



**Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева**



НОДГО

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей

Киргизов Кирилл Игоревич

К.М.Н.

***Скоробогатова Е.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Хисматуллина Р.Д.,
Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Варфоломеева С.Р., Масчан А.А.,
Румянцев А.Г.***

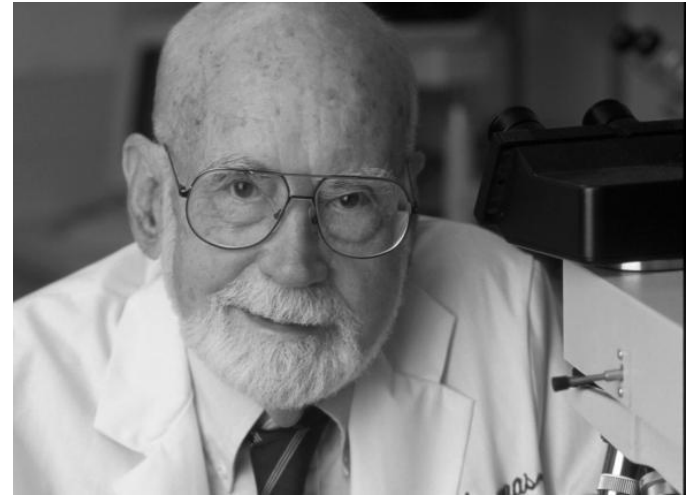
СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Первые аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в мире выполнены в 1957 г. под руководством Эдварда Донналла Томаса (США).

Все пациенты умерли до 100-го дня.

Первая успешная ТГСК в Европе выполнена в 1965 г. – мальчик 6 мес. с первичным иммунодефицитным состоянием.

Сегодня в мире выполнено более 1.000.000 ТГСК, в Европе – более 500.000



Эдвард Донналл Томас,
лауреат Нобелевской премии

THE **EBMT** REGISTRY HAS
REACHED A TOTAL OF
500,000
TRANSPLANTS



Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

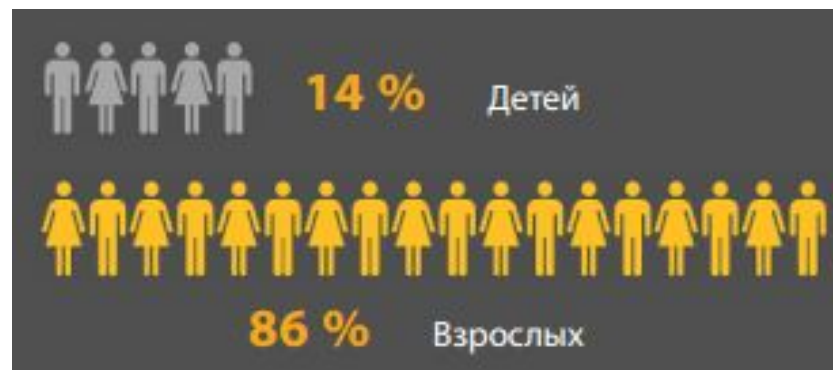
Аллогенная/Аутологичная ТГСК

Возможные источники клеток при Алло-ТГСК:

- Родственный/неродственный донор: костный мозг (КМ) или стволовые клетки периферической крови (СКПК) и пуповинная кровь (ПК)
- Гаплоидентичная ТГСК (донор совместим на 50%)

ТГСК: ДЕТИ И ВЗРОСЛЫЕ

Основным видом трансплантаций у взрослых в настоящее время являются аутологичные ТГСК, в отличие от детей, у которых более часто выполняются аллогенные ТГСК



Самые частые показания к ТГСК у детей – лейкозы, солидные опухоли, иммунодефициты, апластические анемии и



Современные тренды

- **Рост числа трансплантаций от альтернативных доноров**
- **Использование новых интенсивных схем химиотерапии**
- **Улучшение ситуации с сопроводительной терапией**
- **Новые препараты специфической терапии, возможность использования клеточных технологий**



THE **EBMT** REGISTRY HAS
REACHED A TOTAL OF

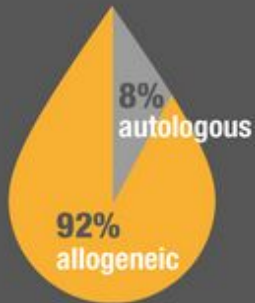
500,000

TRANSPLANTS



14%
Paediatric

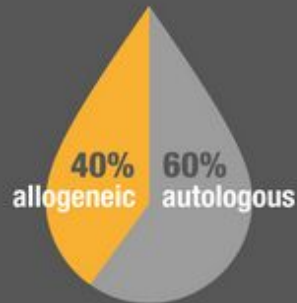
86%
Adult



1979



1993



2014

Приблизительная
потребность в
ТГСК в год в РФ
для детей – около
1000
трансплантаций

BMDW –
26.132.917
доноров



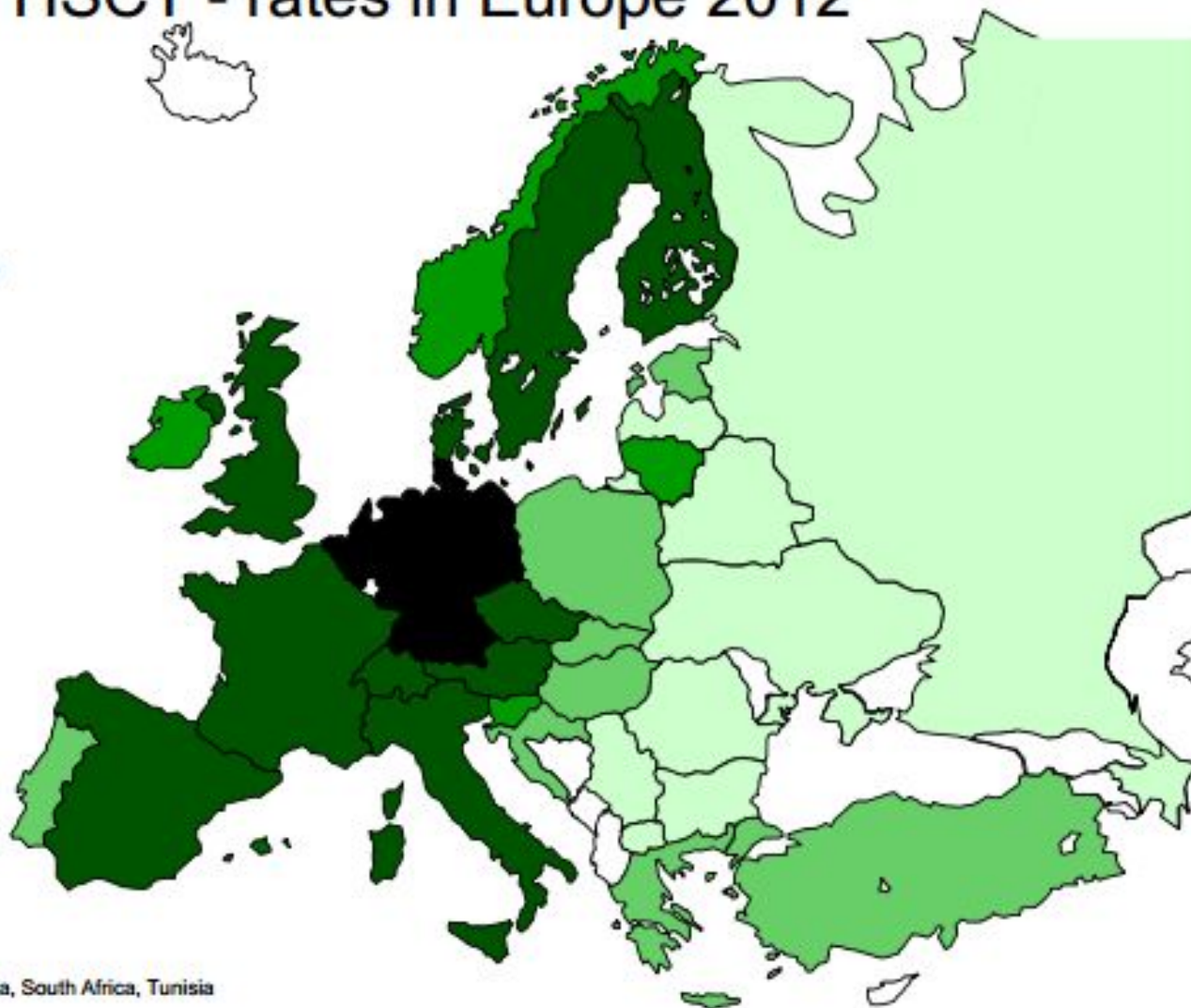
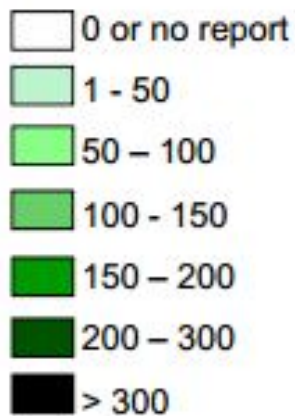
Основные показания к ТГСК

Indication	Allogeneic 1 st HSCT	Autologous 1 st HSCT	Total
Leukemia	10080	561	10641
Lymphoma	1504	7940	9444
Plasma Cell disorder	678	9214	9892
Bone marrow failure	805	4	809
Solid tumor	56	1574	1630
Non-malignant disorders	929	193	1122
Other	113	27	140
Total 1 st Transplants	14165	19513	33678



HSCT - rates in Europe 2012

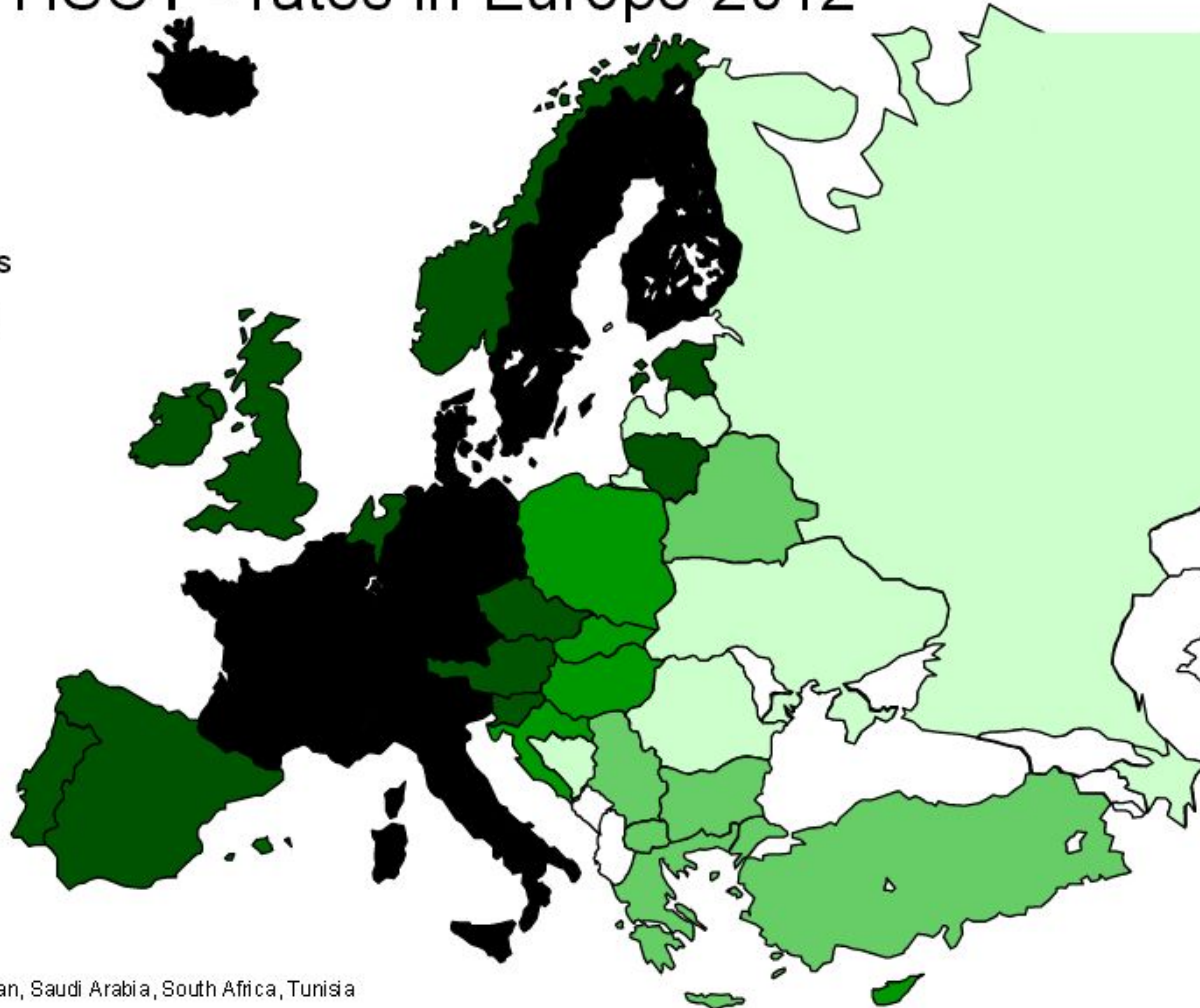
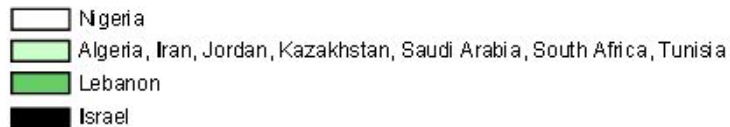
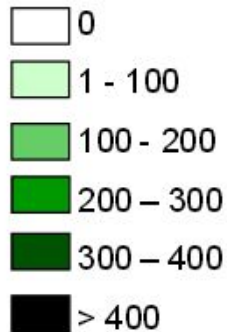
N. allogeneic transplants
per 10 million population





HSCT - rates in Europe 2012

N. autologous transplants
per 10 million population





НИИГиПК – 5 ТГСК

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой –
100 ТГСК



ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
– 200 ТГСК
РДКБ – 80 ТГСК

ОДКБ №1 – 14 ТГСК



Российская детская клиническая больница

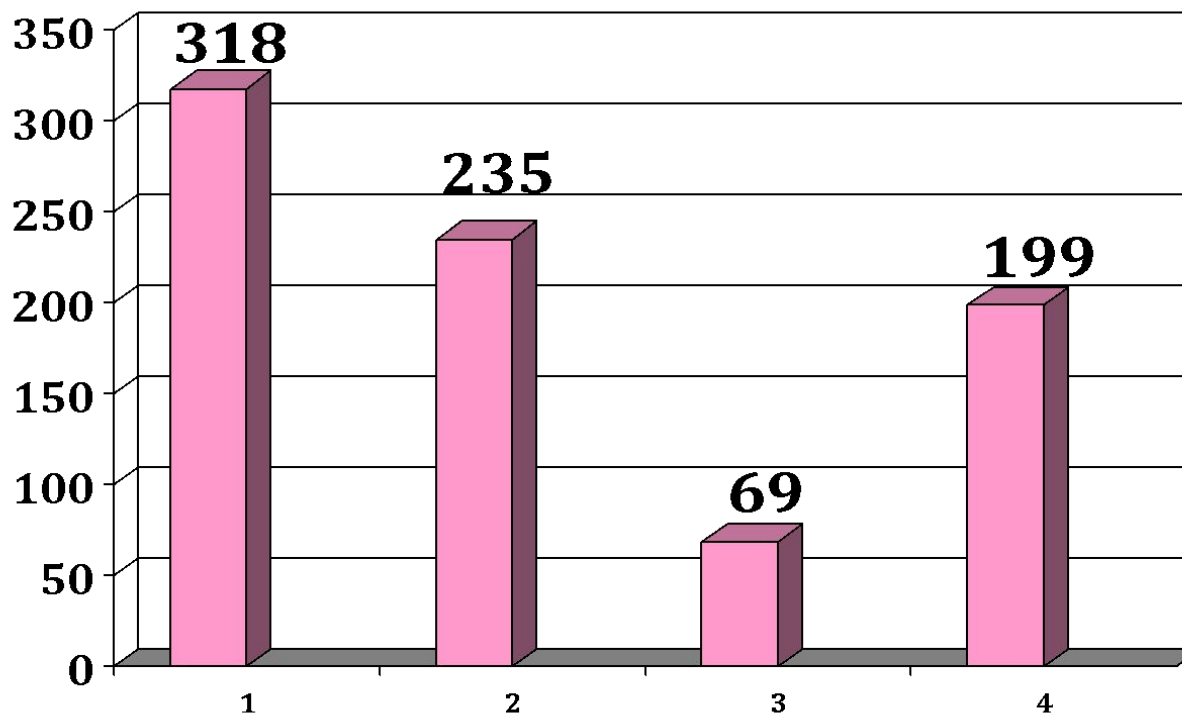
Виды ТГСК

1 – от HLA-идентичных родственных доноров

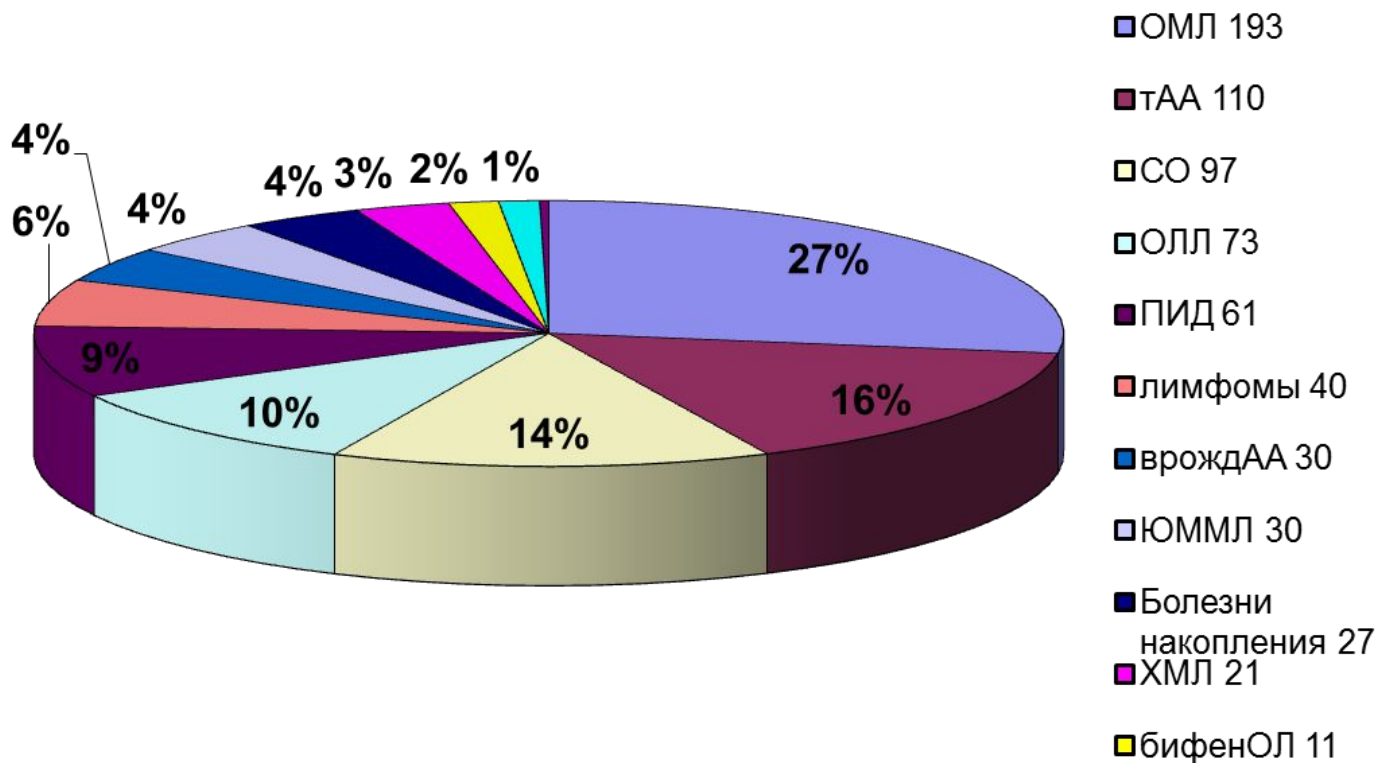
2 – от неродственных доноров

3 – гаплоидентичные

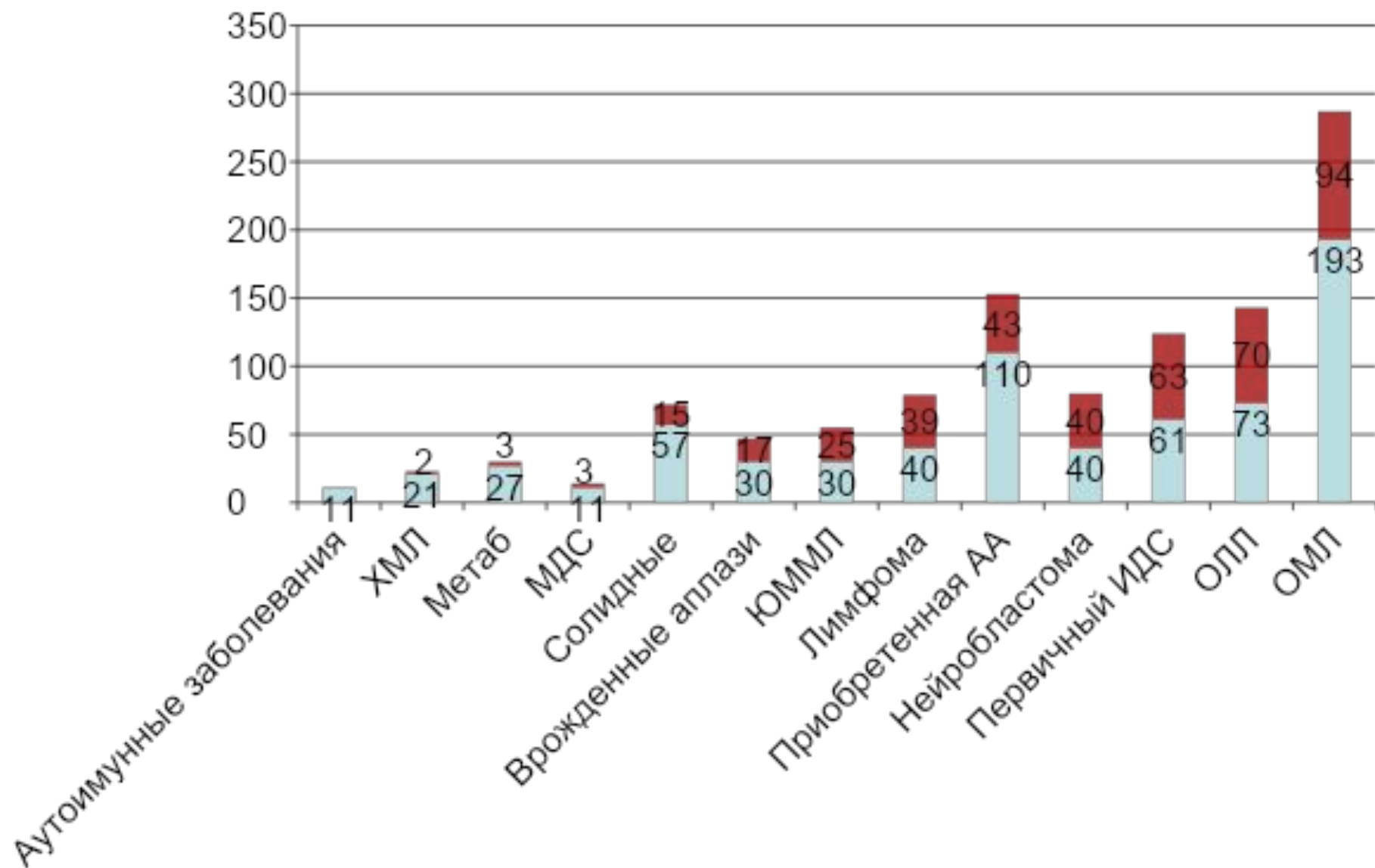
4 – аутологичные



Показания к ТГСК – РДКБ (с 1992 г.)

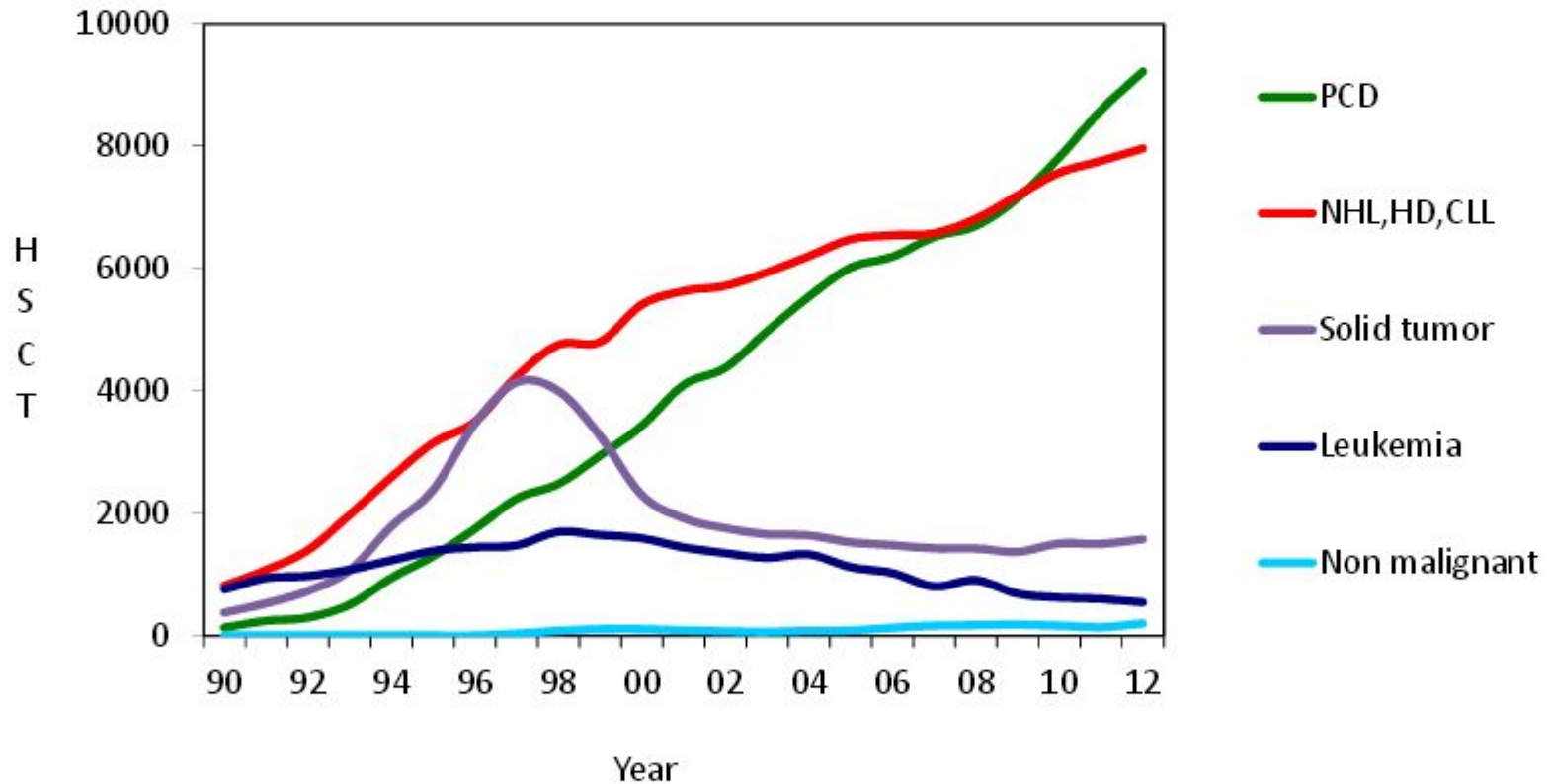


Показания к ТГСК – ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева



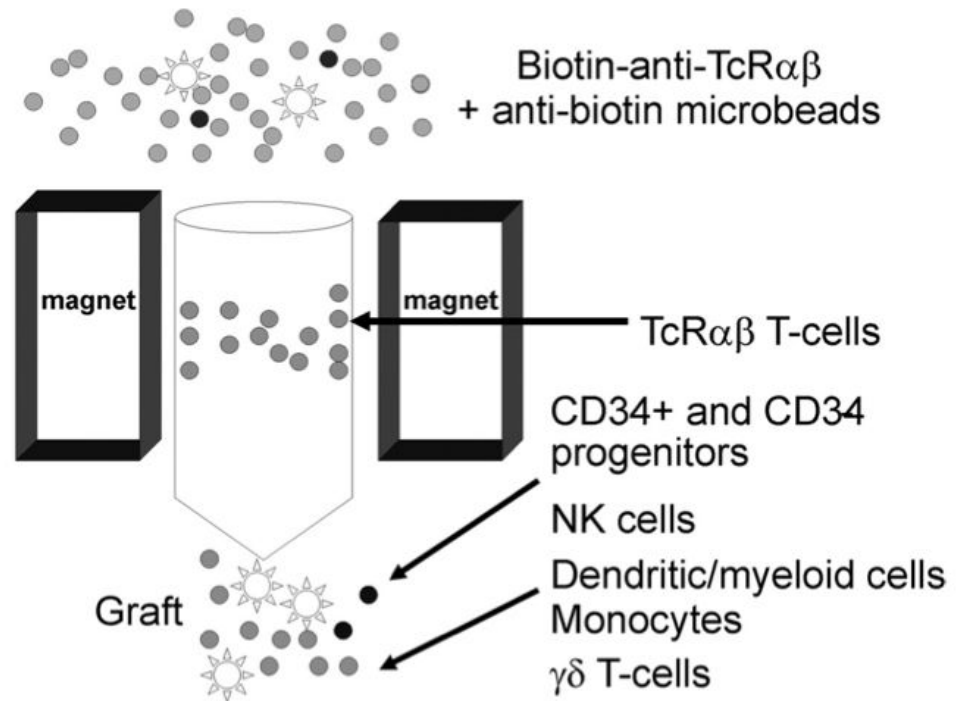
Основные показания к Ауто-ТГСК

Динамика

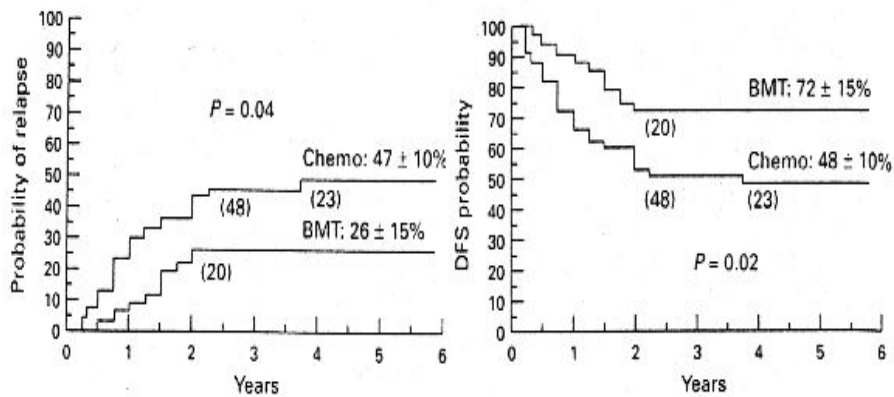




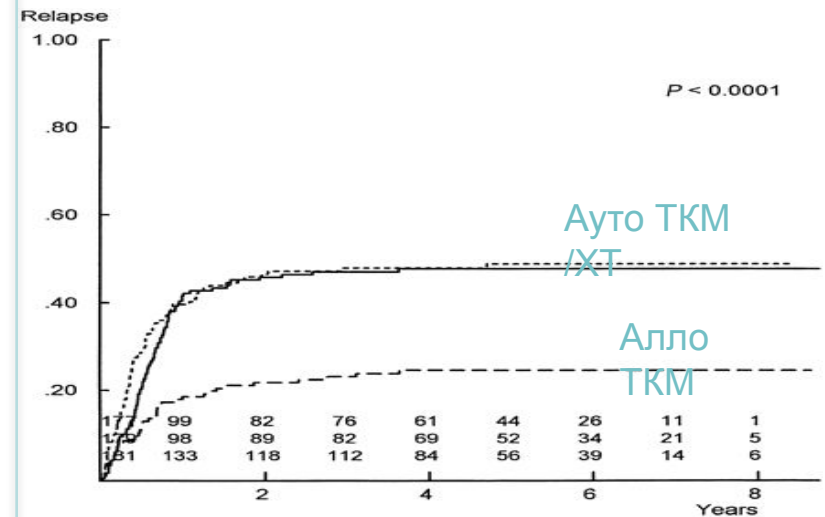
TCR $\alpha\beta$ деплеция



Аллогенная ТГСК – самая эффективная терапия при острых лейкозах высокого риска



Shaison G et al. Bone Marrow Transplant 1996(17):191-196



W. G. Woods Blood, 2001, 97.: 56-62

Аллогенная ТГСК – самая эффективная терапия при острых лейкозах высокого риска

Проблемы

- Болезнь «трансплантат-против-хозяина»
- Инфекционные осложнения
- Токсическая смертность
- Рецидив

самая частая причина летальности

частота **20-90%** (ц/г аномалии, п ремиссии)

Посттрансплантационная терапия при ОЛ

Классическая парадигма ТГСК

ТГСК – последний метод лечения

Дальнейшая терапия не показана

нет терапии, эффективной после мегадозной терапии

миелосупрессия и риск инфекций

возможность снижения GVL

«Новая» парадигма ТГСК

ТГСК – платформа для продолжения терапии

Клеточная терапия

«селективные» антилейкемические препараты

(профилактическое или «упреждающее» применение)



Солідные опухоли

- Нейробластома
- Саркома Юинга
- Опухоли головного мозга

Проведение высокодозной ПХТ с последующей Ауто-ТГСК дает преимущества для заболеваний высокого риска в сравнении с терапией стандартного риска.

Современные данные показывают достаточно высокую эффективность консолидации ВДПХТ при солидных опухолях

Нейробластома – наиболее частое показание для Ауто-ТГСК у детей

Абсолютные показания к Ауто-ТГСК при НБ (ЕВМТ): пациенты в возрасте от 1 года со стадией 4 на момент постановки диагноза или с амплификацией N-MYC. INSS – 2-4 ст. При рецидиве – любой метастатический рецидив (возраст более 1 года); любой рецидив с амплификацией N-MYC

Саркомы Юинга и другие саркомы мягких тканей – рекомендуется Ауто-ТГСК при агрессивном течении или рецидивах. Преимущества при применении бусульфана/мельфалан содержащих режимах



ТГСК при солидных опухолях, данные EBMT

Table 1: Event-free survival rates by tumour type after ASCT following primary treatments or relapse (according to 2011 EBMT data update on evaluable patients only)

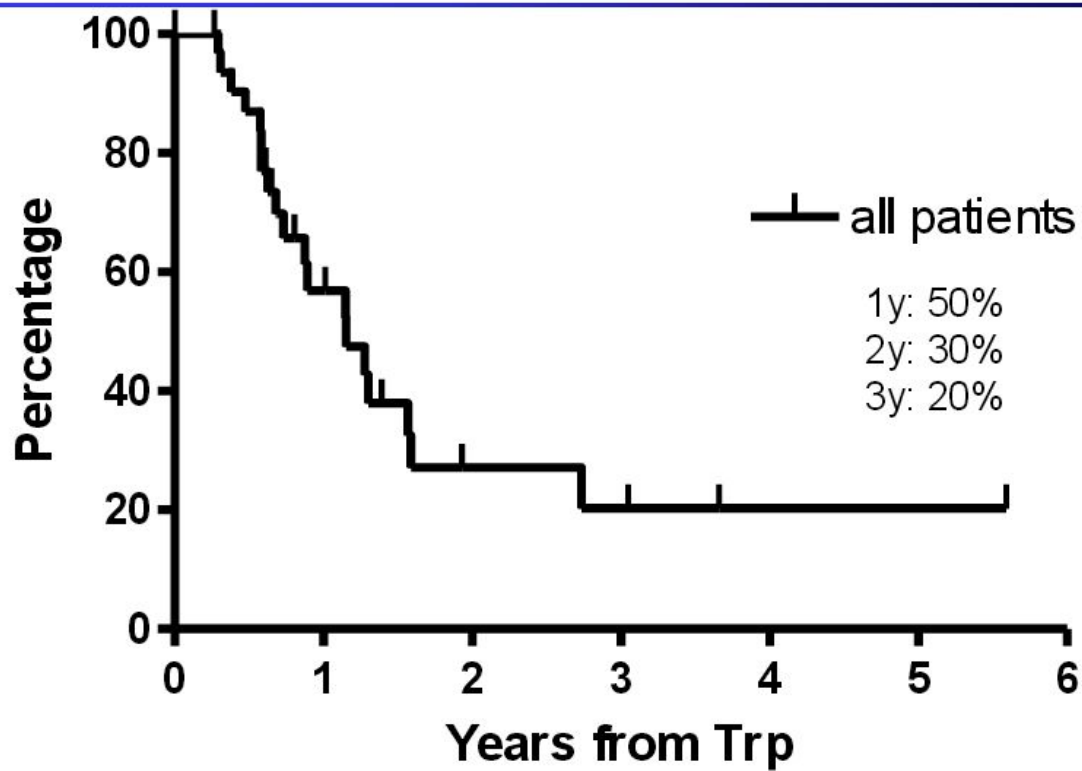
Disease	Disease status at time of ASCT	Patients	Projected 5-yr EFS	p-value
Neuroblastoma	during primary treatment	3640	0.35±0.01	S
	after relapse	360	0.23±0.02	
Ewing tumours	during primary treatment	1311	0.44±0.02	S
	after relapse	365	0.25±0.03	
Soft tissue sarcoma	during primary treatment	553	0.23±0.02	S
	after relapse	254	0.19±0.03	
CNS tumours	during primary treatment	976	0.39±0.02	S
	after relapse	335	0.19±0.02	
Retinoblastoma	during primary treatment	54	0.63±0.07	NS
	after relapse	36	0.40±0.09	
Wilms' tumour	during primary treatment	112	0.52±0.05	NS
	after relapse	223	0.44±0.04	
Germ cell tumours	during primary treatment	151	0.49±0.05	S
	after relapse	149	0.38±0.04	
Osteosarcoma	during primary treatment	99	0.36±0.05	S
	after relapse	107	0.14±0.04	

S = $p < 0.005$



Общая выживаемость, солидные опухоли

Over all Survival (Solid Tumors)





Распределение по группам риска



*Данные кооперированной группы по изучению НБ ФНКЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева, 2014*



Пациенты группы высокого риска

- Стадия 4 (≥ 1 года) по INSS
- MYCN-амплификация, независимо от стадии и возраста пациента

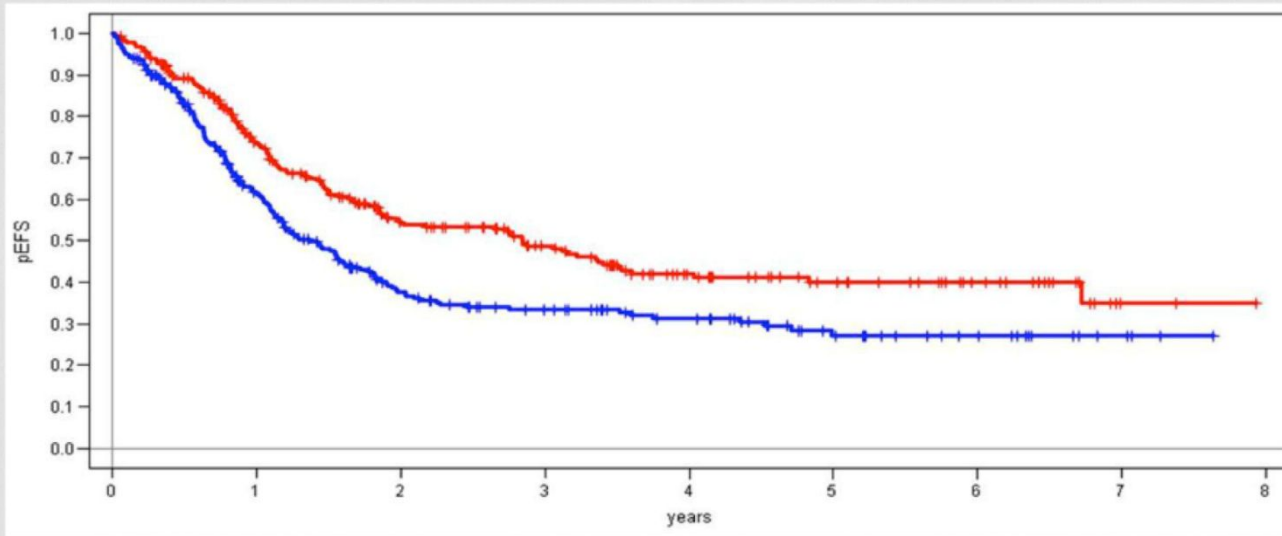


Группа высокого риска: лечение

- Индукционная терапия:
 - Химиотерапия
 - Аферез ГСК
 - Хирургическое лечение +/- лучевая терапия
- Консолидирующая терапия:
 - MIBG-терапия
 - Аутологичная трансплантация ГСК
- Поддерживающая терапия
 - 13-цис-ретиноевая кислота
 - +/-иммунотерапия



SIOPEN High-Risk Study (ASCO 2012) BUMEL: Improves EFS and OS

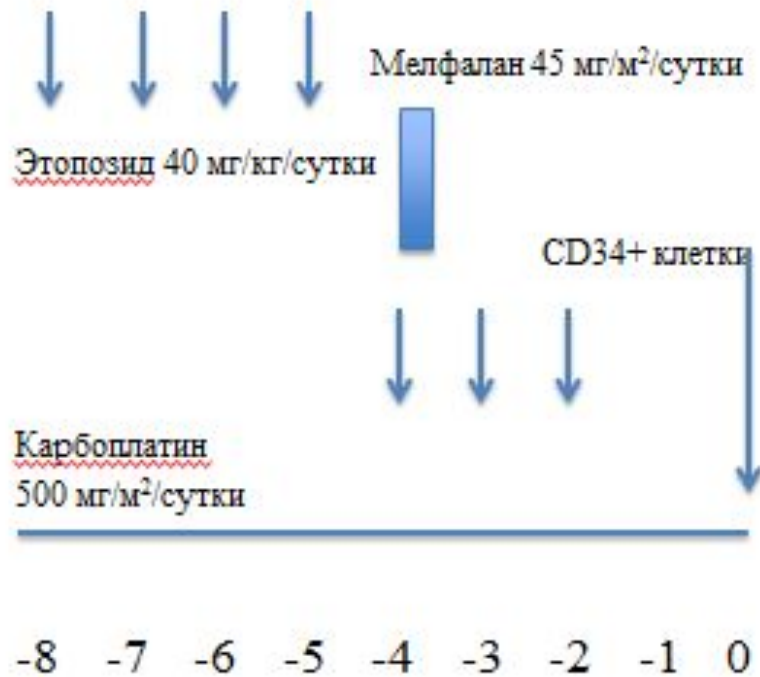


	Pts	3-yr EFS	p-value	3-yr OS	p-value
BUMEL	281	0.49 ± 0.03	<0.001	0.60 ± 0.03	0.003
CEM	282	0.33 ± 0.03		0.48 ± 0.03	.



Режимы кондиционирования

CEM



Treo/Mel





Токсичность терапии

	СЕМ	Treo/Mel
Мукозит желудочно-кишечного тракта		
1 степени	1 (3,5%)	2 (8%)
2 степени	13 (46,4%)	16 (64%)
3 степени	11 (39,4%)	7 (28%)
4 степени	3 (10,7%)	-
VOD	-	-
Токсидермия	15 (53,6%)	25 (100%)
1-2 степени	13 (46,4%)	11 (44%)
3-4 степени	2 (7,2%)	14 (56%)

Данные кооперированной группы по изучению НБ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2015



Токсичность

	CEM-28	Treo/Mel-25
Лихорадка	27 (96,4%)	25 (100%)
Септический шок	4 (14,2%)	2 (8%)
ИВЛ	2 (7,1%)	1 (4%)
Ультрагемофильтрация	2 (7,1%)	0
Трансплантационная летальность		
	3 (10,7%)	0



Результаты терапии на 15.05.15

- СЕМ (28)

Живы – 15 пациентов

TRM – 3 пациента

Смерть от прогрессии - 10 пациентов

- Treo/Mel (25)

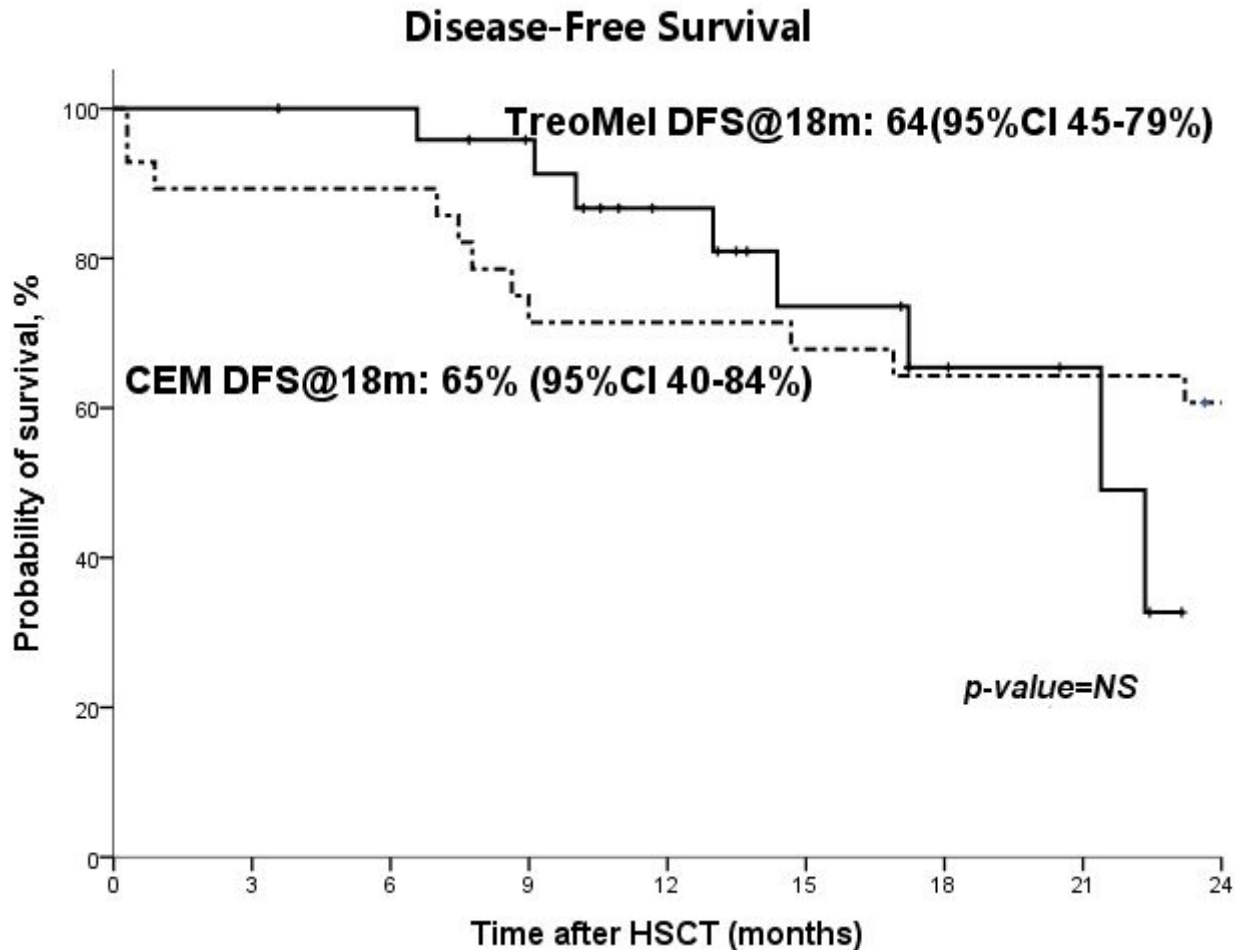
Живы – 24 пациента

TRM – 0

Смерть от прогрессии - 1 пациент



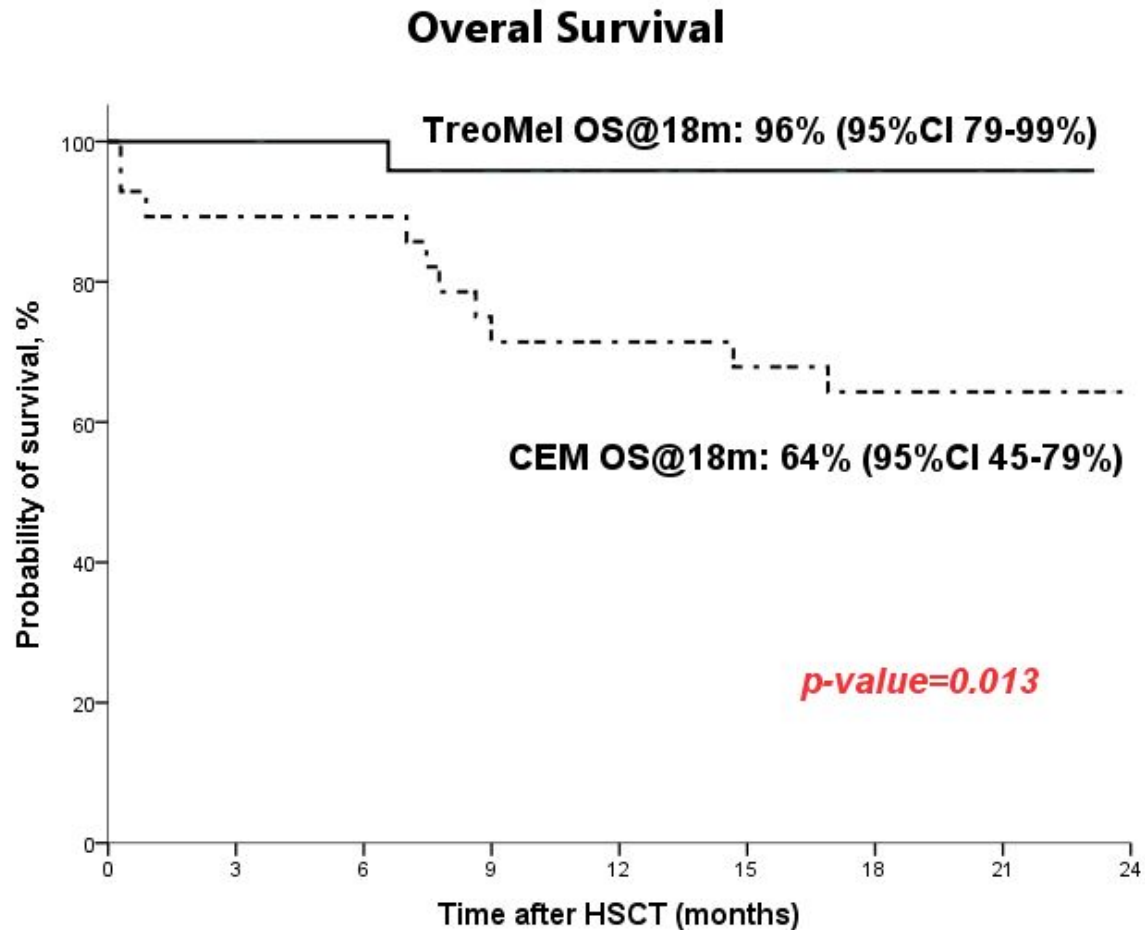
Безрецидивная выживаемость в зависимости от режима кондиционирования



Данные кооперированной группы по изучению НБ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2015



Общая выживаемость в зависимости от режима кондиционирования



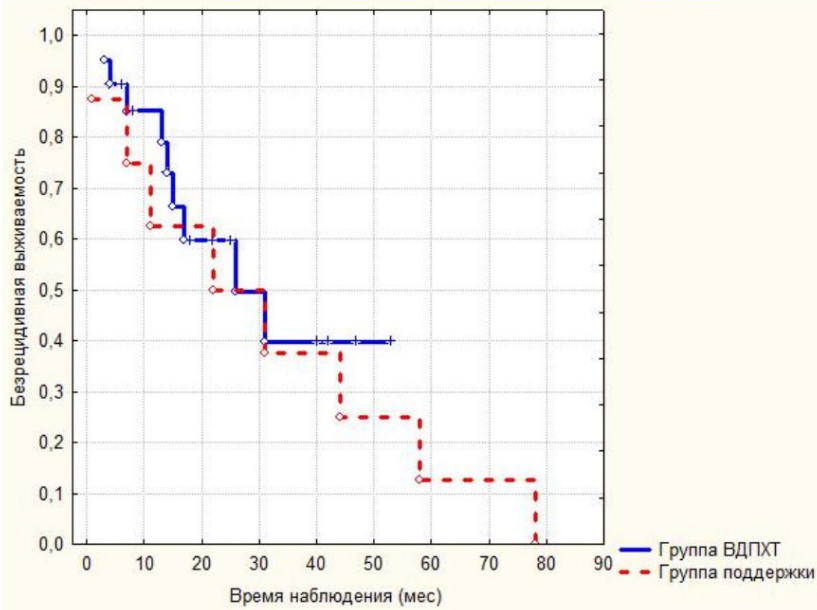


Саркомы, актуальность ТГСК

- Находятся на втором месте по частоте в детской популяции среди опухолей костной ткани после остеогенной саркомы;
- Быстрый рост и раннее метастазирование;
- Более 50% пациентов начинают получать терапию на поздних стадиях;
- Долгосрочная выживаемость в группе неблагоприятного прогноза – 0-20 %;



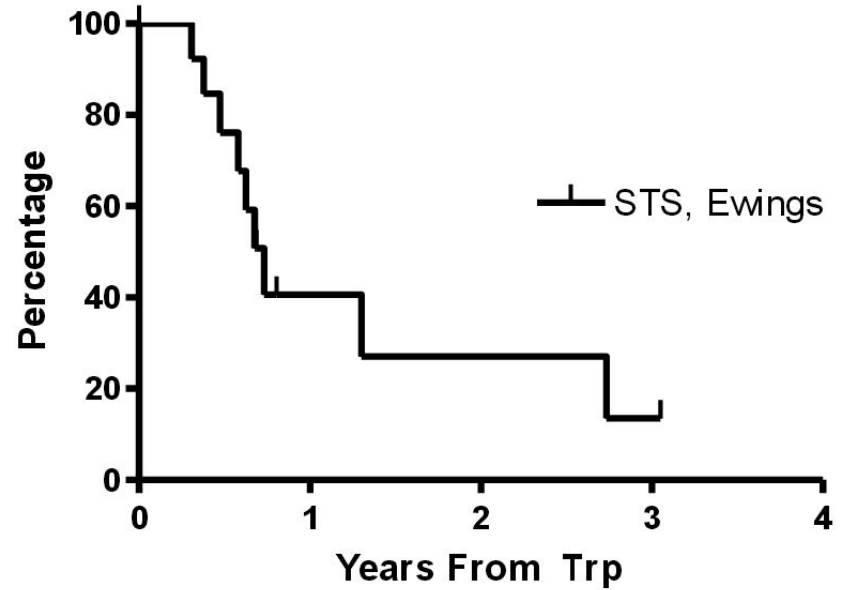
Саркомы, эффективность Ауто-ТГСК



Казанцев И.В., 2014



OS (Ewing, STS)



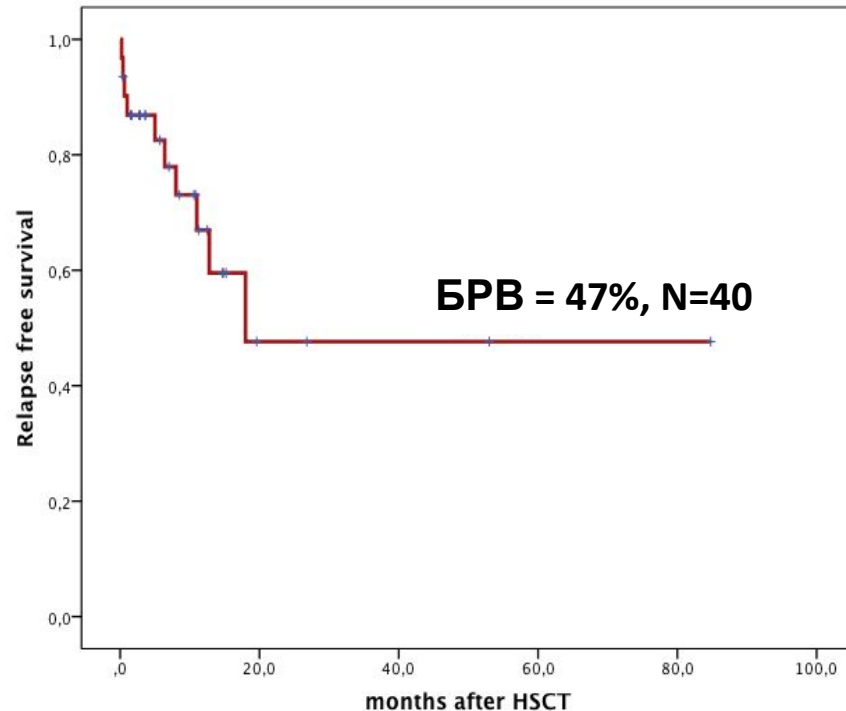
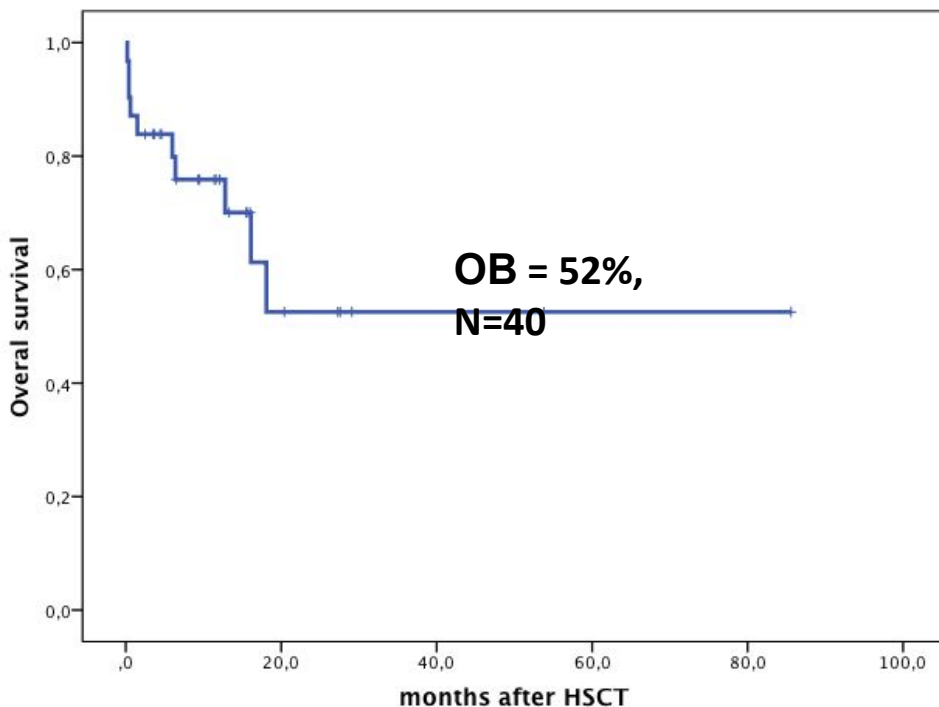
Hangretinger R., 2013



Опухоли ЦНС, актуальность ТГСК

- 30% пациентов с опухолями ЦНС относятся к высокой группе риска, характеризующейся плохим ответом на стандартную комплексную терапию
- 35% детей с эмбриональными опухолями младше 4-х лет, которым невозможно проведение лучевой терапии
- Сложность подведения достаточной дозы химиопрепаратов к опухоли, ввиду наличия гематоэнцефалического барьера
- Отсутствие общепринятых стандартных схем лечения рецидивов опухолей ЦНС, имеющих высокую смертность

Общая и безрецидивная выживаемость (2х летняя) 40 пациентов с опухолями ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК



Медуллобластома	23 (57%)
Супратенториальная ПНЭО	6 (15%)
Герминома	4 (10%)
АТРО	3 (7%)
Пинеобластома	2 (5%)
Хориокарцинома	1 (3%)
ЕТАNTR	1 (3%)

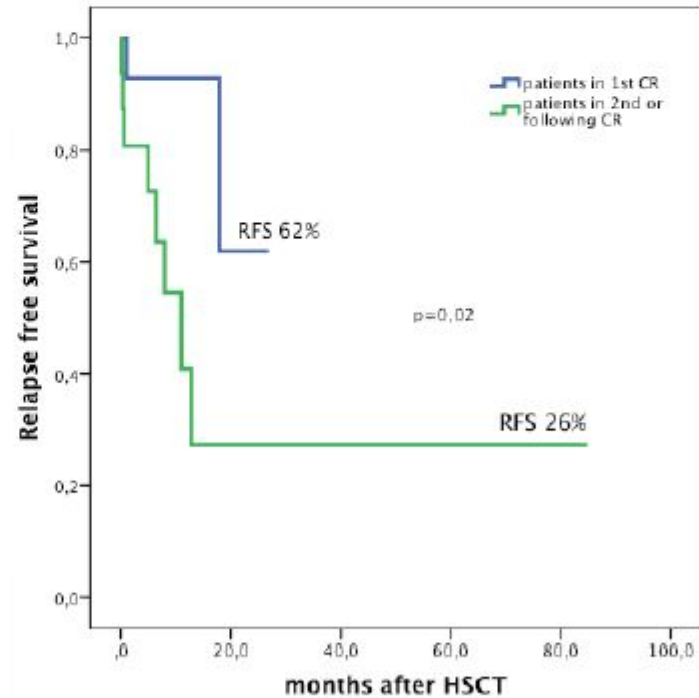
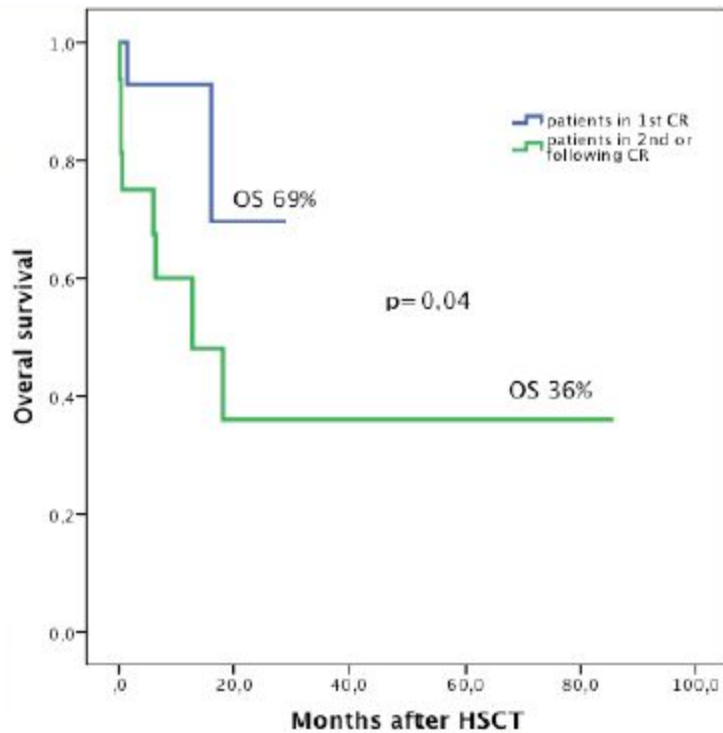
*Геворгян и др. Вопросы онкологии,
2015, том 6 1, №2*

Опыт проведения ТКМ у пациентов с опухолями ЦНС в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 2012-2016 гг.

пол	возраст	Дз	Первичное лечение	Ответ	Лечение рецидива	Ответ	PFS	OS	Исход 1.09.16
д	1 г 8 м	МБ, МЗ	ХИТ-СКК+ВДХТ+аутоТГКС	ПО	-	-	4 г	4 г	ж
м	3 г	МБ МЗ	ХИТ-СКК+ВДХТ+аутоТГСК+ЛТ	ПО	-	-	2 г	4 г 7 м	ж
м	2 г 9 м	МБ Мх	Непрогр ХЛТ	ПО	ХИТ-рец+ВДХТ+аутоТГСК	ПО	7 л 2 м	8 л 5 м	у
м	3 г 4 м	МБ М1	ХИТ-Med-2014+ВДХТ+аутоТГСК	ПО	Темозоломид	ЧО	1 г 6 м	1 г 8 м	ж
м	1 г 8 м	МБ М0	ХИТ-СКК	ПБ	ХИТинд+О+ХИТрец+ВДХТ+аутоТГСК	ПО	4 м	3 г 4 м	ж



Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с опухолями ЦНС (первая или вторая и последующие ремиссии)



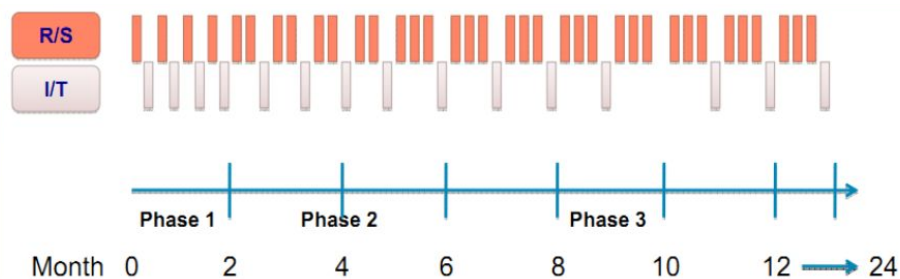


Ауто-ТГСК при солидных опухолях

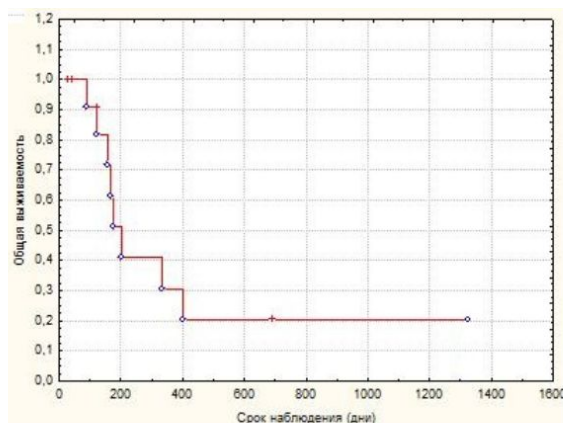
- Ауто-ТГСК для пациентов групп высокого риска обладает приемлемой токсичностью и потенциально способна улучшить результаты лечения детей;
- Оптимальным источником ГСК для трансплантации являются ПСК;
- Применение Ауто-ТГСК в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах заболевания неэффективно;
- Наиболее часто наблюдаемыми видами токсичности после Ауто-ТГСК являются инфекционные осложнения, мукозиты слизистых ЖКТ и гепатотоксичность.

Опции при неэффективности

- Таргетная терапия
- Алло-ТГСК (в том числе гапло)
- Радиоизотопная терапия
- Терапия антителами
- Иммуноадоптивная терапия



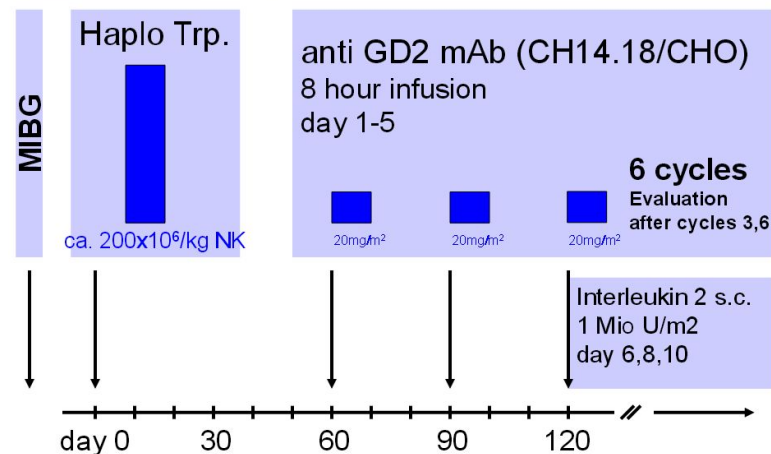
RIST



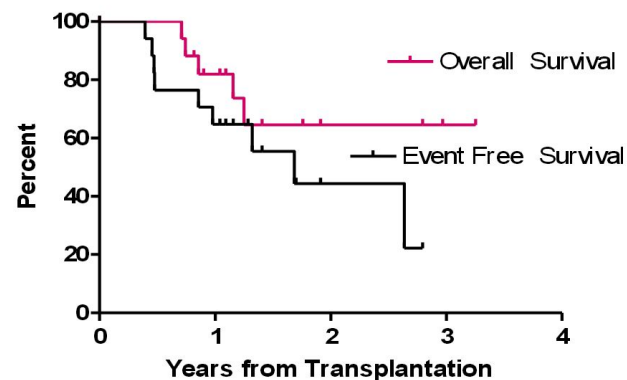
ОВ (НБ и СЮ) Алло-ТГСК (Казанцев И.В., 2014)



Phase II feasibility study using ch14.18/CHO antibody and subcutaneous Interleukin 2 after haploidentical stem cell transplantation in children with relapsed neuroblastoma
Eudra CT 2009-015936-14



Survival of relapsed neuroblastoma patients (haplo trp and CH14.18m Ab)



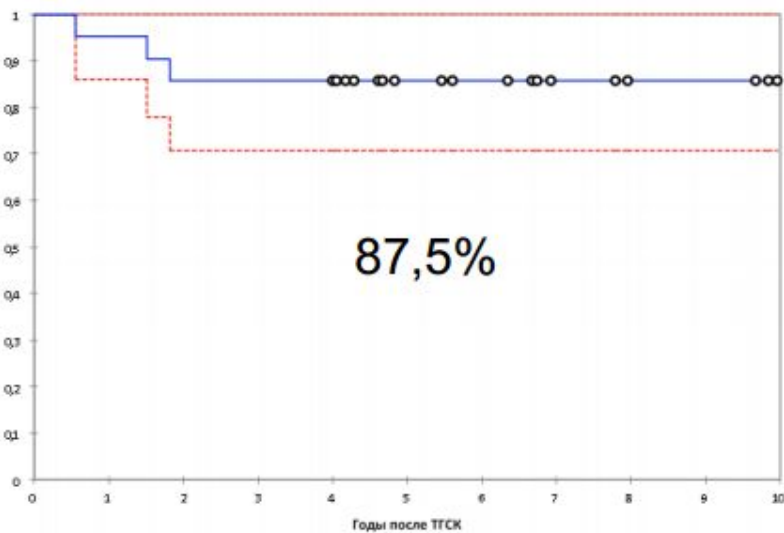
Hangretinger R., 2013



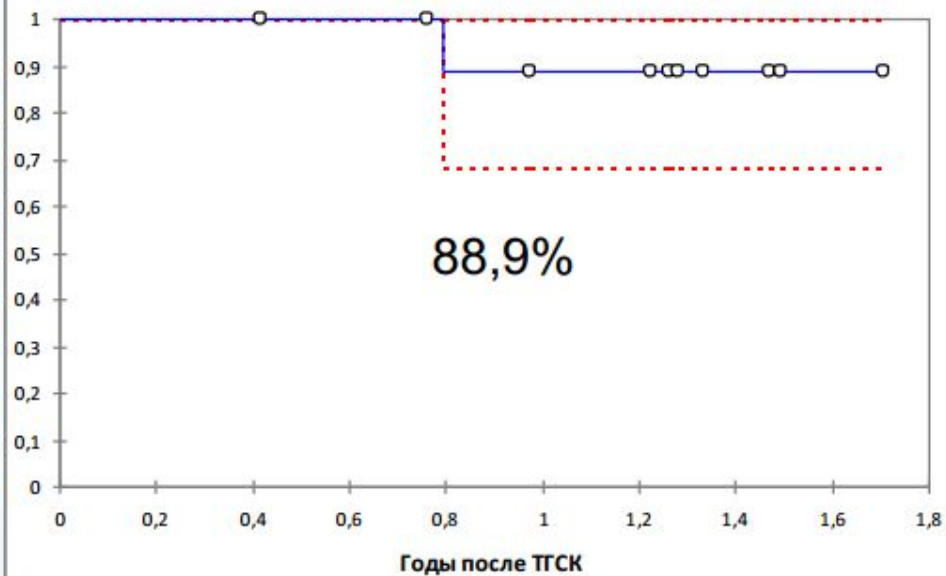
Апластическая анемия

2004-2010 гг vs 2012-2014 гг

18 пациентов, 3 летальных исхода



11 пациентов, 1 летальный исход





Анемия Фанкони

Анемия Фанкони (АФ) – врожденное заболевание, впервые описанное в 1927 году Гуидо Фанкони.

- Врожденные пороки развития
- Прогрессирующая костномозговая недостаточность
- Предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований

АФ - самый частый врожденный синдром костно-мозговой недостаточности: 1 на 100.000 живорожденных.

Гематологические нарушения – развитие в детском возрасте: медиана – 7 лет

Риск развития МДС/ОМЛ и солидных опухолей составляет 90% и 28% соответственно к 40 годам



Анемия Фанкони

Фенотипические аномалии

Проявления варьибельны

- Меланино-подобная пигментация кожи (пятна «кофе с молоком»)
- Характерное «птичье лицо»
- Низкий рост
- Аномалии костей скелета (в особенности кистей рук и лучевых костей),
- Микроцефалия
- Аномалии ушей, сердца и почек



Анемия Фанкони

Доступные терапевтические опции

Андрогены

Ответ у 75% пациентов с АФ при начале терапии в дебюте цитопении. Поздний ответ (до 12 месяцев). Препаратом выбора может служить оксиметолон в дозе 2-5 мг/кг/день.

Факторы роста

Применялись Г-КСФ, ГМ-КСФ и ИЛ-3 - частичный и непродолжительный ответ

Экспериментальная терапия

Этанерцепт – ингибирование повышенного апоптоза в ответ на активацию TNF- α , который реализуется посредством генерации избыточного количества активных форм кислорода, повреждающих клетки костного мозга пациентов с АФ.

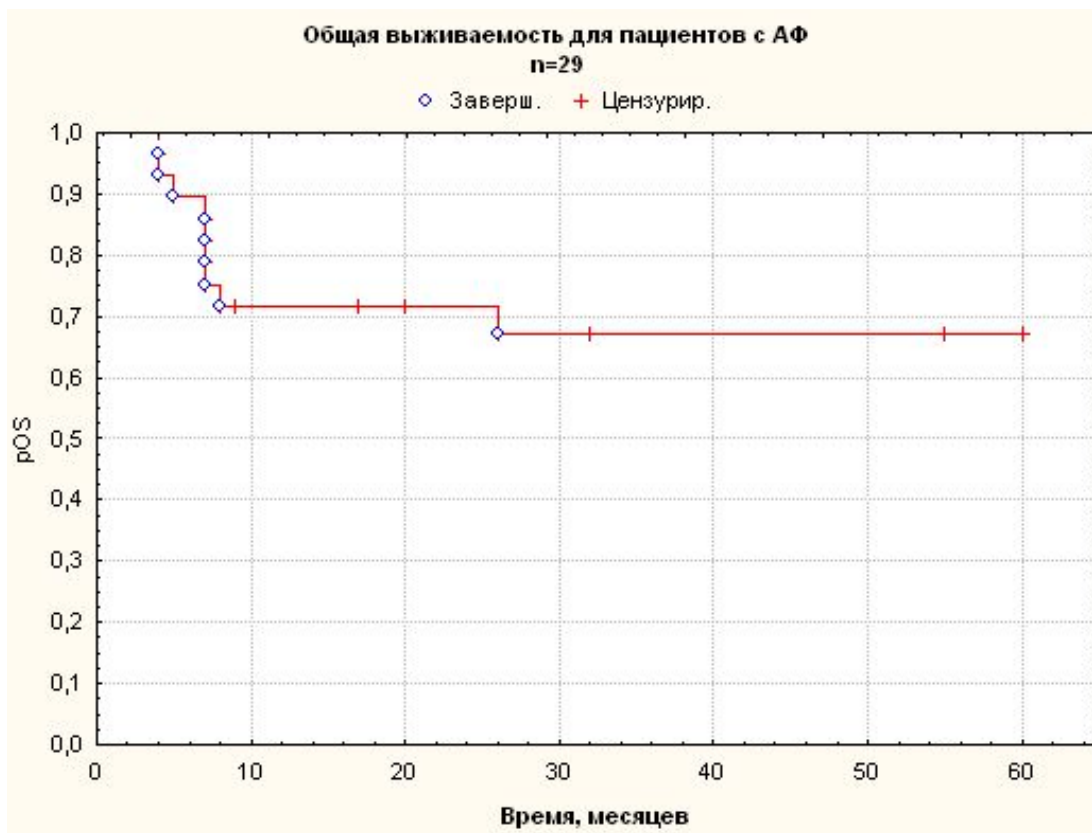
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток



Опыт ФНКЦ ДГОИ/РДКБ Результаты

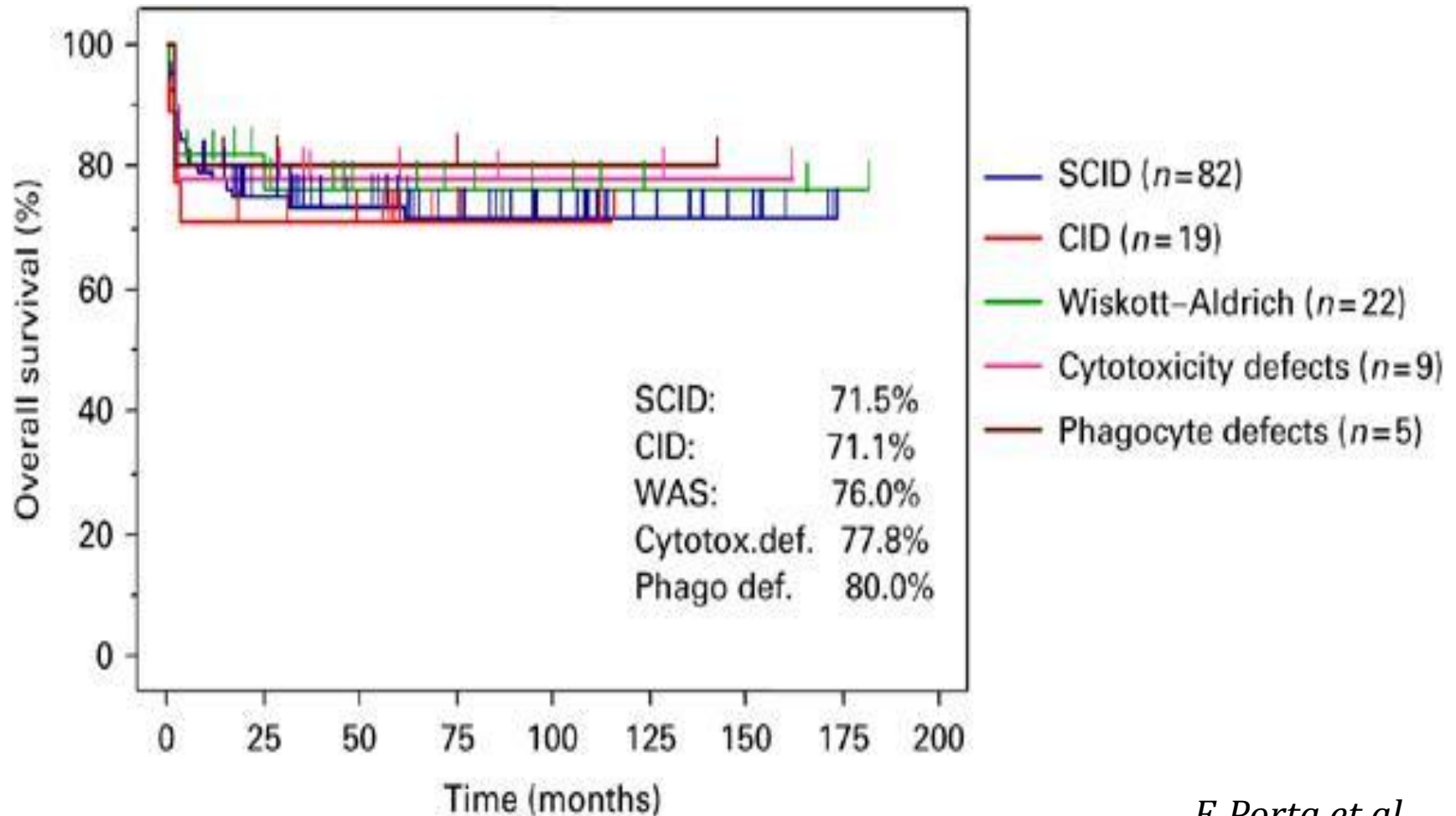
Выживаемость. Медиана наблюдения составляет 31,9 месяца (3,8-246). Для пациентов, трансплантированных в последние 5 лет, показатели выживаемости приближаются к 80%.

Причины смертей явились: комбинация РТПХ и инфекционных осложнений (n=5), инфекционные осложнения (n=3), острая и хроническая РТПХ (n=2), рак языка (n=1).





ТГСК при ПИД: Долгосрочные результаты





ТГСК при ПИД: Подбор донора перед ТГСК

Родственный/неродственный донор

Совместимость: 10/10, возможно 9/10
(TCR a/b/CD19-деплеция)

Гаплоидентичный донор

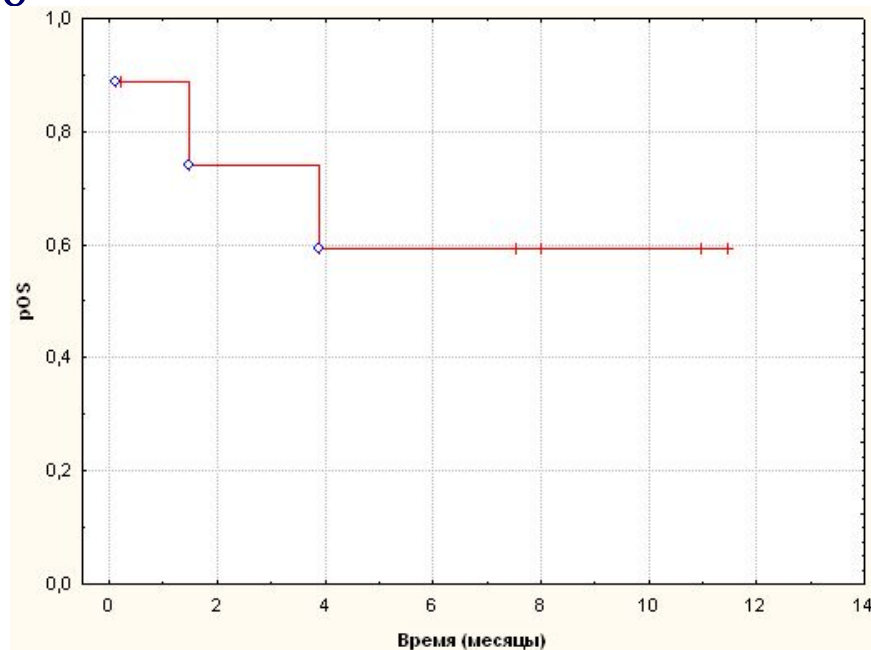
Совместимость: >5/10

Новая технология TCR a/b/CD19-
деплеция

Пуповинная кровь

Совместимость – не ниже 4/6

Оптимальная совместимость – 10/10





Нейрометаболические заболевания

Наследственные болезни, вызванные нарушениями обмена, проявляющимися прогрессирующим отложением веществ определенного типа в клетках различных тканей, например гликогенозы, лейкодистрофии, фукозидоз и другие

Нозологии рассматриваемые в данном сообщении (нейрометаболические заболевания):

- МПС I типа
- Болезнь Краббе
- X-АЛД
- Метахроматическая лейкодистрофия



Мукополисахаридозы

Группа метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (GAG, мукополисахаридов), вызванных недостаточностью лизосомных ферментов обмена гликозаминогликанов. Заболевания связаны с наследственными аномалиями обмена, проявляются в виде «болезни накопления» и приводят к различным дефектам костной, хрящевой, соединительной тканей

I тип — синдром Гурлер аутосомно-рецессивное заболевание
Laronidase не проникает через гемато-энцефалический барьер

II тип — синдром Хантера

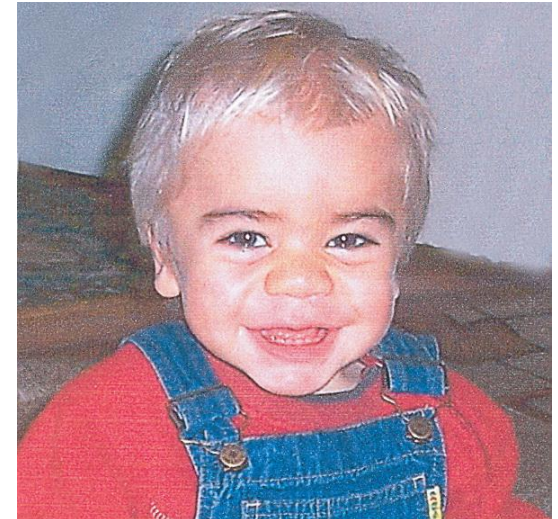
III тип — синдром Санфилиппо

IV тип — синдром Моркио

V тип — синдром Шейе

VI тип — синдром Марото—Лами

VII тип — синдром Слая





Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при нейрометаболических заболеваниях

Для лечения нейрометаболических заболеваний показала высокую эффективность трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Первые трансплантации – 1990 год

Первые доклады – 1994 год

Клинические рекомендации – 2000 год

Peters C, et al 1996

Tolar J, et al 2005

Moser et al., 2004



Опыт РДКБ/ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 2008-2014

Всего пациентов – 25

Диагнозы:

МПС I типа (n=19)

Метахроматическая лейкодистрофия (n=3)

X-АЛД (n=2)

Болезнь Краббе (n=1)

Нозологии



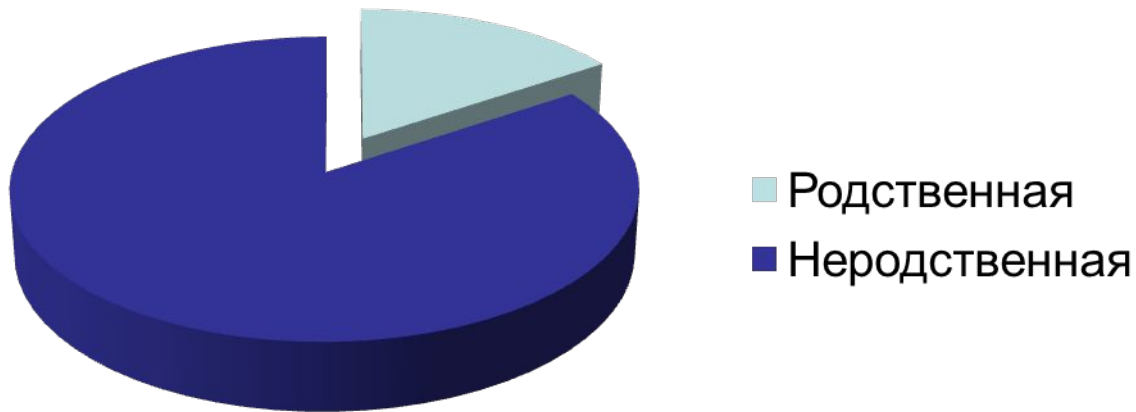
- МПС I типа
- МХЛ
- X-АЛД
- Краббе



Мукополисахаридоз I типа

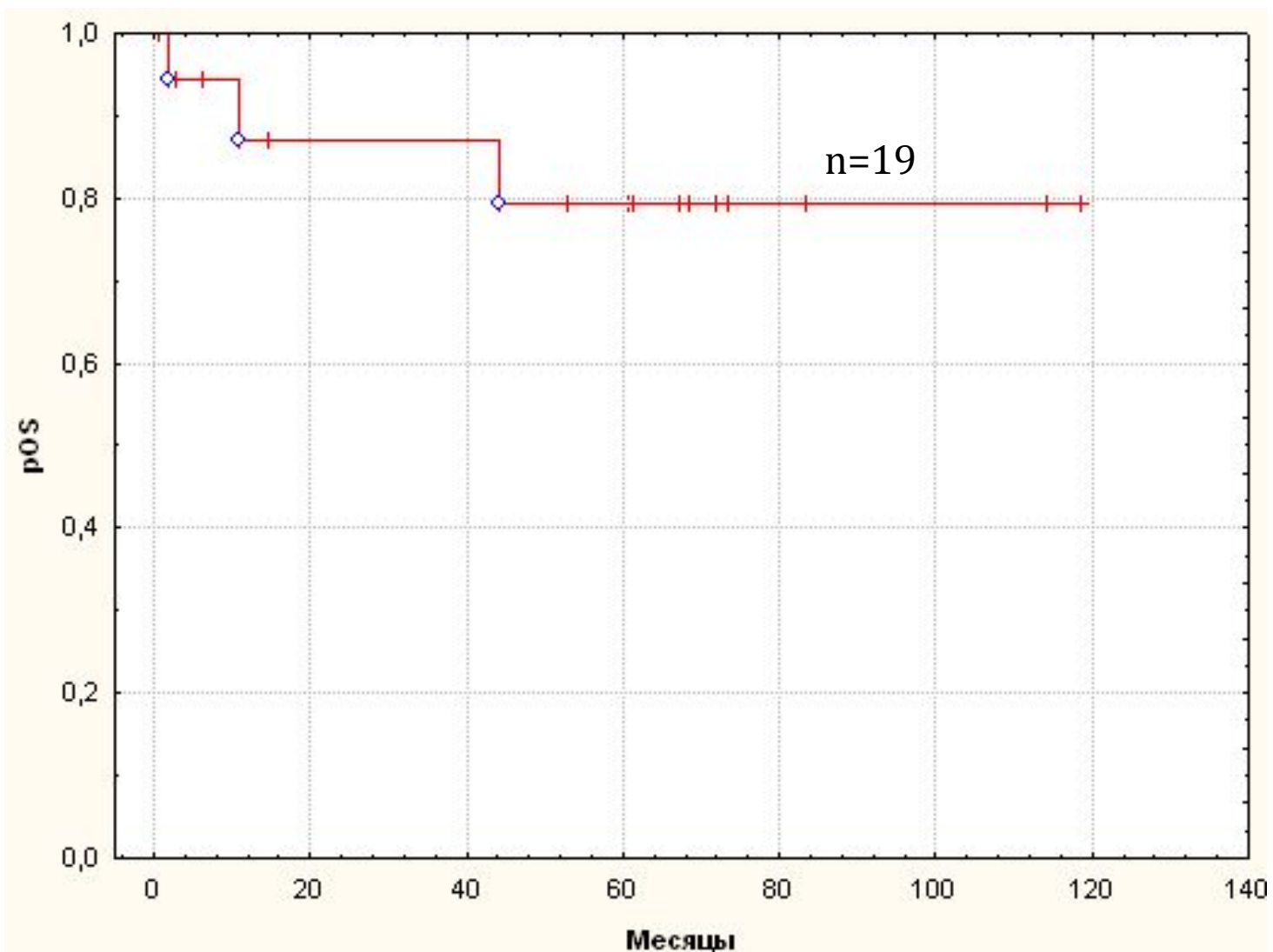
Вид ТГСК

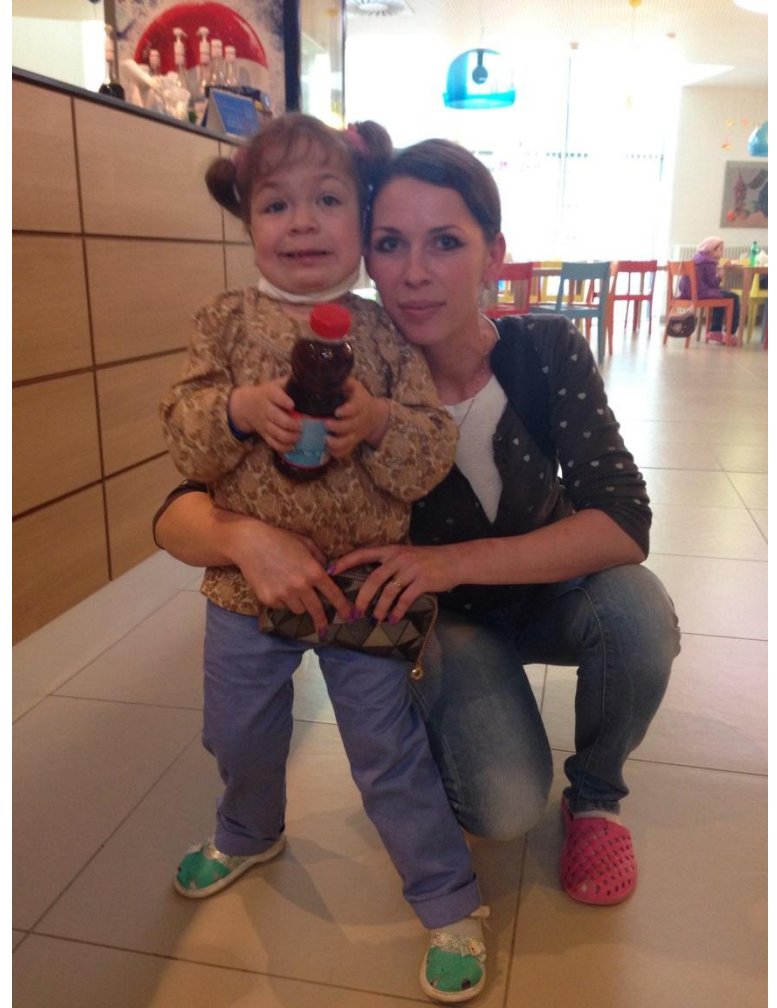
КМ/ПСКК (n=18)
Пуповинная кровь (n=1) –
неприживание



Причины смерти:

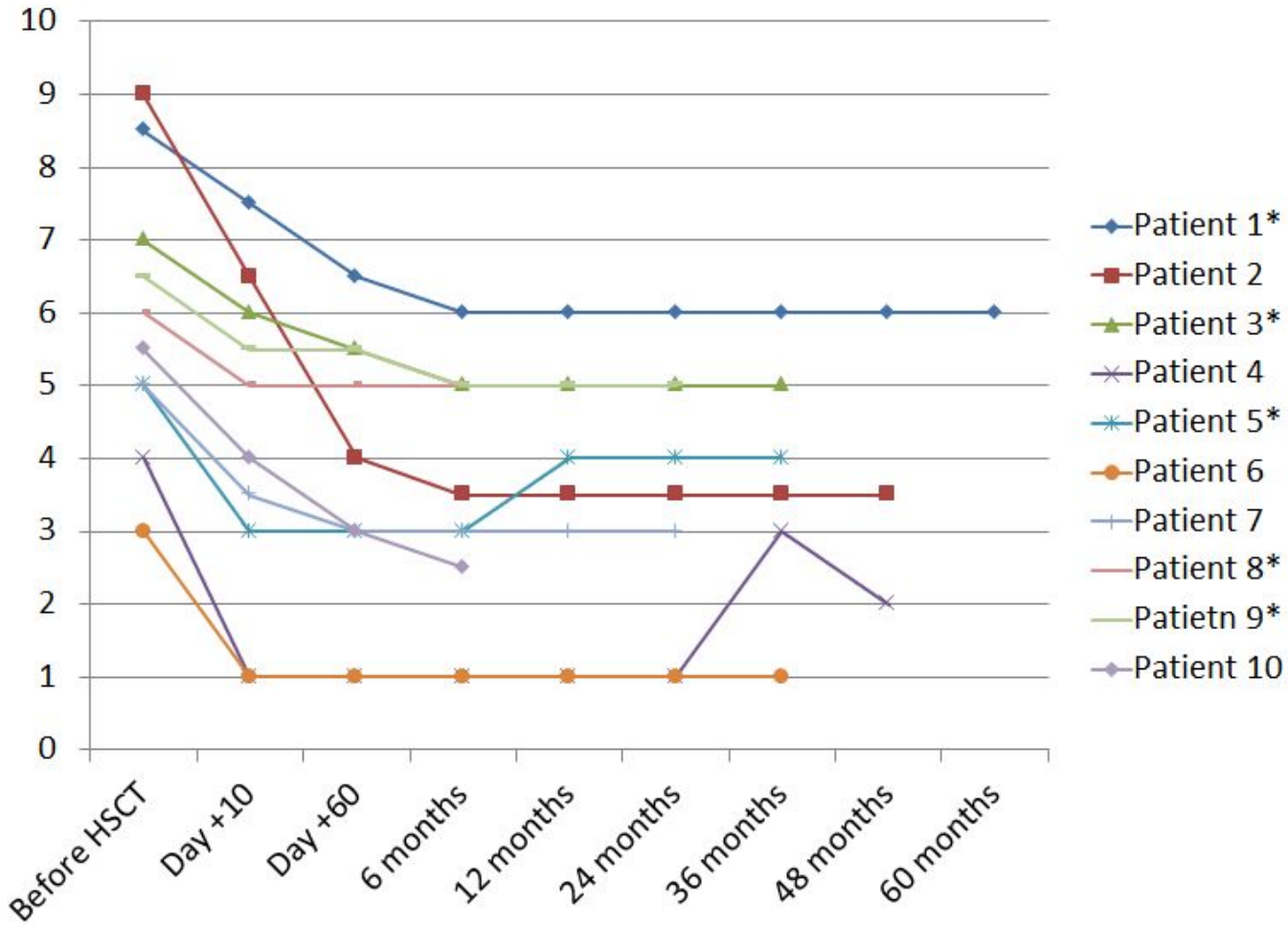
- Инфекционные осложнения (пневмония смешанной этиологии), n=3
- Неприживание, n=1





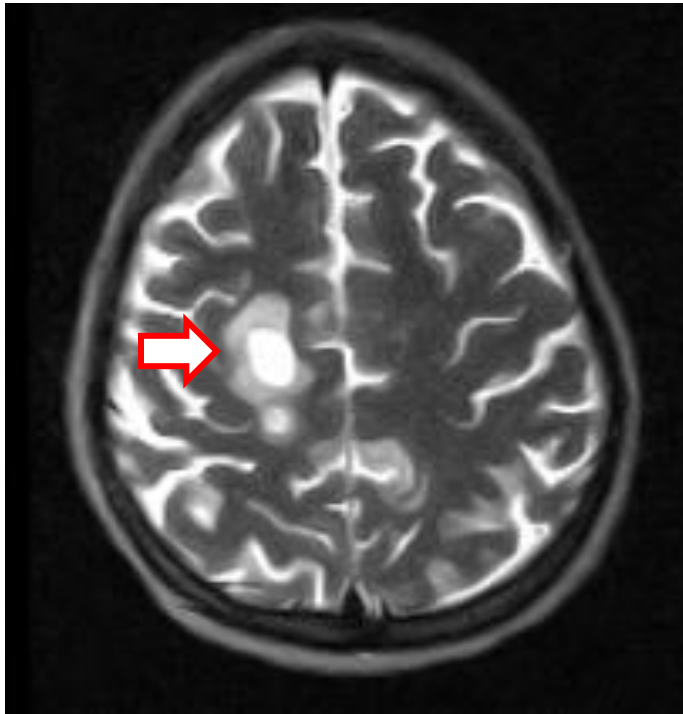


EDSS (J. Kurtzke, 1983)





Patient 2
Brain MRI before and after Auto-HSCT



Before Auto-HSCT



On Day+60 after Auto-HSCT

Наблюдение и реабилитация после ТГСК

50% пациентов излеченных пациентов имеют 1 изолированное осложнение в периоде после проведения комбинированного лечения злокачественных заболеваний, 15% - 2 и более осложнений

Возможности реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле».
Специальные программы для детей раннего возраста ведь то, что ребенок не получит в раннем периоде, не получит уже никогда.

Показан контроль поздних осложнений по системам, адекватная сопроводительная терапия

Пациентам показана вакцинация в декретированные сроки после ТГСК (по рекомендациям трансплантационного центра)