

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом

Высокодозная химиотерапия и последующая аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов множественной миеломой, рецидивами и первично-резистентными формами лимфом. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) более половины всех пересадок ГСК выполнены у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а среди аутоТГСК 87% приходится на пациентов с лимфомами (Ходжкина и неходжкинскими) и множественной миеломой. В последнее десятилетие увеличивается количество аллогенных трансплантаций (аллоТГСК), выполненных при различных лимфомах. Более широкое использование аллоТГСК связано с наличием эффекта “трансплантат-против-лимфомы”, впервые продемонстрированным R. Jones и соавторами в 1991 году, с внедрением режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, совершенствованием профилактики и лечения реакции «трансплантат-против-хозяина». В детской практике эффективность стандартной комбинированной иммунохимиотерапии очень высока. В связи с этим ТГСК применяется реже, чем у взрослых пациентов. Решение о применении этой технологии обсуждается индивидуально. Исключение составляют резистентные случаи и ранние рецидивы лимфомы Ходжкина, где показания и тактика проведения аутоТГСК прописаны в лечебных протоколах. АллоТГСК используют редко, в основном, при рецидивах лимфобластных Т-НХЛ.

Необходимыми условиями для проведения ТГСК при лимфомах являются наличие показаний, отсутствие противопоказаний и доступность трансплантата.

Показания к ТГСК при лимфомах.

Европейской группой по трансплантации костного мозга и крови (EBMT) определены следующие показания для ТГСК при лимфомах (Таблица 1).

Таблица 1.

Показания для ТГСК при лимфомах согласно рекомендациям EBMT

Диагноз	Статус	Совместимая родственная аллоТГСК	Совм. Неродственная аллоТГСК	Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК	аутоТГСК
ХЛЛ	плохой прогноз	стандарт	стандарт	метод разрабатывается	терапевтическая опция

ДВККЛ	ПР1(пром и высокий риск IPI)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	терапевтическая опция (I)
	химиочувств. рец., >=ПР2	терапевтическая опция(II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	стандарт (I)
	химиочувств. рец., после аутоТГСК	стандарт(II)	стандарт (II)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)
	рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	терапевтическая опция (II)
ЛЗМ	ПР1	метод разрабатывается (III)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (III)	стандарт(I)
	ПР/ЧР>1, без предш. аутоТГСК	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	не рекоменд. (III)	стандарт(II)
	ПР/ЧР>1, с предш. аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтич. опция (III)	не рекоменд. (II)
	рефрактерность	терапевтическая опция (II)	терапевтическая опция (II)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (II)
ФЛ	ПР1(пром./высокий риск)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд.(III)	метод разрабатывается (III)
	химиочувств. рец., ≥ПР2	терапевтическая опция (III)	терапевтическая опция (III)	не рекоменд. (III)	стандарт (II)
	≥ 2ПР, после аутоТГСК	стандарт (II)	стандарт (II)	метод разрабатывается (III)	не рекоменд. (III)

	рефрактер- ность	терапевти- ческая опция (II)	терапевтичес- кая опция-(II)	терапевти- ческая опция (III)	не рекоменд. (III)
ЛХ	ПР1	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (III)	не рекоменд. (I)
	рецидив химиочувст., без аутоТГСК в анамн.	метод разрабатыва- ется (III)	метод разрабатыва- ется (III)	не рекоменд. (III)	стандарт (I)
	рецидив химиочувст., после аутоТГСК	стандарт (I)	стандарт (I)	терапевтическа- я опция (III)	терапевти- ческая опция (III)
	рефрактер- ность	метод разрабатыва- ется (II)	метод разрабатыва- ется (II)	метод разрабатываетс- я (III)	терапевтичес- кая опция (III)
Т- клеточные лимфомы	первая ремиссия	терапевтичес- кая опция (II)	терапевтичес- кая опция (II)	не рекоменд. (III)	терапевтическ- ая опция (II)
	рецидив химиочувст., ≥ 2ПР.	стандарт (II)	стандарт (II)	терапевтическа- я опция (III)	терапевтическ- ая опция (II)
	резистент- ность	терапевтичес- кая опция (II)	терапевтичес- кая опция (II)	терапевтическа- я опция (III)	не рекоменд. (III)

Сокращения: ПР – полная ремиссия, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМЗ – лимфома из клеток зоны мантии, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина. (I), (II), (III) – степень доказательности

Показания к аллоТГСК меняются по мере накопления опыта и получения новых данных. В 2015 году на конференции EBMT предложены новые рекомендации по проведению ауто и аллоТГСК при всех видах лимфом. При этом существенно возросла роль аллоТГСК.

В целом, показания к ТГСК при фолликулярной лимфоме отражены в таблице №1, однако консенсус по ТГСК при фолликулярной лимфоме, принятый в 2013 году (Таблица 2) не утратил своей силы. Не противореча новым показаниям, в нем отражены детали, помогающие клиницисту при принятии решения о ТГСК.

Таблица 2.

Показания для ТГСК при фолликулярной лимфоме

АутоТГСК не рекомендуется в качестве консолидации первой ремиссии
АутоТГСК является хорошей опцией для консолидации ремиссии у пациентов с 1-ым химиочувствительным рецидивом, особенно у пациентов с короткой первой ремиссией и высоким уровнем риска по FLIPI, а также, у пациентов во 2-м и последующих химиочувствительных рецидивах
АллоТГСК следует рассматривать при рецидиве после аутоТГСК

ТГСК от аллогенного донора – стандартный метод терапии педиатрических пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическими синдромами, для пациентов с неходжкинскими лимфомами данный метод терапии до сих пор остается дискуссионным, учитывая высокую трансплант-ассоциированную смертность. Появление новых методов обработки трансплантата и введение новых режимов кондиционирования позволяют расширить показания к аллогенной ТГСК при НХЛ у детей и обеспечить широкий выбор доноров (от совместимых сиблингов до гаплоидентичных родственных доноров). Решение о проведении аллогенной ТГСК у детей с резистентным течением или рецидивом НХЛ должно приниматься клиникой коллегиально при отсутствии абсолютных противопоказаний (таблица 3).

Таблица 3.

Показания к ТГСК при лимфомах у детей (EBMT 2012)

	статус	ТГСК от родственного HLA-совм. донора	ТГСК от неродственного HLA-совм. донора	ТГСК от неполностью HLA-совм. Неродственного донора	аутоТГСК
НХЛ	ПР1, низкий риск	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.
	ПР1, высокий риск	терапевтическая опция	терапевтическая опция	не рекоменд.	терапевтическая опция
	ПР2	стандарт	стандарт	терапевтическая опция	терапевтическая опция
ХЛ	ПР1	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.	не рекоменд.

	Рецидив , PR2	терапевтическая опция	терапевтическая опция	не рекоменд.	стандарт
--	------------------	--------------------------	--------------------------	--------------	----------

Сокращения: НХЛ- неходжкинская лимфома, ХЛ – Ходжкинская лимфома, PR – полная ремиссия.

Противопоказания к ТГСК

Основное противопоказание к аутоТГСК – это доказанная химиорезистентность ко второй линии терапии. АллоТГСК противопоказана при активной лимфоме с большой опухолевой массой.

Кроме того, относительными противопоказаниями для проведения как ауто, так и аллоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, несанированные скрытые очаги инфекций. Следует принять все меры для санирования очагов инфекции, тем не менее, если лимфома представляет большую непосредственную угрозу для жизни, а инфекция носит хронический характер, то в отдельных случаях консилиум может принять решение о проведении трансплантации на фоне текущей инфекции (например, аспиргеллеза) при условии параллельного лечения инфекции. Различные некомпенсированные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психические заболевания или расстройства, статус Карновского менее 80 или ECOG статус выше 2 являются противопоказаниями для проведения ТГСК. Следует оценить возможность переносимости высокодозной химиотерапии пациентами старше 60 лет. Рекомендовано ориентироваться не на фактический, а на биологический возраст пациента.

Обследование пациентов перед ТГСК

С целью выявления возможных противопоказаний и своевременной профилактики осложнений пациентам рекомендовано выполнить следующее обследование в течение ближайшего месяца перед ТГСК: ПЭТ/КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, при подозрении на возможное вовлечение костного мозга – трепанбиопсию костного мозга, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярной жидкости (для выявления возможной инфекции), пантомограмму зубов, осмотр стоматолога, рентгеновское исследование придаточных пазух носа (поиск очагов инфекции), осмотр гинеколога, эхокардиографию с фракцией выброса левого желудочка, ЭКГ, функцию внешнего дыхания, обследование на вирусные гепатиты, определение титра ЦМВ, ЭВВ, вирусов герпеса, токсоплазмы, ВИЧ. Выполнить клинический и биохимический анализ крови. В случае аллоТГСК должен быть получен образец ДНК пациента для дальнейшего мониторинга химеризма. С пациентами проводится медико-семейная конференция для выяснения возможных социальных противопоказаний. Пациенты обязательно дают письменное согласие на выполнение ТГСК.

Следует помнить, что ТГСК, является потенциально опасным методом лечения, который может сопровождаться серьезными осложнениями. В связи с этим обязанность врача подробно объяснить пациенту преимущества ТГСК перед другими методами. Следует предлагать проведение ТГСК только в том случае, если в момент принятия решения, заболевание (лимфома) представляет большую угрозу для жизни пациента по сравнению с методом лечения. Задача врача объяснить пациенту все преимущества и недостатки метода ТГСК. Окончательное решение о проведении ТГСК принимает пациент.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток

Получение качественного трансплантата является абсолютно необходимым условием проведения ТГСК. Источником ГСК может быть костный мозг, периферическая кровь или пуповинная кровь. Использование ГСК периферической крови связано с рядом преимуществ: сокращение сроков восстановления гемопоэза после аутоТГСК на 2-3 дня, уменьшение потребности в антибактериальной терапии, гемокомпонентной поддержки, сокращение сроков госпитализации, отсутствие риска, связанного с общим наркозом, возможность получения большого количества ГСК. Для получения трансплантата из крови необходимо провести мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь. Общеприняты следующие методы мобилизации:

1. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).
2. Обычно назначают филграстим (нейпоген, лейкостим и др.) в дозе 5 мкг/кг веса пациента дважды в день подкожно в течение 4 дней.
3. Применение Г-КСФ совместно с цитостатиками. Используют циклофосфамид в дозе от 1,5 г/м² до 6 г/м² однократно внутривенно. Однозначных рекомендаций, касающихся дозы циклофосфамида нет. Большинство трансплантационных центров применяют 4 г/м² циклофосфамида. Некоторые центры с успехом применяют для мобилизации этопозид. Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки начинают со 2-5 дня после введения цитостатика.
4. Применение Г-КСФ совместно с болезнью-специфичной полихимиотерапией. Химиотерапевтические режимы терапии "спасения", применяемые для лечения лимфом (DHAP, ICE, GemOx, IGEV), обладают хорошей мобилизационной способностью. Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг веса пациента 1 раз в сутки, начиная со дня 5-7 после окончания ПХТ.

Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ продолжают до 10-12 дней. После достижения надира в уровне нейтрофилов следует ежедневно определять количество CD34+ клеток в периферической крови. Первый лейкоферез проводят, когда количество CD34+ клеток в 1 мл крови достигнет 10 клеток или более. Возможен аферез и при более низком содержании CD34+ клеток, но в этом случае не гарантируется получение трансплантата достаточной клеточности.

Общепринято, что минимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно составлять не менее 2 x10⁶/кг веса пациента. Оптимальное число CD34+ клеток значительно выше. Единого мнения по поводу необходимой клеточности трансплантата нет, но приблизительное число CD34+ клеток должно составлять 4-6x10⁶ клеток/кг. В случае миеломной болезни трансплантат должен быть более клеточный, чем при лимфомах, так как часто пациентам с множественной миеломой планируется проведение двух аутотрансплантаций. Клеточность трансплантата от 2-х до 4-х млн. CD34+клеток/кг считается субоптимальной. Неадекватное количество CD34+клеток в трансплантате может привести к более длительному периоду восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде, персистированию анемии, тромбоцитопении в течение длительного времени, иногда до года и более, увеличению риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, у пациентов, получивших трансплантат с субоптимальной клеточностью, затруднено дальнейшее лечение в случае развития рецидива

заболевания из-за быстро развивающейся постцитостатической глубокой и длительной панцитопении. Для улучшения качества трансплантата можно проводить повторные попытки мобилизации с изменением режима, например, если ранее стимуляцию гемопоэза перед аферезом проводили с помощью только цитокинов, то при повторной мобилизации можно использовать сочетание химиотерапии и КСФ.

Для улучшения мобилизации ГСК в периферическую кровь применяют антагонист CXCR4 плериксафор. Согласно консенсусу, принятому EBMT в 2013 году, показания к назначению плериксафора основаны на количестве CD34+клеток в мкл периферической крови после стимуляции Г-КСФ. Если количество CD34+клеток в мкл более 20 клеток, назначать плериксафор не следует. Количество CD34+ клеток менее 10 является показанием для назначения плериксафора. При промежуточном количестве CD34+ клеток от 10 до 20 в мкл рекомендуется учитывать дополнительные факторы риска, а именно: предлеченность пациента, возраст, активность основного заболевания, лучевую терапию в анамнезе, терапию препаратами, повреждающими стволовые клетки (мелфалан, флударабин, леналидомид), в анамнезе. При наличии факторов риска в анамнезе следует назначать плериксафор.

Оптимальный режим стимуляции, который в настоящее время применяется во многих трансплантационных центрах, представляет собой подкожное введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг дважды в день в течение 4 дней, на 5-ый день вводят плериксафор в дозе 0,24 мг/кг подкожно, за 12 часов до афереза. При необходимости введение Г-КСФ и плериксафора можно пролонгировать еще на один –два дня.

При мобилизации с применением ХТ и Г-КСФ плериксафор назначают превентивно, если количество CD34+ клеток в мкл крови остается низким после прохождения надир в уровне лейкоцитов. Доза плериксафора равняется 0,24 мг/кг подкожно, введение Г-КСФ следует продолжать. Аферез проводят через 10-12 часов после введения плериксафора.

В случае аллоТГСК трансплантат получают от родственного или неродственного совместимого или частично совместимого донора. Источником трансплантата служит костный мозг (в этом случае проводят миелоэкспфузию под общим наркозом) или периферическая кровь (ГСК получают после мобилизации Г-КСФ).

Возможно использование клеток пуповинной крови, которую также подбирают по системе гистосовместимости. Однако для взрослого человека одной порции пуповинной крови недостаточно, отмечено замедленное приживление клеток, полученных из пуповинной крови. Поэтому применение этого метода ограничено.

В случае аллоТГСК донора костного мозга подбирают по HLA-системе. С наибольшей вероятностью можно найти совместимого донора среди сиблингов (родных братьев и сестер). Родители и дети, как правило, являются гаплоидентичными. При отсутствии родственных совместимых доноров и наличии показаний к аллоТГСК возможен поиск неродственного совместимого донора через международные регистры неродственных доноров. Следует помнить, что поиск может занять 3-4 и более месяцев. В отдельных случаях в профильных центрах может быть рассмотрен вопрос о ТГСК от неполностью совместимых родственных доноров (гаплосовместимых) или неродственных доноров с несовместимостью по 1-2 генам.

В последние годы начал создаваться Российский регистр доноров, в котором объединены базы нескольких городов. В настоящее время регистр насчитывает около 50000 потенциальных доноров. Несмотря на малочисленность регистра, он работает очень эффективно. Уже выполнено несколько десятков ТГСК от российских доноров. Преимуществом является более ускоренный поиск донора, незначительные финансовые затраты по сравнению с поиском и получением трансплантата от донора из международного регистра. Российский регистр входит в состав международного регистра.

При необходимости поиска донора следует обращаться в трансплантационные центры, у которых есть доступ к соответствующим регистрам доноров.

Режимы кондиционирования при аутоТГСК

Рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы кондиционирования, отсутствуют. Наиболее распространенным режимом кондиционирования при аутоТГСК являются следующие режимы:

- BEAM: BCNU 300 мг/м² в день -6, этопозид 100-200 мг/м² дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м², дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м² в день -1.
- BeEAM: бендамустин 200 мг/м², в день -7 и -6, этопозид 100-200 мг/м² дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м², дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м² в день -1.
- CBV: BCNU 300 мг/м² в день -6, этопозид 100-200 мг/м² дважды в день, дни с -5 до -2, циклофосфамид 1,2 -1,8 г/м² в день, дни с -5 до -2.
- Реже при аутоТГСК применяют режим Bu/Cy: бусульфан 4 мг/кг в сутки за 4 приема, дни с -7 до -4, циклофосфамид 60 мг/кг в сутки в дни -3 и -2.

Режимы кондиционирования при аллоТГСК

Режимы кондиционирования при аллоТГСК должны обеспечить иммунологическую толерантность, то есть быть иммуноаблативными.

В связи с большой предлеченностью пациентов с лимфомами, в том числе с аутоТГСК в анамнезе, при аллоТГСК при лимфомах чаще используют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью. Строгих рекомендаций по режимам кондиционирования нет. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, также не проводилось. Каждый трансплантационный центр выбирает режим кондиционирования, учитывая предшествующую терапию, состояние пациента и собственный опыт.

Наиболее часто применяют следующие режимы кондиционирования:

- Flu/Mel: флударабин 30 мг/м² в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, мелфалан 70 мг/м², дни -2, -1;
- Flu/Be: флударабин 30 мг/м² в день, дни -4, -3, -2, бендамустин 130 мг/м², дни -4, -3, -2
- Flu/Bu: флударабин 30 мг/м² в день, дни -9, -8, -7, -6, -5, бусульфан 2 мг/кг в сутки, дни -6, -5, -4, -3;

- Flu/Cy: флударабин 30 мг/м² в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, циклофосфан 60 мг/кг, дни -2, -1;
- Flu/TBI: флударабин 30 мг/м² в день, дни -4, -3, -2, тотальное облучение тела 2 Гр, день 0.

Трансплантация ГСК проводится в день 0.

Сопроводительная терапия при аутоГСК

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений пациентам проводится деконтаминация кишечника. При фебрильной нейтропении – антибактериальная терапия. При необходимости пациенты обеспечиваются парентеральным питанием, гемокомпонентной терапией. Все продукты крови должны быть облучены в дозе 25 Гр для профилактики трансфузионной реакции “трансплантат-против-хозяина”. При выявлении соответствующих возбудителей или при неэффективности антибактериальной терапии пациенты получают противовирусную и антимикотическую терапию. Проводится коррекция электролитного баланса. При необходимости пациенты получают антиэметики, обезболивающую терапию.

После восстановления гемопоэза (на 12- 25 день в среднем) сопутствующая терапия в большинстве случаев отменяется.

Сопроводительная терапия при аллоГСК

Все пациенты с аллоГСК для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” получают иммуносупрессивную терапию, как правило, циклоспорином или такролимусом под контролем концентрации этих препаратов в крови. Дополнительно пациенты могут получать метотрексат или селсепт. В последние годы приобрела большую популярность профилактика РТПХ введением циклофосфана на день +3 и+4 после трансплатации в дозе 50мг/кг веса пациента, предложенный группой из Балтимора. При низком риске развития РТПХ (например, трансплантация от полностью совместимого сиблинга) циклофосфан может быть использован как единственный метод профилактики РТПХ. В остальных случаях дополнительно используют базовую иммуносупрессию такролимусом и селсептом или другими препаратами. Длительность иммуносупрессивной терапии индивидуальна и зависит от степени выраженности проявлений острой и хронической реакций “транспланта-против-хозяина”, химеризма, статуса основного заболевания, переносимости. В большинстве случаев иммуносупрессия проводится от 90 до 180 дней. Всем пациентам проводится профилактика, а при необходимости, терапия бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, коррекция электролитов, гемокомпонентная терапия облученными в дозе 25 Гр продуктами крови. Проводить трансфузии необлученных гемокомпонентов категорически запрещено. При несовместимости по группе крови, эритроциты переливают по индивидуальному подбору.

Пациентам проводится мониторинг химеризма (то есть соотношения донорских и собственных клеток крови), цитомегаловирусной инфекции. Это необходимо в связи с опасностью реактивации инфекции, которая может привести к тяжелым осложнениям, недостаточности трансплантата, снижению и потери донорского химеризма, вплоть до отторжения трансплантата. Своевременное выявление увеличения титра ЦМВ позволяет в большинстве случаев избежать серьезных осложнений.

Осложнения при аутоТГСК

Наиболее часто встречаются инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения у большинства пациентов), мукозиты различной степени тяжести, геморрагические осложнения. Как правило, эти осложнения разрешаются после восстановления гемопоэза. Могут быть почечная, печеночная токсичность, кардиотоксичность. Токсичность криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО). Острая почечная недостаточность при трансплантации криоконсервированных ГСК костного мозга вследствие трансфузии гемолизированных эритроцитов.

Осложнения при аллоТГСК

Осложнения, связанные с иммунным конфликтом: острая и хроническая реакции “трансплантат-против-хозяина”, гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия, вызванная несовместимостью по ABO-системе, инфекционные осложнения вследствие иммунодефицита, прежде всего, аспергиллез и вирусные инфекции, токсичность иммуносупрессоров (почечная), веноокклюзионная болезнь, гипофункция трансплантата, неприживание или отторжение трансплантата.

При прогрессировании или рецидиве лимфомы после аллоТГСК проводят терапию донорскими лимфоцитами в возрастающей дозе после отмены базовой иммуносупрессии. Донорские лимфоциты нельзя вводить на фоне РТПХ. Начальная доза обычно подбирается индивидуально, в зависимости от риска развития РТПХ. Наиболее часто используемая доза донорских лимфоцитов для первого введения: 1×10^6 CD3 + клеток. Наиболее эффективно профилактическое применение инфузии донорских лимфоцитов. Эффективность лечения прогрессирования или рецидива составляет около 30% для всех лимфом, 36% для лимфомы Ходжкина. Дополнительно можно проводить химиотерапию или терапию таргетными препаратами, например, ритуксимабом или брентуксимабом, в зависимости от типа лимфомы. При лимфоме Ходжкина хорошие результаты дает введение брентуксимаба как с консолидирующей, так и с лечебной целью в дозе 1.8 мг/кг. Возможно снижение дозы до 1.2 мг/кг при низких нейтрофилах и тромбоцитах (токсичность 3 и 4 степени). При сочетании с донорскими лимфоцитами, сначала вводят брентуксимаб, а через 3-4 дня проводят инфузию донорских лимфоцитов.

Пациенты после алло ТГСК в течении некоторого времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) находятся под наблюдением трансплантационного центра. Но в большинстве случаев пациенты возвращаются домой после отмены иммуносупрессивной терапии. При любом отклонении в состоянии пациента гематологу или онкологу, наблюдающего пациента по месту жительства, необходимо обратиться в трансплантационный центр. Важно следить не только за возможным рецидивом заболевания, но, в случае аллоТГСК, за появлением признаков острой или хронической РТПХ, такими как изменение кожи, сухость глаз, слизистой полости рта, скованность в суставах, потеря веса, повышение печеночных трансаминаз, билирубина, появление диареи, не связанное с кишечной инфекцией, появление одышки. Во всех случаях необходимо немедленно позвонить в трансплантационный центр.

Приложения

Режимы кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

При аутологичной ТГСК

BEAM

- BCNU 300 мг/м², день -6,
- Этопозид 100-200 мг/м² 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Цитарабин 200 мг/м², дни с -5 до -2
- Мелфалан 140 мг/м², день -1

CBV

- BCNU 300 мг/м², день -6
- Этопозид 100-200 мг/м² 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Циклофосфан 1200 -1800 мг/м²/сут, дни с -5 до -2

Bu/Cy

- Бусульфан 4 мг/кг/сут за 4 приема, дни с -7 до -4
- Циклофосфамид 60 мг/кг/сут, дни -3 и -2.

При аллогенной ТГСК

Flu/Mel

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Мелфалан 70 мг/м², дни -2, -1

Flu/Bu

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -9 до -5
- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3

Flu/Cy

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Циклофосфамид 60 мг/кг/сут, дни -2, -1

Flu/Bu/TT

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3
- Тиотепа 5 мг/м², день -2

Flu/TBI

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни --4, -3, -2
- Тотальное облучение тела 2 Гр, день 0

Библиография

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219-234
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends et al. Bone Marrow Transplantation. 2011; 46:174-191
3. H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years et al. Bone Marrow Transplantation. 2011;46:485-501
4. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:490-99
5. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. Clin Cancer Res. 1998;4:311-6
6. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. Eur J Haematol. 2010;85:463-71
7. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzbegr LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1:329-41
8. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol. 2000;18:1360-77
9. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leucocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Support Cancer Ther. 2004;1:165-72
10. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood. 2009;113:5720-6
11. Maziarz RT, Micallef IN, Stiff P, et al. Plerixafor plus G-CSF is an effective regimen to mobilize hematopoietic stem cells in NHL patients with circulating peripheral blood CD34+ cells. Blood. 2009;114 (Supplement): 19
12. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. Bone Marrow Transplant. 2008;41:331-8.
13. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, et al. The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. Blood. 2012;120(12):2365-75
14. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(6):1095-102
15. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005;106:1867-74
16. National cancer institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-plerixafor>
17. National electronic Library for Medicines, <http://www.nelm.nhs.uk/en/About-NeLM/>
18. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48:S1–S5

19. Alousi AM, Saliba RM, Okorogi GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, Samuels BI, Popat U, Kebriaei P, Anderlini P, Qazilbash MH, de Lima M, Giralt SA, Champlin RE, Khouri IF. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(5):786-92
20. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*. 2013;18(4):246-257
21. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23 (Suppl 2):S29-S33
23. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:181-195
24. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolanos-Meade J, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. 2013;19(10):1514-1517
25. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-3230
26. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-650