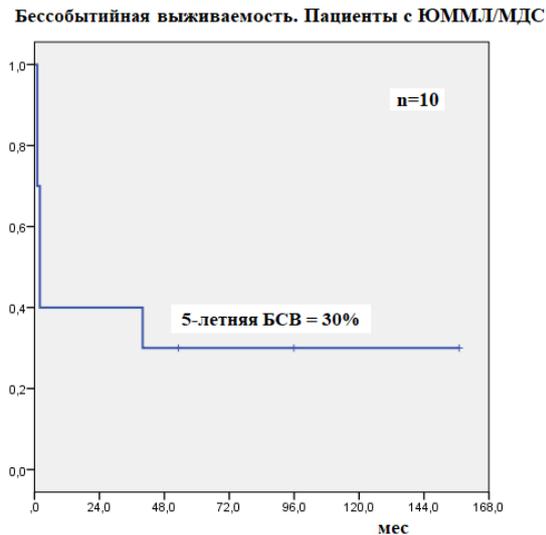


Рисунок 67 - Бессобытийная выживаемость пациентов с ЮММЛ/МДС после проведения им аллогенной ТГСК

Рецидивы после аллогенной ТГСК остаются основной причиной смертности пациентов с диагнозом ЮММЛ/МДС. Вероятность рецидива заболевания после ТГСК составляет 60% (Рисунок 68).

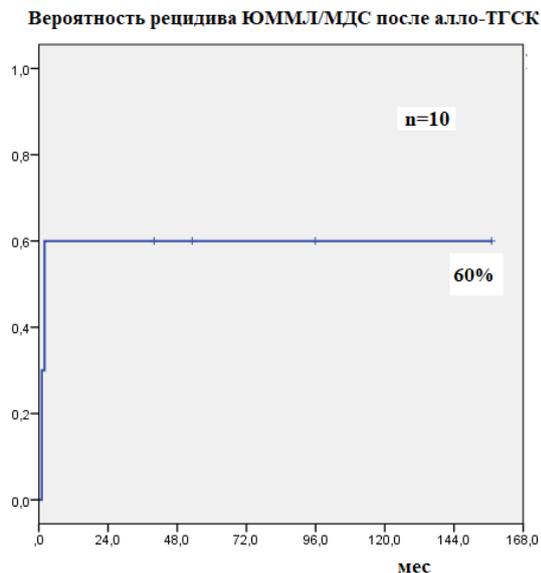


Рисунок 68 - Кумулятивная частота развития рецидива ЮММЛ/МДС после аллогенной ТГСК

3.4.2.4. Результаты ТГСК у пациентов с лимфомами

Противоопухолевого эффекта аллогенного трансплантата в отношении у пациентов с лимфомами (НХЛ – 4, ЛХ – 1) мы не обнаружили. Трое пациентов (60%) рецидивировали в течение первых 3-х мес. после алло-ТГСК. Лишь у одной из этих троих пациенток девочки с медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой удалось добиться длительной стабилизации заболевания на фоне течения распространенной хрРТПХ. Тем не менее, спустя 24 мес. после гапло-ТГСК было констатировано прогрессирование лимфомы и пациентка погибла. Две пациентки (40%) погибли от РТПХ и ассоциированных с ней инфекционных осложнений в первые 100 дней после ТГСК, признаков прогрессирования лимфомы на этих сроках у них отмечено не было. Малое число пациентов не позволяет однозначно судить об эффективности алло-ТГСК при лимфомах.

3.4.2.5. Результаты ТГСК у пациентов с ХМЛ

Из 5 пациентов с ХМЛ на момент написания работы живы 2 (40%), срок наблюдения за ними составляет 147 и 167 мес. Только у 1 (20%) пациентки через 7 мес. после гапло-ТГСК развился рецидив ХМЛ. Девочка была ретрансплантирована от другого родственного донора, после чего у нее наблюдалась стойкая ремиссия на фоне развития распространенной хрРТПХ тяжелого течения, послужившей в итоге причиной смерти пациентки спустя 30 мес. после алло-ТГСК. Еще 2 пациентов погибли в ремиссии от осложнений ТГСК: 1 пациентка погибла в первый месяц после ТГСК от гиперострой РТПХ и развития ПОН, 1 пациентка – от хрРТПХ и сопутствующих инфекционных осложнений на сроке 9,5 мес. после гапло-ТГСК. Таким образом, основной причиной летальности в этой группе явились осложнения ТГСК – 3 (60%). От основного заболевания, даже в случае рецидива после ТГСК, не погиб никто.

Несмотря на малочисленность группы, складывается впечатление о реализации противоопухолевого эффекта аллогенного трансплантата в отношении ХМЛ. Следует отметить, что все гапло-ТГСК в этой группе пациентов, после которых отмечалась тяжелая РТПХ у пациентов, были сделаны до 2006 г.

3.5. Оценка эффективности индивидуализированных режимов кондиционирования у пациентов с острыми лейкозами и ЮММЛ/МДС

3.5.1. ОЛЛ

Как говорилось выше, в анализируемую группу включены 15 пациентов с ОЛЛ крайне неблагоприятного прогноза. 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 (n=6, Таблица 19). Кривые 2-летней ОВ пациентов с ОЛЛ, в зависимости от подхода к режиму кондиционирования, представлены на Рисунке 69.

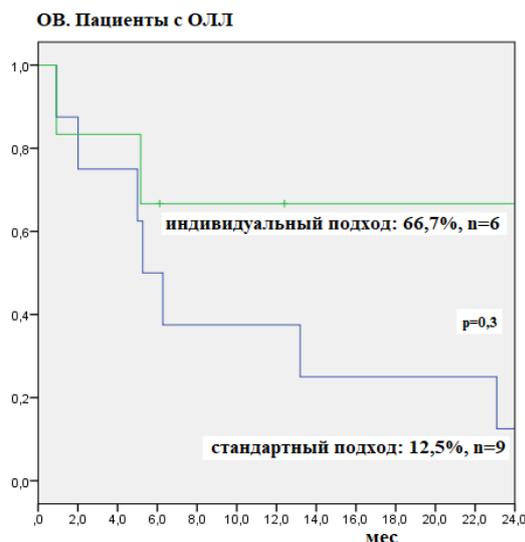


Рисунок 69 - ОВ после алло-ТГСК пациентов с ОЛЛ высокого риска, в зависимости от подхода к режиму кондиционирования

3.5.2. ОМЛ

Из 29 пациентов с ОМЛ модифицированный режим кондиционирования мы использовали у троих пациентов, получивших ТГСК в последнее время. По характеру основного заболевания эти пациенты были отнесены к прогностически крайне неблагоприятной подгруппе. У одной пациентки к моменту гапло-ТГСК не было достигнуто ремиссии, у второго пациента ОМЛ развился

непосредственно после завершения терапии по поводу ОЛЛ, третий пациент трансплантировался по поводу раннего рефрактерного рецидива младенческого ОМЛ с перестройкой 11q23/MLL. 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.

3.5.3. ЮММЛ/МДС

Попытки эскалации дозы алкилирующего агента (бусульфан) с 8 мг/кг до 12 и 16 мг/кг для повышения противоопухолевого эффекта не привели к положительному результату у 2 пациентов младшего возраста с ЮММЛ. Оба пациента рецидивировали в первые 2 мес. после алло-ТГСК. Иной подход был применен к 1 пациенту 3-х лет с ЮММЛ и моносомией 7. Режим кондиционирования, проведенный пациенту, состоял из 3-х составляющих: 1 – стимуляция миелоидного ростка КМ с помощью Г-КСФ с последующей цитостатической терапией эффективной в отношении миелоидных опухолей комбинацией препаратов флюдарабина и цитарабина; 2 – миелоабляция с помощью 2-х алкилирующих агентов; 3 – иммуноабляция антитимоцитарным иммуноглобулином (Рисунок 70). 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.

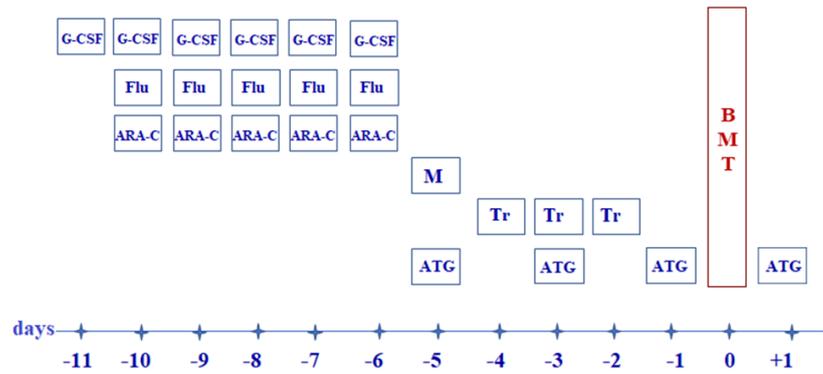


Рисунок 70 - Индивидуализированный режим кондиционирования у пациента с ЮММЛ и моносомией 7

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.

3.6. Оценка трансплантационной летальности

Из 79 пациентов от осложнений ТГСК погибли 21 (26%) человек: 6 (7%) – от тяжелой оРТПХ, 12 (15%) – от хрРТПХ и 3 (4%) – от токсических и инфекционных осложнений (Рисунок 71).

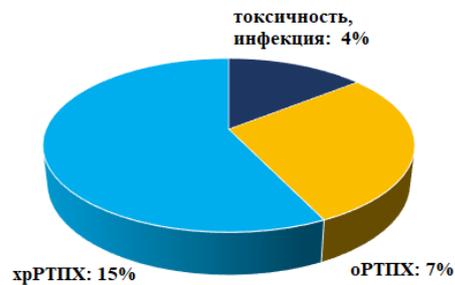


Рисунок 71 - Структура трансплантационной летальности у пациентов после алло-ТГСК

Расчетная трансплантационная летальность через 5 и 10 лет после аллогенной ТГСК составила 29,9% и 46,7% соответственно (Рисунок 72).

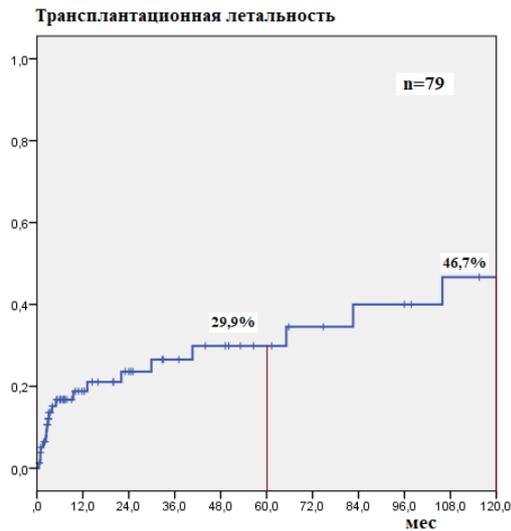


Рисунок 72 - Трансплантационная летальность пациентов, получивших алло-ТГСК

Трансплантационные осложнения явились причиной гибели 1 из 5 (20%) пациентов, получивших ТГСК от HLA-совместимых родственных доноров. Важно отметить, что после ТГСК у девушки был констатирован рецидив ОЛЛ, по поводу чего она получала лечение, включая повторную ТГСК от другого HLA-совместимого сиблинга и третью ТГСК уже от гаплоидентичного родственного донора, в связи с отсутствием признаков гематологического восстановления после второй ТГСК. В результате пациентка восстановила кроветворение за счет гаплоидентичного трансплантата, находилась в продолжительной ремиссии с признаками распространенной тяжелой хрРТПХ, послужившей в итоге причиной гибели пациентки через 55 мес. после последней ТГСК со (82,5 мес. после первой ТГСК). Из 74 пациентов, первично получивших гапло-ТГСК, от осложнений трансплантации погибли 20 (26,5%) пациентов. Расчетная трансплантационная летальность составила ко дню +100 - 17,5%, к 5 годам наблюдения - 36,2% (Рисунок 73).

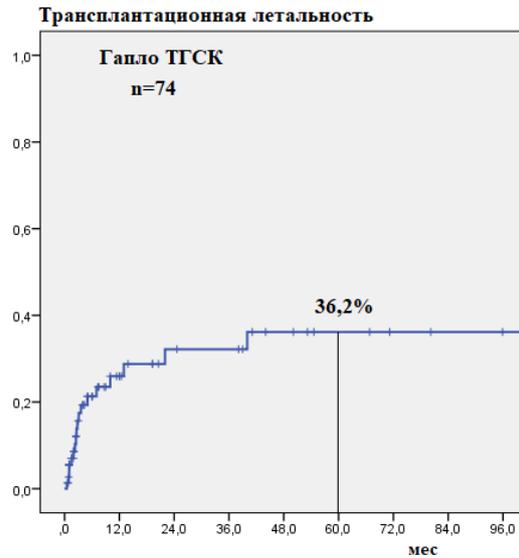


Рисунок 73 - Трансплантационная летальность пациентов, получивших гаплоидентичную ТГСК

Гибель пациентов от хрРТПХ наступала в среднем через 45,5 (3,1-165,8) мес. после ТГСК – сроке, когда пациенты, как правило, наблюдаются по месту жительства. Таким образом, проблемы адекватного наблюдения за пациентами после алло-ТГСК вдали от трансплантационного центра, играют определенную роль в развитии фатальной хрРТПХ.

По мере усовершенствования сопроводительной терапии и критериев отбора пациентов для проведения алло-ТГСК отмечена тенденция к снижению трансплантационной летальности. Так, расчетный показатель 5-летней трансплантационной летальности у пациентов, получивших ТГСК до 2010 г, составила 40%, после 2010 г – 18,5% (Рисунок 74). Следует отметить, что до 2010 г мы провели 2 HLA-совместимых ТГСК (5,1% от всех трансплантаций), после 2010 г – 3 (7,5%). В группе пациентов, получивших частично-совместимую ТГСК, также, как и во всей когорте больных, наблюдается существенное снижение показателя 5-летней трансплантационной летальности после 2010г: с 52,8% до 21,0% (Рисунок 75). Анализируя представленные ниже кривые, можно отметить уменьшение разницы в показателе 5-летней трансплантационной летальности между всей группой пациентов и пациентами, получившими гапло-ТГСК: 18,5% в сравнении с 21%. Для сравнения, у пациентов, получивших ТГСК до 2010 г,

разница выше: 40,0% в сравнении с 52,8%, соответственно. Это свидетельствует об улучшении качества сопроводительной терапии и постепенном нивелировании различий между полностью и частично-совместимыми трансплантациями с точки зрения развития тяжелых осложнений трансплантации.

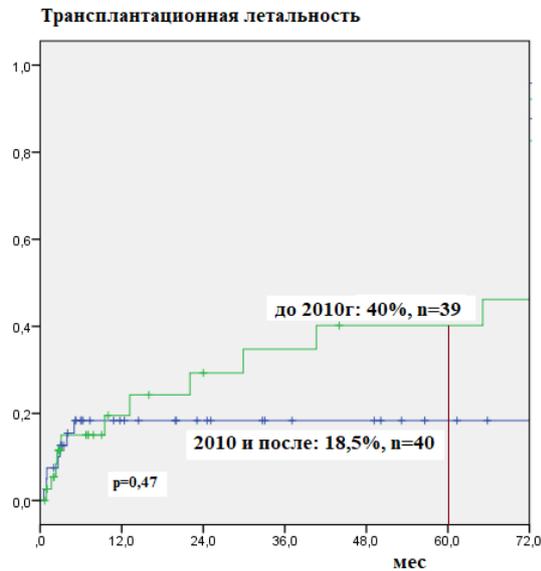


Рисунок 74 - Трансплантационная летальность у пациентов, получивших алло-ТГСК до и после 2010 г

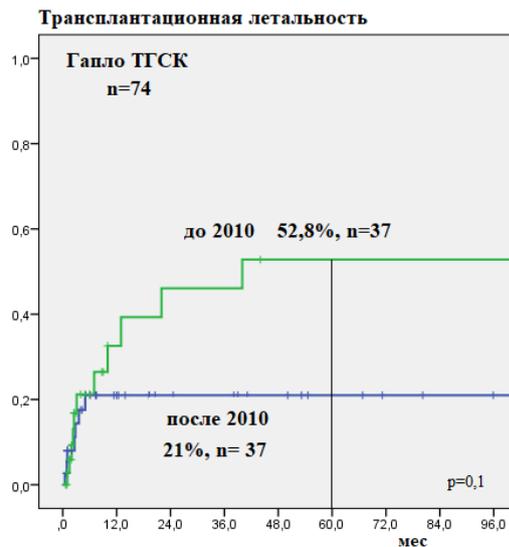


Рисунок 75 - Трансплантационная летальность у пациентов, получивших гапло-ТГСК, в зависимости от времени ее проведения

3.7. Оценка толерантности гаплоидентичной иммунной системы к организму реципиента

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. Ни у одного из анализируемых пациентов не проводилось дополнительной противоопухолевой иммунотерапии (ЦТЛ, ДВ, ранняя отмена иммуносупрессии), способной потенцировать обострение РТПХ. Полностью отменить иммуносупрессивную терапию без развития тяжелой РТПХ удалось у 9 (37,5%) пациентов. Медиана времени до отмены иммуносупрессии составила 48 (18-115) мес.

ГЛАВА 4. ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КОНСОЛИДАЦИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГСК У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ВЫСОКОГО РИСКА, РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

4.1. 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 Bu/Mel получили 28 (38%) пациентов, режим Bu/Mel/VP – 24 (33%), режим Bu/Mel/ТТ – 20 (27%), режим Treo-Mel – 1 (2%).

4.1.1. Источники ГСК и восстановление гемопоэза

Источником ГСК для трансплантации у большинства пациентов (n=67, 92%) являлся продукт афереза периферической крови, праймированных Г-КСФ. В 4 (5%) случаях трансплантат был комбинированным (ГСК периферической крови и КМ). В 2 (3%) случаях производилась трансплантация праймированных ГСК аутологичного 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 одной пациентки через несколько дней после восстановления WBC на фоне развития сепсиса было зарегистрировано развитие вторичной аплазии

КМ. Пациентка погибла на 21 сутки после ТГСК. Восстановление $PLT > 20 \times 10^9/l$ было зарегистрировано у 71 пациента, медиана восстановления составила 15 (7-70) дней. Длительное восстановление PLT было связано с текущим инфекционным синдромом и геморрагическими осложнениями ВДХТ. Двое пациентов погибли от инфекционно-токсических осложнений в ранние сроки после ВДХТ до восстановления PLT . Следует отметить, что сроки восстановления как WBC , так и PLT , были одинаковыми при использовании ВДХТ, состоящей из 2 или 3 химиопрепаратов.

4.1.2. Токсичность режимов ВДХТ в рамках программного лечения

Особенностью протокола лечения исследуемой группы пациентов является то, что на этапе до ВДХТ пациенты получают локальную ЛТ в терапевтической дозе, а в случае метастатического поражения легочной ткани, - крупнопольное облучение легких. В связи с этим, важным представляется углубленный анализ токсичности ВДХТ. 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. Среди токсических проявлений 1-2 степени наиболее частыми были мукозиты и бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, реже – дерматиты (в основном, в зонах предшествующей ЛТ). В структуре токсичности 3-4 степени наиболее частыми клиническими проявлениями являлись мукозиты с поражением различных участков ЖКТ (70%) и с развитием диареи или паретической кишечной непроходимости, геморрагического синдрома со слизистых пищеварительного тракта (20% пациентов с мукозитами). Вторыми по частоте, но наиболее серьезными по прогнозу, являлись пневмониты с присоединением пневмонии (чаще интерстициальной) – 20%. У 1 (3%) пациента отмечалась нейротоксичность 4 степени – тонико-клонические судороги. Вено-окклюзионная болезнь средней тяжести или тяжелого течения регистрировалась у 6 (8%) пациентов, 4 из которых

погибли в ранние сроки после ауто-ТГСК из-за сочетания органной токсичности, ВОБ и сепсиса.

Помимо вышеописанных случаев, в ранние сроки после ВДХТ от сочетания инфекционных и токсических осложнений погибло 4 (5%) пациентов: у 2 на фоне течения мукозита отмечалось развитие септического шока с формированием ПОН, 1 пациентка погибла на 13 сутки после ауто-ТГСК от острой аспирации с остановкой сердечной и дыхательной деятельности, развития постгипоксической ПОН, 1 пациентка погибла от пневмонита и присоединившейся грибковой инфекции спустя 3,5 мес. после ауто-ТГСК.

Таким образом, в ранние сроки после ВДХТ от остро развившихся токсических и инфекционных осложнений погибло 10 (13,5%) пациентов. Подробные данные о каждом из случаев летальных посттрансплантационных осложнений представлены в Таблице 21.

Таблица 21 - Инфекционно-токсические осложнения с летальным исходом у пациентов с СЮ/ПНЭО в ранние сроки после ауто-ТГСК

№	Пол/возраст	Ведущие осложнения	Причина смерти, срок	Режим ВДХТ
1	м/8	мукозит, ЖКК пневмонит/интерстициальная пневмония	отек легких д+37	Bu/Mel/TT
2	ж/9	ВОБ, пневмонит септический шок экфолиативный дерматит	ПОН Д+18	Bu/Mel/TT ЛТ на грудные позвонокки
3	м/13	ВОБ, геморрагический синдром	ПОН 1,5 мес.	Bu/Mel
4	м/5	пневмонит/интерстициальная пневмония септический шок	ПОН 2 мес.	Bu/Mel ЛТ на легкие
5	ж/12	Гр (-) сепсис, шок	ПОН д+20	Bu/Mel/VP
6	ж/13	септический шок полисегментарная пневмония	ПОН д+25	Bu/Mel/VP

7	ж/14	пульмонит/пневмофиброз деструктивная пневмония	дыхательная недостаточность 3,5 мес.	Bu/Mel ЛТ на легкие
8	ж/14	септический шок эксфолиативный дерматит	ПОН + прогрессирование саркомы	Bu/Mel/ТТ
9	ж/14	острая аспирация с остановкой сердечной и дыхательной деятельности	ПОН д+13	Bu/Mel/VP
10	ж/14	острая печеночная недостаточность	печеночная недостаточность	Bu/Mel/VP

Как видно из таблицы, у 7 из 10 пациентов летальные осложнения развились после применения трехкомпонентного режима ВДХТ. Развитие у пациентов тяжелого пневмонита/интерстициальной пневмонии с фатальным исходом в 3 из 4 случаев наблюдалось у пациентов, получивших ВДХТ в сочетании с предшествующей ЛТ на легкие (n=2) или грудные позвонки (n=1).

Следует отметить, что у 6 пациентов одним из пусковых механизмов развития ПОН и гибели пациента (в 5 случаях) явился септический шок в периоде нейтропении после ВДХТ. Таким образом, инфекционная составляющая имеет значительную роль в развитии органной токсичности и в структуре трансплантационной летальности.

Расчетный показатель трансплантационной летальности всей группы пациентов (n=73) составил $14,5 \pm 4,2\%$ (Рисунок 76).

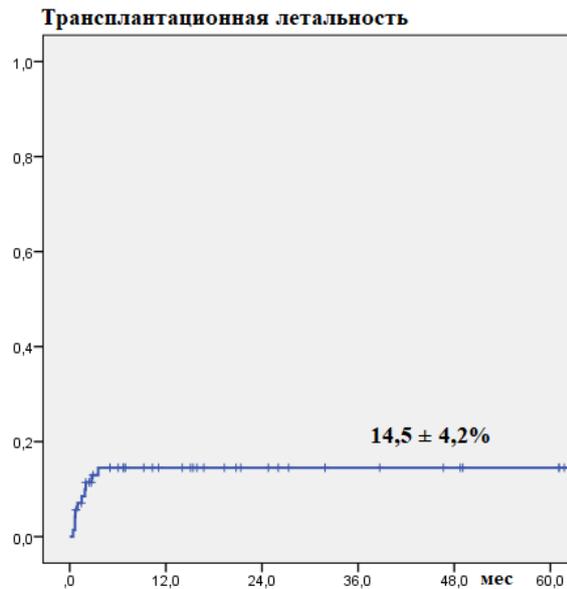


Рисунок 76 - Трансплантационная летальность пациентов с СЮ/ПНЭО

При сравнении токсичности ВДХТ у пациентов, получивших 2-х и 3-х - компонентные режимы ВДХТ оказалось, что частота тяжелых осложнений со стороны внутренних органов была выше после более интенсивных режимов. Так, частота токсических осложнений 3-4 степени у пациентов после 2-х-компонентной ВДХТ составила 31%, у пациентов после 3-х-компонентной ВДХТ – 45%, $p > 0,05$. Частота летальных осложнений составила 10% (3 из 29) и 16% (7 из 44), соответственно. Что касается частоты развития септического шока, то в группе пациентов, получивших 2-х-компонентную ВДХТ развитие шока в раннем посттрансплантационном периоде отмечено в 3% (1 из 29) случаев, а в группе пациентов, получивших 3-х-компонентную ВДХТ – в 11% (5 из 44) случаев.

Расчетный показатель трансплантационной летальности был, соответственно, выше у пациентов, получивших ВДХТ на базе 3-х препаратов: 17,1% в сравнении с 10,1% у пациентов, получивших двухкомпонентный режим (Рисунок 77).

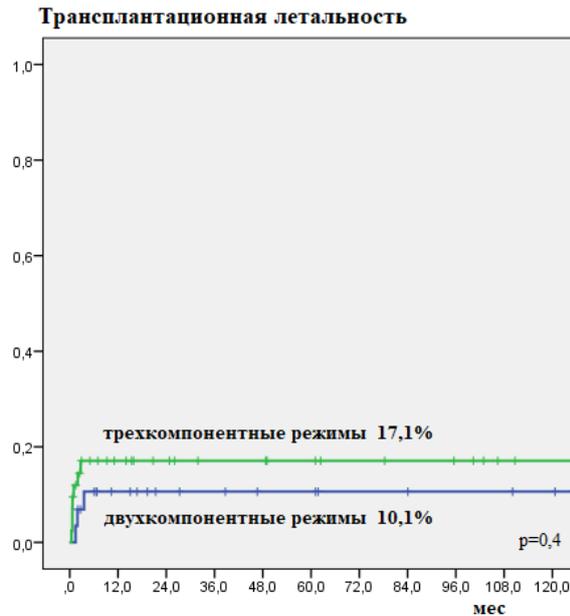


Рисунок 77 - Трансплантационная летальность пациентов с СЮ/ПНЭО, получивших 2-х и 3-х-компонентные режимы ВДХТ

В сроки более 4 мес. после окончания специфического лечения от различных причин, не связанных непосредственно с ВДХТ, развившихся по месту жительства, погибли 4 (5%) пациента.

4.1.3. Выживаемость и структура событий

Ввиду специфики группы пациентов с саркомой Юинга (давность лечения, относительно большой возраст детей на момент лечения с быстрым выходом из системы педиатрического здравоохранения и потерей из-под наблюдения), судьба большинства к моменту написания работы неизвестна. Наиболее достоверно можно описать катамнез пациентов в течение первых 5 лет наблюдения. Для анализа в течение данного периода времени после окончания лечения доступны данные 63 пациентов. Известно, что в течение 5 лет после завершения лечения живыми и без признаков рецидива заболевания оставались 31 (49,5%) пациент. У 1 пациентки через 3 года после завершения лечения по поводу саркомы Юинга было зафиксировано развитие ОМЛ. Девочка получала специальное лечение, включая гаплоидентичную ТГСК, после чего находилась в стойкой ремиссии по обоим онкологическим заболеваниям, однако, погибла от осложнений терапии

хрРТПХ спустя 10 лет после алло-ТГСК. Рецидив саркомы Юинга/ПНЭО в течение первых 5 лет наблюдения был зафиксирован у 21 (33%) пациентов, все они погибли. Медиана срока до развития рецидива составила 11 (0,8-31,9) мес. Как было отмечено выше, в ранние сроки после ВДХТ от остро развившихся токсических и инфекционных осложнений погибло 10 (16%) пациентов, известно также о гибели 1 (1,5%) пациента от инфекционных осложнений, развившихся по месту жительства через 6 мес. от окончания специального лечения. Подробная структура событий приведена в Таблице 22.

Таблица 22 - Структура событий у пациентов с СЮ/ПНЭО, прослеженных в течение 5 лет

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%)

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.

Пятилетняя ОВ всей группы пациентов, чья судьба была прослежена на протяжении 5 лет (n=63) после завершения лечения, составила $49,2 \pm 6,2\%$ (Рисунок 78), пятилетняя БСВ – $47,6 \pm 6,3\%$ (Рисунок 79).

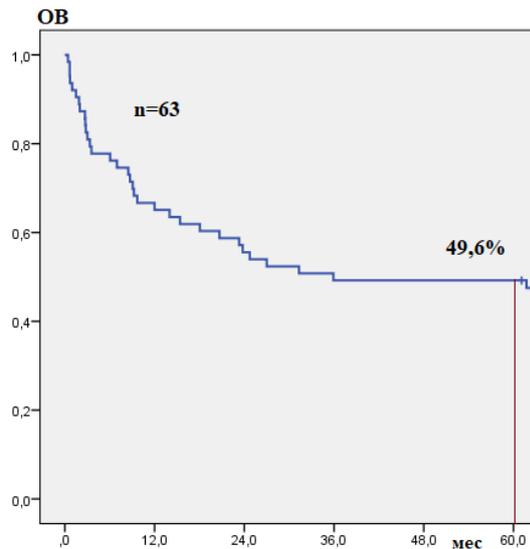


Рисунок 78 - Пятилетняя ОВ пациентов с СЮ/ПНЭО высокого риска, получивших программное лечение, включающее ВДХТ консолидации

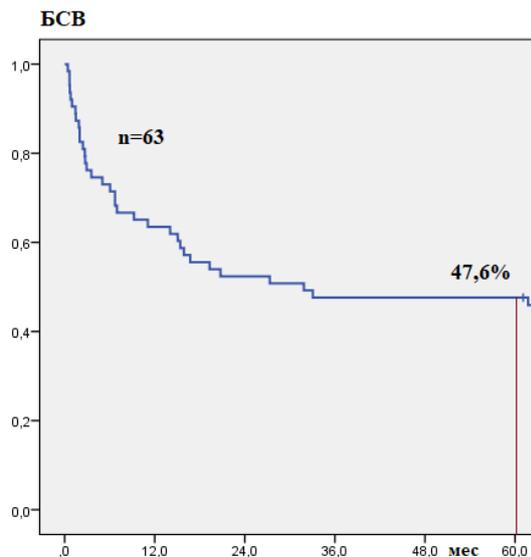


Рисунок 79 - Пятилетняя БСВ пациентов с СЮ/ПНЭО высокого риска, получивших программное лечение, включающее ВДХТ консолидации

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 80).

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 (Рисунок 81).

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, $p=0,1$ (Рисунок 82).

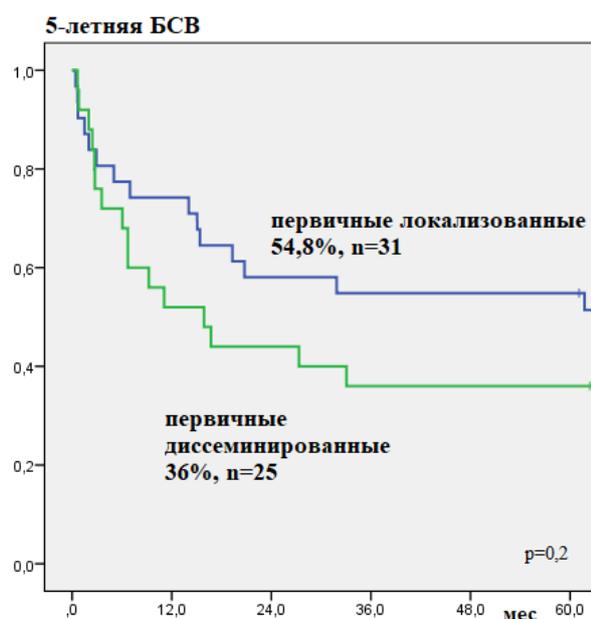


Рисунок 80 - Пятилетняя БСВ пациентов с первичной диссеминированной и локализованной СЮ/ПНЭО

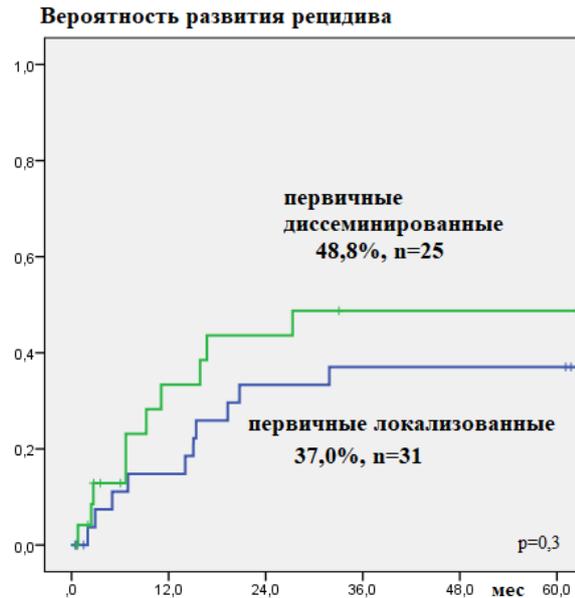


Рисунок 81 - Вероятность развития рецидива заболевания у пациентов с локализованной и диссеминированной СЮ/ПНЭО

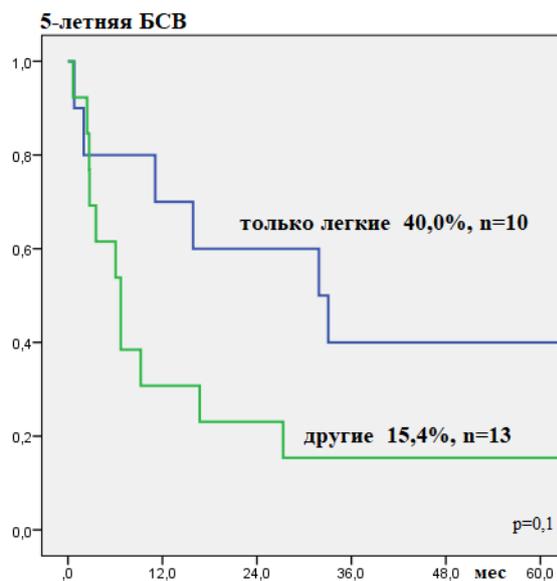


Рисунок 82 - Пятилетняя БСВ пациентов с диссеминированной СЮ/ПНЭО, в зависимости от локализации метастазов

Мы провели сравнение 2-х и 3-х компонентных режимов ВДХТ с точки зрения эффективности, для чего оценили БСВ и вероятность развития рецидивов заболевания в течение 5 лет у пациентов с первичной СЮ/ПНЭО (n=56). 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 (Рисунок 83), $p=0,2$. 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 (Рисунок 84), $p=0,3$.

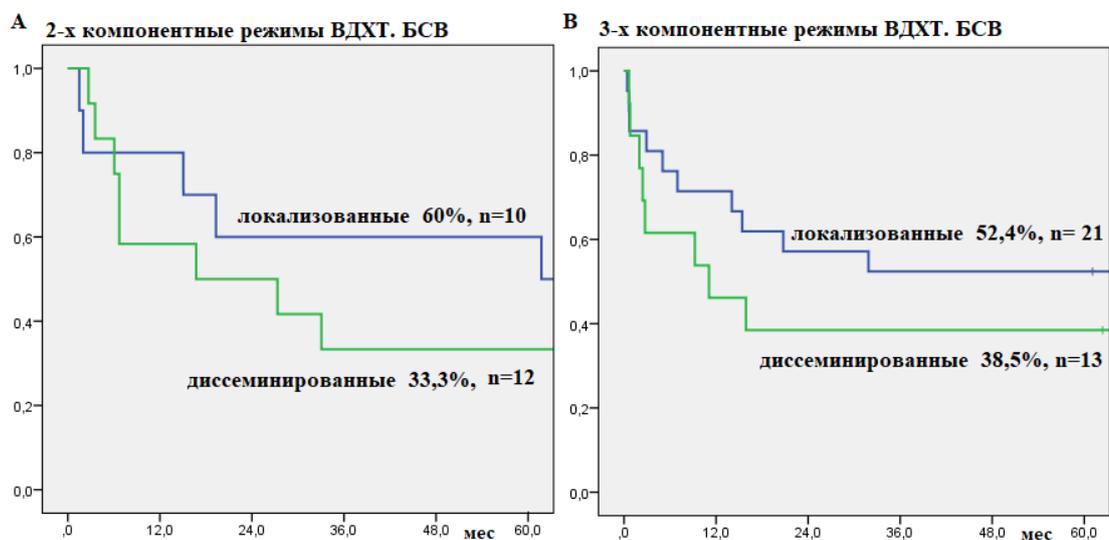


Рисунок 83 - Пятилетняя БСВ пациентов с локализованной и диссеминированной СЮ/ПНЭО, в зависимости от интенсивности режима ВДХТ

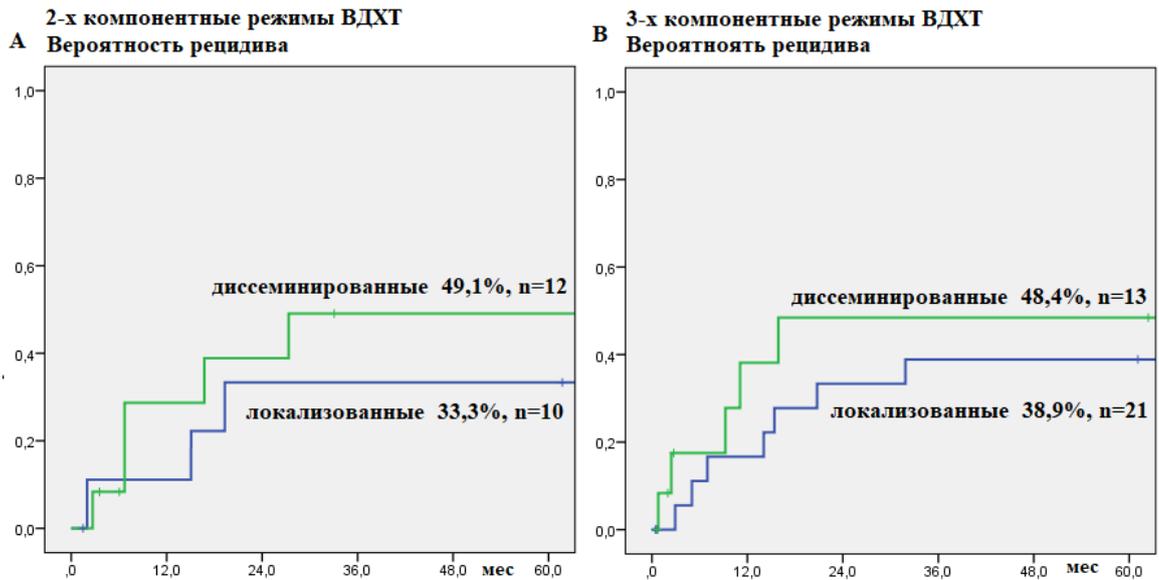


Рисунок 84 - Вероятность развития рецидива опухоли у пациентов с локализованной и диссеминированной СЮ/ПНЭО, в зависимости от интенсивности режима ВДХТ

Таким образом, некоторое преимущество менее интенсивных режимов ВДХТ, как по уровню БСВ, так и по вероятности развития рецидива, прослеживается для пациентов с локализованными стадиями СЮ/ПНЭО высокого риска. В группе пациентов с диссеминированной формой заболевания результаты, наоборот, несколько лучше при использовании более интенсивных режимов ВДХТ. Если вновь разделить пациентов 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.

4.2. Нейробластома

Программное лечение с включением ВДХТ консолидации с ауто-ТГСК получили 77 пациента с нейробластомой высокой группы риска. Из 77 пациентов у 71 (92%) была зарегистрирована впервые выявленная нейробластома и у 6 (8%) – рецидив. Доля пациентов с нейробластомой, так называемой, ультравысокой группой риска (первично-диссеминированный вариант с поражением костей/КМ, рецидивы) составила в исследуемой группе 87% (n=67).

4.2.1. Источники ГСК и восстановление гемопоэза

В качестве источника ГСК у большинства (90%) пациентов использовался лейкоферезный продукт, полученный из периферической крови. 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 из наиболее ранней группы (1998г), получивших консолидацию Су/ТТ и МЕС, в раннем посттрансплантационном периоде 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.

4.2.2. Токсичность режимов консолидации

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. В подавляющем большинстве случаев максимальная токсичность проявлялась в виде мукозита (стоматит, диарея, парез кишечника – 90% пациентов) и коагулопатией с развитием геморрагического синдрома с поврежденных слизистых (70%). Третьей по частоте являлась кожная токсичность в виде распространенной эритемы/папулезного дерматита с кожным зудом (35%). 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/Mel, частота органотоксических осложнений 3-4 степени составила 35%, у пациентов, получивших схему Treo-Mel, - 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

85). Во всех случаях с токсическими осложнениями удалось справиться с помощью стандартной сопроводительной терапии.

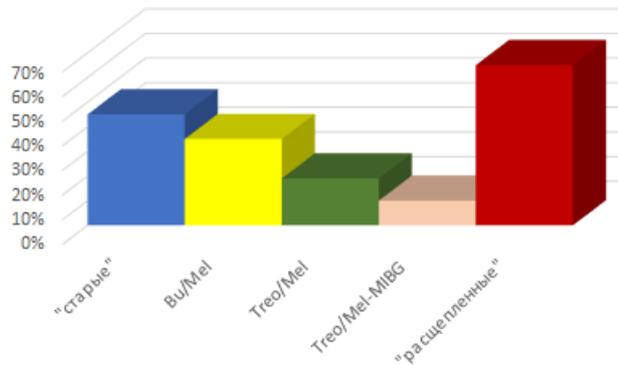


Рисунок 85 - Частота развития органной токсичности 3-4 степени после ВДХТ у пациентов с нейробластомой

У 5 (7%) пациентов регистрировалось развитие в раннем посттрансплантационном периоде ВОБ среднетяжелого/тяжелого течения: у 2 пациентов после режима Bu/Mel, у 2 пациентов – после MET и у 1 пациента – после MEC. В одном случае у пациентки с диссеминированной нейробластомой после режима Bu/Mel на фоне септического состояния было отмечено развитие ВОБ тяжелого течения, что в итоге послужило причиной смерти ребенка через 1 мес. после ВДХТ.

Всего от осложнений ВДХТ в раннем посттрансплантационном периоде погибли 6 (8%) пациентов. У всех этих пациентов заболевание носило первично-диссеминированный характер с поражением КМ/костей. Во всех случаях пациенты получали стандартные режимы ВДХТ: MEC – 2 пациентов, Bu/Mel – 2, Су-ТТ – 1, MET – 1. Среди 17 пациентов, получивших модифицированные режимы консолидации (с включением радиотерапии MIBG I¹³¹, либо «расщепленные») случаев гибели пациентов от осложнений ВДХТ не отмечалось. Расчетный показатель трансплантационной летальности во всей группе пациентов составил 8,4% (Рисунок 86).

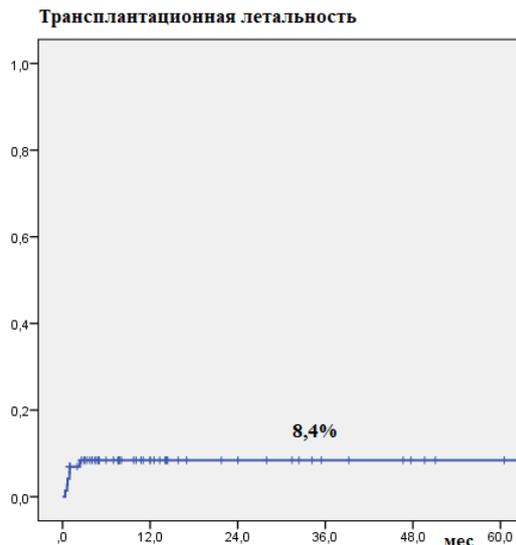


Рисунок 86 - Трансплантационная летальность у пациентов с нейробластомой высокого риска, получавших ВДХТ консолидации

Следует отметить, что наблюдение за пациентами исследуемой группы ведется с 1997 г, в связи с чем мы проанализировали динамику трансплантационной летальности с течением времени. Так, в период 1997-2009 гг от осложнений ВДХТ погибли 5 из 29 (17%), а начиная с 2010г по настоящее время – 1 из 48 (2%) пациентов. Таким образом, снижение с течением времени количества осложнений, связанных с ВДХТ, не вызывает сомнения, что, в первую очередь, связано с совершенствованием сопроводительной терапии.

4.2.3. Выживаемость пациентов и структура событий

Из 77 пациентов длительный (5 лет) катамнез известен у 73 (95%), 4 (5%) пациентов с первичной диссеминированной нейробластомой были потеряны из-под наблюдения по завершении специального лечения. 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. От прогрессирования

нейробластомы погибли 30 (39%) пациентов. 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. От инфекционно-токсических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде погибли 6 (8%) пациентов. Подробно структура событий в группе пациентов с нейробластомой высокого риска, получивших программное лечение, включающее ВДХТ, представлена в Таблице 23.

Таблица 23 - 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%)
Потерины из-под наблюдения	4 (5%)
Всего проанализировано	73 (95%)
Всего включено	77 (100%)

Пятилетняя ОВ во всей группе пациентов составила 46,1% (Рисунок 87), БСВ – 39,7% (Рисунок 88).

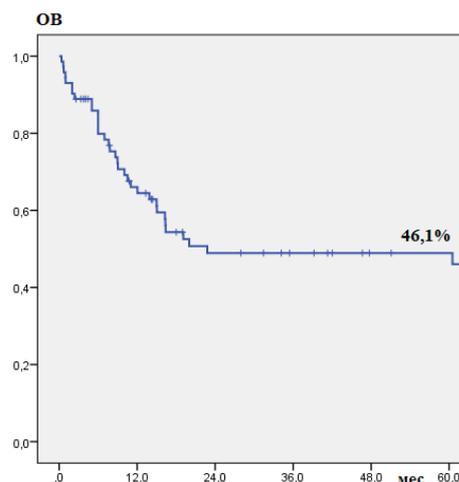


Рисунок 87 - Пятилетняя ОВ у пациентов с нейробластомой высокого риска, получивших программное лечение с ВДХТ консолидации

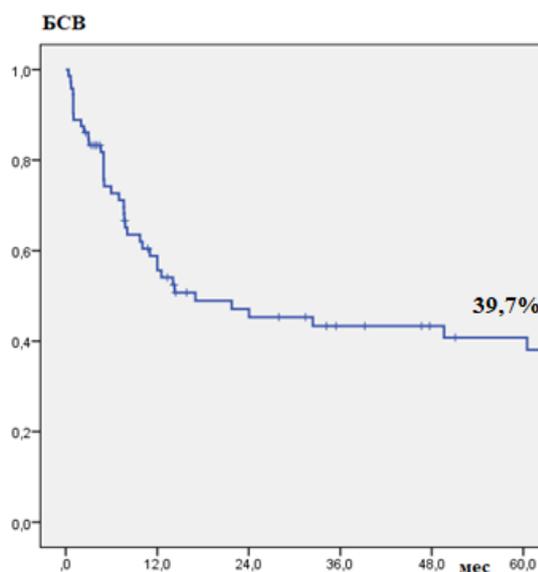


Рисунок 88 - Пятилетняя БСВ у пациентов с нейробластомой высокого риска, получивших программное лечение с ВДХТ консолидации

Выживаемость пациентов в группе высокого риска была достоверно выше таковой у пациентов из группы ультравысокого риска: пятилетняя БСВ составила, соответственно, 30% и 90% (Рисунок 89). Следует отметить, что все пациенты (n=9) с местнораспространенной нейробластомой высокого риска живы без признаков рецидива. От прогрессирования нейробластомы погиб один пациент из группы высокого риска с диссеминированной стадией заболевания с метастатическим поражением периферических лимфоузлов.

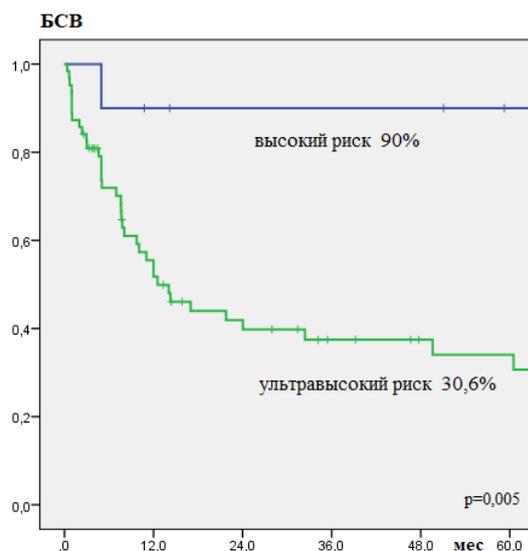


Рисунок 89 - Расчетная пятилетняя БСВ у пациентов с нейробластомой высокой и ультравысокой группы риска

Как видно из рисунка, проблемой остается лечение пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска. Интересным, на наш взгляд, оказалось сравнение результатов лечения таких пациентов, в зависимости от подхода к консолидации. Выше мы показали, что токсичность режима Vu/Mel оказалась меньшей, по сравнению с более интенсивными режимами МЕС и МЕТ. Соответственно, мы проанализировали, не ассоциируется ли снижение токсичности с повышением частоты рецидивов в группе пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска. Оказалось, что частота развития рецидива в течение 3-х лет после окончания лечения у пациентов, получавших режимы МЕС/МЕТ (n=12), Vu/Mel (n=8) и Treo/Mel (n=24), составила 77,8%, 85,7% и 59,9%, соответственно (Рисунок 90).

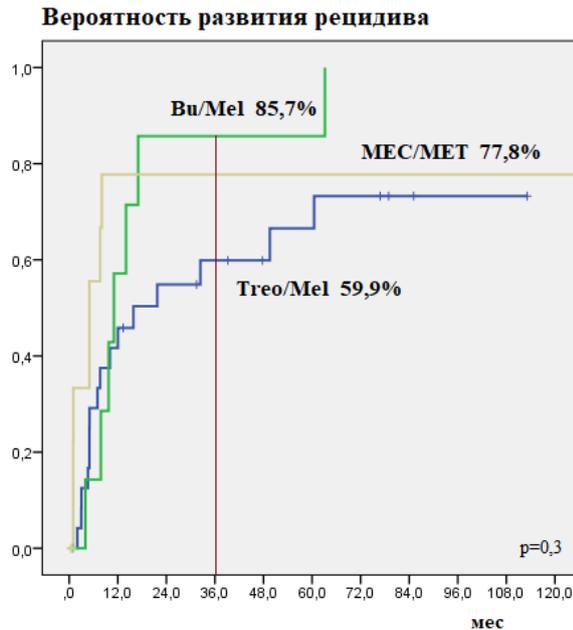


Рисунок 90 - Кумулятивная частота развития рецидива заболевания у пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска, в зависимости от режима ВДХТ

Из рисунка видно, что с течением времени вероятность рецидива заболевания у пациентов, получивших режим ВДХТ Treo/Mel, приближается к таковой у пациентов, получивших «старые» трехкомпонентные режимы. Тем не менее, подобная картина «отсроченных» рецидивов делает именно режим Treo/Mel наиболее актуальным для дополнения его 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 показателями 3-х летней БСВ оказались в группе пациентов, получивших в качестве консолидации ВДХТ в комбинации с MIBG I¹³¹. Из 10 пациентов живы 9, у 2 из этих 9 выявлен рецидив заболевания, и они получают

дальнейшее лечение, 7 – живы без признаков прогрессирования (средний срок наблюдения за ними составляет 24 мес.). Один пациент погиб от прогрессирования заболевания в первый год после окончания лечения. В подгруппе пациентов, получивших стандартную консолидацию, из 47 пациентов, судьба которых известна, 14 (30%) – живы (12 – в ремиссии, 2 – в рецидиве и получают специфическое лечение), от осложнений ВДХТ погибли – 6 (13%), от рецидива нейробластомы погибли 27 (57%). Среди 6 пациентов, получивших «расщепленный» режим ВДХТ, живы на момент написания работы 5, из которых у 4 сохраняется ремиссия в среднем на протяжении 4,5 мес., 1 – получает лечение по поводу рецидива заболевания. Один пациент из этой группы погиб от прогрессирования нейробластомы. Расчетная 3-летняя БСВ в 3-х вышеописанных подгруппах пациентов с нейробластомой ультравысокого риска представлена на Рисунке 91.

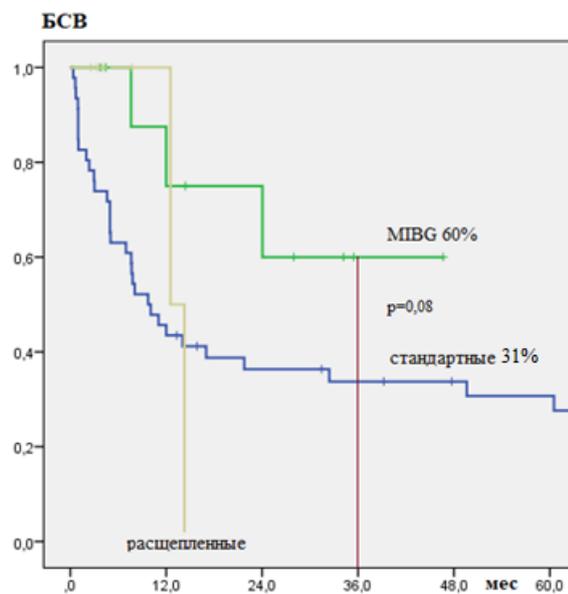


Рисунок 91 - Кривые 3-х летней БСВ в подгруппе пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска, в зависимости от проводимой им консолидации

Как видно из графиков и описания выше, 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. Какие-либо выводы об эффективности «расщепленных» режимов ВДХТ делать преждевременно, так как количество пациентов и период наблюдения за ними еще малы.

4.3. 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-Mel получили 20 пациентов, режим VP-Mel – 7, у троих пациентов использовались режимы ВДХТ, основанные на сочетании рибомустина и мелфалана либо циклофосфамида. 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 ($n=1$).

4.3.1. Токсичность режимов кондиционирования

Режимы ВДХТ, применяемые у данной группы пациентов, не были токсичными. Органотоксичность более 2 степени отмечалась у 4 (13%) пациентов и выражалась в 3 случаях в виде мукозита (стоматит, энтероколит с геморрагическим синдромом) и в 1 случае в виде развития парциальных судорог у пациентки на фоне введения высокодозного цитарабина. У 24 (80%) пациентов регистрировались токсические осложнения 1-2 степени, в основном, в виде мукозитов и/или транзиторного повышения печеночных трансаминаз. У 2 (7%) пациентов не было отмечено какой-либо токсичности ВДХТ, помимо миелосупрессии. Гематологическая токсичность 4 степени отмечалась у всех пациентов, получивших ВДХТ.

4.3.2. Источники ГСК для обеспечения ВДХТ и восстановление лейкоцитов

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. Медиана восстановления лейкоцитов выше 1×10^9 /л после аутологичной трансплантации ГСК периферической крови составила 10,0 дней. Таким образом, при успешной мобилизации и сборе ГСК периферической крови восстановление наступало ранее.

4.3.3. Выживаемость пациентов с Лимфомой Ходжкина и структура событий

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. Погибли 8 пациентов: 6 (20%) – от прогрессирования ЛХ и 2 (7%) – от осложнений лечения (Таблица 24). Медиана времени от ТГСК до прогрессирования заболевания составил 29,3 (5-62) мес. Одному пациенту с непрерывно-прогрессирующей формой ЛХ ВДХТ

проводилась в тандемном режиме. В период аплазии КМ после второй ВДХТ у пациента развился сепсис, послуживший причиной летального исхода. Еще у одной пациентки с рефрактерным рецидивом ЛХ через полгода после ВДХТ с ауто-ТГСК (через 4 мес. после окончания программной ЛТ) было констатировано прогрессирование заболевания. Девочке провели 4 курса ПХТ третьей линии ViGePP с достижением полного ответа, в качестве консолидации пациентке была произведена аллогенная частично-совместимая ТГСК от матери (через 11 мес. после окончания предыдущего лечения). Спустя 3,5 мес. после аллогенной ТГСК пациентка погибла от инфекционных осложнений на фоне терапии РТПХ. На момент гибели у пациентки сохранялась ремиссия по основному заболеванию.

Таблица 24 - 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%)

Среди всей группы пациентов прогрессирование ЛХ было зарегистрировано у 8 (27%) пациентов в среднем через 15 мес. от окончания лечения. Прогрессирование ЛХ отмечалось у 3 пациентов с первично рефрактерной формой лимфомы и у 5 пациентов с рецидивами ЛХ; причем у 4 из этих 5 пациентов отмечались признаки химиорезистентности в рецидиве. Важно отметить, что у 5 из 8 рецидивировавших пациентов к моменту ВДХТ не было достигнуто полного эффекта. Из 8 пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование лимфомы после ВДХТ, дальнейшее лечение оказалось эффективным лишь у 1. Рецидив заболевания у данного пациента развился спустя 2 года после завершения лечения первично-резистентной ЛХ с включением 2-х

линий ПХТ, ВДХТ и ЛТ в облученных зонах. Проведение ПХТ третьей линии, основанной на сочетании препаратов винорельбина, гемцитабина, бендамустина с добавлением таргетной анти-CD30 терапии (всего 4 курса) позволило достичь полного метаболического ответа опухоли на лечение (частичного ответа, по данным МРТ). Консолидация включала применение индивидуального комбинированного режима кондиционирования: ЛТ на зоны рецидива СОД 24 Гр в режиме «поле-в-поле» + ВДХТ препаратами карбоплатин 510 мг/м^2 дни -4 -3 и тиофосфамид 300 мг/м^2 дни -4 -3 + таргетная анти-CD30 терапия + противоопухолевые цитотоксические лимфоциты от аллогенного донора. После завершения кондиционирования пациенту проводилась повторная трансплантация аутологичных ГСК КМ и периферической крови, заготовленных после первого курса противорецидивного лечения. По окончании индивидуальной программы лечения пациент жив, находится в ремиссии в течение 40 мес. У остальных 6 пациентов лечение рецидива ЛХ после ВДХТ было unsuccessful: 6 пациентов с химиорезистентными опухолями не ответили на попытки дальнейшего лечения и погибли от прогрессирования лимфомы, 1 пациентке с химиочувствительной ЛХ как первично, так и в рецидиве, в качестве консолидации в 3 линии терапии была проведена аллогенная частично-совместимая родственная ТГСК. Как было отмечено выше, пациентка погибла от посттрансплантационных осложнений (деструктивная пневмония), находясь в ремиссии заболевания. Таким образом, из 8 пациентов, у кого было зарегистрировано прогрессирование ЛХ после программного лечения, включающего ВДХТ, у 7 имелись признаки химиорезистентности опухоли (первично или в рецидиве).

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. (Рисунок 92). Бессобытийная выживаемость – $72,4 \pm 8,3\%$ при среднем сроке наблюдения $131,9 \pm 14,0$ мес. (Рисунок 93).

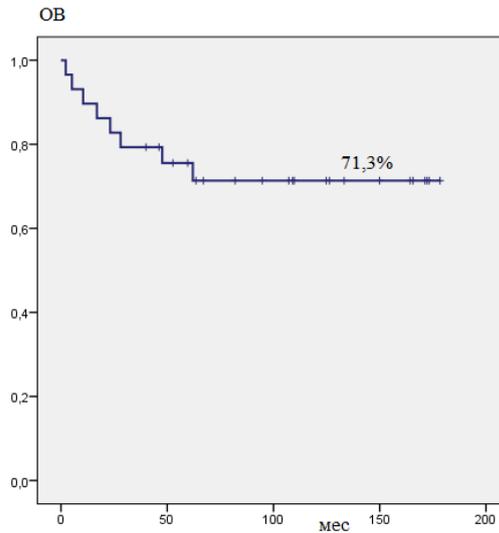


Рисунок 92 - Общая выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

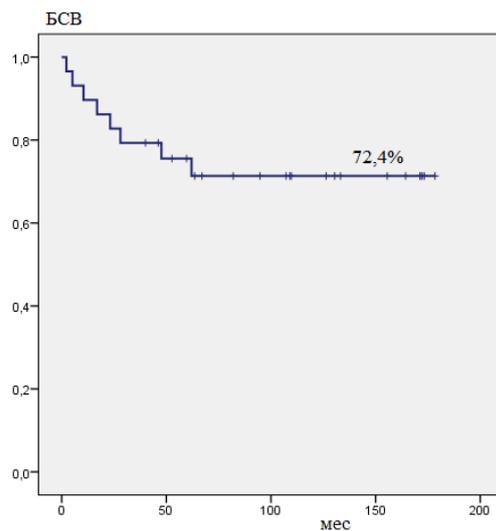


Рисунок 93 - Бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

Как общая, так и бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами, в сравнении с пациентами с рефрактерными формами ЛХ, получившими программное лечение с включением ВДХТ с ауто-ТГСК, существенно не отличалась. Общая 10-летняя выживаемость пациентов с рецидивами ЛХ составила 70,9%, пациентов с первично-рефрактерной опухолью – 72,7%, $p=0,9$ (Рисунок 94). Бессобытийная 10-летняя выживаемость пациентов с рецидивами и

первично-рефрактерными формами заболевания была одинаковой: 72,7% и 72,2%, $p=0,9$ (Рисунок 95).

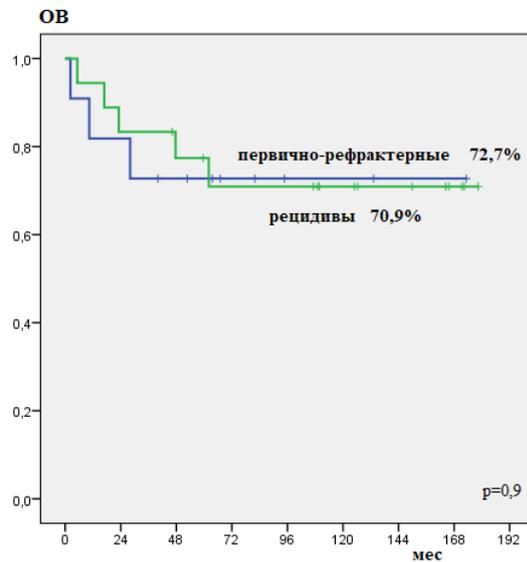


Рисунок 94 - Общая 10-летняя выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, получавшими программное лечение с ВДХТ и ауто-ТГСК

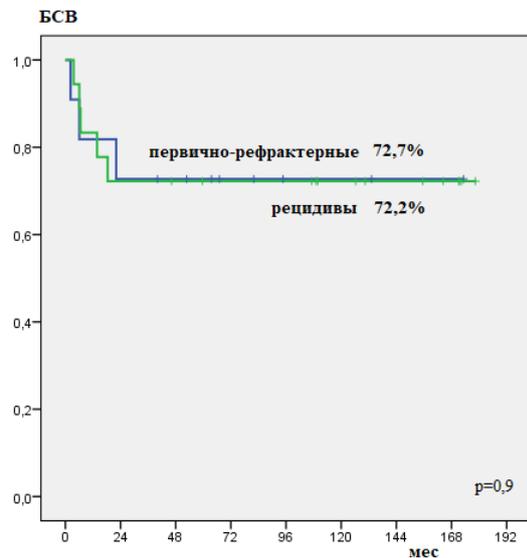


Рисунок 95 - Бессобытийная 10-летняя выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, получавшими программное лечение с ВДХТ и ауто-ТГСК

Как было сказано ранее, для прогноза важное значение имеет факт химиорезистентности опухоли. Так сопоставление результатов выживаемости в группах пациентов с первично рефрактерными лимфомами, с химиочувствительными и химиорефрактерными рецидивами показало существенные различия. Лучшими результаты лечения оказались у пациентов с химиочувствительными рецидивами лимфомы: 10-летняя БСВ у них составила $85,7 \pm 13,2\%$. Если заболевание у пациентов оказывалось рефрактерным к проводимой химиотерапии, результаты были несколько хуже. Показатель 10-летней БСВ 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 96).

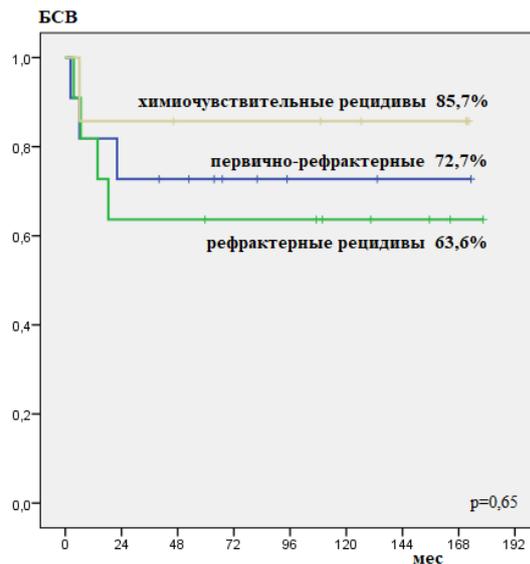


Рисунок 96 - Бессобытийная 10-летняя выживаемость пациентов с первично рефрактерными формами ЛХ, а также с химиочувствительными и химиорефрактерными рецидивами заболевания

Мы проанализировали ОВ и вероятность развития рецидива ЛХ у пациентов, в зависимости от того, возникал ли у них рецидив заболевания в прежде облученных или необлученных зонах. Анализу оказались доступны данные 10 пациентов, у которых рецидив ЛХ возник в прежде облученной зоне, и

8 пациентов, у которых в момент рецидива оказались поражены необлученные зоны. Несмотря на то что в группе пациентов с рецидивами ЛХ в облученных зонах у большинства пациентов рецидив был ранним (9 из 10), статистически достоверного различия ни по показателю ОВ (Рисунок 97), ни по вероятности развития рецидива в дальнейшем после ВДХТ (Рисунок 98) выявлено не было. Для сравнения, ранние рецидивы в необлученных зонах были зарегистрированы у пациентов исследуемой группы лишь в 3 случаях из 8.

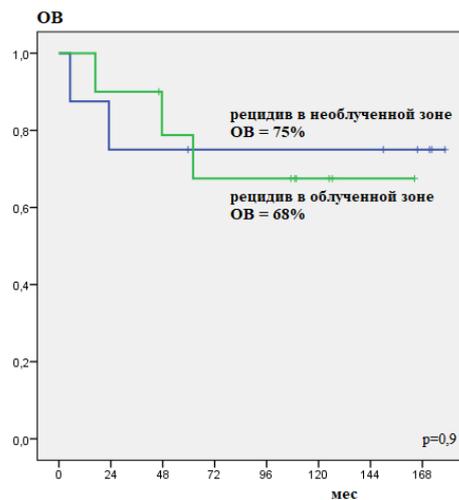


Рисунок 97 - Общая выживаемость пациентов, в зависимости от возникновения у них рецидива ЛХ в прежде облученной или необлученной зоне

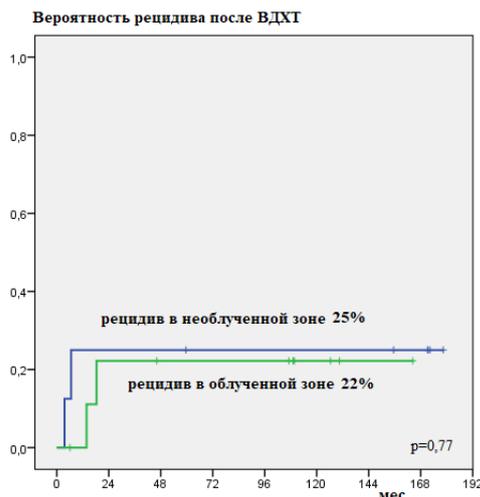


Рисунок 98 - Вероятность рецидива ЛХ после ВДХТ у пациентов, в зависимости от возникновения у них рецидива ЛХ в прежде облученной или необлученной зоне

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% (Рисунок 99) 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.

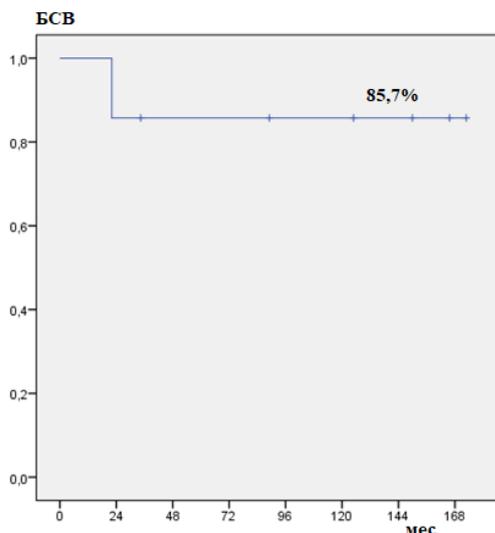


Рисунок 99 - Показатель 10-летней БСВ у пациентов с рефрактерной ЛХ, получавших модифицированную консолидацию с проведением ЛТ непосредственно перед ВДХТ

4.4. Медуллобластома

На этапе консолидации ВДХТ в тандемном режиме получили 22 пациента. Один курс ВДХТ консолидации получили 8 пациентов: 3 из них – пациенты

младше 4 лет с десмопластической МБ (в рамках программной терапии), 1 – в связи с недостаточностью сбора ГСК, 1 – ввиду токсичности первого курса ВДХТ, 1 – из-за осложнения, не связанного с лечением (интракраниальное кровоотечение вследствие бытовой травмы), развившегося после первого курса ВДХТ, 2 – получили «расщепленный» режим ВДХТ с эскалированной дозой тиофосамида.

4.4.1. Токсичность режимов ВДХТ в рамках программного лечения

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 (Рисунок 100). Органная токсичность 3-4 степени после первого курса ВДХТ была представлена геморрагическим синдромом (57%), гастроэнтероколитами (31%), транзиторным повышением печеночных трансаминаз (11%) и дерматитами (4%) (Таблица 25).

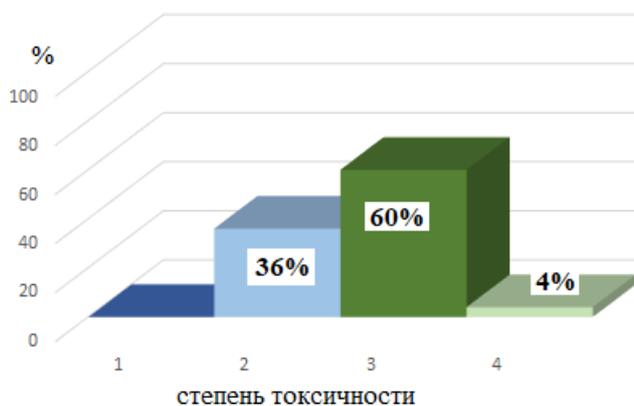


Рисунок 100 - Максимальная токсичность первого стандартного курса ВДХТ у пациентов с медуллобластомой, n=28

Таблица 25 - Частота развития органной токсичности различной степени тяжести после 1-го курса ВДХТ

	нет токсичности	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
ЖКТ	0	5 (18%)	14 (51%)	9 (31%)	0
Печеночная	0	13 (46%)	12 (43%)	3 (11%)	0
Почечная	27 (96%)	0	1 (4%)	0	0
Кожная	5 (18%)	16 (57%)	6 (21%)	1 (4%)	0
Геморрагический синдром	0	0	12 (43%)	15 (53%)	1 (4%)
Общее количество пациентов, получивших хотя бы 1 стандартный курс ВДХТ 28(100%)					

У одной пациентки с диссеминированной МБ и огромной опухолевой массой изначально, а также с выраженной остаточным объемом опухоли к моменту консолидации, развитие инфекционно-токсических осложнений после 1 курса ВДХТ послужило причиной завершения специального лечения. Данная пациентка жива к моменту написания работы, однако, имеет грубую психоневрологическую патологию. Следует отметить, что на момент начала специфического лечения индекс Карновского у пациентки не превышал 50. По данным регулярных МРТ после завершения лечения, имеет место стабилизация размеров остаточной опухоли.

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 (Рисунок 101). Здесь органная токсичность 3-4 степени была представлена геморрагическим синдромом (82%) и гастроэнтероколитами (46%) (Таблица 26).

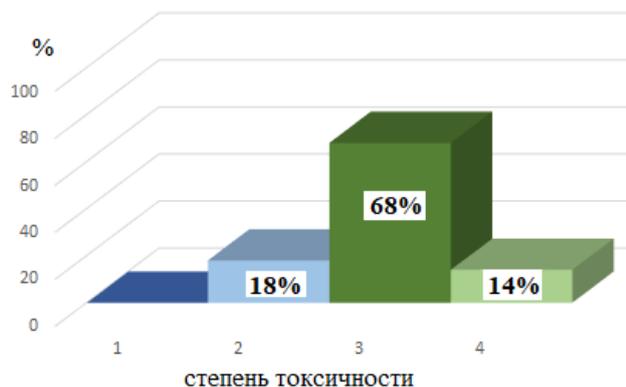


Рисунок 101 - Максимальная токсичность второго стандартного курса ВДХТ у пациентов с медуллобластомой, n=22

Таблица 26 - Частота развития органной токсичности различной степени тяжести после 2-го курса ВДХТ

	нет токсичности	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
ЖКТ	0	6 (27%)	6 (27%)	10 (46%)	0
Печеночная	0	7 (32%)	15 (68%)	0	0
Почечная	20 (91%)	2 (9%)	0	0	0
Кожная	0	14 (64%)	8 (36%)	0	0
Геморрагический синдром	0	0	4 (18%)	16 (73%)	2 (9%)
Общее количество пациентов, получивших 2 стандартных курса ВДХТ 22 (100%)					

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 в качестве консолидации «расщепленный» режим ВДХТ с эскалацией курсовой дозы тиофосамида, регистрировались токсические осложнения 4 степени: энтероколиты и геморрагический синдром 4 степени у обоих пациентов и дерматит 4 степени – у одного из них. Следует

отметить, что 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. Так, частота развития органных нарушений 3-4 степени у пациентов, получивших КСО в дозе 23,4 Гр (n=15), составила 80% (12 из 15) после 1-го курса ВДХТ и 85% (11 из 13) - после 2-го курса ВДХТ. Частота развития органных нарушений 3-4 степени у пациентов, получивших КСО в дозе 36 Гр (n=8), составила 63% (5 из 8) после 1-го курса ВДХТ и 86% (6 из 7) - после 2-го курса ВДХТ.

Особого внимания ввиду специфики локализации опухоли заслуживает анализ нейротоксичности, развивающейся у пациентов с медуллобластомой, получавших ВДХТ с тиофосфамидом в рамках программного лечения, включающего КСО. 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 (Рисунок 102). Стоит отметить, что развитие нейротоксичности 2 и 3 степени после курсов ВДХТ отмечалось у пациентов, имевших к началу консолидации индекс Лански не более 50.

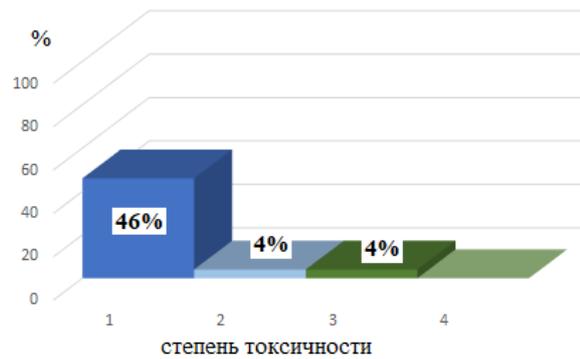


Рисунок 102 - Максимальная степень нейротоксичности у пациентов с медуллобластомой после 1 курса стандартной ВДХТ, n=30

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 (Рисунок 103).

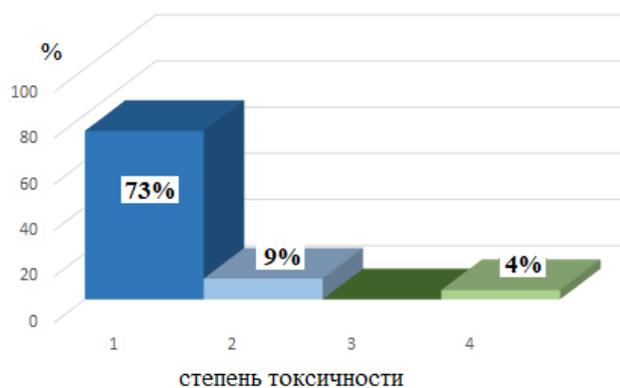


Рисунок 103 - Максимальная степень нейротоксичности у пациентов с медуллобластомой после 2 курса стандартной ВДХТ, n=22

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. Из 15 пациентов,

получивших на индукционном этапе лечения КСО в СОД 23,4 Гр, максимальная степень нейротоксических осложнений после первого стандартного курса ВДХТ составила 1 (n = 6, 40%). После второго стандартного курса ВДХТ нейротоксические осложнения не нарастали по тяжести (также максимально 1 степени во всех случаях), однако наблюдались уже у 11 из 13 (85%) пациентов. 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. Так, частота нейротоксических осложнений после 1-ого стандартного курса ВДХТ составила 88% (n=7): 1 степени – у 6 (75%) пациентов и 3 степени – у 1 (13%) пациента. После 2-ого стандартного курса ВДХТ развитие нейротоксических осложнений отмечалось у 6 из 7 (86%) пациентов: 1 степени – у 3 (43%), 2 степени – у 2 (29%) и 4 степени – у 1 (14%) пациента (Рисунок 104).

Среди 5 детей младшего возраста, которым КСО не проводилось, нейротоксичность 1 степени после 1 курса ВДХТ отмечалась у 1 пациента. У обоих пациентов, получивших 2 курса ВДХТ без предварительного КСО, нейротоксичность не превышала 1 степени тяжести.

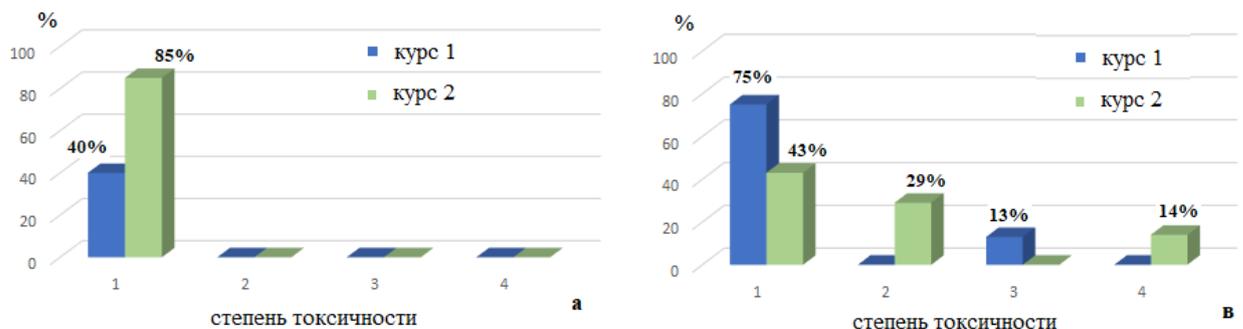


Рисунок 104 - Частота развития и степень тяжести нейротоксических осложнений после 1 и 2-х курсов ВДХТ у пациентов с медуллобластомой, получивших на этапе индукции КСО в СОД 23,4 Гр (а) или СОД 36 Гр (в)

По завершении программного лечения при проведении плановых МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием у большинства пациентов старшей возрастной группы стали определяться очаги некроза

вещества головного мозга, преимущественно в гемисферах мозжечка. Реже некротические изменения определялись у пациентов в белом веществе больших полушарий головного мозга. Отмечено, что в группе детей младшего возраста некрозы не наблюдались, в то время как у 16 пациентов старшего возраста по МРТ регистрировали очаги некроза головного мозга, в 14 случаях с постепенной обратной регрессией. У 1 пациентки некрозы вещества больших полушарий головного мозга привели к гибели спустя 14 мес. от окончания противоопухолевой терапии. Еще у 1 пациента развились некрозы в области стволовых структур головного мозга (Рисунок 105), что привело к развитию центрального тетрапареза через год от окончания лечения. Пациент жив на момент написания работы, у него наблюдается глубокий неврологический дефицит.

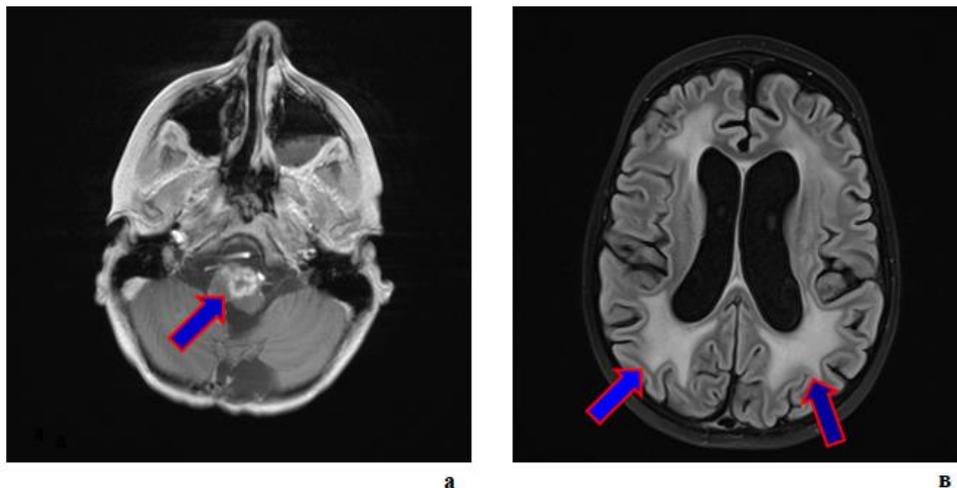


Рисунок 105 - Химио/радио – индуцированный некроз ствола головного мозга (а) и перивентрикулярный отек (в) у пациента с медуллобластомой ЗЧЯ

Инфекционные осложнения, представляющие непосредственную угрозу жизни, были зарегистрированы у 1 из 28 (4%) пациентов, получивших первый курс стандартной ВДХТ. Второй курс ВДХТ данной пациентке не проводился ввиду высокой вероятности развития летальных осложнений. Среди 22 пациентов, получивших 2 стандартных курса ВДХТ в тандемном режиме, развитие угрожающих жизни состояний, связанных с инфекционными

осложнениями, наблюдалось уже у 3 (14%). У двоих из этих пациентов развитие сепсиса, вызванного резистентной флорой, послужило причиной летального исхода после 2-ого курса стандартной ВДХТ. После проведения «расщепленного» режима ВДХТ у 1 из 2 пациентов также было отмечено развитие генерализованной резистентной синегнойной инфекции, что наряду с токсическими осложнениями явилось причиной гибели пациента.

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%.

4.4.2. Восстановление гемопоэза после курсов ВДХТ

Медиана восстановления лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ после первого курса ВДХТ составила 11 (8-40) дней. Одному пациенту с недостаточностью трансплантата спустя 40 дней после ТГСК была произведена дополнительная трансфузия ГСК с последующим восстановлением гемопоэза. Медиана времени восстановления лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ после второго курса ВДХТ составила 10 (8-13) дней. Таким образом, удлинения сроков восстановления лейкоцитов после второго курса ВДХТ, по сравнению с первым курсом, отмечено не было. 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.

4.4.3. Выживаемость и структура событий

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. Время до развития рецидива составило у этих пациентов 8,5, 15 и 22 мес. от окончания лечения, а время от прогрессирования опухоли до гибели пациента составило, соответственно, 11,5, 18 и 32 мес. Четверо (13%) пациентов погибли от токсических и инфекционных осложнений терапии. Как было отмечено выше, 3 пациентов погибли от токсических и инфекционных осложнений в ранние сроки после ВДХТ (2 – после 2-го курса ВДХТ от сепсиса и 1 – после расщепленного курса ВДХТ от сочетания нейротоксических осложнений и сепсиса). Одна 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 $65,3 \pm 11,5\%$. (Рисунок 106). Пятилетняя БСВ - $68,1 \pm 10,3\%$ (Рисунок 107).

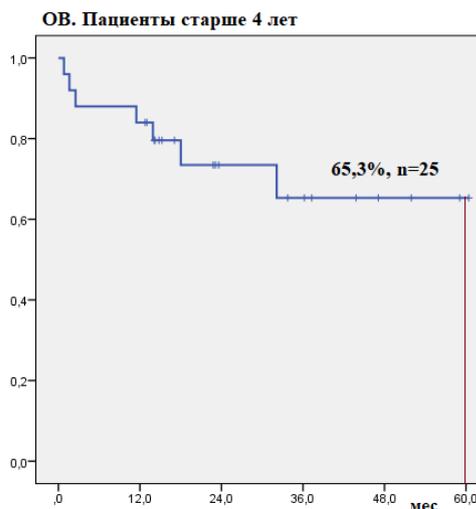


Рисунок 106 - Пятилетняя ОВ пациентов старше 4 лет с медуллобластомой высокого риска, получавших программное лечение с консолидацией карбоплатин-тиофосфамид

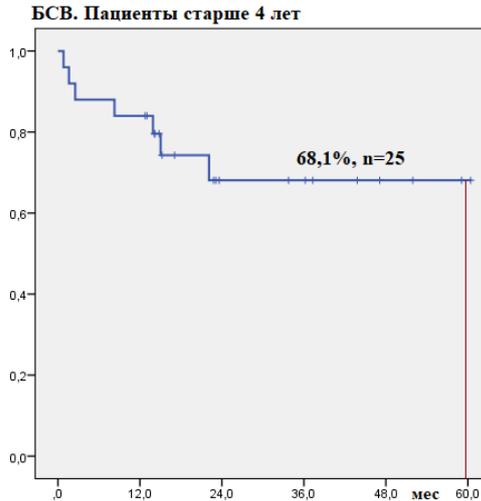


Рисунок 107 - Пятилетняя БСВ пациентов старше 4 лет с медуллобластомой высокого риска, получавших программное лечение с консолидацией карбоплатин-тиофосфамид

Общая 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 $80,0 \pm 17,9\%$, $p=0,3$ (Рисунок 108).

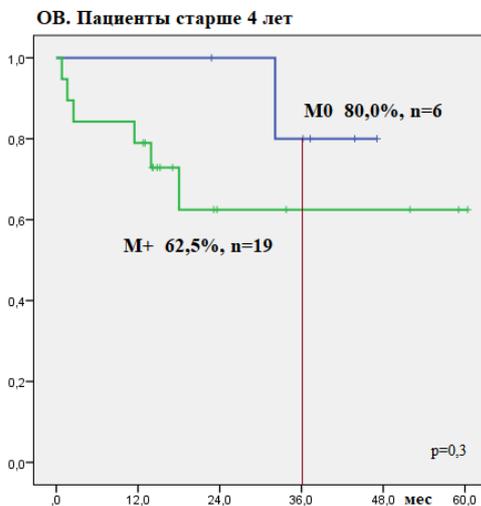


Рисунок 108 - Трехлетняя ОВ пациентов старшего возраста с медуллобластомой высокого риска, получавших программное лечение с консолидацией карбоплатин-тиофосфамид, в зависимости от М-статуса

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 $64,8 \pm 12,0\%$, $p=0,3$ (Рисунок 109).

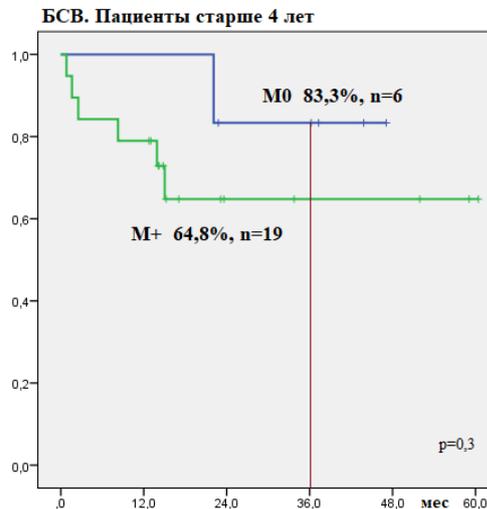


Рисунок 109 - Трехлетняя БСВ пациентов старшего возраста с медуллобластомой высокого риска, получавших программное лечение с консолидацией карбоплатин-тиофосфамид, в зависимости от М-статуса

Все пациенты младшей возрастной группы, включенные в исследование, живы ($n=5$). Средний срок наблюдения за ними составляет 45 мес. У 2 из 5 пациентов данной оподгруппы проведение ВДХТ консолидации позволило полностью отказаться от использования ЛТ в лечении. У обоих пациентов опухоль имела десмопластическое строение и в одном случае была не полностью удалена (R_1M_0), а в другом случае имела признаки диссеминации (R_1M_2). Оба пациента живы в течение 35 и 59 мес. от окончания лечения.

Результаты лечения пациентов различались, в зависимости от гистологического варианта опухоли. Так, расчетная 4-х летняя БСВ пациентов с десмопластической МБ/МБ с повышенной нодулярностью составила 100%, тогда как пациентов с классической/анапластической МБ – $68,1 \pm 10,3\%$, $p=0,2$ (Рисунок 110).

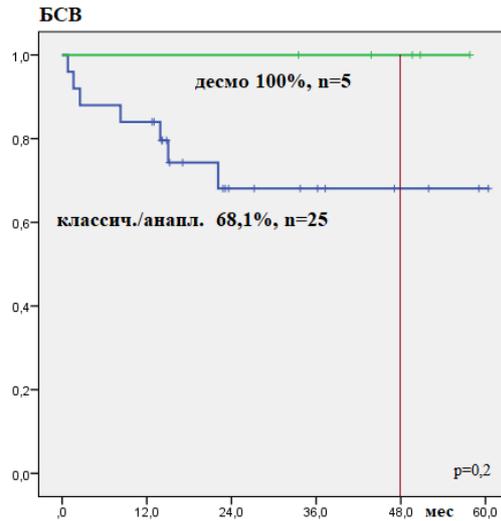


Рисунок 110 - Четырехлетняя БСВ пациентов с медуллобластомой высокого риска, получавших программное лечение с консолидацией карбоплатин-тиофосфамид, в зависимости от гистологического строения опухоли

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 $72,7 \pm 17,7\%$ (Рисунок 111).

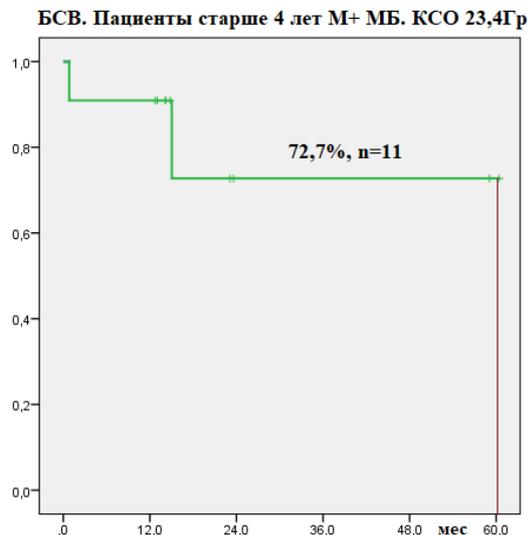


Рисунок 111 - БСВ пациентов старшей возрастной группы с МБ высокого риска, получивших КСО в редуцированной дозе

4.5. «Расщепленные» режимы ВДХТ. Переносимость, токсичность, эффективность

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 Тгео-Тгео-Mel, в 4 – ТТ-ТТ-Carbo. В 8 случаях из 10 в режим включался 5-азацитидин.

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. Токсические осложнения ВДХТ 3-4 степени были представлены мукозитами (все пациенты), кровотечением со слизистых (4 пациента), дерматитами (2 пациента), тонико-клоническими судорогами (1 пациент), генерализованной сосудистой недостаточностью (1 пациент), электролитными расстройствами (1 пациент). Токсические проявления не более 2 степени отмечались со стороны кожи и слизистых, печени, ЦНС, сердечно-сосудистой системы. Все пациенты нуждались в системной комбинированной антимикробной терапии. Развитие угрожающих жизни инфекционных осложнений было зарегистрировано у 5 пациентов. Подробные сведения о пациентах и развившихся у них токсических осложнениях представлены в Таблице 27.

Таблица 27 - Структура токсичности у пациентов, получивших «расщепленные» режимы ВДХТ

№	Пол/ возраст	Диагноз	Индекс Лански перед ВДХТ	Режим ВДХТ	Максимальная токсичность
1	м/11	диссеминированная СЮ	90	V-Tr-Tr-Mel	мукозит 2 ст.
2	м/12	диссеминированный рецидив ПНЭО	70	ТТ-ТТ-Carbo- ATG	мукозит 3 ст. кровотечение со слизистых
3	м/16	диссеминированная МБ	60	V-ТТ-ТТ- Carbo	мукозит 4 ст. кровотечение со слизистых
4	м/11	диссеминированная МБ	20	V-ТТ-ТТ- Carbo	мукозит 4 ст. кровотечение со слизистых; дерматит 4 ст.; нейро 3 ст.
5	м/4	диссеминированная НБ	100	V-Tr-Tr-Mel	мукозит 3 ст. кровотечение со слизистых
6	м/6	2-й рецидив НБ	100	V-Tr-Tr-Mel	электролитные расстройства 3 ст.*
7	м/2	диссеминированная НБ	100	V-Tr-Tr-Mel	мукозит 2 ст.
8	м/6	диссеминированная НБ	100	V-Tr-Tr-Mel	мукозит 3 ст.; дерматит 3 ст; сердечно- сосудистая недостаточность 3 ст.
9	м/3	диссеминированная НБ	100	V-Tr-Tr-Mel	мукозит 1 ст.
10	ж/5	рецидив НБ в ЦНС	100	ТТ-ТТ-Carbo	мукозит 2 ст.

*Примечания: * - связано, вероятнее всего, с развитием инфекционного состояния.*

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). Подробная информация об исходах лечения исследуемой группы пациентов представлена в Таблице 28.

Таблица 28 - Структура событий у пациентов, получивших «расщепленные» режимы ВДХТ

№	Пол/ возраст	Диагноз	Исход
1	м/11	диссем. СЮ	жив с признаками болезни 32 мес. после ВДХТ рецидив через 21 мес. после ВДХТ
2	м/12	диссем. рецидив ПНЭО	умер от ОРТПХ, ВОБ и сепсиса через 2 мес. после ВДХТ
3	м/16	диссем. МБ	умер от прогрессирования болезни через 12 мес. после ВДХТ
4	м/11	диссем. МБ	умер от инфекционно-токсических осложнений через 2,5 мес. после ВДХТ
5	м/4	диссем. НБ	жив с признаками болезни 19 мес. после ВДХТ рецидив через 12 мес. после ВДХТ
6	м/6	2-й рецидив НБ	жив без признаков болезни 8 мес. после ВДХТ
7	м/2	диссем. НБ	жив без признаков болезни 4 мес. после ВДХТ
8	м/6	диссем. НБ	жив без признаков болезни 3,5 мес. после ВДХТ
9	м/3	диссем. НБ	жив без признаков болезни 3 мес. после ВДХТ
10	ж/5	рецидив НБ в ЦНС	умерла от прогрессирования заболевания 16,3 мес. после ВДХТ

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 с существенными отягчающими факторами: 1 – аллогенная ТГСК у пациента, получившего очень большой объем интенсивной терапии; 2 – низкий индекс Лански к моменту ВДХТ, обусловленный массивным опухолевым поражением ЦНС и развитием мутизма. У обоих пациентов проведение подобной ВДХТ явилось «терапией отчаяния». Об эффективности данного метода делать выводы преждевременно, так как основная часть живых пациентов наблюдаются менее 12 мес. В данной когорте пациентов с опухолями максимально неблагоприятного прогноза, безусловно, не стоит ожидать излечивающего эффекта «расщепленных» режимов ВДХТ, однако, в будущем будет интересно проанализировать время до прогрессирования заболевания, по сравнению со стандартной ВДХТ, в контексте реализации дополнительных потенциальных терапевтических опций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль ТГСК в детской онкологии весьма широка. Трансплантация криоконсервированных ГСК обеспечивает возможности эскалации доз химиопрепаратов и комбинации их с другими повреждающими гемопоэтическую стволовую клетку методами терапевтического воздействия при многих онкологических заболеваниях детского возраста. В случаях, когда онкологический процесс захватывает непосредственно клетки, ответственные за гемопоэз пациента, трансплантация аллогенных ГСК позволяет не только заменить собой неадекватно функционирующую кроветворную и иммунную систему пациента, но и осуществлять противоопухолевый иммунологический контроль. Концепция противоопухолевого контроля донорской иммунной системы легла в основу изучения эффекта аллогенной ТГСК как при лейкозах, так и при негематологических онкологических заболеваниях.

Наибольшее количество аллогенных ТГСК у детей, как в мире, так и в настоящей работе, выполнено по поводу острых лейкозов. Ввиду специфики российских семей (малое количество детей, часто от разных отцов), поиск НЛА совместимого донора внутри семьи редко оказывается успешен. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, разработка алгоритмов профилактики отторжения трансплантата и РТПХ, а также сопроводительной терапии привело к широкому распространению трансплантаций от альтернативных, в том числе гаплоидентичных родственных доноров. В отсутствие деплеции лимфоцитов в трансплантате пациенты восстанавливают 100% донорское кроветворение в короткие сроки, после чего наступает время достаточно кропотливой работы по коррекции активности иммунной системы донора в организме реципиента. Учитывая, что в детской онкологии аллогенную ТГСК проводят лишь пациентам с крайне неблагоприятными формами заболеваний с высоким риском рецидива, целью врача является поддержание донорской иммунной системы на определенном уровне, чтобы обеспечивался противоопухолевый контроль и не развивалось

тяжелых форм РТПХ. Поддержание подобного баланса, если это удается, является залогом успешной ТГСК. Эффект «трансплантат-против-опухоли» описан в литературе и показан в нашей работе в большей степени для миелоидных лейкозов, в меньшей – для лимфоидных и негематологических опухолей. В работе также показана прямая корреляция иммунологических эффектов «трансплантат-против-хозяина» и «трансплантат-против-опухоли». Так, вероятность развития рецидива ОМЛ в течение 5 лет после ТГСК у пациентов с контролируемой хрРТПХ существенно ниже, чем у пациентов без признаков хрРТПХ: 30,0% в сравнении с 48,7%. В мире полностью разделить данные феномены пока что не удалось никому их исследователей.

Применение аллогенной ТГСК по завершении основной ХТ в рамках современных терапевтических протоколов позволяет рассчитывать на достижение длительной БСВ приблизительно у 50% пациентов с ОМЛ высокого риска, причем прогноз существенно зависит от достижения ремиссии к моменту ТГСК. Для пациентов с первичным ОМЛ в ремиссии по окончании ХТ индукции показатель 5-летней БСВ достигает 75%. Для ОЛЛ в нашей работе результаты оказались худшими, по всей видимости, ввиду особенностей когорты этих пациентов с максимальной вероятностью развития рецидива. Применяемый в работе режим кондиционирования со сниженной интенсивностью для подобных случаев не подходит. С развитием новых подходов в программном лечении лейкозов методу аллогенной ТГСК отводится все меньшая роль, а случаи пациентов, получающих данный вид лечения, становятся все более сложными и разнообразными. Индивидуализация подходов к режимам кондиционирования, исходя из особенностей как самого пациента (соматический статус), так и его опухоли (локализация, чувствительность к определенным препаратам и методам воздействия, полнота ответа к моменту ТГСК и т.п.), позволяет улучшить результат трансплантации в каждом конкретном случае. Мы показали это в нашей работе на когорте пациентов с рефрактерными острыми лейкозами. Только с помощью индивидуализации подходов к режимам кондиционирования нам

удалось добиться положительных результатов ТГСК у пациентов с рефрактерным ОЛЛ и повысить уровень 5-летней ОВ с 12,5% до 66,7%. То же касается и пациентов с другими онкологическими заболеваниями с крайне высокой ожидаемой вероятностью рецидива (ОМЛ, ЮММЛ/МДС).

Попытки аллогенных ТГСК при солидных опухолях приводили к формированию определенного противоопухолевого эффекта трансплантата у некоторых пациентов (20%). В нескольких наблюдениях данный эффект был длительным. Тем не менее, все пациенты этой группы погибли от прогрессирования опухоли, либо от осложнений трансплантации. В нашем институте аллогенную ТГСК детям с солидными опухолями проводили достаточно давно до появления некоторых новых вспомогательных терапевтических методов, таких, например, как «таргетная» терапия или вещества-ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Дальнейшие разработки алгоритмов комбинированных подходов к лечению пациентов с рефрактерными солидными опухолями, включающих методы иммунологического воздействия на опухолевую клетку, вероятно, приведут к улучшению терапевтических результатов.

Идеей введения ВДХТ в программное лечение медуллобластомы, как наиболее чувствительной к ХТ опухоли ЦНС является, с нашей точки зрения, сокращение длительности терапии и вероятности формирования опухолевой резистентности. Кроме того, мы надеялись, что применение в тандемном высокодозном режиме тиофосфамида, обладающего из всех известных алкилирующих агентов наибольшей степенью пенетрации в ЦНС, позволит максимально снизить дозы КСО, а в некоторых случаях и отменить вовсе ЛТ, как минимум, не компрометируя достигнутых терапевтических результатов. Важность редукции ЛТ у детей, в особенности младшего возраста, переоценить трудно. В результате с помощью относительно короткой интенсивной программы лечения нам удалось достичь лучших показателей БСВ, по сравнению с более старыми терапевтическими программами, у прогностически менее благоприятной

группы пациентов. Так, уровень 5-летней БСВ у детей с метастатической МБ, получивших анализируемый протокол с ВДХТ консолидации Carbo-ТТ и сниженной дозой КСО, составила 72,7%. Результатом предыдущего протокола, основанного на 4-х курсах ХТ с и стандартной дозе КСО, для группы пациентов, лишь у трети из которых отмечалась метастатическая форма МБ, явился уровень 5-летней БСВ порядка 45%. Очень важны в работе наблюдения случаев благоприятного исхода лечения с проведением ВДХТ консолидации и полным отказом от ЛТ у детей младше 3 лет с десмопластическим вариантом метастатической медуллобластомы. Длительность безрецидивного периода наблюдения за этими пациентами позволяет формировать для них отдельные ветви терапевтических протоколов без применения ЛТ. Динамическое наблюдение за пациентами, получившими программное лечение по поводу медуллобластомы, включающее высокие дозы тиофосамида и ЛТ, важно не только с точки зрения регистрации рецидива заболевания, но и для раннего выявления таких осложнений, как химио-/радиоиндуцированные некрозы ЦНС. Раннее начало терапии в этом случае может оказаться критичным для уменьшения зоны некроза вещества головного мозга и последующего неврологического дефицита у пациента.

Проведение ВДХТ консолидации позволило существенно увеличить шансы на длительную БСВ пациентов с локализованной и некоторыми формами диссеминированной стадии нейробластомы высокого риска. Так 5-летняя БСВ у пациентов с нейробластомой ультравысокого риска, не получавших ВДХТ консолидации, была нулевой, проведение стандартной ВДХТ консолидации позволило повысить 5-летнюю БСВ у этих пациентов до 30%. Таким образом, у пациентов с метастатическим поражением КМ/костей результаты лечения все равно остаются неудовлетворительными. В работе мы показали, что переход к режимам ВДХТ на основе треосульфана позволил сократить токсичность без увеличения числа рецидивов опухоли у пациентов, поэтому данный режим был взят за основу при интенсификации консолидации в группе детей с

нейробластомой ультравысокой группы риска. Применение сочетания радиотерапии MIBG I¹³¹ с ВДХТ Treo/Mel позволило повысить выживаемость пациентов этой группы с остаточной опухолью, активно накапливающей РФП к моменту ВДХТ. Метод также применим и для пациентов с неоперабельными MIBG-позитивными опухолями неблагоприятного прогноза. Для пациентов с нейробластомой ультравысокой группы риска, не накапливающей РФП к моменту консолидации, в нашем институте начал применяться «расщепленный» режим консолидации на основе тресульфана. К настоящему времени можно лишь констатировать, что данный режим переносим и возможно дальнейшее наблюдение за пациентами для оценки его эффективности.

Мультимодальный подход с включением ВДХТ консолидации после 5 курсов индуктивной ХТ обеспечивает длительную БСВ порядка 50% пациентов с СЮ/ПНЭО высокого риска. Наилучшие результаты достигнуты для пациентов с локализованными стадиями заболевания и с изолированным метастатическим поражением легких. В случае диссеминации опухоли по КМ и костям результаты остаются крайне-неудовлетворительными, что ставит целесообразность ВДХТ для этой группы пациентов под вопрос. Режимы ВДХТ оказались в рамках нашей работы достаточно токсичными и сопряженными с высокой частотой тяжелых инфекционных осложнений, что, вероятно, связано с применением ВДХТ после сочетания миелотоксичных режимов ХТ с высокими дозами ЛТ (у значительной доли пациентов - на область таза), либо ЛТ на легкие. Режимы ВДХТ, включающие 2 химиотерапевтических агента оказались менее токсичными, по сравнению с 3-х компонентными режимами (30% токсических осложнений 3-4 степени, по сравнению с 45%), и, одновременно с этим более эффективными для пациентов с локализованными стадиями заболевания и изолированным метастатическим поражением легких. Так, 5-летняя БСВ пациентов с локализованной стадией заболевания составила 60,0% после 2-х компонентного режима и 52,4% - после 3-х компонентного. Для пациентов с изолированным метастатическим поражением легких – 75,0% и 16,7%, соответственно. В группе

пациентов с диссеминацией СЮ/ПНЭО по КМ/костям результаты оказались чуть лучше после более интенсивных режимов ВДХТ: 5-летняя БСВ 20,0% в сравнении с 12,5%, соответственно. Таким образом, проанализировав данные литературы и собственные результаты, можно сделать вывод об эффективности программной терапии, включающей ВДХТ консолидации у пациентов с локализованной СЮ/ПНЭО высокого риска, хотя ключевым фактором прогноза для этих пациентов остается радикальность локального лечения. Стандартная двухкомпонентная ВДХТ, существенно повышает шансы на длительную БСВ у пациентов с изолированным метастатическим поражением легких. Для пациентов с диссеминацией СЮ/ПНЭО по КМ и костям целесообразность применения ВДХТ консолидации менее очевидна. Наиболее значима ее роль, по всей видимости, для пациентов с единичными костными метастазами без определяемого на светооптическом уровне поражения КМ. При рецидивах СЮ/ПНЭО проведение ВДХТ, на наш взгляд, также целесообразно лишь в случаях локального процесса, либо единичных опухолевых очагов, когда возможно ее сочетание с радикальными методами локального контроля. Эффективность ВДХТ, безусловно, будет определяться сохранением химиочувствительности опухоли в рецидиве.

Применение интенсивного программного лечения с включением ВДХТ консолидации позволило достичь хороших результатов (более 70% 5-летней БСВ) у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами лимфомы Ходжкина, сопоставимых с результатами лечения впервые выявленного заболевания по менее интенсивным программам. Наилучшие результаты достигнуты для пациентов, у которых опухоль в рецидиве сохранила чувствительность к химиотерапии. В нашей работе 10-летняя БСВ пациентов с химиочувствительными рецидивами составила 85,7%, по сравнению с 72,7% и 63,6% - для пациентов с первично-рефрактерными формами и рефрактерными рецидивами ЛХ, соответственно. Лечение рефрактерных форм заболевания, таким образом, представляет определенную проблему. Риск прогрессирования лимфомы

у этих пациентов, по-прежнему остается высоким. Сочетание эффективных в отношении лимфомы Ходжкина методов за счет потенцирования противоопухолевого эффекта может улучшать результаты и в этой наименее благоприятной группе пациентов. В нашей работе это показано на группе пациентов с рефрактерной формой заболевания, получивших интенсивную консолидацию на основе сочетания ЛТ и ВДХТ. Указанный подход позволил достичь в нашей работе 85,7%-ного уровня 10-летней выживаемости у пациентов с рефрактерными формами ЛХ. Индивидуальный подход к лечению и, в частности, к консолидации у пациентов с рефрактерными формами лимфомы Ходжкина после максимально интенсивного лечения дает шанс на достижение благоприятного результата даже в подобных случаях. Проанализированный в работе клинический случай достижения длительной ремиссии у пациента с рефрактерным рецидивом лимфомы после 3-х линий ХТ, ЛТ и ВДХТ с ауто-ТГСК иллюстрирует это. Рефрактерность опухоли была успешно преодолена с помощью сочетания различных подходов: применение новых для пациента химиопрепаратов в стандартных и эскалированных дозах, ЛТ с повышением РД, препарат «таргетной» направленности, аллогенных эффекторных иммунокомпетентных клеток.

Некоторое время считалось, что метод ВДХТ исчерпал себя с точки зрения лимитированности дальнейшей эскалации доз химиопрепаратов. Однако, появление методик «расщепления» повышенной курсовой дозы алкилирующего агента, комбинирования ВДХТ с потенцирующими химиочувствительность опухолевой клетки методиками (эпигенетическое воздействие, ЛТ, «таргетные» препараты, иммунотерапия) позволяет надеяться на повышение эффективности метода.

Трансплантация ГСК остается актуальной в детской онкологии и должна применяться в рамках программной терапии, исходя из анализа показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента. В случае аллогенной ТГСК третьим определяющим фактором является наличие/отсутствие подходящего

донора. Выставление правильных показаний, выбор адекватных режимов ВДХТ/кондиционирования наряду с совершенствующейся сопроводительной терапией являются залогом повышения эффективности метода ТГСК у детей со злокачественными заболеваниями крайне-неблагоприятного прогноза.

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, выразалось 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 Vu/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 Vu/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 TT-Carbo, в т.ч. в тандемном режиме, переносимы 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 переносимы, 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).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТГ	Антитимоцитарный глобулин
БРВ	Безрецидивная выживаемость
БСВ	Бессобытийная выживаемость
Бу	Бусульфан
в/в	Внутривенно
ВДХТ	Высокодозная химиотерапия
ВМК	Ванилилминдальная кислота
ВОБ	Веноокклюзионная болезнь
ГВК	Гомованилиновая кислота
ГКГС	Главный комплекс гистосовместимости
ГКС	Глюкокортикостероиды
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГСК	Гемопозитические стволовые клетки
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДВ	Дендритная вакцина
ДИ	Доверительный интервал
ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение
ЗЧЯ	Заднечерепная ямка
ИГХ	Иммуногистохимия
КМ	Костный мозг
КСО	Кранио – спинальное облучение
КТ	Компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛИО	Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль
ЛТ	Лучевая терапия
МБ	Медуллобластома
МОБ	Минимальная остаточная болезнь

МРТ	Магнитно – резонансная томография
н.з.	Не значимо (статистически)
ОАК	Общий анализ крови
ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ОР	Относительный риск
oРТПХ	Острая реакция «трансплантат-против-хозяина»
ПО	Полный ответ опухоли на лечение
ПОН	Полиорганная недостаточность
ПХТ	Полихимиотерапия
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РСИ	Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью
РТПХ	Реакция «трансплантат-против-хозяина»
СО	Стандартная ошибка
ТАС	Смертность, связанная с трансплантацией
ТГСК	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТДЛ	Трансфузии донорских лимфоцитов
ТОТ	Тотальное облучение тела
ТТ	Тиотепа
УЗИ	Ультразвуковое исследование
хрРТПХ	Хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина»
ХТ	Химиотерапия
ЦСА	Циклоспорин А
ЭКФ	Экстракорпоральный фотоферез
ASBMT	Американское сообщество по трансплантации костного мозга
BEAM	Режим высокодозной химиотерапии, включающий кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
Bu	Бусульфан

CAR-T	Лимфоциты с химерным антигенным рецептором
Carbo	Карбоплатин
CBV	Режим высокодозной химиотерапии, включающий кармустин, циклофосфамид, этопозид
CCG	Группа изучения детского рака (Childrens' cancer group)
CD	Кластер дифференцировки
CDDP	Цисплатин
CEM	Режим высокодозной химиотерапии, включающий карбоплатин, этопозид и мелфалан
COG	Группа изучения детской онкологии (Childrens' oncology group)
CY	Циклофосфамид
EBV	Вирус Эпштейн Барр
ESHAP	Курс интенсивной ХТ, включающий этопозид, цитарабин, цисплатин, метилпреднизолон;
анти-GD2	Антитела к дисialogанглиозиду, ассоциированному с клетками нейробластомы
FISH	Метод флуоресцентной <i>in situ</i> гибридизации
Gem	Гемцитабин
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ICE	Курс интенсивной ХТ, включающий ифосфамид, этопозид, карбоплатин
IL	Интерлейкин
KIR	Рецептор, подобный иммуноглобулину на НК клетках
Mel	Мелфалан
MIBG	Метайодбензилгуанидин (МИБГ)
MMF	Микофенолат мофетил
Neu	Нейтрофилы

НК	Лимфоциты «натуральные киллеры»
Торо	Топотекан
Тс	Технеций
ТТ	Тиофосфамид
VCR	Винкрестин
VP-16 (VP)	Этопозид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pulsipher M. Allogeneic transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of peritransplantation minimal residual disease/chimerism monitoring and novel chemotherapeutic, molecular, and immune approaches aimed at preventing relapse / Pulsipher M., Bader P., Klingebiel T., Cooper L. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* – 2009. – №15(1 Suppl). – P.62.
2. Nachman J.B. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia / Nachman J.B., Heerema N.A., Sather H., Camitta B., Forestier E., Harrison C.J. // *Blood.* – 2007. – №15. – P.1112.
3. Schultz K. Philadelphia chromosome-negative very high-risk acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: results from Children's Oncology Group Study AALL0031 / Schultz K., Devidas M., Bowman W., Aledo A., Slayton W., Sather H. // *Leukemia.* – 2014. – №28(4). – P.964.
4. Schrappe M. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia / Schrappe M., Hunger S.P., Pui C.H., Saha V., Gaynon P.S., Baruchel A. // *N Engl J Med.* – 2012. – №366(15). – P.1371.
5. Borowitz M.J. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study / Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L. // *Blood.* – 2008. – №111(12). – P.5477.
6. Schrappe M. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study / Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R., Schrauder A., Panzer-Grümayer R., Möricke A. // *Blood.* – 2011 – №118(8). – P.2077.
7. Pui C.H. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation / Pui C.H., Campana D., Pei D., Bowman W.P., Sandlund J.T., Kaste S.C. // *N Engl J Med.* – 2009. – №360(26) – P.2730.

8. Schrauder A. Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials / Schrauder A., von Stackelberg A., Schrappe M., Cornish J., Peters C., ALL-BFM Study Group // Bone Marrow Transplant. – 2008. – №41 Suppl 2. – P.71.
9. Dreyer Z.E. Analysis of the Role of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Remission and MLL Gene Rearrangements: A Report From the Children's Oncology Group / Dreyer Z.E., Dinndorf P.A, Camitta B., Sather H., La M.K., Devidas M. // J Clin Oncol. – 2011. – №29(2). – P.214.
10. Mann G. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study / Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I. // Blood. – 2010. – №116(15). – P.2644.
11. Schultz K.R. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study / Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A., Slayton W.B., Sather H., Devidas M. // J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. – 2009. – №27(31). – P.5175.
12. Pulsipher M.A. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL / Pulsipher M.A., Wayne A.S., Schultz K.R. // Bone Marrow Transplant. – 2014. – №49(10). – P.1259.
13. Eckert C. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group / Eckert C., Henze G., Seeger K., Hagedorn N., Mann G., Panzer-Grümayer R. // J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. – 2013. – №31(21). – P.2736–42.
14. Saarinen-Pihkala U.M. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic

- data / Saarinen-Pihkala U.M., Heilmann C., Winiarski J., Glomstein A., Abrahamsson J., Arvidson J. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2006. – №24(36). – P.5750.
15. Davies S.M. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia / Davies S.M., Ramsay N.K., Klein J.P., Weisdorf D.J., Bolwell B. Cahn J.Y // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2000. – №18(2). – P.340.
16. Boztug H. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia / Boztug H., Zecca M., Sykora K.W., Veys P., Lankester A., Slatter M. // *Ann Hematol.* – 2015. – №94(2). – P.297.
17. Pulsipher M.A. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial / Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W.L. // *Blood.* – 2014. – №123(13). – P.2017.
18. Carpenter P.A. Transplantation for AML in children / Carpenter P.A., Meshinchi S., Davies S.M. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* – 2012. – №18(1 Suppl). – P.33.
19. Alonzo T.A. Conventional Cytogenetics, Molecular Profiling, and Flow Cytometric Response Data Allow the Creation of a Two-Tiered Risk-Group System for Risk-Based Therapy Allocation In Childhood AML- a Report From the Children's Oncology Group / Alonzo T.A., Ho P.A., Gerbing R.B., Gamsis A.S., Raimondi S.C., Hirsch B.A. // *Blood.* – 2010. – №116(21). – P.761.
20. Slavin S. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases / Slavin S., Nagler A., Nappastek E., Kapelushnik Y., Aker M., Cividalli G. // *Blood.* – 1998. – № 91(3). – P.756.
21. Abdul Wahid S.F. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis /

- Abdul Wahid S.F., Ismail N.A., Mohd-Idris M.R., Jamaluddin F.W., Tumian N., Sze-Wei E.Y. // *Stem Cells Dev.* – 2014. – №23(21). – P.2535.
22. Luger S.M. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS / Luger S.M., Ringdén O., Zhang M.J., Pérez W.S., Bishop M.R., Bornhauser M. // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – №47(2). – P.203.
23. Ishida H. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents / Ishida H., Adachi S., Hasegawa D., Okamoto Y., Goto H., Inagaki J. // *Pediatr Blood Cancer* // – 2015. – №62(5). – P.883.
24. Bitan M. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens / Bitan M., He W., Zhang M.J., Abdel-Azim H., Ayas M.F., Bielorai B. // *Blood.* – 2014. – №123(10) – P.1615.
25. Baron F. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation / Baron F., Labopin M., Niederwieser D., Vigouroux S., Cornelissen J.J., Malm C. // *Leukemia.* – 2012. – №26(12). – P.2462.
26. Weisdorf D. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning / Weisdorf D., Zhang M.J., Arora M., Horowitz M.M., Rizzo J.D., Eapen M. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* – 2012. – №18(11). – P.1727.
27. Shaw P.J. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors / Shaw P.J., Kan F., Woo Ahn K., Spellman S.R. Aljurf M., Ayas M. // *Blood.* – 2010. – №116(19). – P.4007.

28. Schwartz E. Abrogation of bone marrow allograft resistance in mice by increased total body irradiation correlates with eradication of host clonable T cells and alloreactive cytotoxic precursors / Schwartz E., Lapidot T., Gozes D., Singer T.S., Reisner Y. // *J Immunol Baltim Md 1950.* – 1987. – №138(2). – P.460.
29. Cobbold S.P. Monoclonal antibodies to promote marrow engraftment and tissue graft tolerance / Cobbold S.P., Martin G., Qin S., Waldmann H. // *Nature* – 1986. – №323(6084). – P.164.
30. Terenzi A. Enhancement of T cell-depleted bone marrow allografts in mice by thiotepa / Terenzi A., Lubin I., Lapidot T., Salomon O., Faktorowich Y., Rabi I. // *Transplantation.* – 1990. – №50(4). – P.717.
31. Aversa F. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse / Aversa F., Terenzi A., Tabilio A., Falzetti F., Carotti A., Ballanti S. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2005. – №23(15). – P.3447.
32. Aversa F. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical “three-loci” incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum / Aversa F., Tabilio A., Terenzi A., Velardi A., Falzetti F., Giannoni C // *Blood.* – 1994. – №84(11). – P.3948.
33. Schumm M. Isolation of highly purified autologous and allogeneic peripheral CD34+ cells using the CliniMACS device / Schumm M., Lang P., Taylor G., Kuçi S., Klingebiel T., Bühring H.J. // *J Hematother.* – 1999 – №8(2). – P.209.
34. Klingebiel T. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group / Klingebiel T., Cornish J., Labopin M., Locatelli F., Darbyshire P., Handgretinger R. // *Blood.* – 2010 – №115(17) – P.3437.

35. Ciceri F. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation / Ciceri F., Labopin M., Aversa F., Rowe J.M., Bunjes D., Lewalle P // *Blood*. – 2008. – №112(9). – P.3574.
36. Barfield R.C. A one-step large-scale method for T- and B-cell depletion of mobilized PBSC for allogeneic transplantation / Barfield R.C., Otto M., Houston J., Holladay M., Geiger T., Martin J. // *Cytotherapy*. – 2004. – №6(1). – P.1.
37. Oevermann L. New strategies for haploidentical transplantation / Oevermann L., Handgretinger R. // *Pediatr Res*. – 2012. – №71. – P.418.
38. Hale G.A. Haploidentical Stem Cell Transplantation with CD3 Depleted Mobilized Peripheral Blood Stem Cell Grafts for Children with Hematologic Malignancies / Hale G.A., Kasow K.A., Gan K., Horwitz E., Woodard J.P., Yusuf U. // *Blood*. – 2005. – №106(11). – P.2910.
39. Hale G.A. Mismatched Family Member Donor Transplantation for Patients with Refractory Hematologic Malignancies: Long-Term Followup of a Prospective Clinical Trial / Hale G.A., Kasow K.A., Madden R., Yusuf U., Horwitz E., Barfield R. // *Blood*. – 2006. №108(11). – P.3137.
40. Handgretinger R. Feasibility and outcome of reduced-intensity conditioning in haploidentical transplantation / Handgretinger R., Chen X., Pfeiffer M., Mueller I., Feuchtinger T., Hale G.A. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2007. – №1106. – P.279.
41. Federmann B. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study Federmann B., Bornhauser M., Meisner C., Kordelas L., Beelen D.W., Stuhler G. // *Haematologica*. – 2012. – №97(10). – P.1523.
42. Bader P. Rapid immune recovery and low TRM in haploidentical stem cell transplantation in children and adolescence using CD3/CD19-depleted stem cells / Bader P., Soerensen J., Jarisch A., Ponstingl E., Krenn T., Faber J. // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2011. – №24(3). – P.331.

43. Dufort G. Feasibility and outcome of haploidentical SCT in pediatric high-risk hematologic malignancies and Fanconi anemia in Uruguay / Dufort G., Pisano S., Incoronato A., Castiglioni M., Carracedo M., Pagés C. // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – №47(5). – P.663.
44. Palma J. Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia / Palma J., Salas L., Carrión F., Sotomayor C., Catalán P., Paris C. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2012. – №59(5). – P.895.
45. Gonzalez-Vicent M. Graft manipulation and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from mismatched unrelated and mismatched/haploidentical related donors in pediatric leukemia patients / Gonzalez-Vicent M., Perez A., Abad L., Sevilla J., Ramirez M., Diaz M.A. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2010. – №32(3). – P.85.
46. Oevermann L. Immune reconstitution and strategies for rebuilding the immune system after haploidentical stem cell transplantation / Oevermann L., Lang P., Feuchtinger T., Schumm M., Teltschik H.M., Schlegel P. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2012. – №1266. – P.161.
47. Locatelli F. Strategies to optimize the outcome of children given T-cell depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation / Locatelli F., Vinti L., Palumbo G., Rossi F., Bertaina A., Mastronuzzi A. // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2011. – №24(3). – P.339.
48. Azevedo R.I. Long-term immune reconstitution of naive and memory t cell pools after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation / Azevedo R.I., Soares M.V.D., Albuquerque A.S., Tendeiro R., Soares R.S., Martins M. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* – 2013. – №19(5). – P.703.
49. Bonneville M. Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity / Bonneville M., O'Brien R.L., Born W.K. // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – №10(7). – P.467.
50. Godder K.T. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased gammadelta T cells after partially mismatched related donor

- bone marrow transplantation / Godder K.T., Henslee-Downey P.J., Mehta J., Park B.S., Chiang K.Y., Abhyankar S. // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – №39(12). – P.751.
51. Chiplunkar S. gammadelta T cells in cancer immunotherapy: current status and future prospects / Chiplunkar S., Dhar S., Wesch D., Kabelitz D. // *Immunotherapy.* – 2009. – №1(4). – P.663.
52. Lang P. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients / Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M. // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – №50. – P.6.
53. Kaynar L. TcR $\alpha\beta$ -depleted haploidentical transplantation results in adult acute leukemia patients / Kaynar L., Demir K., Turak E.E., Öztürk Ç.P., Zararsız G., Gönen Z.B. // *Hematol Amst Neth.* – 2017. – №22(3). – P.136.
54. Doderio A. Haploidentical stem cell transplantation after a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of advanced hematologic malignancies: posttransplantation CD8-depleted donor lymphocyte infusions contribute to improve T-cell recovery / Doderio A., Carniti C., Raganato A., Vendramin A., Farina L., Spina F. // *Blood.* – 2009. – №113(19). – P.4771.
55. Amrolia P.J. Adoptive immunotherapy with allodepleted donor T-cells improves immune reconstitution after haploidentical stem cell transplantation / Amrolia P.J., Muccioli-Casadei G., Huls H., Adams S., Durett A., Gee A. // *Blood.* 2006 – №108(6). – P.1797.
56. Mielke S. A clinical-scale selective allodepletion approach for the treatment of HLA-mismatched and matched donor-recipient pairs using expanded T lymphocytes as antigen-presenting cells and a TH9402-based photodepletion technique / Mielke S., Nunes R., Rezvani K., Fellowes V.S., Venne A., Solomon S.R. // *Blood.* – 2008. – №111(8). – P.4392.
57. Feuchtinger T. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and

- matched unrelated stem cell transplantation / Feuchtinger T., Opherk K., Bethge W.A., Topp M.S., Schuster F.R., Weissinger E.M. // *Blood*. – 2010. – №116(20). – P.4360.
58. Feuchtinger T. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation / Feuchtinger T., Matthes-Martin S., Richard C., Lion T., Fuhrer M., Hamprecht K. // *Br J Haematol*. – 2006. – №134(1). – P.64.
59. Lugthart G. Simultaneous generation of multivirus-specific and regulatory T cells for adoptive immunotherapy / Lugthart G., Albon S.J., Ricciardelli I., Kester M.G.D., Meij P., Lankester A.C. // *J Immunother Hagerstown Md* –1997. – 2012. – №35(1). – P.42.
60. Di Ianni M. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation / Di Ianni M., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., Castellino F., Bonifacio E. // *Blood*. – 2011. – №117(14). – P.3921.
61. Passweg J.R. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation / Passweg J.R., Tichelli A., Meyer-Monard S., Heim D., Stern M., Kühne T. // *Leukemia*. – 2004. – №18(11). – P.1835.
62. Rubnitz J.E. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia / Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C., Pounds S., Rooney B., Bell T. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 2010. – №28(6). – P.955.
63. Rizzieri D.A. Natural killer cell-enriched donor lymphocyte infusions from A 3-6/6 HLA matched family member following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation / Rizzieri D.A., Storms R., Chen D.F., Long G., Yang Y., Nikcevich D.A. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. – 2010. – №16(8). – P.1107.
64. Matthay K.K. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group / Matthay K.K., Seeger R.C., Reynolds C.P., Stram D.O., O'Leary M.C., Harris R.E. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 1994. – №(11). – P.2382.

65. Ladenstein R. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation / Ladenstein R., Lasset C., Hartmann O., Klingebiel T., Bouffet E., Gadner H. // *Bone Marrow Transplant.* – 1994. – №14(1). – P.37.
66. Hale G.A. ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR NEUROBLASTOMA: THE CIBMTR EXPERIENCE / Hale G.A., Arora M., Ahn K.W., He W., Camitta B., Bishop M.R. // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – №48(8). – P.1056.
67. Sung K.W. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem cell transplantation / Park J.E., Chueh H.W., Lee S.H., Yoo K.H., Koo H.H. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. – №57(4). – P.660.
68. Liu A.P.Y. Remission With Donor Lymphocyte Infusion in a Child With Marrow Relapse After Haploidentical Stem Cell Transplantation for Relapsed Stage 4 Neuroblastoma / Liu A.P.Y., Leung R.Y.Y., Cheuk K.L., Lee P.P.W., Chiang A.K.S, Ha S.Y. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2016. – №63(8). – P.1477.
69. Toporski J. High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma / Toporski J., Garkavij M., Tennvall J., Ora I., Gleisner K.S., Dykes J.H. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* – 2009. – №15(9). – P.1077.
70. Uhrberg M. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes / Uhrberg M., Valiante N.M., Shum B.P., Shilling H.G., Lienert-Weidenbach K., Corliss B. // *Immunity.* –1997. – №7(6). – P.753.
71. Lee J.W. Incorporation of high-dose (131) I-metaiodobenzylguanidine treatment into killer immunoglobulin-like receptor/HLA-ligand mismatched haploidentical stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem

- cell transplantation / Lee J.W., Kang E.S., Sung K.W., Yi E., Lee S.H., Yoo K.H. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2017. – №64(6). – P.1234.
72. Burdach S. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria / Burdach S., van Kaick B., Laws H.J., Ahrens S., Haase R., Körholz D. // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. –2000. –№11(11). – P.1451.
73. Lucas K.G. Allogeneic stem cell transplantation in a patient with relapsed Ewing sarcoma / Lucas K.G., Schwartz C., Kaplan J. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2008. – №51(1). – P.142.
74. Kido A. Allogeneic and autologous stem cell transplantation in advanced small round cell sarcomas / Kido A., Amano I., Honoki K., Tanaka H., Morii T., Fujii H. // *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. – 2010. – №15(5). – P.690.
75. Hosono A. Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors / Hosono A., Makimoto A., Kawai A., Takaue Y. // *Bone Marrow Transplant*. – 2008. – №41(12). – P.1067.
76. Koscielniak E. Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease / Koscielniak E., Gross-Wieltsch U., Treuner J., Winkler P., Klingebiel T., Lang P. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 2005. – №23(1). – P.242.
77. Thiel U. No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients / Thiel U., Wawer A., Wolf P., Badoglio M., Santucci A., Klingebiel T. // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. – 2011. – №22(7). – P.1614.
78. Oliansky D.M. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. ASBMT Position Statement / Oliansky D.M., Camitta B.,

Gaynon P., Nieder M.L., Parsons S.K., Pulsipher M.A. // Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. – 2012. – №18(7). – P.979.

79. Balduzzi A. Autologous purified peripheral blood stem cell transplantation compare to chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia after low-risk relapse / Balduzzi A., Galimberti S., Valsecchi M.G., Bonanomi S., Conter V., Barth A. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2011. – №57(4). – P.654.

80. Alonzo T.A. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era / Alonzo T.A., Wells R.J., Woods W.G., Lange B., Gerbing R.B., Buxton A.B. // *Leukemia*. – 2005. – №19(6). – P.965.

81. Locatelli F. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study / Locatelli F., Masetti R., Rondelli R., Zecca M., Fagioli F., Rovelli A. // *Bone Marrow Transplant*. – 2015. – №50(2). – P.181.

82. Wang J. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials / Wang J., Ouyang J., Zhou R., Chen B., Yang Y. // *Acta Haematol*. – 2010. – №124(2). – P.61.

83. Amadori S. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia / Amadori S., Testi A.M., Aricò M., Comelli A., Giuliano M., Madon E. The Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 1993. – №11(6). – P.1046.

84. Ravindranath Y. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood / Ravindranath Y., Yeager A.M., Chang M.N., Steuber C.P., Krischer .J, Graham-Pole J. // *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med*. – 1996. – №334(22). – P.1428.

85. Stevens R.F. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research

- Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party / Stevens R.F., Hann I.M., Wheatley K., Gray R.G. // *Br J Haematol.* – 1998. – №101(1). – P.130.
86. Woods W.G. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission / Woods W.G., Neudorf S., Gold S., Sanders J., Buckley J.D., Barnard D.R. // *Blood.* – 2001. – №97(1). – P.56.
87. Olson M.R. Treatment of Pediatric Hodgkin Lymphoma / Olson M.R., Donaldson S.S. // *Curr Treat Options Oncol.* – 2008. – №9(1). –P.81.
88. Claviez A. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma / Claviez A., Sureda A., Schmitz N. // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – №42. – P.16.
89. Vassilakopoulos T.P. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: what has been achieved during the last 50 years / Vassilakopoulos T.P., Angelopoulou M.K. // *Semin Hematol.* –2013. – №50(1). – P.4.
90. Satwani P. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma / Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Azim H., Cairo M.S., Cashen A. // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – №50(11). – P.1416.
91. Stoneham S. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Outcome after autologous hemopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood Hodgkin disease / Stoneham S., Ashley S., Pinkerton C.R., Wallace W.H., Shankar A.G. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2004. – №26(11). – P.740.
92. Schellong G. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group / Schellong G., Dörffel W., Claviez A., Körholz D., Mann G., Scheel-Walter H.G. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2005. – №23(25). – P.6181.
93. Baker K.S Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents / Baker K.S., Gordon B.G.,

- Gross T.G., Abromowitch M.A., Lyden E.R., Lynch J.C. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 1999. – №17(3). – P.825.
94. Metzger M.L. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients / Metzger M.L., Hudson M.M., Krasin M.J., Wu J., Kaste S.C., Kun L.E. // *Cancer*. – 2010. – №116(18). – P.4376.
95. Shafer J.A. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution / Shafer J.A., Heslop H.E., Brenner M.K., Carrum G., Wu M.F., Liu H. // *Leuk Lymphoma*. – 2010. – №51(4). – P.664.
96. Akhtar S. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in adolescent patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / Akhtar S., El Weshi A., Rahal M., Abdelsalam M., Al Hussein H., Maghfoor I. // *Bone Marrow Transplant*. – 2010. – №45(3). – P.476.
97. Lieskovsky Y.E. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices / Lieskovsky Y.E., Donaldson S.S., Torres M.A., Wong R.M., Amylon M.D., Link M.P. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 2004. – №22(22). – P.4532.
98. Wimmer R.S. APE chemotherapy for children with relapsed Hodgkin disease: a Pediatric Oncology Group trial / Wimmer R.S., Chauvenet A.R., London W.B., Villaluna D., de Alarcon P.A., Schwartz C.L. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2006. – №46(3) – P.320.
99. Akhtar S. Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / Akhtar S., Rauf S.M., Elhassan T.A.M., Maghfoor I. // *Ann Hematol*. – 2016. – №95(9). – P.1521.
100. Harker-Murray P.D. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma / Harker-Murray P.D., Drachtman R.A., Hodgson D.C., Chauvenet A.R., Kelly K.M., Cole P.D. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2014. – №61(4). – P.579.

101. Belgaumi A. Outcome of Second Line Therapy for Pediatric Patients with Hodgkin Lymphoma Who Relapse Following ABVD Based Therapy / Belgaumi A., Al-Kofide A.A., Jamil-Malik R., Joseph N., Khafaga Y., Sabbah R. // *Blood*. –2009. – №114(22). – P.2691.
102. Verdeguer A. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children / Verdeguer A., Pardo N., Madero L., Martinez A., Bureo E., Fernández J.M., Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain // *Bone Marrow Transplant*. – 2000. – №25(1). – P.31.
103. Hazar V. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / Hazar V., Kesik V., Aksoylar S., Karakukcu M., Ozturk G., Kupesiz A. // *Pediatr Transplant*. – 2015. – №19(7). – P.745.
104. Nieto Y. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome / Nieto Y., Popat U., Anderlini P., Valdez B., Andersson B., Liu P. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. – 2013. – 19(3). – P.410.
105. Bains T. Improved outcome with busulfan, melphalan and thiotepa conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplant for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma / Bains T., Chen A.I., Lemieux A., Hayes-Lattin B.M., Leis J.F., Dibb W. // *Leuk Lymphoma*. – 2014. – №55(3). – P.583.
106. Chen Y.B. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation / Chen Y.B., Lane A.A., Logan B., Zhu X., Akpek G., Aljurf M. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. – 2015. – №21(6). – P.1046.
107. Gaspar N. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration / Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U., Lewis I.J., Ferrari S., Le Deley M.C. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. – 2015. – №33(27). –P.3036.

108. Ferrari S. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol / Ferrari S., Sundby Hall K., Luksch R., Tienghi A., Wiebe T., Fagioli F. // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* – 2011. – №22(5). – P.1221.
109. Whelan J. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008 / Whelan J., Le Deley M.C., Dirksen U., Le Teuff G., Brennan B., Gaspar N. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2018.
110. Gaspar N. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study / Gaspar N., Rey A., Bérard P.M., Michon J., Gentet J.C., Tabone M.D. // *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* – 2012. – №48(9). – P.1376.
111. Ladenstein R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial / Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2010. – №28(20). – P.3284.
112. Luksch R. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation / Luksch R., Tienghi A., Hall K.S., Fagioli F., Picci P., Barbieri E. // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* – 2012. – №23(11). – P.2970.
113. Drabko K. Megachemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in children with Ewing's sarcoma / Drabko K., Zawitkowska-Klaczynska J., Wojcik B., Choma M., Zaucha-Prazmo A., Kowalczyk J. // *Pediatr Transplant.* – 2005. – №9(5). – P.618.
114. Oberlin O. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant /

- Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2006. – №24(24). – P.3997.
115. Ladenstein R. / The role of megatherapy (MGT) and stem cell transplantation (SCT) in high risk Ewing tumors: More than 30 years of EBMT activity // 27th Annual Meeting of the European Musculo- Skeletal Oncology Society. – 2014. – Vienna, Austria.
116. Gardner S.L. Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma. / Gardner S.L., Carreras J., Boudreau C., Camitta B.M., Adams R.H., Chen A.R. // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – №41(10). – P.867.
117. Biswas B. Management of Ewing sarcoma family of tumors: Current scenario and unmet need / Biswas B., Bakhshi S. // *World J Orthop.* – 2016. – №7(9). – P.527.
118. Yalçın B. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma / Yalçın B., Kremer L.C.M., van Dalen E.C. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – №5;(10).
119. Hara J. / Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma // *Int J Clin Oncol.* – 2012. – №17(3). – P.196.
120. Pritchard J. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group / Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M., Imeson J., de Kraker J., Jones D.R. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2005. – №44(4). – P.348.
121. Matthay K.K. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group / Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K. // *N Engl J Med.* – 1999. – №341(16). – P.1165.
122. Ladenstein R. / Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial, Chicago, Illinois; 2011. – Available from: <https://www.oncolink.org/conferences/coverage/asco/oncolink-at-asco-2011/sunday-june-5-2011/busulphan-melphalan-as-a-myeloablative-therapy-mat-for-high-risk-neuroblastoma-results-from-the-hr-nbl1-siopen-trial>

123. Proust-Houdemont S. Busulfan-melphalan in high-risk neuroblastoma: the 30-year experience of a single institution / Proust-Houdemont S., Pasqualini C., Blanchard P., Dufour C., Benhamou E., Goma G. // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – №51(8). – P.1076.
124. Pasqualini C. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients / Pasqualini C., Dufour C., Goma G., Raquin M.A., Lapierre V., Valteau-Couanet D. // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – №51(2). – P.227.
125. Park J.R. / A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): a Children's Oncology Group (COG) study // *ASCO Annual Meeting.* – 2016. – Chicago, Illinois, USA.
126. Treuner J. Clinical experiences in the treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine / Treuner J., Klingebiel T., Feine U., Buck J., Bruchelt G., Dopfer R. // *Pediatr Hematol Oncol.* – 1986. – №3(3). – P.205.
127. Yanik G.A. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma / Yanik G.A., Levine J.E., Matthay K.K., Sisson J.C., Shulkin B.L., Shapiro B. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2002. – №20(8). – P.2142.
128. Matthay K.K. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study / Matthay K.K., Tan J.C., Villablanca J.G., Yanik G.A., Veatch J., Franc B. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2006. – №24(3). – P.500.
129. French S. ¹³¹I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma / French S., DuBois S.G., Horn B., Granger M., Hawkins R., Pass A. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2013. – №60(5). – P.879.

130. Lee J.W. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study / Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W. // *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. – 2017. – №10(1). – P.108.
131. Kushner B.H. Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin / Kushner B.H., Ostrovnaya I., Cheung I.Y., Kuk D., Modak S., Kramer K. // *Oncotarget*. – 2016. – №7(4). – P.4155.
132. Talleur A.C. Consolidation Therapy for Newly Diagnosed Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma Using Busulfan/Melphalan, Autologous Hematopoietic Cell Transplantation, Anti-GD2 Antibody, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interleukin-2, and Haploidentical Natural Killer Cells / Talleur A.C., Triplett B.M., Federico S., Mamcarz E., Janssen W., Wu J. // *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. –2017. – №23(11). – P.1910.
133. Massimino M. Childhood medulloblastoma / Massimino M., Biassoni V., Gandola L., Garrè M.L., Gatta G., Giangaspero F. // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2016. – №105. – P.35.
134. Rutkowski S. Medulloblastoma in young children / Rutkowski S., Cohen B., Finlay J., Luksch R., Ridola V., Valteau-Couanet D. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2010. – №54(4). – P.635.
135. Varan A. Risk-adapted chemotherapy in childhood medulloblastoma // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2011. – №11(5). – P.771.
136. Packer R.J. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with poor-risk medulloblastoma: a preliminary report / Packer R.J., Siegel K.R., Sutton L.N., Evans A.E., D'Angio G., Rorke L.B. // *Ann Neurol*. – 1988. – №24(4). – P.503.
137. Packer R.J. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group

Study / Packer R.J., Goldwein J., Nicholson H.S., Vezina L.G., Allen J.C., Ris M.D. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 1999. – №17(7). – P.2127.

138. Gajjar A. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial / Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D, Kellie S., Kun L.E., Merchant T.E. // *Lancet Oncol.* – 2006. – №7(10). – P.813.

139. Pérez-Martínez A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors / Pérez-Martínez A., Lassaletta A., González-Vicent M., Sevilla J., Díaz M.A., Madero L. // *J Neurooncol.* – 2005. – №71(1). – P.33.

140. Sung K.W. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor / Sung K.W., Yoo K.H., Cho E.J., Koo H.H., Lim D.H., Shin H.J. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – №48(4). – P.408.

141. Dhall G. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the “Head Start” I and II protocols / Dhall G., Grodman H., Ji L., Sands S., Gardner S., Dunkel I.J. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2008. – №50(6). – P.1169.

142. Sung K.W. Reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk medulloblastoma / Sung K.W., Lim D.H., Son M.H., Lee S.H., Yoo K.H., Koo H.H. // *Neuro-Oncol.* – 2013. – №15(3). – P.352.

143. Bergthold G. High-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation followed by posterior fossa irradiation in young children with classical or incompletely resected medulloblastoma / Bergthold G., El Kababri M., Varlet P., Dhermain F., Sainte-Rose C., Raquin M.A. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2014. – №61(5). – P.907.

144. Cohen B.H. Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group / Cohen B.H., Geyer J.R., Miller D.C., Curran J.G., Zhou T., Holmes E. // *Pediatr Neurol.* – 2015. – №53(1). – P.31.
145. Dufour C. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma or supratentorial primitive neuro-ectodermic tumors / Dufour C., Kieffer V., Varlet P., Raquin M.A., Dhermain F., Puget S. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2014. – №61(8). – P.1398.
146. Rutkowski S. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy / Rutkowski S., Gerber N.U., von Hoff K., Gnekow A., Bode U., Graf N. // *Neuro-Oncol.* – 2009. – №11(2). – P.201.
147. AbdelBaki M.S. Desmoplastic Nodular Medulloblastoma in Young Children: A Management Dilemma / AbdelBaki M.S., Boué D.R., Finlay J.L., Kieran M.W. // *Neuro-Oncol.* – 2017. – №15.
148. Upadhyaya S.A. PDCT-12. OUTCOMES FOR NON METASTATIC DESMOPLASTIC/ NODULAR INFANT MEDULLOBLASTOMA TREATED WITH REDUCED INTENSITY CHEMOTHERAPY AND ORAL MAINTENANCE CHEMOTHERAPY / Upadhyaya S.A., Robinson G., Orr B., Onar-Thomas A., Billups C., Bowers D. // *Neuro-Oncol.* – 2016. – №18. – P.148.
149. Vivekanandan S. The UK Experience of a Treatment Strategy for Pediatric Metastatic Medulloblastoma Comprising Intensive Induction Chemotherapy, Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy and Response Directed High Dose Myeloablative Chemotherapy or Maintenance Chemotherapy (Milan Strategy) / Vivekanandan S., Breene R., Ramanujachar R., Traunecker H., Pizer B., Gaze M.N. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2015. – №62(12). – P.2132.
150. Ridola V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after

- conventional chemotherapy Ridola V., Grill J., Doz F., Gentet J.C., Frappaz D., Raquin M.A. // *Cancer*. – 2007. – №110(1). – P.156.
151. Dunkel I.J. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma / Dunkel I.J., Gardner S.L., Garvin J.H., Goldman S., Shi W., Finlay J.L. // *Neuro-Oncol*. – 2010. – №12(3). – P.297.
152. Grodman H. Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue / Grodman H., Wolfe L., Kretschmar C. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2009. – №53(1). – P.33.
153. Valteau-Couanet D. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy / Valteau-Couanet D., Fillipini B., Benhamou E., Grill J., Kalifa C., Couanet D. // *Bone Marrow Transplant*. – 2005. – №36(11). – P.939.
154. Coley W.B. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*) // *Proc R Soc Med*. – 1910. – № 3. – P.1.
155. Le T.P. The State of Cellular Adoptive Immunotherapy for Neuroblastoma and Other Pediatric Solid Tumors / Le T.P., Thai T.H. // *Front Immunol*. – 2017. – №8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705544/>
156. Huang M.A. Cellular and Antibody Based Approaches for Pediatric Cancer Immunotherapy / Huang M.A., Krishnadas K., Lucas K.G. // *J Immunol Res*. – 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637498/>
157. Krishnadas D.K. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma / Krishnadas D.K., Shusterman S., Bai F., Diller L., Sullivan J.E., Cheerva A.C. // *Cancer Immunol Immunother*. – 2015. – №64(10). – P.1251.

158. Krishnadas D.K. Decitabine facilitates immune recognition of sarcoma cells by upregulating CT antigens, MHC molecules, and ICAM-1 / Krishnadas D.K., Bao L., Bai F., Chencheri S.C., Lucas K. // *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* – 2014. – №35(6). – P.5753.
159. Bao L. MAGE-A1, MAGE-A3, and NY-ESO-1 can be upregulated on neuroblastoma cells to facilitate cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor cell killing / Bao L., Dunham K., Lucas K. // *Cancer Immunol Immunother.* – 2011. – №60(9). – P.1299.
160. Hegde M. Cellular immunotherapy for pediatric solid tumors / Hegde M., Moll A., Byrd T.T., Louis C.U., Ahmed N. // *Cytotherapy.* – 2015. – №17(1). – P.3.
161. Lasky J.L. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy for pediatric patients with newly diagnosed or recurrent high-grade gliomas / Lasky J.L., Panosyan E.H., Plant A., Davidson T., Yong W.H., Prins R.M. // *Anticancer Res.* – 2013. – №33(5). – P. 2047.
162. De Vleeschouwer S. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme / De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S., Van Calenbergh F., Van Loon J., Goffin J. // *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* –2008. – №14(10). – P.3098.
163. Rosenberg S.A. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone / Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Chang A.E., Avis F.P., Leitman S. // *N Engl J Med.* – 1987. – №316(15). – P.889.
164. Miller J.S. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer / Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltsis-Mortari A., McNearney S.A., Yun G.H., Fautsch S.K. // *Blood.* – 2005. – №105(8). – P.3051.
165. Roberts S.S. Immunotherapy of Childhood Sarcomas / Roberts S.S., Chou A.J., Cheung N.K.V. // *Front Oncol.* – 2015. – №5. – P.181.

166. Rosenberg S.A. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer / Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. // *N Engl J Med.* – 1985. – №313(23). – P.1485.
167. Chiou F.K. Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children / Chiou F.K., Beath S.V., Wilkie G.M., Vickers M.A., Morland B., Gupte G.L. // *Pediatr Transplant.* – 2018 – №22(2).
168. Burns D.M. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease / Burns D.M., Crawford D.H. // *Blood Rev.* – 2004. – №18(3). – P.193.
169. Rosenberg S.A. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy / Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. // *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* – 2011. – №17(13). – P.4550.
170. Lai J.P. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: significance for NY-ESO-1-based targeted therapy and differential diagnosis / Lai J.P., Robbins P.F., Raffeld M., Aung P.P., Tsokos M., Rosenberg S.A. // *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* – 2012. – №25(6). – P.854.
171. Robbins P.F. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 / Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E. // *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* – 2011. – №29(7). – P.917.
172. Cartellieri M. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for immunotherapy of cancer / Cartellieri M., Bachmann M., Feldmann A., Bippes C., Stamova S., Wehner R. // *J Biomed Biotechnol.* – 2010.
173. Hombach A. Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3 zeta signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3 zeta signaling

- receptor molecule / Hombach A., Wiczarkowicz A., Marquardt T., Heuser C., Usai L., Pohl C. // *J Immunol Baltim Md* 1950. – 2001. – №167(11). – P.6123.
174. Maude S.L. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia / Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. // *N Engl J Med*. – 2014. – №371(16). – P.1507.
175. Schultz L.M. New developments in immunotherapy for pediatric solid tumors / Schultz L.M., Majzner R., Davis K.L., Mackall C. // *Curr Opin Pediatr*. – 2018. – №30(1). – P.30.
176. Louis C.U. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma / Louis C.U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G.D. // *Blood*. – 2011. – №118(23). – P.6050.
177. Brown C.E. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy / Brown C.E., Alizadeh D., Starr R., Weng L., Wagner J.R., Naranjo A. // *N Engl J Med*. – 2016. – №375(26). – P.2561.
178. Merchant M.S. Phase I Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors / Merchant M.S., Wright M., Baird K., Wexler L.H., Rodriguez-Galindo C., Bernstein D. // *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. – 2016. – №22(6). – P.1364.
179. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events. CTCAE 4.03. –2010. Available from: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
180. Przepiorka D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading / Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J. // *Bone Marrow Transplant*. – 1995. – №15(6). – P.825.
181. Shulman H.M. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients / Shulman H.M., Sullivan K.M., Weiden P.L., McDonald G.B., Striker G.E., Sale G.E. // *Am J Med*. – 1980. – №69(2). – P.204.
182. Lee S.J. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse / Lee S.J., Klein J.P., Barrett A.J., Ringden O., Antin J.H., Cahn J.Y. // *Blood*. – 2002 – №100(2). – P.406.