

Volume 8, №4, 2019

Supplement 1

INDICATIONS FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

2nd Edition

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145

Based on EBMT Recommendations of 2019
(Duarte RF, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1525-1552).

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

Pavlov University

Saint Petersburg, 2019

Том 8, №4, 2019

Приложение 1

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

2-е издание

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145

Основано на рекомендациях EBMT 2019 г.
(Duarte RF, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1525-1552).

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Санкт-Петербург, 2019

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Editor:

Prof. Dr. Boris V. Afanasyev

Authors:

Afanasyeva Ksenia S.
Barabanshchikova Maria V.
Bondarenko Sergey N.
Bykova Tatyana A.
Vlasova Julia Yu.
Gevorgian Asmik G.
Golubovskaya Irina K.
Darskaya Elena I.
Zalyalov Yury R.
Zvyagintseva Darya A.
Zubarovskaya Ludmila S.
Ivanova Maria O.
Kazantsev Ilya V.
Kalashnikova Olga B.
Kozlov Andrey V.
Kondakova Elena V.
Korolenko Vladislav O.
Kudyasheva Olga V.
Kulagin Alexander D.
Lepik Elena E.
Lepik Kirill V.
Markova Inna V.
Mikhailova Irina A.
Mikhailova Natalya B.
Moiseev Ivan S.
Morozova Elena V.
Osipova Anna A.
Paina Olesya V.
Pirogova Olga V.
Polushin Alexey Yu.
Popova Marina O.
Porunova Valentina V.
Punanov Yury A.
Semenova Elena V.
Smirnova Anna G.
Smykova Olesya V.
Tolkunova Polina S.
Fedorova Lyudmila V.
Tsvetkov Nikolay Yu.
Tsygankov Ivan V.
Yukhta Tatyana V.

Под редакцией

проф. Бориса В. Афанасьева

Авторский коллектив:

Афанасьева Ксения Сергеевна
Барабанщикова Мария Владимировна
Бондаренко Сергей Николаевич
Быкова Татьяна Александровна
Власова Юлия Юрьевна
Геворгян Асмик Григорьевна
Голубовская Ирина Константиновна
Дарская Елена Игоревна
Залялов Юрий Ренатович
Звягинцева Дарья Андреевна
Зубаровская Людмила Степановна
Иванова Мария Олеговна
Казанцев Илья Викторович
Калашникова Ольга Борисовна
Козлов Андрей Вадимович
Кондакова Елена Викторовна
Короленко Владислав Олегович
Кудяшева Ольга Викентьевна
Кулагин Александр Дмитриевич
Лепик Елена Евгеньевна
Лепик Кирилл Викторович
Маркова Инна Викторовна
Михайлова Ирина Анатольевна
Михайлова Наталья Борисовна
Моисеев Иван Сергеевич
Морозова Елена Владиславовна
Осипова Анна Алексеевна
Паина Олеся Владимировна
Пирогова Ольга Владиславовна
Полушин Алексей Юрьевич
Попова Марина Олеговна
Порунова Валентина Владимировна
Пунанов Юрий Александрович
Семенова Елена Владимировна
Смирнова Анна Геннадьевна
Смыкова Олеся Владимировна
Толкунова Полина Сергеевна
Федорова Людмила Валерьевна
Цветков Николай Юрьевич
Цыганков Иван Владимирович
Юхта Татьяна Валерьевна

Dear colleagues,

We are glad to welcome you again at the XIII R. Gorbacheva Memorial Symposium *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy* in Saint Petersburg.

Our annual forum invites specialists who are focused on scientific and practical issues of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The lectures presented by leading experts, quite recent data in the field of clinical studies, discussions and sharing experience in this area allow to extend knowledge and to increase professional level of the specialists participating at the Symposium.

Intending for better information in the field and pursuing educational aims, we are bringing to your notice the second edition of our booklet *Indications for Hematopoietic Stem Cell Transplantation* which contains the main indications for HSCT, brought into compliance with updated guidelines from European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) published in the official journal *Bone Marrow Transplantation* (published April 5, 2019): Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M; for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* (2019). 10.1038/s41409-019-0516-2.

We express a hope that this publication will be manageable and user-friendly to Russian-speaking readers.

Professor Boris V. AFANASYEV
Pavlov University, St. Petersburg, Russia



Глубокоуважаемые коллеги!

Мы вновь рады приветствовать вас – участников XIII Международного симпозиума памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток. Генная и клеточная терапия» в Санкт-Петербурге.

Ежегодно наш форум собирает специалистов, в фокусе научных и практических интересов которых находятся вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Лекции ведущих экспертов, новейшие данные в области клинических исследований, дискуссии и обмен опытом помогают повысить уровень знаний и расширить профессиональный кругозор специалистов, принимающих участие в работе Симпозиума.

С информационной, образовательной целью предлагаем вашему вниманию второе издание брошюры «Показания к ТГСК-2019», в которой изложены основные показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с современными рекомендациями европейского сообщества по трансплантации костного мозга (EBMT) 2019, опубликованными в официальном журнале EBMT *Bone Marrow Transplantation* 5 апреля 2019 года: Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M; for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* (2019). 10.1038/s41409-019-0516-2.

Мы надеемся, что данное издание будет полезным и удобным в использовании.

Профессор АФАНАСЬЕВ Борис Владимирович
Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова



Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)

ОМЛ является наиболее частым показанием к ТГСК. В последнее время большинству пациентов алло-ТГСК выполняется в первой ремиссии. На основании результатов FAB-классификации, цитогенетического и молекулярного исследования, проводимого в дебюте заболевания, а также достижения ремиссии после первого курса индукционной химиотерапии, пациенты делятся на 3 прогностические группы риска согласно ELN2017. Благоприятный риск: t(8;21), inv(16) или t(16;16), и мутации СЕВРА и NPM1, но без FLT3-ITD. Неблагоприятный риск: пациенты не достигшие ремиссии после первого курса химиотерапии, M5 и M6 FAB, моносомия 7, inv(3)(q21q26), t(6;11)(q27;q23), t(6;9)(p23;q34) или t(11;19)(q23;p13.1) и мутации FLT3-ITD и MLL. Остальные пациенты относятся к группе промежуточного риска. Аутологичная ТГСК может быть рекомендована пациентам в первой ремиссии благоприятной и промежуточной групп риска, а также во 2 ремиссии M3 FAB при условии МОБ(-). Аллогенная ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора должна быть рассмотрена у пациентов в 1 ремиссии промежуточной и неблагоприятной групп риска и у всех пациентов во 2 ремиссии. Пациентам неблагоприятной группы риска аллогенная ТГСК от альтернативного донора возможна в 1 ремиссии.

| Острый миелоидный лейкоз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| 1 ремиссия МОБ(-) (благоприятный риск*) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Клиническая опция (I) |
| 1 ремиссия МОБ(+) (благоприятный риск*) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| 1 ремиссия (промежуточный риск*) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (I) |
| 1 ремиссия (неблагоприятный риск*) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (I) |
| 2 ремиссия | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) |
| Вне ремиссии | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) |
| M3 FAB, 2 ремиссия и МРБ(-) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (II) |

* прогностические группы риска согласно ELN2017

Контакты:

БОНДАРЕНКО Сергей Николаевич

Электронная почта: dr.sergeybondarenko@gmail.com

МОИСЕЕВ Иван Сергеевич

Электронная почта: moisiv@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Аллогенная ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора показана пациентам ОЛЛ группы высокого риска в 1 ремиссии и всем пациентам во 2 ремиссии. Высокий риск рецидива имеют пациенты старше 35 лет, с гиперлейкоцитозом (для В-ОЛЛ $\geq 30,0 \times 10^9/\text{л}$, для Т-ОЛЛ $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$), иммунофенотипом ОЛЛ В-I и Т-I/Т-II/Т-IV EGIL, цитогенетическими аномалиями: t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23), t(8;14)(q24.1;q32), комплексные аномалии кариотипа (≥ 5) и гиподиплоидия (<44 хромосом). Аутологичная ТГСК может рассматриваться пациентам в первой ремиссии стандартного риска ОЛЛ Ph(-) и ОЛЛ Ph(+) при условии МОБ(-). Аллогенная ТГСК от альтернативного донора возможна пациентам высокой группы риска в 1 ремиссии и всем пациентам во 2 ремиссии.

| Острый лимфобластный лейкоз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Ph(-) 1 ремиссия стандартный риск и МОБ(-) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (III) |
| Ph(-) 1 ремиссия стандартный риск и МОБ(+) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Ph(-) 1 ремиссия высокий риск* | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Ph(+) 1 ремиссия МОБ(-) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) |
| Ph(+) 1 ремиссия МОБ(+) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| 2 ремиссия | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Вне ремиссии | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) |

* Высокий риск имеют пациенты с цитогенетическими аномалиями: t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23)

Контакты:

БОНДАРЕНКО Сергей Николаевич

Электронная почта: dr.sergeybondarenko@gmail.com

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

АФАНАСЬЕВА Ксения Сергеевна

Электронная почта: afanasevaksenya11@gmail.com

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

За последние годы взгляды на место алло-ТГСК при хроническом миелолейкозе не претерпели существенных изменений. Несмотря на активные исследования, направленные на более глубокое понимание биологии болезни, роли лейкемических стволовых клеток, дополнительных молекулярных и цитогенетических поломок как основных причин резистентности опухолевого клона, новые точки приложения для терапии больных с данным заболеванием еще не найдены. Таким образом, алло-ТГСК по-прежнему остается единственным методом, способным привести к эрадикации опухолевого клона с Рh-хромосомой у пациентов с ХМЛ. Однако стандартом терапии 1 линии на сегодняшний день остается назначение ИТК.

Выбор ИТК 1 линии при ХМЛ определяется с учетом эффективности и переносимости терапии для каждого конкретного пациента, принимая во внимание сопутствующую патологию. На сегодняшний день в 1 линии могут назначаться Иматиниб, Нилотиниб, Дазатиниб. Результаты клинических исследований по применению ИТК 2 поколения в качестве терапии 1 линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с Иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ. С другой стороны, профиль токсичности Иматиниба является более безопасным, а опыт применения – наиболее длительным. Также это наиболее доступный на данный момент препарат. Понатиниб и Бозутиниб на сегодняшний день одобрены для использования в качестве терапии 2 и 3 линий.

Для пациентов, не ответивших на 2 линии ИТК должен быть инициирован поиск совместимого родственного, неродственного или альтернативного донора. Эти пациенты нуждаются в переводе на терапию ИТК 3 линии (в зависимости от типа мутации в ABL киназном домене) и в кратчайшие сроки становятся кандидатами на выполнение алло-ТГСК при получении оптимального ответа (в соответствии с критериями ELN), если риск по шкале EBMT составляет 0-1 балл, либо в случае утраты цитогенетического или гематологического ответа на ИТК 2 линии, если риск по шкале EBMT составляет 0-4 балла. Если гематологический ответ не получен на ИТК 2 линии, пациентам показана алло-ТГСК при любом количестве баллов по шкале EBMT. Пациенты с мутациями ABL, обуславливающими резистентность к ИТК 3 линии или с мутацией T315I должны рассматриваться как кандидаты на алло-ТГСК, вне зависимости от количества баллов по шкале EBMT, после неудачи ИТК 2 или 3 линий.

Пациенты в продвинутых фазах, готовящиеся к алло-ТГСК, должны получать терапию ИТК или интенсивную полихимиотерапию +/- ИТК. Алло-ТГСК для данной группы больных должна быть выполнена как можно быстрее после достижения второй хронической фазы, без достижения полного цитогенетического и молекулярного ответа.

Пациентам с сингенным донором показана алло-ТГСК со стандартным режимом кондиционирования. АутоТКМ может рассматриваться только в рамках клинических испытаний.

| Хронический миелолейкоз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Хроническая фаза 1 (неудача ИТК 2 или 3 линии) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Фаза акселерации или ХФ >1 | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Бластный криз | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

ВЛАСОВА Юлия Юрьевна

Электронная почта: jj_vlasova@mail.ru

АФАНАСЬЕВА Ксения Сергеевна

Электронная почта: afanasevaksenya11@gmail.com

Миелофиброз (МФ)

В настоящее время аллогенная трансплантация костного мозга является единственным терапевтическим методом, позволяющим излечить больных с миелофиброзом. Аллогенная ТГСК показана пациентам с промежуточным-2 и высоким риском по динамической прогностической шкале (DIPSS) в связи с низкой ожидаемой продолжительностью жизни у данной прогностической группы. Показания к трансплантации у пациентов с промежуточным-1 риском при наличии неблагоприятных цитогенетических и молекулярных маркеров (мутации в генах EZH2 и ASXL1) должны обсуждаться индивидуально. В группе низкого риска трансплантация выполняется достаточно редко, возможно использование этого метода лечения у пациентов очень молодого возраста. Молодые больные с промежуточным-1 и низким риском требуют активного наблюдения, и при первых признаках прогрессирования заболевания следует обсуждать возможность выполнения алло-ТГСК. Миелофиброз после истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии также является показанием к алло-ТГСК для пациентов моложе 65 лет. Использование ингибиторов JAK позволяет уменьшить спленомегалию, конституциональные симптомы перед алло-ТГСК и тем самым улучшить результаты трансплантации. Аутологичная ТГСК в целом не рекомендована больным с миелофиброзом.

| Миелофиброз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид, донор) | |
| Первичный МФ с промежуточным и высоким DIPSS риском | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Вторичный МФ (после истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии) | | | | |

Контакты:

МОРОЗОВА Елена Владиславовна
 Электронная почта: dr_morozova@mail.ru
 БАРАБАНЩИКОВА Мария Владимировна
 Электронная почта: mashaprian@mail.ru
 ВЛАСОВА Юлия Юрьевна
 Электронная почта: jj_vlasova@mail.ru

Миелодиспластический синдром (МДС)

Аллогенная ТГКС является терапией выбора для взрослых пациентов с МДС и вторичным ОМЛ из МДС, обеспечивающей долгосрочную безрецидивную выживаемость при условии выполнения вне прогрессирования заболевания или в полной ремиссии после химиотерапии. Распространение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, позволившее расширить показания на группу пациентов пожилого возраста и пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом, и увеличение использования неродственных или частично совместимых родственных доноров внесли свой вклад в рост трансплантационной активности в группе пациентов с МДС. Международные прогностические индексы IPSS и IPSS-R являются ценными инструментами определения прогноза естественного течения заболевания. Дополнительными прогностическими факторами, которые необходимо учитывать, являются фиброз костного мозга, мультилинейная дисплазия, рефрактерная цитопения, трансфузионная зависимость и соматические мутации. Имеющиеся данные указывают на лучшие результаты аллогенной ТГКС, если уровень бластов не превышает 5% на момент трансплантации. В силу этого, у пациентов с избытком бластов в предтрансплантационном периоде широко используются интенсивная химиотерапия либо гипометилирующие препараты, даже с учетом того, что в контролируемых проспективных исследованиях не было показано их положительное влияние на исход трансплантации. Решение о выполнении аллогенной ТГКС должно приниматься с учетом риска заболевания и риска самой процедуры на основании показателя риска EBMT, сопутствующих заболеваний пациента и других факторов в соответствии с международными руководствами рабочей группы EBMT Chronic Malignancies Working Party.

| МДС | Аллогенная ТГКС | | | Аутологичная ТГКС |
|--------------------------------|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| РА, РЦМД, РАИБ I и II | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Вторичный ОМЛ в 1 и 2 ремиссии | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) |
| Более поздние стадии | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

ЦВЕТКОВ Николай Юрьевич

Электронная почта: nikolai.tcvetkov@yandex.ru

БАРАБАНЩИКОВА Мария Владимировна

Электронная почта: mashaprian@mail.ru

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

За последние 5 лет количество проведенных аллогенных ТГСК по поводу ХЛЛ в мире существенно снизилось, в связи с появлением новых эффективных препаратов – ингибиторов сигнальных путей (ингибиторов тирозинкиназы Брутона, ингибитора BCL-2). Тем не менее, алло-ТГСК при ХЛЛ остается единственным потенциально излечивающим методом для пациентов высокого риска и с резистентностью к этим препаратам. Решение о выполнении трансплантации в каждом случае должно быть основано на оценке риска и пользы, а также потребностей и пожеланий пациента.

EBMT и ERIC (European Research Initiative in CLL) предложили новый подход к определению ХЛЛ высокого риска, обусловленного аномалиями гена TP53 и реакцией на лечение ингибиторами сигнальных путей [1]:

- Пациенты с ХЛЛ, резистентным к иммунохимиотерапии (ИХТ), но имеющие полный ответ на терапию ингибиторами сигнальных путей (высокий риск 1) должны продолжить лечение, и алло-ТГСК остается опцией только для отдельных пациентов с низким риском связанным с процедурой.
- Пациенты с ХЛЛ, резистентным как к ИХТ, так и к терапии ингибиторами сигнальных путей (высокий риск 2), исчерпавшие свои основные фармакологические терапевтические возможности должны быть рассмотрены для клеточной терапии, включая CAR-T и аллогенную ТГСК.

1. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood. 2018;132:892-902.

| ХЛЛ | Аллогенная ТГСК | | | Аутологическая ТГСК |
|--------------------------------|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сibling) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Высокий риск без трансформации | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Высокий риск без трансформации | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КАЛАШНИКОВА Ольга Борисовна

Электронная почта: o4290@yandex.ru

ИВАНОВА Мария Олеговна

Электронная почта: marilexo@yandex.ru

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДБККЛ)

Диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы с резистентным/рецидивирующим течением отличаются неблагоприятным прогнозом. Аутологичная ТГСК в качестве консолидации второй ремиссии является стандартом терапии и позволяют надеяться на благоприятный исход при лечении первого рецидива. Благодаря появлению данных об эффективности и безопасности аллогенной ТГСК, стандартом терапии химиочувствительного рецидива после ауто-ТГСК, стала аллогенная ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора, кроме того ТГСК от гаплоидентичного донора рассматривается как терапевтическая опция. Главным фактором, влияющим на результаты ТГСК, является статус заболевания на момент ТГСК, поэтому химиочувствительность рецидива является обязательным условием. Наилучшие результаты могут быть получены при проведении ТГСК в момент максимального эффекта противоопухолевой химиотерапии, поэтому срок проведения ТГСК критичен. Трансплантацию следует планировать в начале лечения рецидива.

| ДБККЛ | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Полный ответ 1 промеж./высокий риск IP1 | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (I) |
| Химиочувств. рецидив, полный ответ ≥ 2 | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Метод разрабатывается (III) | Стандарт (I) |
| Химиочувств. рецидив после ауто-ТГСК | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Рефрактерность | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (III) | Стандарт (II) |
| Первичная лимфома ЦНС | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (I) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КОНДАКОВА Елена Викторовна

Электронная почта: kondakovae@mail.ru

ЗАЛЯЛОВ Юрий Ренатович

Электронная почта: yz21@mail.ru

ЛЕПИК Кирилл Викторович

Электронная почта: lepikv@gmail.com

СМЫКОВА Олеся Владимировна

Электронная почта: olesya.gen@gmail.com

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

В настоящее время нет достаточной доказательной базы, позволяющей считать ауто-ТГСК стандартом терапии при первом и последующих рецидивах ФЛ: нет преимущества в ОВ при применении консолидирующей ауто-ТГСК в первой ремиссии ФЛ, результаты ауто-ТГСК при истинно резистентной ФЛ также неудовлетворительны. Однако долгосрочные наблюдения в ретроспективных исследованиях с применением ауто-ТГСК при рецидивах ФЛ демонстрируют, что частота рецидивов становится реже по истечении 6-8 лет наблюдения, что показывает возможный терапевтический потенциал у таких пациентов. Контроль над заболеванием улучшен применением поддерживающей терапии ритуксимабом. ФЛ, как правило, демонстрирует высокую чувствительность к реакции РТПЛ, и, соответственно, эффективность алло-ТГСК. Тем не менее, в связи с высокой чувствительностью к терапии первой линии и в отсутствие адекватных факторов неблагоприятного прогноза, алло-ТГСК в первой ремиссии при ФЛ не применяется. Имеются данные нескольких ретроспективных, неконтролируемых исследований, показывающих эффективность алло-ТГСК как потенциально излечивающего метода для пациентов с рецидивами после ауто-ТГСК, множеством линий терапии и химиорезистентностью. В рекомендациях EBMT2019 произошло разделение показаний для проведения ауто-ТГСК в первой ремиссии – пациентам с трансформацией фолликулярной лимфомы ауто-ТГСК является терапевтической опцией.

| Фолликулярная лимфома | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид, донор) | |
| 1 ремиссия, без трансформации | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| 1 ремиссия, с трансформацией | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (III) |
| Химиочувствит. рецидив, 2-я и более полная ремиссия | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (II) |
| 2-я и более полная ремиссия после ауто-ТГСК в анамн. | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Резистентность | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КОНДАКОВА Елена Викторовна

Электронная почта: kondakovae@mail.ru

ЗАЛЯЛОВ Юрий Ренатович

Электронная почта: yz21@mail.ru

ЛЕПИК Кирилл Викторович

Электронная почта: lepikv@gmail.com

T-клеточные лимфомы

T-клеточные лимфомы остаются группой заболеваний с неблагоприятным прогнозом. Для периферических T-клеточных лимфом с рефрактерным и рецидивирующим течением за последние годы накопилась доказательная база, свидетельствующая об эффективности выполнения аллогенной ТГСК. Стандартом терапии химиочувствительного рецидива, то есть 2-ая и более ремиссии периферических T-клеточных лимфом, стала аллогенная ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора, кроме того ТГСК от гаплоидентичного донора рассматривается как терапевтическая опция. Главным фактором, влияющим на результаты ТГСК, является статус заболевания на момент ТГСК, поэтому химиочувствительность рецидива является обязательным условием. Наилучшие результаты могут быть получены при проведении ТГСК в момент максимального эффекта противоопухолевой химиотерапии, поэтому срок проведения ТГСК критичен. Трансплантацию следует планировать в начале лечения рецидива. Первичные кожные T-клеточные лимфомы на ранней стадии имеют отличные результаты лечения, что является причиной отсутствия рекомендаций для ТГСК. Тем не менее, пациенты с более продвинутой стадией по EORTC/ISCL (IIB-IV) имеют неблагоприятный прогноз на фоне стандартного лечения. Аллогенная ТГСК в этой группе пациентов приводит к клинически значимой и стойкой реакции трансплантата против лимфомы. На сегодняшний день продолжают исследования эффективности аллогенной ТГСК при первичных кожных T-клеточных лимфомах и данная рекомендация остается терапевтической опцией.

| Диагнозы | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Периферическая T-кл. лимфома | | | | |
| 1 ремиссия | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| 2-я и более полная ремиссия, рецидив химиочувст. | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) |
| Резистентность | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Первичная кожная T-кл. лимфома | | | | |
| EORTC/ISCL стадии I-IIA | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| EORTC/ISCL стадии IIB-IV | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна
 Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com
 КОНДАКОВА Елена Викторовна
 Электронная почта: kondakovae@mail.ru
 ЛЕПИК Елена Евгеньевна
 Электронная почта: ee.dav@mail.ru
 ЛЕПИК Кирилл Викторович
 Электронная почта: lepikv@gmail.com

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

Ибрутиниб был одобрен в качестве нового эффективного препарата в лечении пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением мантийноклеточной лимфомы (МКЛ). Тем не менее, данные исследований демонстрируют отсутствие длительной выживаемости без прогрессирования у данной группы больных. Кроме того, пациенты, теряющие ответ на терапии ибрутинибом, имеют крайне неблагоприятный прогноз. Таким образом, появление новых таргетных препаратов, в том числе ибрутиниба, не повлияло на естественное течение заболевания, и, следовательно, на показания к трансплантации. Аутологичная ТГСК остается стандартом консолидации 1 ремиссии у пациентов с МКЛ моложе 65 лет. В тоже время, было показано эффективное использование таргетных препаратов в качестве «bridge»-терапии перед аллогенной ТГСК у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением МКЛ. Преимущество аллогенной ТГСК в 1 ремиссии заболевания на сегодняшний день не подтверждено. Таким образом, раннее проведение аллогенной ТГСК у пациентов с МКЛ вне клинических исследований не рекомендуется.

| Мантийнокл. лимфома | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сibling) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| 1 ремиссия (низкий риск) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Стандарт (I) |
| 2 и более полная или частичная ремиссия без ауто-ТГСК в анамн. | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Метод разрабатывается (II) | Стандарт (II) |
| 2 и более полная или частичная ремиссия после ауто-ТГСК | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Рецидив | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Метод разрабатывается (II) | Обычно не рекомендовано (II) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КОНДАКОВА Елена Викторовна

Электронная почта: kondakovae@mail.ru

ЛЕПИК Кирилл Викторович

Электронная почта: lepikv@gmail.com

ФЕДОРОВА Людмила Валерьевна

Электронная почта: lucyfed3@gmail.com

Лимфома Ходжкина (ЛХ)

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на сегодняшний день остается общепризнанным стандартом лечения пациентов в случае недостаточной эффективности или рецидива классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после химиотерапии первой линии. В течение последних пяти лет в лечении резистентных форм и рецидивов кЛХ после ауто-ТГСК произошли значительные изменения благодаря широкому внедрению таргетной и иммунотерапии. В то же время сохраняется статус алло-ТГСК как метода с наибольшим потенциалом к излечению пациентов этой тяжелой группы. Результаты алло-ТГСК значительно улучшились благодаря применению режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, новых подходов к профилактике реакции трансплантат против хозяина, а также новых лекарственных препаратов, позволяющих добиться циторедукции перед алло-ТГСК у большинства пациентов. В случае химиорезистентности (неэффективности химиотерапии второй линии, рецидива или неэффективности ауто-ТГСК), настойчивое продолжение химиотерапии не может рассматриваться в качестве перспективного подхода. В таких случаях целесообразно проведение терапии брентуксимабом ведотином или анти-PD-1 антителами. Поскольку наилучшие результаты могут быть получены при проведении алло-ТГСК в момент максимального ответа опухоли на терапию, консультацию относительно сроков проведения алло-ТГСК целесообразно провести в начале лечения рецидива.

| Лимфома Ходжкина | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-----------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| 1 ремиссия | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (I) |
| Химиочувств. рецидив без ауто-ТГСК в анамн. | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (I) |
| Химиочувств. рецидив после ауто-ТГСК | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) |
| Рефрактерность | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (III) | Клиническая опция (III) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна
 Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com
 КОНДАКОВА Елена Викторовна
 Электронная почта: kondakovae@mail.ru
 ЛЕПИК Кирилл Викторович
 Электронная почта: lepikv@gmail.com

Макроглобулинемия Вальденстрема (лимфо-плазмацитарная лимфома с IgM гаммопатией)

С появлением более эффективных новых препаратов в терапии макроглобулинемии Вальденстрема (ритуксимаб, аналоги пуриновых оснований, ингибиторы протеасом, киназные ингибиторы), стратегия с использованием аутологичной ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии становится все более сомнительной и не должна рекомендоваться вне клинических исследований. Аутологичную ТГСК следует рассматривать как терапевтическую опцию при первом рецидиве и для пациентов, которым требуется более одной линии терапии для достижения ремиссии. Аллогенная ТГСК рассматривается в качестве терапевтической опции только для молодых пациентов с агрессивным клиническим течением или высоким риском заболевания согласно шкале IPSS. Несмотря на то, что четкое определение агрессивного течения макроглобулинемии Вальденстрема отсутствует, аллогенная ТГСК может рассматриваться у пациентов с кратковременным ответом или резистентностью к химиоиммунотерапии, а также к лечению на основе ингибиторов протеасом и/или киназных ингибиторов.

| Макроглобулинемия Вальденстрема | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Пациенты высокого риска | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна
 Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com
 КОНДАКОВА Елена Викторовна
 Электронная почта: kondakovae@mail.ru
 МИХАЙЛОВА Ирина Анатольевна
 Электронная почта: ffm93@mail.ru

Лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов

Инфицированные ВИЧ пациенты относятся к группе повышенного риска развития злокачественных опухолей. Выявление лимфомы на фоне ВИЧ является показанием для назначения антиретровирусной терапии (АРВТ) вне зависимости от количества CD4 лимфоцитов. Назначение АРВТ рекомендовано до начала ПХТ, но при срочных показаниях к началу ПХТ, рекомендовано совместное назначение ПХТ и АРВТ. Необходимо согласовать назначение препаратов АРВТ и средств ПХТ с учетом лекарственных взаимодействий.

Первичная терапия лимфом на фоне ВИЧ. Схемы ПХТ на фоне применения АРВТ, включая использование моноклональные антитела, дозы цитостатиков и продолжительность межкурсовых интервалов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами не отличаются от таковых в общей популяции больных. Особенностью является назначение ритуксимаба, показания к применению ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных определяются в зависимости от количества у больного CD4+ клеток: при наличии более 50 CD4+ клеток в мкл риск развития нежелательных явлений не повышается. При снижении уровня CD4+ клеток <50/мкл ритуксимаб вводить не рекомендуется в связи с увеличением риска развития инфекционных осложнений и высокой летальностью. Если ритуксимаб не был назначен во время первого курса ПХТ, при отсутствии тяжелых осложнений, рекомендовано проводить второй курс ПХТ с ритуксимабом.

Лечение рецидивов и резистентных форм лимфом у пациентов с лимфомами и ВИЧ должно быть проведено в соответствии рекомендациям у пациентов без ВИЧ. Стандартом терапии второй линии для большинства лимфом является циторедуктивная ПХТ с обязательным проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При диагностике рецидива или недостаточной эффективности первой линии терапии следует связаться с центром, где планируется проведение ауто-ТГСК для совместного планирования второй линии терапии для того, что бы избежать перерыва между циторедуктивной ПХТ второй линии и ауто-ТГСК. Своевременное проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является обязательным условием успешной терапии рецидивов или резистентных форм лимфом.

Лечение рецидива после ауто-ТГСК должно включать новые препараты для лечения лимфом, как у популяции без ВИЧ, в том числе аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), CAR-T, незарегистрированные препараты – в рамках клинических исследований (апробации, расширенного доступа). Эффективность и безопасность ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ и лимфомами была продемонстрирована в серии исследований. Результаты лечения не отличаются от таковых у пациентов без ВИЧ. Алло-ТГСК так же является безопасной процедурой для пациентов с ВИЧ-инфекцией, а так же несет потенциал излечения не только от злокачественной опухоли, но и от ВИЧ-инфекции.

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Аль-Ради Л.С., Асланиди И.П., Бабицева Л.Г., Байков В.В., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бялик Т.Е., Виноградова Ю.Н., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Владимирова Л.Ю., Галстян Г.М., Гендлин Г.Е., Гладков О.А., Горенкова Л.Г., Губкин А.В., Демина Е.А., Дудина Г.А., Екаева И.В., Емелина Е.И., Зарицкий А.Ю., Ильин Н.В., Капланов К.Д., Катунина Т.А., Кириенко А.И., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Кравченко А.В., Кравченко С.К., Криволапов Ю.А., Кузьмин А.А., Лееман Е.Е., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Мухоморова О.В., Мякова Н.В., Никитин Е.А., Орлова Р.В., Османов Е.А., Петров С.В., Пивник А.В., Поддубная И.В., Попова М.О., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Пурсанова Д.М., Розина Т.П., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Сотников В.М., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Трофимова О.П., Тумян Г.С., Юрин О.Г., Шамаков Р.Г. Российское профессиональное общество онкогематологов; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество. Москва, 2018. Тип: монография, ISBN: 978-5-4465-1990-3, Число страниц: 356.

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

ПОПОВА Марина Олеговна

Электронная почта: marina.popova.spb@gmail.com

ЦЫГАНКОВ Иван Владимирович

Электронная почта: loc9999@mail.ru

Множественная миелома (ММ)

Несмотря на появление новых препаратов для лечения пациентов с ММ ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии остается стандартом терапии первой линии для пациентов моложе 65-70 лет, ответивших на индукционную терапию. Стандартным режимом кондиционирования является использование высокодозного мелфалана 200 мг/м². Добавление бортезомиба в режим кондиционирования по международным данным не улучшает результаты трансплантации, и подтверждается данными нашего центра. Тандемная ауто-ТГСК может быть рассмотрена у пациентов высокого цитогенетического риска, пациентов, не достигших полного ответа перед первой ауто-ТГСК и имеющих достаточное количество криоконсервированных CD34+ клеток. Сроки выполнения второй ауто-ТГСК из тандема – 6 месяцев после первой ауто-ТГСК. У пациентов, имеющих показания к тандемной ауто-ТГСК, но с недостаточным количеством криоконсервированных CD34+ клеток, а так же при отсутствии ответа после тандемной ауто-ТГСК, может быть рассмотрена консолидационная терапия. Поддерживающая терапия на основе леналидомида проводится всем пациентам в течение двух лет после проведенной ауто-ТГСК. Для пациентов с длительностью ремиссии более 18 месяцев после первой ауто-ТГСК, в случае развития рецидива заболевания, возможно проведение повторной ауто-ТГСК. Отложенная ауто-ТГСК может быть выполнена после второй линии терапии, при проведении не более четырех курсов леналидомидсодержащих схем терапии. Аллогенная ТГСК является терапевтической опцией для пациентов молодого возраста группы высокого цитогенетического риска. Тандемная ауто/алло-ТГСК с использованием режимов сниженной интенсивности и посттрансплантационного циклофосфида в качестве профилактики РТПХ позволила улучшить результаты выживаемости данной группы пациентов за счет снижения частоты ранней трансплантационной летальности, а также тяжелых форм РТПХ.

| Множественная миелома | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|---|-------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид-донор) | |
| Первая линия Пациенты низкого и промежуточного цитогенетического риска | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Стандарт (I) |
| Первая линия Пациенты высокого цитогенетического риска | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Стандарт (I) |
| Вторая линия | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) |
| Рецидив/ прогрессирование после ауто-ТГСК | Клиническая опция (I) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (I) |

Контакты:

ДАРСКАЯ Елена Игоревна

Электронная почта: edarskaya@mail.ru

ПИРОГОВА Ольга Владиславовна

Электронная почта: dr.pirogova@gmail.com

ПОРУНОВА Валентина Владимировна

Электронная почта: porunovavv@gmail.com

МИХАЙЛОВА Ирина Анатольевна

Электронная почта: ffm93@mail.ru

ИВАНОВА Мария Олеговна

Электронная почта: marilexo@yandex.ru

Системный AL амилоидоз

Эффективность ауто-ТГСК в лечении AL амилоидоза у большинства пациентов доказана во многих центрах. Этот метод лечения демонстрирует высокую частоту гематологических ремиссий, однако тяжесть поражения различных органов в рамках данной патологии не только определяет выживаемость пациентов, но и значительно ограничивает терапевтические возможности. Риск – адаптированный подход к выбору необходимого режима терапии является залогом снижения ранней смертности и достижения глубоких гематологических ответов. Проведение ауто-ТГСК может быть рассмотрено у пациентов из группы «низкого риска», соответствующих общепринятым критериям кандидатов для ТГСК: физиологический возраст <70 лет, Тропонин Т <0,06 нг/мл, или Тропонин I <0.1 нг/мл, NT-proBNP <5000 нг/л, систолическое артериальное давление ≥90 мм рт.ст., клиренс креатинина ≥30 мл/мин. 1,73 м², статус ECOG ≤2, минимальные признаки сердечной недостаточности NYHA <II с сохраненной фракцией выброса, наличие не более двух вовлеченных органов с тяжелой степенью поражения (печень, сердце, почки или нервная система), отсутствие объемного плеврального выпота и зависимости от кислородной терапии. Выявление t(11;14) методом FISH является фактором плохого прогноза, однако выполнение ауто-ТГСК повышает частоту достижения полных ответов, что приводит к увеличению беспрогрессивной и общей выживаемости [1]. Пациенты могут непосредственно перейти к мобилизации стволовых клеток и трансплантации без необходимости индукционной терапии в случае, если ожидаемая задержка ауто-ТГСК от момента постановки диагноза не превышает два месяца, а так же отсутствует сочетание AL амилоидоза с множественной миеломой и количество плазматических клеток в миелограмме не превышает 10%.

Аллогенную ТГСК с использованием режимов со сниженной интенсивностью можно рассматривать как вариант терапии для пациентов моложе 60-и лет с рецидивом после аутологичной ТГСК, имеющих HLA совместимого донора.

1. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Benner A, Kimmich C, Seckinger A, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a longterm follow-up study. Blood. 2016;128:594–602.

| Системный AL амилоидоз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|------------------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Кандидаты для ауто-ТКМ | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

ДАРСКАЯ Елена Игоревна

Электронная почта: edarskaya@mail.ru

ПИРОГОВА Ольга Владиславовна

Электронная почта: dr.pirogova@gmail.com

КУДЯШЕВА Ольга Викентьевна

Электронная почта: olgakudajashева@mail.ru

Приобретенная апластическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (АА и ПНГ)

Аллогенная ТГСК является стандартом лечения приобретенной тяжелой апластической анемии (АА) и АА, протекающей с наличием клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (АА/ПНГ) в качестве первой линии (без предшествующей иммуносупрессивной терапии) при наличии родственного полностью совместимого донора у пациентов моложе 35-40 лет и при отсутствии серьезной коморбидности – в возрасте 35-50 лет. Аллогенная ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора может рассматриваться в первой линии как крайне редко реализуемый стандарт у детей и клиническая опция у взрослых (при возможности быстрого поиска и активации донора) и является стандартом второй линии при неэффективности (рефрактерность, рецидив) комбинированной иммуносупрессивной терапии с включением лошадиного АТГ и циклоспорина А у детей и взрослых. Лучшим кандидатом может быть пациент в возрасте до 30 лет с продолжительностью заболевания менее 12 месяцев. Аллогенная ТГСК от несовместимого альтернативного донора не рекомендуется в качестве стандарта терапии первой линии и является терапевтической опцией второй линии при рецидиве или рефрактерности к стандартной ИСТ у больных до 20 лет при отсутствии родственного и неродственного совместимого донора. У больных с гемолитической ПНГ (классическая форма, в том числе с тромбозами и гемолитическими кризами) и отсутствием признаков выраженной костномозговой недостаточности проведение аллогенной ТГСК обычно не рекомендовано в странах с доступной терапией ингибитором комплемента (экулизумаб) и может рассматриваться при развитии критериев тяжелой АА или трансформации в МДС/ОМЛ.

| Приобретенная тяжелая апластическая анемия и АА/ПНГ | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Вновь диагностированная | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) (взрослые) Стандарт (II) (дети и подростки) | Обычно не рекомендовано (II) | Не применимо |
| Рецидив/рефрактерность | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| Гемолитическая ПНГ | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Не применимо |

Контакты:

КУЛАГИН Александр Дмитриевич

Электронная почта: kulagingem@rambler.ru

Взрослые пациенты

СМИРНОВА Анна Геннадьевна

Электронная почта: dr.annasmirnova@gmail.com

ГОЛУБОВСКАЯ Ирина Константиновна

Электронная почта: dr.irinagolubovskaya@gmail.com

Дети и подростки

БЫКОВА Татьяна Александровна

Электронная почта: dr.bykova@mail.ru

ОСИПОВА Анна Алексеевна

Электронная почта: md.annarats@gmail.com

Конституциональные апластические анемии

Анемия Фанкони

Аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного или хорошо совместимого неродственного донора является единственным методом восстановления кроветворения у больных с анемией Фанкони и рассматривается в качестве стандарта лечения при развитии критериев тяжелой АА и трансфузионной зависимости. Оптимально проведение аллогенной ТГСК в возрасте до 10 лет. Аллогенная ТГСК от несовместимого альтернативного донора рассматривается в качестве клинической опции.

Врожденный дискератоз

Показаниями для аллогенной ТКМ от родственного полностью совместимого или неродственного донора при врожденном дискератозе является развитие критериев тяжелой АА. При рассмотрении возможности проведения аллогенной ТГСК при врожденном дискератозе должны приниматься во внимание риски, связанные с органами поражениями (легочный фиброз, цирроз, поражение ЖКТ).

Анемия Блекфена-Даймонда

Аллогенная ТГСК рекомендуется у детей с анемией Блекфена-Даймонда с отсутствием ответа на терапию глюкокортикостероидными гормонами.

| Конституциональная тяжелая АА у детей и взрослых | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Анемия Фанкони | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| Врожденный дискератоз | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| Анемия Блекфена-Даймонда у детей | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |

Контакты:

КУЛАГИН Александр Дмитриевич

Электронная почта: kulagingem@rambler.ru

Дети и подростки

БЫКОВА Татьяна Александровна

Электронная почта: dr.bykova@mail.ru

ОСИПОВА Анна Алексеевна

Электронная почта: md.annarats@gmail.com

Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) составляют одну из наиболее динамично развивающуюся группу пациентов с показаниями к ТГСК. Преимущественно рассматривается аутологичная ТГСК в качестве клинической опции при тяжелых АИЗ с рефрактерностью к стандартной терапии. Доказательная база аутологичной ТГСК увеличивается при рассеянном склерозе, системном склерозе, болезни Крона и системной красной волчанке. Аллогенная ТГСК преимущественно изучается в педиатрической практике, в частности у пациентов с рефрактерной аутоиммунной цитопенией и ювенильным идиопатическим артритом, а также рассматривается на индивидуальной основе для других редких показаний, в том числе моногенных АИЗ с соответствующей экспертной оценкой каждого отдельного случая.

В России метод ТГСК при АИЗ не входит в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов. В настоящий момент метод аутологичной ТГСК проходит этап клинической апробации при рассеянном склерозе (РС).

| Диагноз | | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|----------------------------|--|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | | Совместимый родственный донор (сibling) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид, донор) | |
| РС | Рецидивирующе-ремиттирующее течение, высокая активность, отсутствие ответа на препараты, изменяющие течение рассеянного склероза | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (I) |
| | Прогрессирующее течение с активным воспалительным компонентом, агрессивный вариант | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Системный склероз | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (I) |
| Системная красная волчанка | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Болезнь Крона | | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Клиническая опция (II) |

| Диагноз | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Ревматоидный артрит | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Ювенильный идиопатический артрит | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (II) |
| Моногенные аутоиммунные заболевания | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Васкулиты | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Полимиозит-дерматомиозит | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Аутоиммунные цитопении | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) |
| Оптикомиелит | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Клиническая опция (II) |
| Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Миастения Gravis, синдром мышечной скованности | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Диабет I типа | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Метод разрабатывается (II) |
| Рефрактерная целиакия II типа | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| Первичные иммунодефициты | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |

Контакты:

КУЛАГИН Александр Дмитриевич
 Электронная почта: kulagingem@rambler.ru
 ЗАЛЯЛОВ Юрий Ренатович
 Электронная почта: yz21@mail.ru

Невролог

ПОЛУШИН Алексей Юрьевич
 Электронная почта: alexpolushin@yandex.ru

Солидные опухоли

В настоящее время регистр EBMT включает около 60000 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у более, чем 42000 пациентов с солидными опухолями, причем более 10000 ТГСК выполнено за последние 5 лет. С другой стороны, за возможным исключением отдельных пациентов с герминогенными опухолями (ГО), раком молочной железы (РМЖ), саркомой Юинга и медуллобластомой, ТГСК, как правило, не рекомендуется или разрабатывается для большинства показаний при солидных опухолях [1]. Несмотря на обнадеживающую роль иммунологического контроля против некоторых солидных опухолей [2-4], таких как почечно-клеточный рак и меланома, рекомендации по аллогенной ТГСК, как и по другим формам клеточной терапии при солидных опухолях [4-6], все еще требуют дальнейших проспективных исследований, которые должны стать приоритетом для медицинской онкологии [5-8].

1. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1037-56.
2. Barkholt L, Bregni M, Remberger M, Blaise D, Peccatori J, Massenkeil G, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe. Ann Oncol. 2006;17:1134-40.
3. Carnevale-Schianca F, Cignetti A, Capaldi A, Vitaggio K, Vallario A, Ricchiardi A, et al. Allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation in metastatic colon cancer: tumor-specific T cells directed to a tumor-associated antigen are generated in vivo during GVHD. Blood. 2006;107:3795-803.
4. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol. 2008;26:5233-9.
5. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol. 2011;29:917-24.
6. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, Basso S, Carminati O, Labirio M, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous EBV-targeted cytotoxic T-lymphocytes. J Clin Oncol. 2005;23:8942-9.
7. Demirel T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5:256-67.
8. Bregni M, Badoglio M, Pedrazzoli P, Lanza F. Is allogeneic transplant for solid tumors still alive? Bone Marrow Transplant. 2016;51:751-2.

| Диагноз | | Аллогенная ТГСК | | | Аутологическая ТГСК |
|---------|---|---|---------------------------------|--|--|
| | | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| РМЖ | HER2-негативный с вовлечением подмышечных узлов | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| | Метастатический, химиочувствительный | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Метод разрабатывается/ Клиническая опция (II) |

| Диагноз | | Аллогенная ТГСК | | | Аутологическая ТГСК |
|--|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | | Совместимый родственный донор (сibling) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ГО | Вторая линия, высокий риск | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (II) |
| | Первичная рефрактерность, 2 и более рецидивы | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Стандарт (II) |
| Рак яичника, высокий риск/ рецидивирующий | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (I) |
| Медуллобластома, после операции, высокий риск | | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (III) |
| Мелкоклеточный рак легкого, ограниченный | | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Метод разрабатывается (III) |
| Саркомы мягких тканей, метастатические | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Саркомы мягких тканей, метастатические | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Саркома Юинга, местно распространенная/ метастатическая, химиочувствительная | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Клиническая опция (III) |
| Рак почки, метастатический, цитокин-рефрактерный | | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Рак поджелудочной железы, продвинутые стадии | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) |
| Колоректальный рак, метастатический | | Метод разрабатывается (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КОРОЛЕНКО Владислав Олегович

Электронная почта: korolenko-vl@rambler.ru

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей и подростков

В отличие от взрослых у детей с ОМЛ низкого риска проведение алло-ТГСК в первой ремиссии не показано, так как большая часть пациентов может быть излечена после проведения стандартной программной полихимиотерапии. В случае ОМЛ высокого риска алло-ТГСК должна рассматриваться в первой ремиссии. Во второй и последующих ремиссиях ОМЛ алло-ТГСК является стандартом, в том числе это касается использования альтернативного донора. Разделение на группы риска у детей основывается на тех же принципах, что и у взрослых; в основе лежат FAB-классификация, молекулярно-биологические и цитогенетические маркеры, а также ответ на индукционную терапию. Ауто-ТГСК при ОМЛ может рассматриваться в качестве терапевтической опции, хотя роль ее невелика.

| ОМЛ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--------------------------|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ПР1 (стандартный риск) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР1 (промежуточный риск) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР1 (высокий риск) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР2 | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| > ПР2 | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

СЕМЕНОВА Елена Владимировна

Электронная почта: alena-semenova@ya.ru

ПАИНА Олеся Владимировна

Электронная почта: paina@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и подростков

Трансплантационная тактика у детей с ОЛЛ, в целом, аналогична таковой при ОМЛ. В первой ремиссии в случае низкого риска алло-ТГСК не показана, а в случае высокого риска является стандартом. У детей во второй и последующих ремиссиях показано проведение алло-ТГСК, в том числе от альтернативного донора. Ауто-ТГСК при ОЛЛ у детей, в целом, не рекомендовано. В основе классификации на группы риска лежат возраст, клинические проявления (уровень лейкоцитов, наличие экстранодальных проявлений), данные иммунофенотипирования, цитогенетические и молекулярно-биологические маркеры, ответ на индукционную терапию, МОБ. В разных протоколах лечения подходы к разделению на группы риска несколько отличаются, но они всегда основаны на вышеуказанных принципиальных характеристиках.

| ОЛЛ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ПР1 (стандартный и промежуточный риск) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР1 (высокий риск) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР2 | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |
| > ПР2 | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
 Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
 СЕМЕНОВА Елена Владимировна
 Электронная почта: alena-semenova@ya.ru
 ПАИНА Олеся Владимировна
 Электронная почта: paina@mail.ru
 МАРКОВА Инна Викторовна
 Электронная почта: markov.i@mail.ru

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) у детей и подростков

Несмотря на то, что алло-ТГСК является единственным методом, способным полностью излечить пациентов с ХМЛ, появление ингибиторов ИТК значительно снизило роль алло-ТГСК в терапии. Это связано с высокой эффективностью и относительно низкой токсичностью данных препаратов, в то время как риск посттрансплантационной летальности остается значимым. В связи с редкостью ХМЛ у детей при принятии решения о тактике ведения данной группы пациентов в педиатрии ориентируются главным образом на опыт взрослых, где уже разработаны четкие рекомендации, но в то же время учитываются и особенности детского возраста. Так известно, что длительный прием ИТК оказывает влияние на рост ребенка, особенно во время терапии до периода полового созревания. Использование алло-ТГСК должно рассматриваться у детей в третьей линии терапии, при неэффективности ИТК или при наличии значимых осложнений ИТК, а также у пациентов в фазе акселерации или бластного криза.

| ХМЛ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| 1-ая ХФ при неэффективности ИТК 2-ой и 3-ей линии | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ≥2 ХФ, АФ, БК | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

ОСИПОВА Анна Алексеевна

Электронная почта: md.annarats@gmail.com

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

Миелодиспластический синдром (МДС) и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) у детей и подростков

В детской практике миелодиспластический синдром является редким онкогематологическим заболеванием (<5%). В отличие от взрослых МДС у детей часто ассоциирован с генетическими синдромами (GATA2 и др.). В ряде случаев МДС у детей развивается на фоне наследственных заболеваний, например, Анемия Фанкони, тяжелой врожденной нейтропении, нейрофиброматоз I типа. Единственным методом терапии, который способен привести к полному выздоровлению от данного заболевания, является аллогенная ТГСК. С учетом возраста, характера заболевания и прогнозируемой продолжительностью жизни детям с МДС рекомендовано проведение алло-ТГСК от родственного, неродственного или альтернативного донора. Этот подход несколько отличается от тактики ведения взрослых (особенного пожилого возраста), у которых нередко прибегают к паллиативной или симптоматической терапии. ЮММЛ обычно встречается у детей младшего возраста и относится к группе заболеваний, обладающих чертами как МДС, так и миелопролиферативных заболеваний. Алло-ТГСК является единственным радикальным способом терапии данного заболевания. При постановке данного диагноза пациенту показано проведение алло-ТГСК с использованием родственного, неродственного или альтернативного донора. Ауто-ТГСК при МДС и ЮММЛ не показано.

| МДС и ЮММЛ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--------------------|---|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид, донор) | |
| МДС и ЮММЛ | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Обычно не рекомендовано (III) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
 Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
 ОСИПОВА Анна Алексеевна
 Электронная почта: md.annarats@gmail.com
 ПАИНА Олеся Владимировна
 Электронная почта: paina@mail.ru

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей и подростков

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний. У детей чаще всего встречаются всего 5 типов НХЛ (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфобластная лимфома(ЛЛ)). В целом, при лечении первых четырех из вышеупомянутых подтипов НХЛ используются одинаковые подходы в терапии, а при лечении ЛЛ – принципы терапии ОЛЛ. Все это позволяет объединить рекомендации по ТГСК у детей для всех НХЛ. В случае первой полной ремиссии проведение ТГСК не показано, за исключением пациентов высокой группы риска (отсутствие адекватного ответа на терапию первой линии, наличие молекулярно-биологических и цитогенетических неблагоприятных маркеров); в этом случае рассматриваться как алло-ТГСК (лимфобластная лимфома), так и ауто-ТГСК (остальные виды НХЛ). У пациентов с ЛЛ во второй ремиссии стандартом является проведение алло-ТГСК, при этом источником трансплантата может быть в том числе альтернативный донор. У детей с другими типами НХЛ во второй ремиссии обычно проводится ауто-ТГСК; алло-ТГСК чаще всего рассматривается у пациентов с рецидивом после ауто-ТГСК.

| НХЛ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--------------------|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ПР1 (низкий) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| ПР1 (высокий риск) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) |
| ПР2 | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

КОЗЛОВ Андрей Вадимович

Электронная почта: kozlovandrew@list.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у подростков. В первой ремиссии проведение ТГСК не показано. Однако в случае достижения первой ремиссии у пациента с рефрактерным течением ЛХ проведение ауто-ТГСК считается необходимым. В случае развития рецидива ЛХ и при достижении 2-ой ремиссии ауто-ТГСК остается золотым стандартом. Алло-ТГСК также может рассматриваться у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ЛХ (в случае рецидива после ауто-ТГСК).

| ЛХ у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|------------------|---|---------------------------------|--|------------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ПР1 | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (II) |
| 1-й рецидив, ПР2 | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Стандарт (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

КОЗЛОВ Андрей Вадимович

Электронная почта: kozlovandrew@list.ru

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

Герминогенные опухоли у детей и подростков

Как правило, у пациентов с герминогенными опухолями можно добиться хороших результатов при использовании стандартных схем терапии. Высокодозная консолидация может рассматриваться у пациентов группы высокого риска. К группе пациентов с периферическими герминогенными опухолями высокого риска относятся дети с первично-резистентными формами или резистентным рецидивом заболевания, а также те пациенты, у которых не удалось добиться адекватного локального контроля. У детей с центральными герминогенными опухолями ауто-ТГСК используется при недостаточном ответе на индукционную терапию, а также у пациентов с химиочувствительным рецидивом заболевания. Описаны единичные случаи использования аллогенной ТГСК у пациентов с герминогенными опухолями (в большинстве случаев при неприживлении после ауто-ТГСК). Тем не менее, пока нет данных о преимуществе этого подхода перед ауто-ТГСК.

| Герминогенные опухоли | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|-----------------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Герминогенные опухоли | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

МИХАЙЛОВА Наталья Борисовна

Электронная почта: bmt.lymphoma@gmail.com

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

КАЗАНЦЕВ Илья Викторович

Электронная почта: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) у детей и подростков

Основное показание для выполнения аутоТГСК у первичных пациентов с ОССЮ – отсутствие возможности адекватного локального контроля опухоли (осевая локализация первичной опухоли, большой объем первичного очага), дополнительным показанием может быть недостаточная степень лекарственного патоморфоза после индукционной химиотерапии. Кроме того, ауто-ТГСК выполняется на этапе консолидации при первично-диссеминированных формах заболевания за исключением пациентов с изолированным поражением легких. При достижении адекватного локального контроля у этих пациентов методом выбора считается тотальное облучение легких. У пациентов с множественными метастазами в кости и поражением костного мозга ауто-ТГСК может рассматриваться в качестве метода консолидации. Тем не менее, даже после проведения ауто-ТГСК прогноз остается неблагоприятным. Ауто-ТГСК может использоваться при рецидиве заболевания, особенно при хорошем ответе на терапию у пациентов с отдельными метастатическими очагами, ранее не получавших ВДПХТ с ауто-ТГСК. Возможность проведения алло-ТГСК может рассматриваться у пациентов с диссеминированным рецидивом заболевания. Тем не менее, ретроспективный анализ не продемонстрировал преимущества метода по сравнению со стандартными методами терапии.

| Саркома Юинга | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Саркома Юинга (высокий риск или > PR1) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (III) | Метод разрабатывается (III) | Стандарт (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

ПУНАНОВ Юрий Александрович

Электронная почта: punanovyu55@yandex.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

ЮХТА Татьяна Валерьевна

Электронная почта: tania.juh@gmail.com

Мягкотканые саркомы

В рамках рандомизированных исследований не продемонстрировано преимущества ауто-ТГСК перед поддерживающей терапией у пациентов с первично-диссеминированными или неоперабельными локализованными формами мягкотканых сарком. В настоящее время этот метод не входит в стандарт терапии и может рассматриваться только в отдельных случаях на индивидуальной основе. Существует ограниченный опыт применения алло-ТГСК у пациентов с рецидивом заболевания. Хотя у пациентов с остаточными очагами поражения наблюдались только краткосрочные ответы, возможно, что использование алло-ТГСК позволит контролировать минимальную остаточную болезнь.

| Мягкотканые саркомы | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Мягкотканые саркомы (высокий риск или > PR1) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (III) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

ПУНАНОВ Юрий Александрович

Электронная почта: punanovyu55@yandex.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

КАЗАНЦЕВ Илья Викторович

Электронная почта: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Нейробластома

Ауто-ТГСК входит в стандарт терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска (пациенты старше 12 месяцев с 4 стадией заболевания, все пациенты с амплификацией MYCN). Алло-ТГСК не входит в стандарт терапии первичных пациентов. Преимущество алло-ТГСК от совместимого родственного донора перед ауто-ТГСК в первой линии терапии не доказано, в большинстве случаев этот метод используется при неприживлении после ауто-ТГСК.

Ауто-ТГСК применяется у пациентов с рецидивом заболевания, ранее получавших лечение по протоколу для пациентов низкого или среднего риска. При достижении хорошего ответа на терапию у пациентов с рецидивом, исходно относившихся к группе высокого риска, возможно выполнение тандемной ауто-ТГСК либо алло-ТГСК. Чаще используется алло-ТГСК от альтернативного (гаплоидентичного) донора.

| Нейробластома | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---------------|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Высокий риск | Клиническая опция (II) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (III) | Стандарт (II) |
| > ПР1 | Клиническая опция (II) | Метод разрабатывается (II) | Метод разрабатывается (III) | Стандарт (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

ПУНАНОВ Юрий Александрович

Электронная почта: punanovy55@yandex.ru

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

КАЗАНЦЕВ Илья Викторович

Электронная почта: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

ЗВЯГИНЦЕВА Дарья Андреевна

Электронная почта: kiwi_89@mail.ru

Нефробластома

Можно рассматривать применение ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом заболевания при ответе на вторую линию терапии, если присутствуют дополнительные неблагоприятные прогностические факторы (ранний рецидив, диссеминированное поражение при рецидиве, рецидив в ранее облученной области, более двух препаратов в первоначальном режиме индукционной терапии).

| Опухоль Вильмса | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|-----------------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Опухоль Вильмса > PR1 | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

ПУНАНОВ Юрий Александрович

Электронная почта: punanovyu55@yandex.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

ЗВЯГИНЦЕВА Дарья Андреевна

Электронная почта: kiwi_89@mail.ru

КАЗАНЦЕВ Илья Викторович

Электронная почта: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Остеогенная саркома

В настоящий момент нет стандартных показаний к ауто-ТГСК у пациентов с остеогенной саркомой. Согласно данным отдельных исследований возможно применение ауто-ТГСК у некоторых пациентов с рецидивом заболевания. Данных об эффективности алло-ТГСК нет.

| Остеогенная саркома | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---------------------|---|---------------------------------|--|----------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Остеогенная саркома | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Метод разрабатывается (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна

Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru

ПУНАНОВ Юрий Александрович

Электронная почта: punanovyu55@yandex.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

ЗВЯГИНЦЕВА Дарья Андреевна

Электронная почта: kiwi_89@mail.ru

ЮХТА Татьяна Валерьевна

Электронная почта: tania.juh@gmail.com

Опухоли мозга

Ауто-ТГСК может применяться у пациентов младше 4 лет с медуллобластомой (классическая медуллобластома, крупноклеточная анапластическая медуллобластома), относящихся к молекулярной подгруппе 3/4 (SHH), с хорошим ответом на индукционную терапию, у пациентов с медуллобластомой младше 4 лет с метастатическим поражением и у детей с химиочувствительным рецидивом медуллобластомы (или других эмбриональных опухолей головного мозга). Также кандидатами для ауто-ТГСК являются пациенты с ETMR (эмбриональная опухоль с множественными розетками) с частичным/полным ответом на терапию и дети младше 4 лет с примитивными нейроэктодермальными опухолями при наличии дополнительных факторов риска (неполная резекция). Данных, свидетельствующих об эффективности алло-ТГСК у детей с опухолями головного мозга, нет.

| Опухоли мозга | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Опухоли мозга | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

МОРОЗОВА Елена Владиславовна

Электронная почта: dr_morozova@mail.ru

ГЕВОРГЯН Асмик Григорьевна

Электронная почта: asmikgevorgian@gmail.com

ТОЛКУНОВА Полина Сергеевна

Электронная почта: tolkunova_polina@mail.ru

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ С НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Первичные иммунодефициты (ПИД)

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа тяжелых генетически обусловленных заболеваний, вызванных необратимым нарушением одного или нескольких звеньев иммунитета. Классическими признаками ПИД – персистирующие инфекции, вызванные оппортунистическими агентами, проявляющиеся в первые месяцы жизни ребенка, однако все больше становится пациентов с ПИД, диагностируемых в более поздние сроки с клиникой аутоиммунных проявлений либо симптомов злокачественных новообразований. Алло-ТГСК и генная терапия являются методами лечения, способными излечить пациентов с ПИД. Несмотря на интенсивное развитие и большие перспективы, генная терапия все еще является экспериментальной методикой и ее применение возможно не при всех видах ТКИН, поэтому в настоящее время алло-ТГСК остается единственным широко доступным методом лечения данной группы пациентов. Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) представляет собой наиболее тяжелый вариант ПИД, ассоциированный с высоким риском летальных осложнений в первые месяцы жизни ребенка. Выполнение алло-ТГСК пациентам с ТКИН показано в кратчайшие сроки. Эффективность данного метода терапии с достижением уровня общей выживаемости более 90% связана с использованием современных схем режимов кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина, и позволяет использовать как совместимых родственных, неродственных доноров, так и альтернативных частично совместимых. Интересной особенностью является возможность проведения алло-ТГСК без режима кондиционирования при данной патологии. Алло-ТГСК может привести к излечению многих других Т-клеточных ПИД (дефицит CD40L, Синдром Вискотта-Олдрича, дефекты фагоцитоза, хроническая гранулематозная болезнь, семейный гемофагоцитарный лимфоистощитоз и др.). Однако большое количество вариантов ПИД с уникальными клиническими проявлениями и течением требует детального мультидисциплинарного подхода к выбору пациентов, которые действительно выиграют от алло-ТГСК. Раннее проведение алло-ТГСК также сопряжено с лучшим прогнозом в этой группе пациентов.

| ПИД | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|------------|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| ТКИН | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Не применимо |
| Другие ПИД | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
БЫКОВА Татьяна Александровна
Электронная почта: dr.bykova@mail.ru
ОСИПОВА Анна Алексеевна
Электронная почта: md.annarats@gmail.com

Наследственные болезни обмена веществ

Большинство наследственных заболеваний обмена веществ, при которых алло-ТГСК демонстрирует свою эффективность относится к группе лизосомальных болезней накопления. При этом лечебный эффект осуществляется за счет переноса отсутствующего фермента от клеток крови донора к органам реципиента. Основными факторами, влияющими на эффективность алло-ТГСК, являются риски первичного неприживания трансплантата, базальный уровень фермента донора, степень устойчивости донорского химеризма. Учитывая факт прогрессирующего течения заболеваний, возраст реципиентов на момент выполнения алло-ТГСК также оказывает влияние на результаты алло-ТГСК.

Синдром Гурлер является самым тяжелым вариантом течения мукополисахаридоза (МПС) I типа с вовлечением центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной систем. Единственным радикальным методом терапии является алло-ТГСК.

Лейкодистрофии – группа тяжелых наследственных заболеваний обмена веществ, характеризующихся поражением белого вещества головного мозга. Лейкодистрофии представляют собой группу редких заболеваний, различающихся по своей природе и частоте встречаемости. Ниже приведены наиболее частые формы. X-сцепленная адренолейкодистрофия, при которой в тканях накапливаются длинноцепочечные жирные кислоты, в результате чего нарушаются структура и функции миелина. Метахроматическая лейкодистрофия вызвана дефицитом фермента арилсульфатазы А, вызывающей накопление сульфатидов, обладающих разрушительным воздействием на миелин. Глобoidно-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, связана с нарушением выработки фермента галактоцереброзидазы. Это приводит к накоплению веществ, которые оказывают токсическое воздействие на миелиновые оболочки.

Остеопетроз является редким врожденным заболеванием костной ткани, в основе которого лежит дефицит остеокластов, проявляющийся увеличением плотности костей, цитопенией и неврологической симптоматикой. Без проведения алло-ТГСК прогноз неблагоприятный и все пациенты погибают, не доживая до взрослого возраста.

| Болезни обмена веществ | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|--|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| МПС I типа H – синдром Гурлер | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| МПС I типа H – синдром Гурлер-Шейе (тяжелый) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Обычно не рекомендовано (III) | Не применимо |
| Остеопетроз | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Не применимо |
| МПС VI типа – синдром Марото-Лами | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
 Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
 БЫКОВА Татьяна Александровна
 Электронная почта: dr.bykova@mail.ru

ОСИПОВА Анна Алексеевна
 Электронная почта: md.annarats@gmail.com

Талассемия и серповидноклеточная анемия

β -талассемия и серповидноклеточная анемия являются широко распространенными моногенными заболеваниями, которые могут быть полностью излечены с помощью алло-ТГСК. Алло-ТГСК от здорового совместимого сиблинга является методом выбора лечения большой формы β -талассемии. При отсутствии совместимого сиблинга может рассматриваться проведение алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора. Как и при многих других наследственных заболеваниях очень важно проводить алло-ТГСК в раннем возрасте до развития осложнений, обусловленных синдромом перегрузки железом. Смертность детей от серповидноклеточной анемии значительно снизилась за счет совершенствования сопроводительной терапии, однако во взрослом возрасте она остается высокой из-за специфических осложнений, обусловленных заболеванием. В связи с этим, алло-ТГСК от совместимого сиблинга является стандартом лечения. Также может рассматриваться алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора.

| Гемоглобинопатии | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Талассемия | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (III) | Не применимо |
| Серповидноклеточная анемия (высокий риск) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Клиническая опция (III) | Не применимо |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
БЫКОВА Татьяна Александровна
Электронная почта: dr.bykova@mail.ru
ОСИПОВА Анна Алексеевна
Электронная почта: md.annarats@gmail.com

Приобретенная апластическая анемия. Врожденные синдромы костно-мозговой недостаточности

В настоящее время алло-ТГСК от родственного совместимого донора является стандартом терапии первой линии у детей с приобретенной тяжелой апластической анемией. Результаты алло-ТГСК от совместимого неродственного донора сравнимы и метод может рассматриваться в группе пациентов с наличием факторов риска низкой эффективности ИСТ. Алло-ТГСК от альтернативных доноров может быть рассмотрена в случаях отсутствия потенциальных совместимых доноров, прогнозируемых длительных сроках поиска совместимого донора, рефрактерного течения и рецидивах заболевания.

У пациентов с анемией Фанкони, врожденным дискератозом и другими врожденными синдромами костномозговой недостаточности показано проведение алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора. При отсутствии этой опции возможно использование альтернативного донора.

Стандартном является проведение алло-ТГСК от совместимого родственного донора у пациентов с диагнозом анемия Даймонда-Блэкфана в случае неэффективности консервативной терапии. При отсутствии родственного совместимого донора необходимо рассматривать возможность проведения алло-ТГСК от неродственного совместимого донора.

| Приобретенная АА и синдромы костно-мозговой недостаточности у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Апластическая анемия | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| Анемия Фанкони | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (II) | Не применимо |
| Анемия Даймонда-Блэкфана | Стандарт (II) | Стандарт (II) | Клиническая опция (III) | Не применимо |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
 Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
 КУЛАГИН Александр Дмитриевич
 Электронная почта: kulagingem@rambler.ru
 БЫКОВА Татьяна Александровна
 Электронная почта: dr.bykova@mail.ru

Аутоиммунные заболевания у детей и подростков

ТГСК, как аутологичная, так и аллогенная, может рассматриваться для лечения аутоиммунных заболеваний. Среди них: ювенильный ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, васкулит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника и др. С учетом сложности и многокомпонентности данных заболеваний решение о проведении ТГСК должно приниматься с участием как специалистов по аутоиммунным заболеваниям, так и экспертов в области ТГСК для выбора оптимальных кандидатов на терапию.

| Аутоиммунные заболевания у детей | Аллогенная ТГСК | | | Аутологичная ТГСК |
|----------------------------------|---|---------------------------------|--|------------------------|
| | Совместимый родственный донор (сиблинг) | Совместимый неродственный донор | Частично несовместимый альтернативный донор (частично несовместимый неродственный донор, пупов. кр., гаплоид. донор) | |
| Аутоиммунные заболевания | Клиническая опция (II) | Клиническая опция (II) | Обычно не рекомендовано (II) | Клиническая опция (II) |

Контакты:

ЗУБАРОВСКАЯ Людмила Степановна
 Электронная почта: zubarovskaya_ls@mail.ru
 КУЛАГИН Александр Дмитриевич
 Электронная почта: kulagingem@rambler.ru
 БЫКОВА Татьяна Александровна
 Электронная почта: dr.bykova@mail.ru

Комментарии

Показания к проведению ТГСК при различных заболеваниях в таблицах указаны в соответствии со-временным рекомендациям EBMT 2019, опубликованным в официальном журнале европейского сообщества по трансплантации костного мозга Bone Marrow Transplantation 5 апреля 2019 года: Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 группой соавторов Rafael F. Duarte и др. (Bone Marrow Transplantation (2019); doi:10.1038/s41409-019-0516-2).

ГРАДАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТГСК EBMT, 2019

- **Стандарт лечения** (standard of care, S) – хорошо обоснованное показание, результаты ТГСК превосходят нетрансплантационные методы лечения (ПХТ). Очевидно, что определение указания как стандарт медицинской помощи не означает, что трансплантации гемопоэтических стволовых клеток обязательно оптимальная терапия для данного пациента при всех клинических обстоятельствах. Трансплантацию как стандарт лечения следует рассматривать как трансплантацию, проведенную в специализированном центре с опытом в ТГСК, имеющем соответствующую инфраструктуру, как определено JACIE рекомендациях.

- **Клиническая опция** (clinical option, CO) – показание, базирующееся на положительных результатах с приемлемой токсичностью в исследованиях с небольшими когортами пациентов, но подтверждающие рандомизированные исследования отсутствуют, часто в результате низкого числа пациентов. Широкий спектр доступных методов трансплантации в сочетании с различными факторами пациента, такими как возраст и сопутствующая патология, затрудняет интерпретацию этих данных. Требуется тщательное сравнение соотношения польза/риск с учетом индивидуальных критериев.

***EBMT интерпретация:** поддерживает ТГСК в качестве ценной опции для отдельных пациентов после обсуждения риска и выгоды с пациентом, но для групп пациентов значение трансплантации нуждается в дальнейшей оценке. ТГСК должны быть выполнены в специализированном опытном центре, с соответствующей инфраструктурой, как определено в JACIE рекомендациях.*

- **Метод разрабатывается** (developmental, D) – показания к ТГСК были классифицированы таким образом, когда опыт ограничен, и необходимы дополнительные исследования, чтобы определить роль ТГСК.

***EBMT интерпретация:** Эти трансплантации должны проводиться в рамках клинического исследования рандомизированного многоцентрового или пилотного в центре, специализирующемся на данном показании или варианте ТГСК, и одобренного локальным этическим комитетом. Редкие состояния, где формальные клинические испытания невозможно выполнить, должны быть проведены в рамках структурированного анализа регистра, в идеале EBMT неинтервенционных/наблюдательных исследований. Подразумевается, что результаты таких исследования предназначены для презентация и/или публикация для медицинского сообщества в целом. Рекомендации EBMT для клинических испытаний могут быть использованы в качестве ориентира. Центры должны соответствовать стандартам JACIE.*

- **Обычно не рекомендовано** (generally not recommended, GNR) – результаты обычного лечения удовлетворительные/хорошие, риски ТГСК не оправданы или клинические ситуации крайне неблагоприятного прогноза, при которых шанс положительного исхода ТГСК слишком мал, с учетом известных рисков для донора при алло-ТГСК.

***EBMT интерпретация:** Эта категория включает множество клинических сценариев, в которых использование ТГСК не может быть рекомендовано для обеспечения клинической пользы для пациента, включая ранние стадии заболевания, когда результаты традиционного лечения обычно не оправдывают дополнительный риск трансплантации, крайне продвинутые формы заболевания, при которых вероятность успеха настолько мала, что не оправдывает риски для пациента и донора. Эта категория не исключает того, что центры с определенным опытом в отношении определенного заболевания могут исследовать ТГСК в этих ситуациях. Следовательно, существует некоторое совпадение между категориями GNR и D, и дальнейшие исследования могут быть оправданы в рамках предполагаемого клинического исследования.*

ГРАДАЦИЯ УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ, ДЛЯ ГРАДАЦИИ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ ТГСК ЕВМТ, 2019

- **I** – Основано на результатах, по крайней мере, одного хорошо выполненного рандомизированного исследования.
- **II** – Основано на результатах, по крайней мере, одного хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации; когортные или «случай-контроль» аналитические исследования (желательно от более чем одного центра); или драматическая эффективность в неконтролируемых исследованиях.
- **III** – Основано на мнениях экспертов, уважаемых авторитетов, базирующихся на клиническом опыте; описательные исследования или заключения экспертных комитетов.