



НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н.Блохина

НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ
И ГЕМАТОЛОГИИ



Роль ТГСК в лечении нейробластомы высокого риска: может ли иммунотерапия заменить трансплантацию?

Киргизов Кирилл Игоревич

НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Показатели заболеваемости и выживаемости по основным формам детских онкологических заболеваний (ICCC-3)

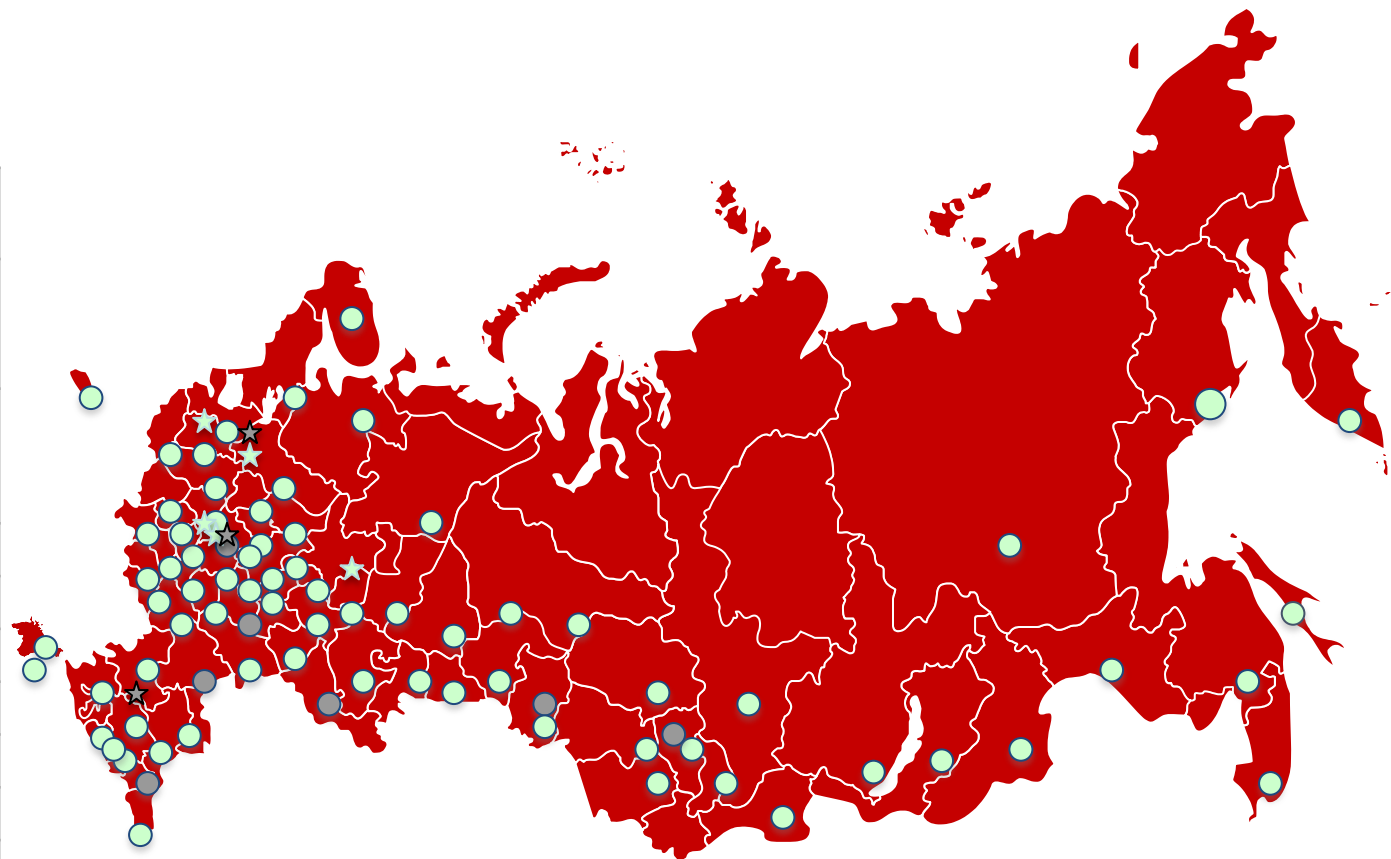
Диагностическая группа	Среднее число заболевших
I Лейкозы	1 350
II Лимфомы	390
III Опухоли ЦНС	810
IV Нейробластома	350
V Ретинобластома	110
VI Опухоли почек	250
VII Опухоли печени	60
VIII Опухоли костей	170
IX Саркомы мягких тканей	160
X Герминогенные опухоли	160
XI Другие	60

Структура заболеваемости ЗНО у детей

Гистологический тип	Дети 0-14 лет (%)	Дети <1 года (%)	Дети <30 дней (%)
Лейкозы	31	14	13
Лимфомы	14	1	0.3
Опухоли ЦНС	18	15	3
Нейробластома	8	27	54
Опухоли почек	6	11	13
Сакромы мягких тканей	11	5	11
Опухоли печени	1.3	3	0
Герминогенные опухоли	0.4	6	0
Ретинобластома	4	13	0
Другие	6.3	5	5.7

Центры и отделения детской онкологии и гематологии в РФ

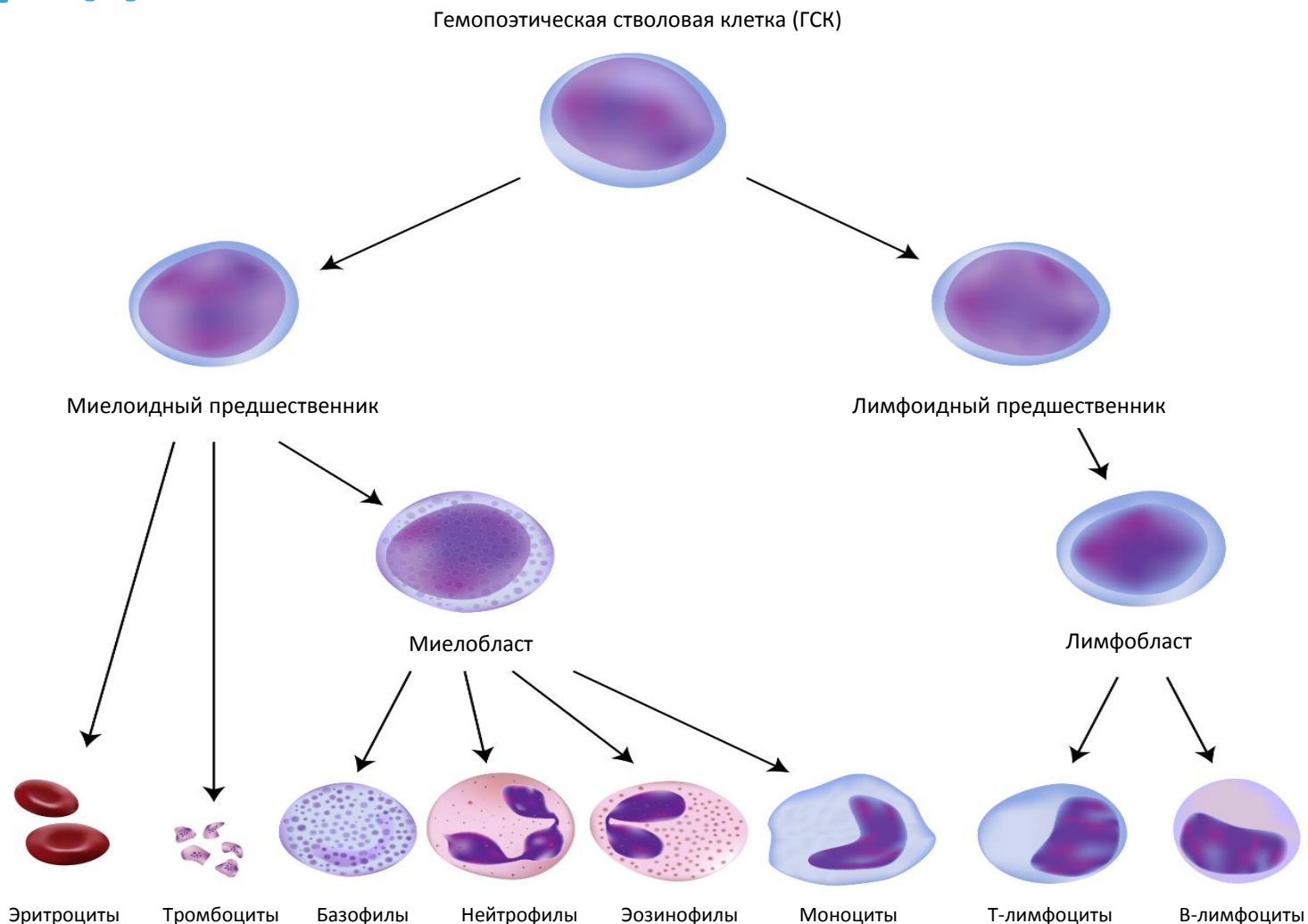
	Детские больницы	Онкологические диспансеры
Федеральные учреждения	750	280
Субъектовые учреждения: ЦФО	630	50
СЗФО	195	-
ЮФО	225	80
СКФО	170	10
ПФО	465	70
УФО	220	-
СФО	360	20
ДВФО	170	-

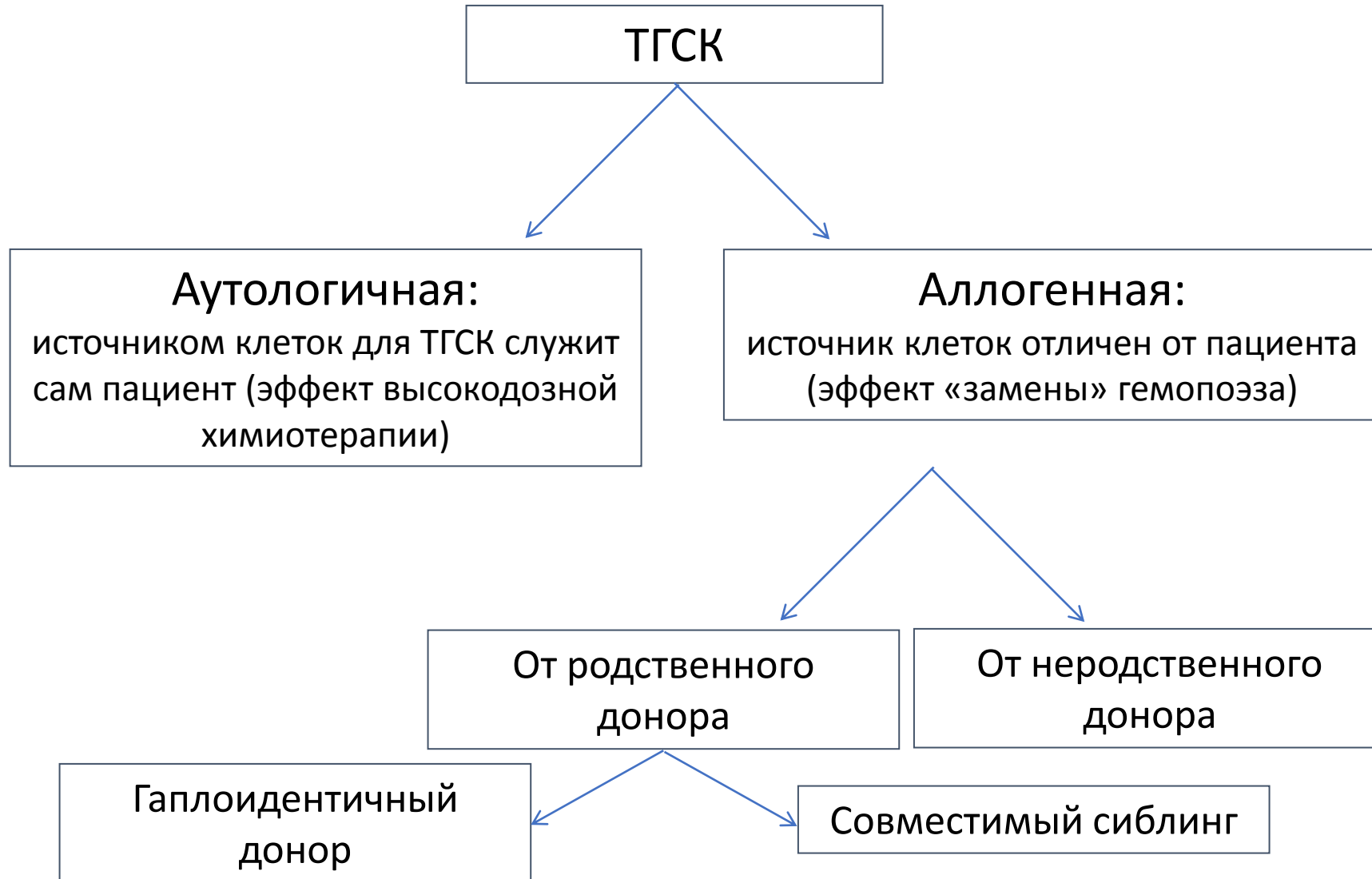


- Легенда:**
- Койки/отделения в многопрофильных детских больницах
 - Койки/отделения в онкологических диспансерах
 - ★ Койки в федеральных многопрофильных центрах/центрах гематологии и онкологии
 - ★ Койки в федеральных онкологических научных центрах

Определение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – метод лечения онкологических, гематологических, аутоиммунных заболеваний, врожденных иммунных и других наследственных недугов, а также иных состояний при котором пациенту после высокодозной терапии (химио-, иммуно-, таргетная и/или лучевая терапия) вводят гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)





Источники стволовых клеток

Для выполнения ТГСК требуется получить гемопоэтические стволовые клетки.

Источником клеток для трансплантации могут быть:

- Костный мозг (КМ)
- Стволовые клетки периферической крови (СКПК)
- Пуповинная кровь (ПК)

Наиболее часто при солидных ЗНО применяется СКПК

СКПК получают методом аппаратного афереза стволовых клеток после стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ)



Аппарат для афереза СКПК

История ТГСК

Первые попытки проведения Алло-ТГСК датированы 1957 г. под руководством Эдварда Донналла Томаса (США). В рамках данного опыта все пациенты умерли до 100-го дня. Эти попытки позволили установить, что внутривенное введение достаточно большого количества специальным образом подготовленного костного мозга, безопасно. Позже появились работы, в которых было показано, что при Алло-ТГСК нормальная функция трансплантата может быть обеспечена в случае если у донора и реципиента есть совпадение по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA)



*Эдвард Донналл Томас, лауреат
Нобелевской премии*

История ТГСК

В 1960-1970-х ТГСК стала распространяться шире и применяться не только для лечения лейкозов и анемий, но и иммунодефицитов. Прорыв в изучении Алло-ТГСК был связан с именем Ж. Матте, который в 1965 г. сформулировал основные принципы ТГСК и профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ), которая до этого являлась грозным неконтролируемым осложнением

В 1968 г. была выполнена первая успешная ТГСК от совместимого сиблинга, а первая трансплантация от неродственного донора состоялась в 1973 г. (пациент с первичным иммунодефицитом). Для пациентов с лейкозами первая ТГСК с использованием неродственного донора была сделана в 1979 г.

Благодаря тому, что в 1970-х гг. ТГСК стала распространяться все шире, в 1980-х стало возможным ее применение в контексте все большего числа показаний, в том числе у пациентов с солидными ЗНО в формате Ауто-ТГСК

Организационные аспекты ТГСК

По данным регистра Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT) большинство из зарегистрированных ТГСК выполнены взрослым (см. изображение)

Всего в Европе зарегистрировано 700 000 ТГСК

Однако, у взрослых выполняются ТГСК с меньшей, чем у детей интенсивностью поэтому сложность детской трансплантации, как правило, выше

Учитывая, что детей, страдающих онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями гораздо меньше взрослых, удельный вес пациентов, которым выполняется данный вид лечения, также выше



15 февраля 2021

открытие новых корпусов



275 коек
круглосуточный
стационар
(в т.ч. 25 ТГСК)

24 койки
ОРИТ

Дневной стационар
на 50 посещений в день

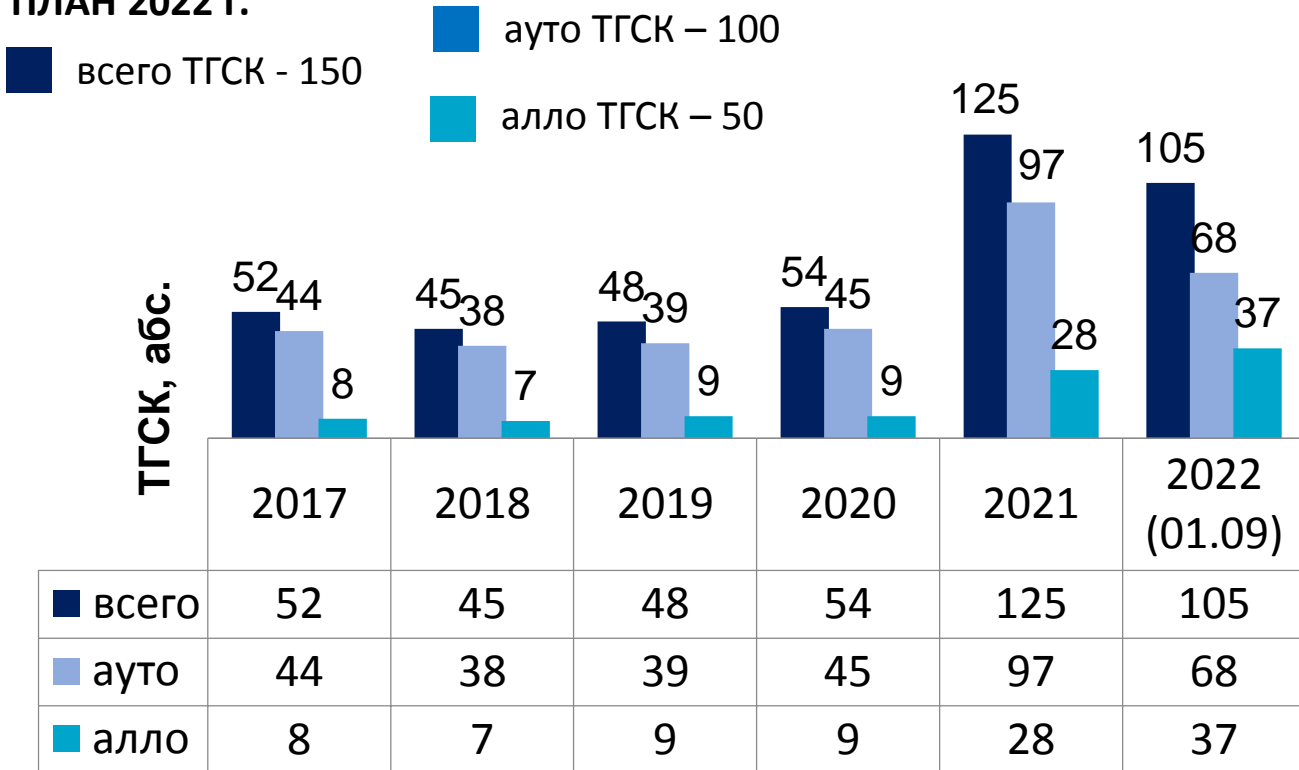
Рост числа
госпитализаций



НОВЫЕ И КЛЮЧЕВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ:

- Диагностика ЗНО vs неЗНО
- Организация лечения детей с неЗНО (в т.ч. ТГСК, хирургия)
- Кооперированные исследования и трансляция опыта (онлайн обходы, работа научных групп)
- Клеточные технологии в области солидной онкологии
- Новые препараты: иммунотерапия, комбинации
- Диагностика и патогенетическая терапия редких опухолей
- Деятельность группы по опухолям ЦНС (в штате НИИ - нейрохирург)
- Создание группы ранней реабилитации (в т.ч. при ТГСК)

ПЛАН 2022 Г.



Клеточные технологии:

TCR a/b/CD19-деплегция, CD45RA-деплегция, производство МСК совместно с проф. М.В. Киселевским, НИИ ЭДиТО
НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Ауто-ТГСК

- Нейробластома (COG/NB)
- Саркома Юинга (протокол RESTART, EE)
- Нейробластома (SIOP RTSG, тактика согласовывается с группой RTSG)
- Ретинобластома (центр РБ в РФ)
- Лимфомы (ЛХ, НХЛ)
- Опухоли ЦНС (протоколы группы НИТ, АТРО)
- ГКО
- Другие саркомы (по согласованию с международными группами)
- Редкие опухоли (ППБ, по согласованию с PPB-registry)

Технологии – тандемные ТГСК, сбор ПСК у детей малого веса

Алло-ТГСК

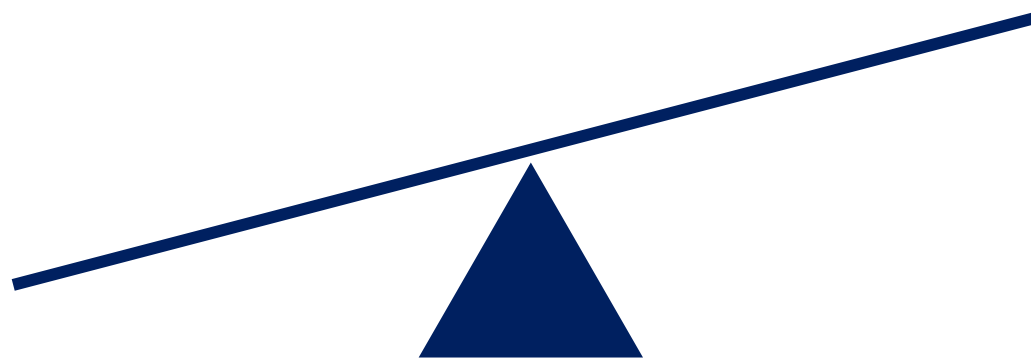
- ОЛЛ (BFM+MB)
- ОМЛ (ОМЛ МРБ, BFM, НИИ ДОиГ)
- Лимфомы
- МДС
- Незлокачественные заболевания (анемия Фанкони, дискератоз)

Виды ТГСК у детей

ЗНО (61%)

- Миелопролиферативные (17%)
- Лимфопролиферативные (24%)
 - Солидные ЗНО (20%)

Незлокачественные (39%)

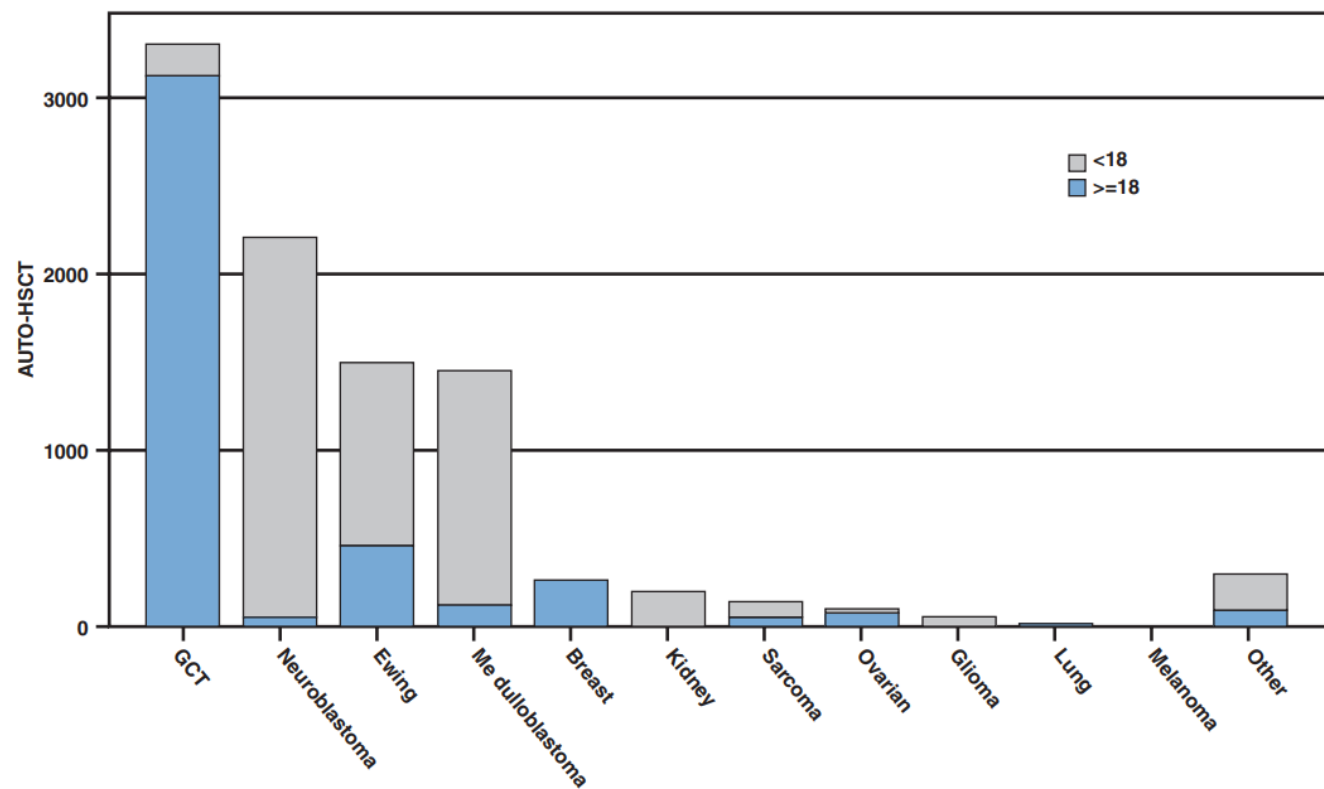


ТГСК у детей

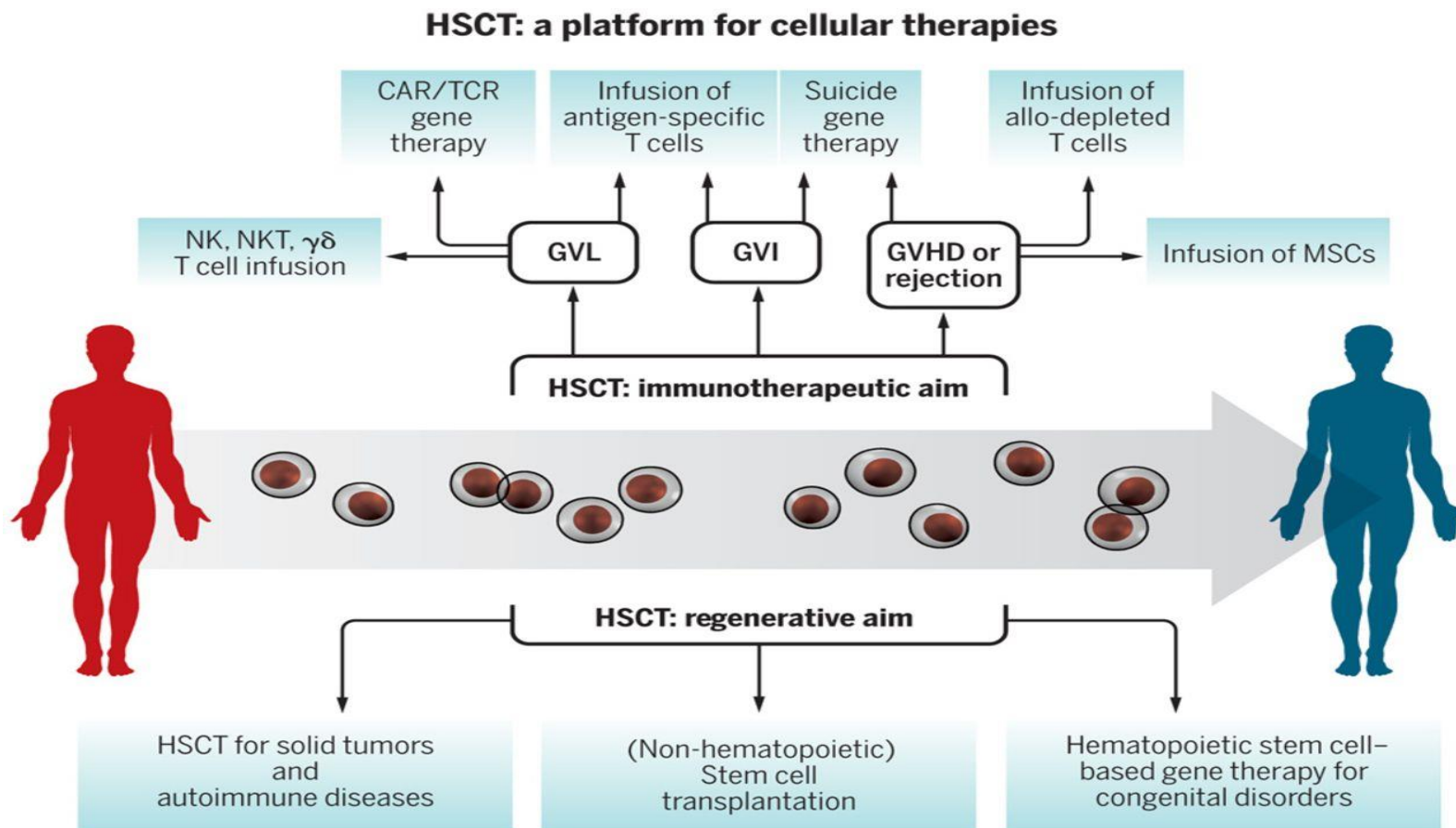
Современные тренды в развитии ТГСК у детей с солидными ЗНО

- Новые интенсивные схемы кондиционирования
- Улучшение сопроводительной терапии (инфекционный контроль, заместительная терапия)
- Доступность инновационных препаратов после ТГСК
- Возможность клеточной терапии (NK, CAR)
- Возможность локального контроля после ТГСК
- Скрининг поздних эффектов

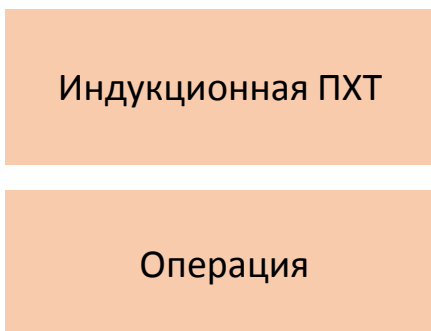
Ауто-ТГСК у детей



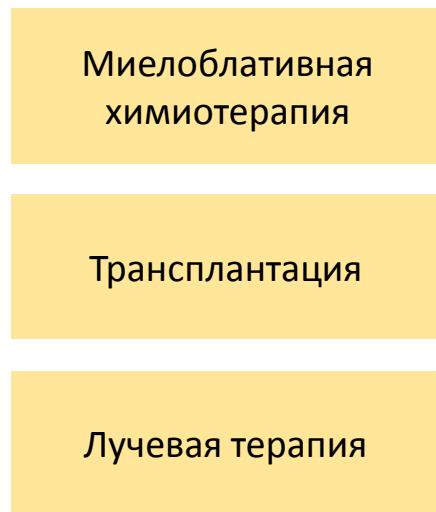
ТГСК – модель иммунотерапии



1. Индукция



2. Консолидация




3. Поддерживающая фаза/Постконсолидация

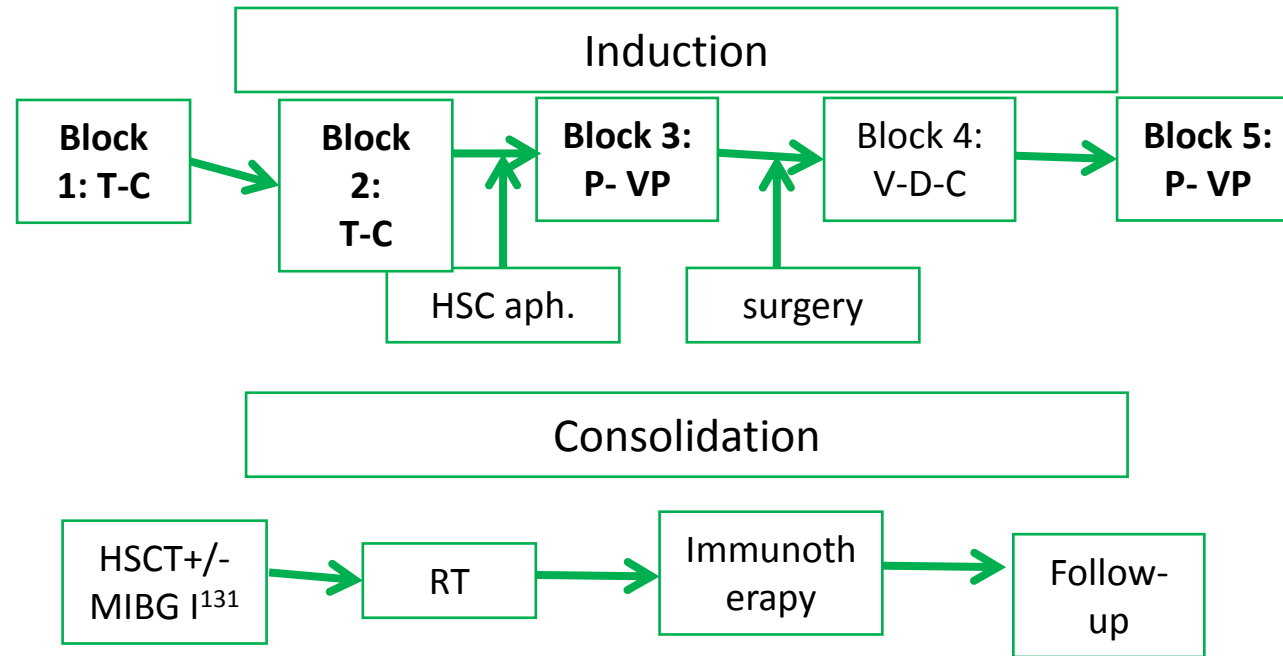


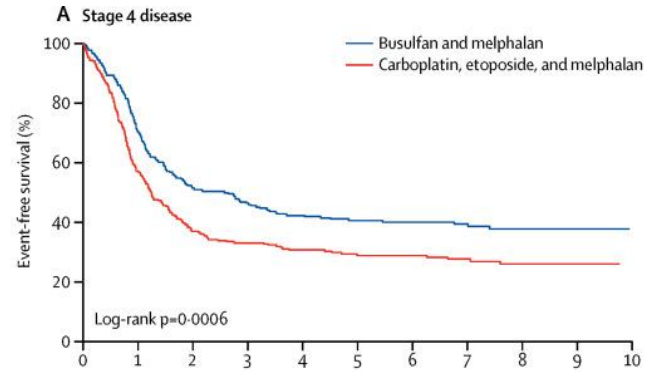
~60% пациентов с нейробластомой высокого риска – ранние рецидивы при отсутствии иммунотерапии [Ladenstein R. et al., 2020]

Ретиноевая кислота в монорежиме не улучшает БСВ и ОВ [Simon T, et al, 2017]



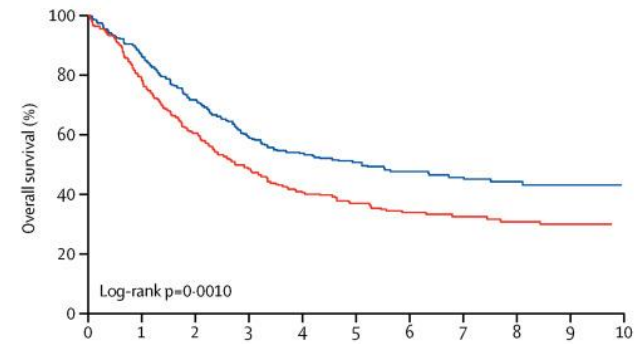
5-летняя ОВ пациентов с НБ высокого риска, получавших иммунотерапию, превышает 60% [Ladenstein R. et al., 2020]



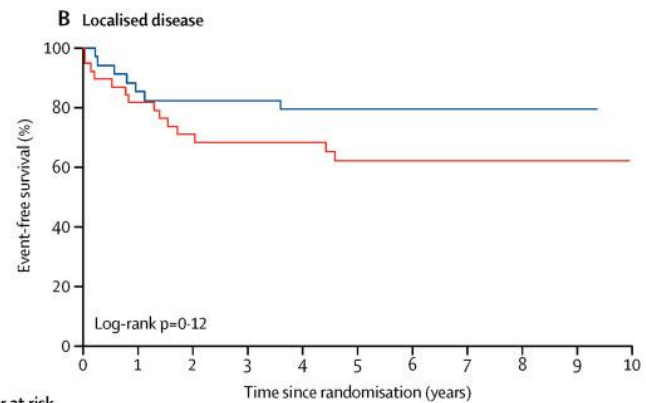


Number at risk
(number censored)

Busulfan and melphalan	262	184 (0)	133 (2)	118 (4)	102 (10)	85 (23)	70 (37)	51 (55)	38 (66)	25 (79)	15 (89)
Carboplatin, etoposide, and melphalan	264	150 (1)	97 (1)	87 (1)	73 (9)	56 (22)	49 (29)	39 (37)	30 (44)	23 (51)	13 (61)

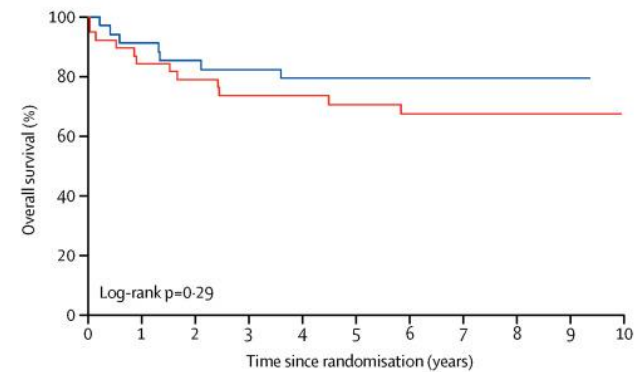


262	227 (0)	186 (2)	151 (4)	129 (13)	107 (28)	83 (46)	61 (65)	47 (77)	31 (92)	21 (102)
264	205 (1)	186 (1)	128 (1)	98 (10)	75 (25)	61 (33)	47 (77)	34 (56)	25 (64)	14 (75)

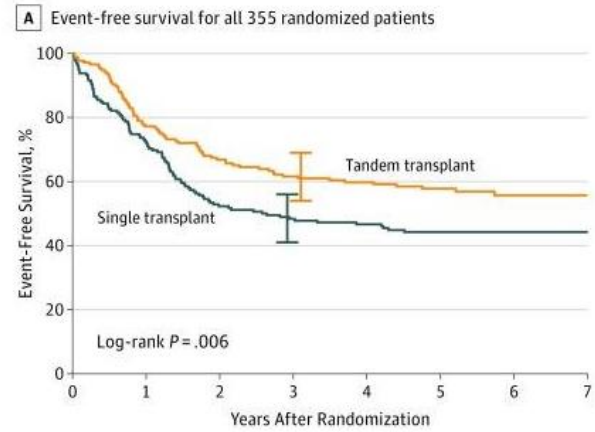


Number at risk
(number censored)

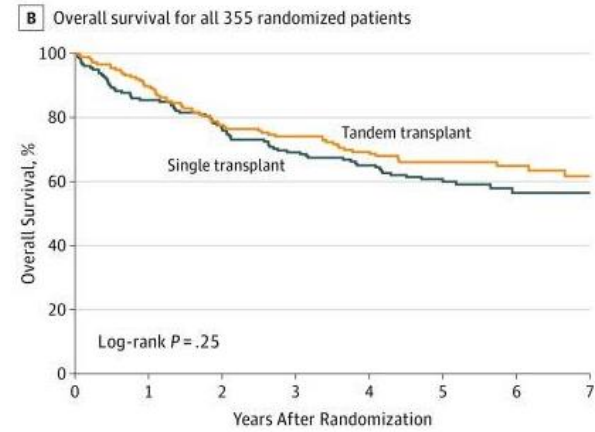
Busulfan and melphalan	34	29 (0)	28 (0)	28 (0)	27 (0)	26 (1)	21 (6)	17 (10)	14 (13)	10 (17)	8 (19)
Carboplatin, etoposide, and melphalan	38	31 (0)	27 (0)	25 (1)	23 (3)	20 (4)	18 (4)	15 (9)	9 (15)	7 (17)	3 (21)



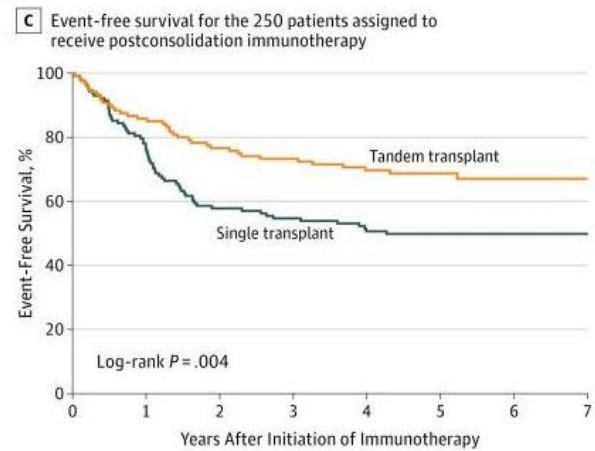
34	31 (0)	29 (0)	28 (0)	27 (0)	26 (0)	26 (1)	21 (6)	17 (10)	10 (17)	8 (19)
38	32 (0)	30 (0)	27 (1)	25 (3)	23 (4)	20 (6)	16 (10)	10 (16)	8 (18)	4 (22)



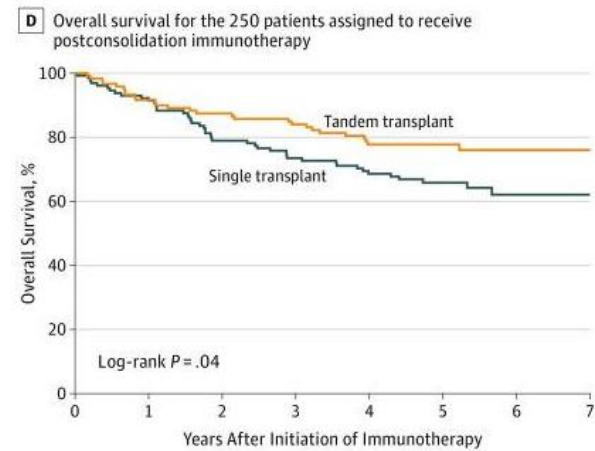
No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Single transplant	179	129	93	86	80	55	31	16	
Tandem transplant	176	135	115	105	96	72	38	19	



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Single transplant	179	152	136	122	109	74	36	18	
Tandem transplant	176	156	133	126	112	82	47	23	



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Single transplant	129	98	74	70	62	37	20	5	
Tandem transplant	121	103	91	85	75	43	24	4	



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Single transplant	129	118	101	94	83	48	23	6	
Tandem transplant	121	109	103	97	84	48	28	6	

Отличия заготовки ПСК у детей малого веса

Сложность процедуры афереза у маленьких детей связана с множеством технических и клинических факторов:

- Низкий объём циркулирующей крови(ОЦК) --→ различные объёмы экстракорпорального контура сепаратора--→ развитие гиповолемических нарушений
- Гипотермия пациента в ходе процедуры афереза гемопоэтических стволовых клеток
- Цитратная токсичность и сопряженные с этим цитратные реакции и сложность диагностики данных состояний
- Сложность постановки и удаления венозного доступа в виду анатомических особенностей
- Необходимость проведения одного афереза со сбором достаточного количества клеток

Виды мобилизация ГСК применяемые НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

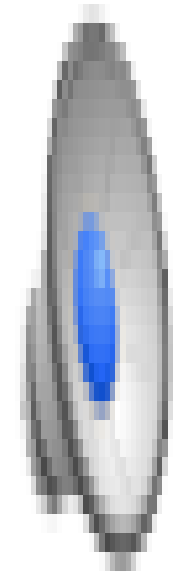
- Г-КСФ в монорежиме (филграстим):
 - Нейпомакс
 - Лейкостим
 - Зарсио
- Использование Г-КСФ совместно с антагонистами CXCR4 (плериксафор)
 - Не всегда фиксируется ответ на введение плериксафора
 - Высокая стоимость препарата

Технические особенности проведения аферезов в гемопоэтических стволовых клетках у детей

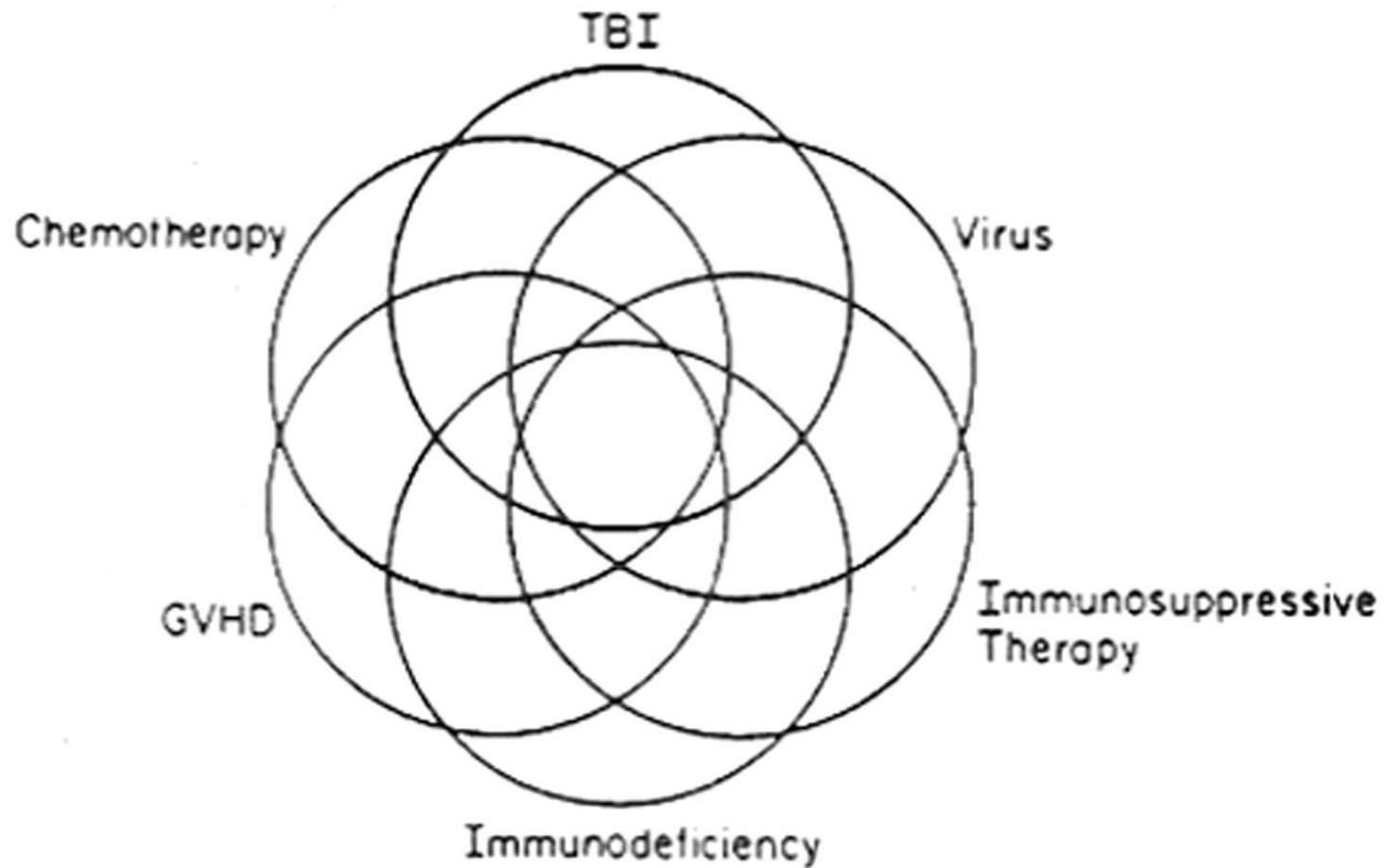
Лейкаферезы выполняются на следующий день после достижения необходимого числа CD34+ клеток с применением программы сбора мононуклеаров (MNC 6,9 и 11) на сепараторе Spectra Optia

Для детей раннего возраста и массой тела <15 кг необходимо соблюдать следующие правила проведения афереза:

- Установка центрального венозного катетера под УЗИ-контролем накануне афереза
- Обязательное заполнение экстракорпорального контура сепаратора одной единицей донорской, облученной в дозе 25 Гр
- Скорость потока крови не менее 10мл/мин для обеспечения безопасной подачи антикоагулянта ACD-A
- Проведение процедуры для детей весом менее 10кг в отделении реанимации и интенсивной терапии под контролем врача-реаниматолога



ТГСК – факторы токсичности



ТГСК: ранние осложнения

Ранние осложнения ТГСК/высокоинтенсивной химиотерапии

Прямое воздействие химио- и лучевой терапии

- Мукозит, тошнота, рвота, диарея
- Геморрагический цистит
- Синдром идиопатической пневмонии

Синдромы эндотелиального поражения

- Синдром синусоидальной обструкции (ССО/ВОб - VOD)
- Тромботическая микроангиопатия (ТМА)
- Диффузный альвеолярный геморраж (ДАГ)
- Синдром приживления
- Синдром повышенной капиллярной проницаемости

Гормонотерапия
Дефибротид

Токсичность препаратов (ингибиторы калциневрина, Г-КСФ, антибактериальные препараты)

Инфекционные осложнения

Иммунные осложнения (РТПХ, гипофункция трансплантата)

ТГСК: нутритивный статус

Одним из важным компонентов посттрансплантационного ведения являются нутритивная поддержка, осуществляемая со следующими целями:

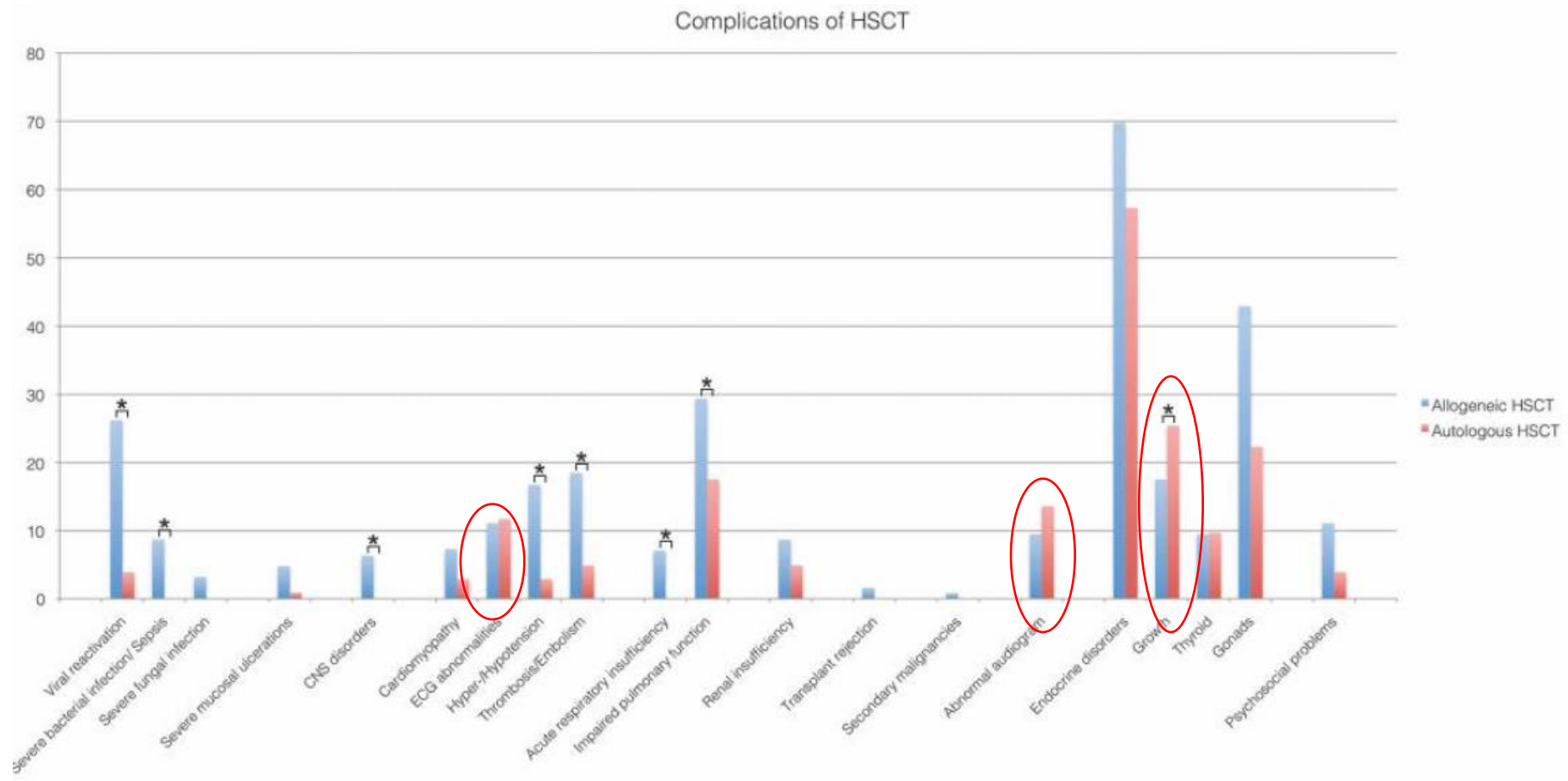
Питательные:

- Обеспечение пищевого статуса

Лечебные:

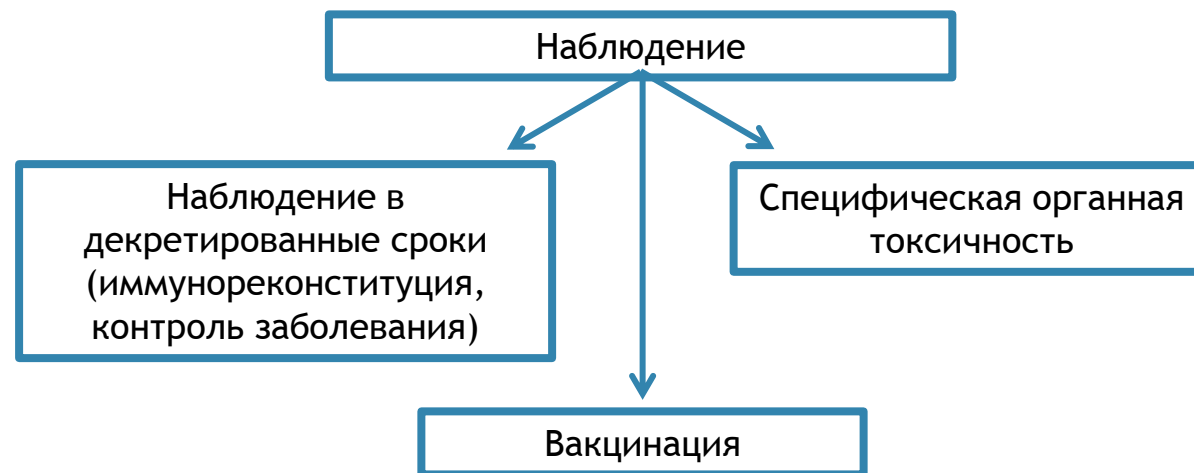
- Повышение переносимости химиотерапии
- Профилактика мукозитов
- Снижение септических осложнений
- Поддержка иммунной системы
- Модуляция биологических реакций

Осложнения после Ауто-ТГСК



Наблюдение пациентов после ТГСК

- Основной подход - риск-адаптированное наблюдение



Наблюдение пациентов после ТГСК Рекомендации EBMT

Контроль восстановления
гемо/иммунопоэза, нахождение в МО
(или в непосредственной близости):

- Клиническая оценка и заместительная терапия
- Базовая оценка ОАК и Б/Х + IgG
- ИФТ
- Специфические маркеры заболевания

Контроль основного заболевания:

- ОАК, Б/Х + IgG, специфические маркеры
- Контроль КМ (по показаниям)
- Визуализация
- Решение о наблюдении по м/ж

Контроль каждые 6 месяцев в срок
до 2-х лет:

- Оценка органной токсичности
- Оценка заболевания: контроль рецидива 5 лет
- **Вакцинация**
- Контроль риска развития вторых опухолей и МДС

До дня +100

Через 3 месяца

Длительно

Специфическая органная токсичность

Рекомендации EBMT – 1

Показатель	6 мес.	1 год	Ежегодно
Зрение: - Клиническая оценка - Фундус-камера	1 +	1 1	1 +
Ротовая полость: - Клиническая оценка - Осмотр стоматологом	1 +	1 1	1 1
Дыхательная система: - Клиническая оценка - ФВД (+RG - по показаниям)	1 +	1 +	1 +
Сердечно-сосудистая система: - Оценка факторов риска (+ЭКГ/Эхо-КГ по показаниям)	+	1	1
Печень: - Функция печени б/х - Ферритин	1	1 1	1 +
Почки: - АД - ОАМ (белок) - Креатинин	1 1 1	1 1 1	1 1 1

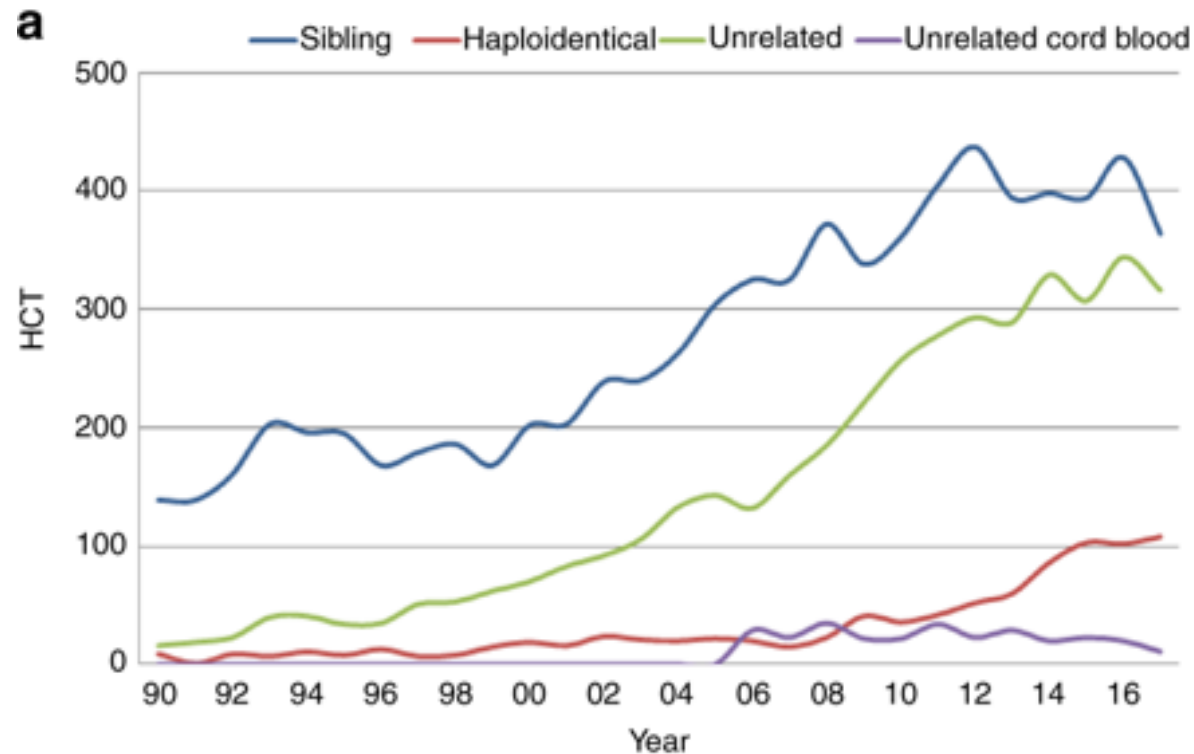
Специфическая органная токсичность

Рекомендации EBMT – 2

Показатель	6 мес.	1 год	Ежегодно
Мышечная и соединительная ткань			
- Физическая активность	1	1	1
- Мышечная слабость	-	-	-
Скелет:			
- Костная плотность		1	+
Нервная система:			
- Осмотр невролога	+	1	1
- Когнитивные нарушения		1	1
Эндокринная система:			
- ф-я ЩЗ		1	1
- Скорость роста		1	1
- Функция гонад (по показаниям)		1	1
Защита от солнца	1	1	1
Скрининг вторых опухолей	1	1	1
Психологический скрининг:			
- Оценка психолога	1	1	1
- Качество жизни	1	1	1

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

- При росте числа ТГСК от гаплоидентичных доноров, потребность в неродственном костном мозге (стволовых клеток крови) сохраняется высокой





ФНИЦ
ОНКОЛОГИИ
им.Н.Н.Блохина

НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ

ЕВМТ СИС 893

Администрация:
Варфоломеева С.Р.
Поляков В.Г.
Киргизов К.И.
Горбунова Т.В.

НИИ ЭдиТО:
Киселевский М.В.
Косоруков В.С

Лаборатория:
Давыдова Т.В.
Заботина Т.Н.
Тупицын Н.Н.
Гришина В.В.
Жогов В.В.
Огородникова Е.В.

ДТКМ:
Алиев Т.З.
Мачнева Е.Б.
Лозован Ю.В.
Елфимова А.Ю.
Бурлака Н.А.
Малова М.Д.
Сергеенко К.А.
Логунова А.В.

Аферез:
Степанян Н.Г.
Фатхулин Р.Р.

Отделение ГемХТ 1:
Валиев Т.Т.
Шервашидзе М.А.
Цаплина Н.С.
Беляева Е.С.
Бабелян С.С.
Павлова Т.Ю.
Хачатрян А.А.
Тренина М.Р.

Отделение ГемХТ 2:
Батманова Н.А.
Горячева С.В.
Мартынова Н.С.
Корнеева М.С.

Отделение ХО1:
Ушакова Т.Л.
Горбунова Т.В.
Левашов А.С.
Родина А.Д.

Отделение ХО2:
Казанцев А.П.
Рубанская М.В.
Сулейманова А.М.
Сагоян Г.Б.
Капкова О.А.

Отделение ХО3:
Дзампаев А.З.
Романцова О.М.
Ефимова М.М.
Хайрулова В.В.

НКО:
Михайлова С.Н.
Бельшева Т.С.
Захарова Н.В.

ОРИТ/диализ:
Матинян Н.В.
Акимов В.П.
Мартынов Л.А.
Громова Е.Г.

ЛТ:
Григоренко В.А.