Содержание	Ведель, май 2017 года
Обзор. Сравнение режимов кондиционирования	1-111
Преимущества в выживаемости и сопоставимая токсичность режимов кондиционирования сниженной токсичности на основе Треосульфана и режимов сниженной интенсивности на основе Бусульфана у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток.	2
Схожие результаты проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток в соответствии с модифицированным протоколом кондиционирования FLAMSA при замене ТВІ 4 Гр Треосульфаном у пожилых пациентов с ОМЛ высокого риска.	4
Половая функция после применения Бусульфана и Треосульфана у детей и подростков, которым выполняется аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток. От имени рабочих групп по педиатрическим пациентам, осложнениям и качеству жизни EBMT.	6
Сопоставимые результаты аллогенной трансплантации стволовых клеток с применением режимов сниженной интенсивности и режимов сниженной токсичности на основе в/в Бусульфана или Треосульфана при остром миелобластном лейкозе. Исследование от имени рабочей группы по острому лейкозу EBMT.	9
Современные режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями.	12
Флударабин и Треосульфан в сравнении с другими режимами кондиционирования сниженной интенсивности при аллогенной трансплантации стволовых клеток у пациентов с опухолями лимфоидной ткани.	15
Режимы кондиционирования на основе Треосульфана при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток у детей с серповидно-клеточной анемией.	17
АллоТСК при ОМЛ и МДС с применением режима на основе Треосульфана в сравнении с режимом на основе Бусульфана: сниженная токсичность в сравнении со сниженной интенсивностью.	19

Mongard								
исследование показания	-		дизаин исследования	едивания	resymbiaibi			рывид
Sakellari et al. (2017)¹		57	Treosulfan +	Fludarabin		Treo+Flu (n=31)	Bu+Flu (n=26)	При режиме кондиционирования с использованием Треосульфана
	лейкоз (ОМЛ),		42 r/m²	150 MF/M ²	Рецидив*	2/31	13/26	наблюдалось: 1 значимое снижение копичества
	стический син- дром (МДС)				1-летняя КЧ смертности в результате рецидива*	7,4%	42,3%	
			Busulfan	Fludarabin	КЧ острой РТПХ на момент 1 года (II-IV)	19,4%	26,9%	2. показатели общей и безрецидивной
			6. A Mr/vr	150 180 Mr/M2	КЧ хронической РТПХ на момент 1 года	48,1%	58,4%	выживаемости обли выше
			, t	-M/-IM 00 1-001	КЧ связанной с трансплантацией смертности на момент 1 года	20,2%	15,4%	
					1-летняя кумулятивная ОВ*	₩92	27%	
					1-летняя кумулятивная БРВ*	₩62	38%	
Holtick et al.	IT LIMO	130	CI ACMA	AG., TBI		FLAMSA-	FLAMSA- TBI	При режиме кондиционирования FLAMSA
(2017)2			+ LAOIMA	4dy 1 D		Treo (n=58)	(n=72)	с Треосульфаном наблюдалось:
					КЧ рецидивов	32%	46%	 увеличение процента смертности, не связанной с заболеванием
					4-летняя БРВ	40%	41%	Обратите внимание на общее число
			FLASMA +	Treosulfan	4-летняя СНС	28%	13%	пациентов: Пациенты в группе FLAMSA- Тросом фэн били энэмдэги но стэрио
					4-летняя ОВ	43%	47%	(60 лет в сравнении с 46) и имели
								значительно более высокий индекс коморбидности (HCT-GI 2 в сравнении с 0). 2. снижение количества рецидивов
C TShimoni et al. (2016) ³	ОМЛ 3	3.561	Режим кондицис интенсивности:	Режим кондиционирования сниженной интенсивности:		Treo + Flu RIC: n=168	Bu + Flu RIC: n=1457	 Оба режима кондиционирования пролемонстрировали сопоставимые
			Treosulfan + Fludarabin	abin versus Busulfan , Fludarabin		RTC: n=403	RTC: n=1533	результаты
			30-36 r/m²	6,4 Mr/Kr	Частота возникновения рецидивов через 2 года	35,5%	32,7%	При режиме с использованием Треосуль- фана показано:
			Миелоаблативный конди сниженной токсичности:	Миелоаблативный кондиционирующий режим сниженной токсичности:	Смертность, не связанная с заболеванием	19,4%	17,6%	 значимое снижение доли случаев острой РТПХ
			Treosulfan + Fludarabin	abin versus Busulfan ₊ Fludarabin	Острая РТПХ (II-IV)*	18,8%	23,1%	3. улучшение общей выживаемости у
			42 r/m²	9,6 - 12,8 Mr/kr	Хроническая РТПХ*	39,8%	35,7%	пациентов с продвинутои стадиеи заболевания
				N. J. E.	РТПХ/безрецидивная выживаемость	31,5%	36,5%	
					ОВ (все пациенты)* ОВ (продвинутая стадия заболевания, n=516)*	52,6% 43,0%	54,8% 29,7%	
					(0.0)			

*p≤0,05; БУ=бусульфан; КЧ=кумулятивная частота возникновения; БРВ=безрецидивная выживаемость; FLAMSA=флударабин, цитозин-арабинозид, амсакрин; FLU =флударабин; МЕL=мелфалан; МD =злокаче-ственное заболевание; NMD=незлокачественное заболевание; NRM=смертность, не связанная с рецидивом заболевания; ОВ =общая выживаемость; п.ѕ.=не значимый; треосульфан=треосульфан; ТRM=смертность, связанная с трансплантатом; RIC=кондиционирование сниженной интенсивности; RTC=миелоаблативный кондиционирующий режим сниженной токсичности; SCD=серповидно-клеточная болезнь; ТТ=тиотепа; 🛑 красные стрелки указывают на (значимые) различия между соответствующими кондиционирующими режимами

Исследование	Показания	=	Дизайн	Дизайн исследования	зания		Результаты				Вывод
Peters et al. (2016) ⁴	Незлокаче- ственное	2.187	Treosulfan	+ Fludarabin		n=422			Treo +Flu (n=422)	Treo + Flu + Tio (n=473)	Лучший результат был достигнут при применении
	заболевание		Treosulfan	+ Fludarabin +	Thiotepa	n=473	2-летняя ОВ		81,8%	87,7%	комбинации Треосульфан + фолуларабин + тиотепа
			Busulfan	+ Fludarabin		n=1.063	Обусловленная трансплантацией смертность (день- 100)*	гность (день-	9,5%	4,8%	При режиме с применением Треосульфана и тиотепы,
			Busulfan	+ Fludarabin +	Thiotepa	n=229	1-летняя обусловленная трансплантацией смертность *	й смертность*	16,2%	8,3%	наблюдалось:
									Bu + Flu (n=1063)	Bu + Flu + Tio	выживаемости 2. значительное снижение
						•	2-летняя ОВ		78,2%	80,4%	смертности, обусловленной
							Обусловленная трансплантацией смертность (день-100)	ость (день-100)	7,9%	%6'6	трансплантациеи
						•	1-летняя смертность, обусловленная трансплантацией	знсплантацией	%6,91	14,9%	
Yerushalmi et al. (2016) ⁵	Неходжкин- ская лимфо-	144	Treosulfan	+ Fludarabin		n=50		Treo + Flu (n=50)	Bu + Flu (n=38)	Mel + Flu (n=56)	При режиме, основанном на применении Треосульфана ,
	ма, лимфома Ходжкина		30-36 r/m² Busulfan	150 mr/m² + Fludarabin		n=38	3-летняя ОВ (все пациенты) 1. заболевание, поддающееся	54% ← 67%	42% 74%	29% 48%	наблюдалось: 1. улучшение общей выживаемости (прежле
			6,4 мг/кг Melphalan	150 Mr/M² + Fludarabin		n=56	химиотерации 2. резистентное К химиотерапии заболевание	34%	11%	17%	всего, у пациентов с резистентностью к
			100-140 MF/M ²				3 -летняя безрецидивная смертность st	24%	24%	54%	химиотерапии)
				_			Смертность после рецидива	22%	34%	18%	
						•	Токсичность для органов (III-V)*	42%	39%	%99	болевания, и значительное
							Острая реакция РТПХ (III-IV)*	5% 🛑	13%	20%	снижение частоты острои РТПХ (III-IV)
Strocchio et al. (2016) ⁶	Серповидно- клеточная	30	_	+ Fludarabin +	Thiotepa	n=15			Flu + Tio (n=15)	Bu + Flu + Tio (n=15)	При режиме с применением Треосульфана наблюдалось:
	анемия		42 r/m² Busulfan	160 Mr/m² + Fludarabin +	10 Mr/M² Thiotepa	n=15	Медиана количества дней до нейтрофильного приживления	льного при-	21 день	16 дней	1. снижение острой РТПХ (II-IV) Не рыдородо разалиций р
			16 Mr/Kr	160 Mr/m²	10 Mr/m²		Отторжение первичного трансплантата		1/15	1/15	приживлении трансплантата,
							Стоматит		6/15	7/15	токсичности, общей и без-
							Смертность, связанная с трансплантацией	ией	0	0	рецидивнои выживаемости в сравнении с режимом с при-
							КЧ острой РТПХ (II-IV)		\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	7%	менением Бусульфана.
							08		100%	100%	
							БРВ		93%	93%	

*p≤0,05; БУ=бусульфан; КЧ=кумулятивная частота возникновения; БРВ=безрецидивная выживаемость; FLAMSA=флударабин, цитозин-арабинозид, амсакрин; FLU =флударабин; МЕL=мелфалан; МD =злокаче-ственное заболевание; NMD=незлокачественное заболевание; NRM=смертность, не связанная с рецидивом заболевания; ОВ =общая выживаемость; п.ѕ.=не значимый; треосульфан=треосульфан; ТRM=смертность, связанная с трансплантатом; RIC=кондиционирование сниженной интенсивности; RTC=миелоаблативный кондиционирующий режим сниженной токсичности; SCD=серповидно-клеточная болезнь; TT=тиотепа; 🛑 красные стрелки указывают на (значимые) различия между соответствующими кондиционирующими режимами

Исследование	Показания	u	Дизайн	Дизайн исследования		Результаты				Вывод
Shimoni et al. (2016) ⁷	омл, мдс	276	Treosulfan	+ Fludarabin	n=85		Treo + Flu (n=85)	Bu + Flu (FB2, n=106)	Bu + Flu (FB4, n=85)	При режиме с применением Треосульфана наблюдается:
			36 r/M² Busulfan 6.4 Mr/kr	150 MT/M* + Fludarabin 150 MT/M*	n=106	5-летняя ОВ 1. на ранней и промежуточной стадии 2. заболевание в продвинутой стадии*	46%	44% 9%	50% 28%	 снижение процента рециди- вов и улучшение общей вы- живаемости (прежде всего
			2			5-летняя безрецидивная смертность*	73%	20%	18%	у пациентов в продвинутои сталии заболевания)
			Busuifan 12,8 mr/m²	+ Fludarabin 160 Mr/M²	U=82	Частота возникновения рецидивов через 5 лет	36%	47%	40%	
						Токсичность органа любой степени >3 (кроме мукозита)	42%	30%	34%	3. Токсичность трех режимов сопоставима (исключение:
						Тяжелый мукозит*	8 %	14%	31%	My NOSM I)
						КЧ острой РТПХ (ІІ-ІV)*	20%	25%	37%	
Faraci et al. (2017) ⁸	Незлокаче- ственное	87	Препубер	Препубертатная фаза (n=26)				Treo (n=11)	Bu (n=76)	При режимах с применением Треосульфана наблюдается:
	заболевание		n=1 (♂)			Спонтанный пубертат		100%	%5'69	1. у всех пациентов при-
	качественное					Завершение полового развития		100%	71,4%	полового созревания
	заболевание (MD)		Treosulfan	masa (n	1	Гормональная заместительная терапия (половозрелая группа)		3,3%	7,3%	2. у всех девочек в пубер- татном периоде пришли первые менструации
			II=IU (∓=0, ○=4)	5=4) II=31 (¥=22,						

*p≤0,05; БУ=бусульфан; КЧ=кумулятивная частота возникновения; БРВ=безрецидивная выживаемость; FLAMSA=флударабин, цитозин-арабинозид, амсакрин; FLU =флударабин; МЕL=мелфалан; МD =злокаче-ственное заболевание; NMD=незлокачественное заболевание; NRM=смертность, не связанная с рецидивом заболевания; ОВ =общая выживаемость; п.ѕ.=не значимый; треосульфан=треосульфан; ТRM=смертность, связанная с трансплантатом; RIC=кондиционирование сниженной интенсивности; RTC=миелоаблативный кондиционирующий режим сниженной токсичности; SCD=серповидно-клеточная болезнь; TT=тиотепа; 🛑 красные стрелки указывают на (значимые) различия между соответствующими кондиционирующими режимами

Ссылки

- 1. Sakellari I, Mallouri D, Gavriilaki E, Batsis I, Kaliou M, Constantinou V, Papalexandri A, Lalayanni C, Vadikolia C, Athanasiadou A, Yannaki E, Sotiropoulos D, Smias C, Anagnostopoulos A. Survival Advantage and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.
- Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Mar;23(3):445-451.
- 2. Holtick U, Herling M, Pflug N, Chakupurakal G, Leitzke S, Wolf D, Hallek M, Scheid C, Chemnitz JM.
- Similar outcome after allogeneic stem cell transplantation with a modified FLAMSA conditioning protocol substituting 4 Gy TBI with treosulfan in an elderly population with high-risk AML. Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):479-487.
- Comparable Outcomes after Allogeneic Stem-Cell Transplantation with Intravenous Busulfan or Treosulfan—Based Reduced-Intensity and Reduced Toxicity Regimens in Acute Myeloid 3. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Hamladji RM, Beelen DW, Mufti GJ, Socié G, Delage J, Blaise D, Chevallier P, Milpied N, Deconinck E, Mohty M, Nagler A. Leukemia. a Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT
 - ASH 2016, Abstract #2280
- 4. Peters C, Slatter M, Veys P, Locatelli F, Balduzzi A, Yesilipek MA, Dalle JH, Cavazzana M, Boelens JJ, Yaniv I, Schulz AS, Wachowiak J, Hoenig M, Lankester AC, Neven B, Beohou E, Dallisier A, Bader P, Gennery A.
- Contemporary Conditioning Regimen before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children with Non-Malignant Diseases.
 - ASH 2016, Abstract #3398
- 5. Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, Avigdor A, Nagler A, Shimoni A.
- Fludarabine and treosulfan compared with other reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in patients with lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant. 2015 Dec; 50(12):1526-35.
- 6. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, Vinti L, Merli P, Regazzi M, Locatelli F.
- Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease.
 - Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):726-36.
- 7. Shimoni A, Shem-Tov N, Volchek Y, Danylesko I, Yerushalmi R, Nagler A.
- Allo-SCT for AML and MDS with treosulfan compared with BU-based regimens: reduced toxicity vs reduced intensity
- Bone Marrow Transplant. 2012 Oct;47(10):1274-82.
- 8. Faraci M, Dalissier A, Diesch T, Salooja N, Pillon M, Lawitschka A; Bresters, D; Sundin M, Kuskonmaz B, Peters A, Michel G, Schulz, A; Bleeke M, Lahteenmaki P, Dreger P, J Shaw P, Gruhn B, Duarte, RF, Bader P.
- Gonadal functionafter Busulphan and Treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. On behalf of Paediatric and Complications and Quality of Life EBMT Working Parties.
 - EBMT 2017, Abstract #B147

ственное заболевание; NMD=незлокачественное заболевание; NRM=смертность, не связанная с рецидивом заболевания; OB =общая выживаемость; n.s.=не значимый; треосульфан=треосульфан; TRM=смертность, р≤0,05; БУ=бусульфан; КЧ=кумулятивная частота возникновения; БРВ=безрецидивная выживаемость; FLAMSA=флударабин, цитозин-арабинюзид, амсакрин; FLU =флударабин; MEL=мелфалан; MD =злокачесвязанная с трансплантатом; RIC=кондиционирование сниженной интенсивности; RTC=миелоаблативный кондиционирующий режим сниженной токсичности; SCD=серповидно-клеточная болезнь; TT=тиотепа; Преимущества в выживаемости и сопоставимая токсичность режимов кондиционирования сниженной токсичности на основе Треосульфана и режимов сниженной интенсивности на основе Бусульфана у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток.

Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Mar;23(3):445-451

Введение

Треосульфан используют в режимах кондиционирования для достижения стойкой ремиссии без существенной токсичности и смертности, связанной с терапией. Наша цель заключалась в анализе безопасности и эффективности кондиционирующего режима с использованием флударабина 150 мг/м² и **Треосульфана** 42 г/м² для пациентов с заболеваниями. Результаты сравнили с таковыми, полученными в аналогичной исторической группе, получавшей флударабин 150 мг/м² - 180 мг/м², бусульфан 6,4 мг/кг и антитимоцитарный глобулин (АТГ) 5 мг/кг - 7,5 мг/кг.

Методы

31 пациенту с ОМЛ (n = 21), МДС (n = 6) или ОМЛ, вызванным текущей терапией (n = 4) было выполнено кондиционирование с флударабином и **Треосульфаном**. Историческая группа включала 26 пациентов, получавших флударабин, бусульфан, АТГ.



Результаты

В группе флударабин-Треосульфан приживление трансплантата произошло быстро, у 74% пациентов наблюдался донорский химеризм >99% в день +30. Токсичность органов степени III или IV не наблюдалась. 1-летняя кумулятивная частота (КЧ) острой и хронической РТПХ составила 19,4% и 58,4%. Группы были сходны по возрасту, риску развития заболевания, линии терапии, индекса коморбидности, специфичного для трансплантации гематопоэтических клеток. частоты возникновения острой или хронической РТПХ, за тем исключением, что в группе флударабин-Треосульфан было больше трансплантаций от совместимых неродственных доноров (Р<0,001). С периодом последующего наблюдения 20 месяцев (диапазон: 2 - 36) в группе флударабин-Треосульфан и 14 (диапазон: 2 - 136) в группе флударабин-бусульфан-АТГ 1-летняя вероятность кумулятивной общей выживаемости (ОВ) составила 76% в сравнении с 57%, соответственно (Р=0,026); 1- летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 79% в сравнении с 38% (Р < 0,001). В многовариантном анализе единственным значимо благоприятным фактором ОВ и БРВ был флударабин-Треосульфан (Р=0,010 и Р=0.012). КЧ смертности в результате рецидива была значительно снижена в группе флударабин-Треосульфан в сравнении с группой флударабин-бусульфан-АТГ (7,4% в сравнении с 42,3%, P < 0,001).

Цель работы:

Изучение безопасности и эффективности режима кондиционирования, на основе **Треосульфана**, в сравнении с режимом кондиционирования на основе Бусульфана

Показания:

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС)

Число пациентов:

57

Author(s):

Sakellari I¹, Mallouri D², Gavriilaki E², Batsis I², Kaliou M², Constantinou V², Papalexandri A², Lalayanni C², Vadikolia C², Athanasiadou A², Yannaki E², Sotiropoulos D², Smias C², Anagnostopoulos A².

^{1.} Hematology Department-BMT Unit, George Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece. Electronic address: bmt@gpapanikolaou.gr.

^{2.} Hematology Department-BMT Unit, George Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece.

Преимущества в выживаемости и сопоставимая токсичность режимов кондиционирования сниженной токсичности на основе Треосульфана и режимов сниженной интенсивности на основе Бусульфана у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток.

	Треофульфан + флударабин	Бусульфан + флударабин
Число пациентов	31	26
Показания	Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (n=25) миелодиспластический синдром (МДС) (n=6)	Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (n=21) миелодиспластический синдром (МДС) (n=5)
Полный донорский химеризм (диапазон)	12-69 дней	12-205 дней
Токсичность для органов степени III-IV	Нет	
Мукозит степени I-II	27/31	20/26
Легкая гипербилирубинемия	6	4
Нефротоксичность	4	3
Инфекции	12	16
Рецидив*	2/31	13/26
1-летняя КЧ смертности в результате рецидива*	7,4%	42,3%
КЧ острой РТПХ степени II-IV на момент 1 года	19,4%	26,9%
КЧ хронической РТПХ на момент 1 года	48,1%	58,4%
КЧ связанной с трансплантацией смертности на момент 1 года	20,2%	15,4%
1-летняя кумулятивная ОВ*	76%	57%
1-летняя кумулятивная БРВ*	79%	38%

^{*} $p \le 0.05$

Вывод

В заключение необходимо сказать, что основанный на **Треосульфане** режим позволил получить благоприятные значения ОВ и БРВ с приемлемой токсичностью и низкой частотой рецидивов в сравнении с кондиционированием, основанным на бусульфане.

Вывод:

При режиме кондиционирования на основе **Треосульфана**, было показано:

- значимое снижение доли рецидивов и смертности;
- лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Author(s):

Sakellari I¹, Mallouri D², Gavriilaki E², Batsis I², Kaliou M², Constantinou V², Papalexandri A², Lalayanni C², Vadikolia C², Athanasiadou A², Yannaki E², Sotiropoulos D², Smias C², Anagnostopoulos A².

^{1.} Hematology Department-BMT Unit, George Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece. Electronic address: bmt@gpapanikolaou.gr.

^{2.} Hematology Department-BMT Unit, George Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece.

Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):479-487

Введение

Было доказано, что протокол режима кондиционирования сниженной интенсивности с использованием флударабина, амсакрина и цитарабина (FLAMSA) является эффективным у пациентов с ОМЛ высокого риска и рефрактерным ОМЛ, которым выполняется аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (aTKCK).

Методы

Ранее нами сообщалось о замене ТВІ **Треосульфаном** у пожилых пациентов с ОМЛ для повышения безопасности и переносимости кондиционирования. Настоящим мы хотели бы представить результаты долгосрочного периода последующего наблюдения пациентов, получавших режим FLAMSA/**Треосульфан**, в сравнении с оригинальным протоколом FLAMSA/TBI 4 Гр. Нами было ретроспективно проанализировано 130 пациентов с ОМЛ высокого риска или с рефрактерным ОМЛ после проведения аТКСК с использованием режима FLAMSA в нашем центре. 58 пациентам было выполнено кондиционирование FLAMSA/**Треосульфан** в силу их возраста и (или) сопутствующих заболеваний. 72 пациентам был выполнен режим FLAMSA/TBI. Медианна возраста пациентов, которым был выполнен протокол FLAMSA/**Треосульфан**, составил 60 лет в сравнении с возрастом 46 лет у пациентов, которым был выполнен протокол FLAMSA/TBI.



Режим FLAMSA = флударабин, амсакрин, цитарабин.

Цель работы:

Сравнение режима FLAMSA/ **Треосульфан** с режимом FLAMSA/TBI 4 Гр

Показания:

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Число пациентов:

130

^{1.} BMT Program, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924, Köln, Germany. udo.holtick@uk-koeln.de.

^{2.} BMT Program, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924, Köln, Germany.

^{3.} Department III of Internal Medicine, University of Bonn, Bonn, Germany.

Схожие результаты проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток в соответствии с модифицированным протоколом кондиционирования FLAMSA при замене ТВІ 4 Гр Треосульфаном у пожилых пациентов с ОМЛ высокого риска.

Результаты

Кумулятивная частота 4-летней смертности, не связанной с рецидивом, составила 28% у пациентов в группе FLAMSA/**Треосульфан** в сравнении с 13% в группе FLAMSA/TBI. Кумулятивная частота рецидивов была выше у пациентов в группе FLAMSA/TBI (46 в сравнении с 32%). Разница была более выраженной у пациентов, у которых наблюдалось персистирование бластных клеток до проведения трансплантации (частота рецидивов 70% при использовании ТВI в сравнении с 35% при использовании **Треосульфана**). Общая и безрецидивная 4-х летняя выживаемость составила 47 и 41%, соответственно, у пациентов, которым был выполнен протокол FLAMSA/TBI, в сравнении с 43 и 40% у пациентов, которым был выполнен протокол FLAMSA/**Треосульфан**.

	Режим FLAMSA - Треосульфан (n=58)	Режим FLAMSA -TBI (n=72)
4-х летняя смертность, не связанная с рецидивом на момент 4 года	28%	13%
КЧ рецидива	32%	46%
4-х летняя ОВ	43%	47%
4-х летняя БРВ	40%	41%
Медиана времени до приживления трансплантата	15 дней	16 дней

Вывод

Эти данные свидетельствуют о противолейкемическом эффекте протокола FLAMSA/**Треосульфан**, особенно у пациентов с персистированием бластных клеток до проведения трансплантации. Пожилой возраст является независимым фактором более высокой смертности, не связанной с рецидивом. Использование протокола FLAMSA/**Треосульфан** для более молодых пациентов позволяет добиться лучшей общей выживаемости благодаря более низкой смертности, не связанной с рецидивом и лучшему противолейкемическому эффекту протокола. Необходимы рандомизированные исследования для того, чтобы доказать повышенную эффективность кондиционирования FLAMSA на основе **Треосульфана** в сравнении с ТВІ.

Вывод:

При режиме FLAMSA/ **Треосульфан** наблюдалось:

- более высокая смертность, не обусловленная рецидивом заболевания. Указание: Пациенты в группе FLAMSA/
 Треосульфан были значительно старше (60 лет в сравнении с 46) и имели значительно более высокий индекс коморбидности (HCT-CI 2 в сравнении с 0);
- снижение доли рецидивов и лучшая выживаемость, не связанная с рецидивом заболевания (но не значимое).

Holtick U1, Herling M2, Pflug N2, Chakupurakal G2, Leitzke S2, Wolf D3, Hallek M2, Scheid C2, Chemnitz JM2.

^{1.} BMT Program, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924, Köln, Germany. udo.holtick@uk-koeln.de.

^{2.} BMT Program, Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50924, Köln, Germany.

^{3.} Department III of Internal Medicine, University of Bonn, Bonn, Germany.

Половая функция после применения Бусульфана и Треосульфана у детей и подростков, которым выполняется аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток. От имени рабочих групп по педиатрическим пациентам, осложнениям и качеству жизни ЕВМТ.

ЕВМТ (Европейская группа по трансплантации клеток крови и стволовых клеток) 2017 год Тезисы В147

Введение

Половая дисфункция является одним из поздних эффектов трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК), что оказывает отрицательное влияние на качество жизни молодых пациентов, которым проводилась данная операция.

Методы

Целью настоящего ретроспективного многоцентрового исследования EBMT является оценка половой функции у нелеченных пациентов в возрасте от 5 до 20 лет, которым выполнялась аллогенная ТКСК после режимов кондиционирования на основе Бусульфана или **Треосульфана**.

Результаты

Было зарегистрировано 87 пациентов (32 женщины, 55 мужчин) в 17 из 123 центров ЕВМТ, с которыми мы связались: 26/87 пациентам (30%) была выполнена аллогенная ТКСК в препубертатный период и 61/87 (70%) — в пубертатный период. Из 87 пациентов 76 (87,4%) получали Бусульфан в миелоаблативной дозе [25 в препубертатный период (медиана возраста 6,7 лет), 51 пациент в пубертатный период (медиана возраста 13,4 лет)], 11 пациентов (12,6%) получали Треосульфан (1 - препубертатный период, 10 - пубертатный период). Основные заболевания включали первичный иммунодефицит (34,5%), хронический миелобластный лейкоз (33,3%), миелодиспластический синдром (24,1%), семейный гематофагоцитарный синдром (6,9%) и синдром Швахмана-Даймонда (1.1%). У 17/26 препубертатных пациентов (71%) развился спонтанный пубертат (69,5% в группе бусульфана и 100% в группе Треосульфана). У 21/28 (75%) пациенток, которым выполнялась ТКСК в пубертатный период, завершилось половое созревание (71,4% в группе бусульфана и 100% в группе **Треосульфана**). Ни у одной из пациенток (4/4), получавшей Бусульфан во время препубертатной фазы, не развились спонтанные первые менструации, в то время как у 33,3% (7/21) пациенток, получавших Бусульфан в пубертатный период, развились спонтанные первые менструации. У всех пациенток (n=5), получавших **Треосульфан** в пубертатную фазу, развились спонтанные первые менструации (100%).

Цель работы:

Изучение влияния режимов кондиционирования на основе **Треосульфана** или Бусульфана на половую функцию

Показания:

Злокачественные и незлокачественные заболевания крови

Число пациентов:

87

Кондиционирование:

Режимы, основанный на применении **Треосульфана** или Бусульфана

Author(s):

Faraci, Maura¹; Dalissier, Arnaud²; Diesch, Tamara³; Salooja, Nina⁴; Pillon, Marta⁵; Lawitschka, Anita⁶; Bresters, Dorine⁻; Sundin, Mikael⁶; Kuskonmaz, Baris⁶; Anke, Peters⁶; Michel, Gerard¹¹; Schulz, Ansgar¹²; Bleeke, Matthias¹³; Lahteenmaki, Paivi¹⁴; Dreger, Peter¹⁶; J Shaw, Peter¹⁶; Gruhn, Bernd¹⊓; Duarte, Rafael F.¹⁶; Bader, Peter¹⁶

1. HSCT Unit, Haematology-Oncology, Institute G Gaslini, Genova, Italy; 2. EBMT Paediatric Disease Working Party, Paris, France; 3. University Children's Hospital Basel, Division of Paediatric Oncology/Haematology, Basel, Switzerland; 4. Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; Late Complications Subcommittee of Translated related complications and Quality of life WP; 5. Clinic of Paediatric Haemato-Oncology, Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Italy; 6. Department of Surgery, Division of Transplantation, Medical University of Vienna, Austria; 7. Department of Paediatric Stem Cell Transplantation, Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; 8. Haematology/Immunology Section, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; 9. Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Paediatrics, Haecettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; 10. Paediatric Haematology/Oncology, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany; 13. Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany; 14. Children's Hospital, Turku University Hospital, Turku, Finland; 15. Department of Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; 16. Division of Blood and Marrow Transplantation, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, Australia; 17. Department of Pediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany; 18. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; 19. Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt, Germany

Половая функция после применения Бусульфана и Треосульфана у детей и подростков, которым выполняется аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток. От имени рабочих групп по педиатрическим пациентам, осложнениям и качеству жизни ЕВМТ.

ЕВМТ (Европейская группа по трансплантации клеток крови и стволовых клеток) 2017 год Тезисы В147

Что касается обоих режимов кондиционирования, у 42,8% (12/28) пациенток, получавших лечение в пубертатный период, развились спонтанные первые месячные. Из остальных 14 пациенток (по 2 пациенткам информация отсутствует), у которых не развились спонтанные первые месячные, 13 пациенток получали гормонозаместительную терапию в течение 2,5 лет после ТКСК и у 5 из них произошло восстановление функции яичников после периода с медианой в 2,3 года после ТКСК (1,43-6,72). Медиана возраста на момент последнего визита последующего наблюдения составил 15.8 и 13.2 года в препубертатной группе Бусульфана и Треосульфана и 22.2 и 19.9 года в пубертатной группе Бусульфана и **Треосульфана**, соответственно. В пубертатной группе 18 пациенток (69,5%) все еще получают гормональную заместительную терапию (16 в группе Бусульфана и 2 в группе **Треосульфана**). У 2 пациенток (7,4%) наступила спонтанная беременность. Отклонений от нормы у новорожденных не зафиксировано. Анализ спермы выполнили у 18,2% пубертатных пациентов (6/33), у 66% (n=4/6, получали Бусульфан 140) наблюдалась азооспермия (данные по 2 пациентам отсутствуют). Анализ спермы повторили у половины пациентов. В настоящее время случаев наступления отцовства не зарегистрировано.

Вывод

В настоящем исследовании, у всех пациентов, **Треосульфан** (n=6), половое созревание было в пределах нормы, а в группе Бусульфана у большинства пациенток (70%) половое созревание было в пределах нормы. Частота спонтанных первых месячных была выше (100%) у пациенток после **Треосульфана** в сравнении с Бусульфаном (28%). Гормональная заместительная терапия продолжалась на моментпоследнего визита последующего наблюдения у 76% пациенток, получавших Бусульфан, и у 40%, получавших **Треосульфан**. Наши данные свидетельствуют о том, что лечение **Треосульфаном** гарантирует лучшие результаты в сравнении с Бусульфаном у девочек, которым выполняется аллогенная ТКСК, поэтому требуется проведение более масштабных исследований. Для пациентов мужского пола требуется более продолжительный период последующего наблюдения.

Вывод:

- у всех девочек, получавших режим кондиционирования с применением **Треосульфана**, пришли первые менструации. У всех пациентов половое созревание было в норме:
- 18 девочек получили дополнительно гормонозаместительную терапию (16 в группе, с применением Бусульфана, и 2 в группе с применением Треосульфана).

В сравнении с режимом кондиционирования с включением Бусульфана, включение **Треосульфана** позволяет достигать лучшего результата с точки зрения пубертатного развития (особенно у девочек).

Author(s):

Faraci, Maura¹; Dalissier, Arnaud²; Diesch, Tamara³; Salooja, Nina⁴; Pillon, Marta⁵; Lawitschka, Anita⁶; Bresters, Dorine⁻; Sundin, Mikael⁶; Kuskonmaz, Baris⁶; Anke, Peters⁶; Michel, Gerard¹¹; Schulz, Ansgar¹²; Bleeke, Matthias¹³; Lahteenmaki, Paivi¹⁴; Dreger, Peter¹⁶; J Shaw, Peter¹⁶; Gruhn, Bernd¹¹; Duarte, Rafael F.¹⁶; Bader, Peter¹⁶

1. HSCT Unit, Haematology-Oncology, Institute G Gaslini, Genova, Italy; 2. EBMT Paediatric Disease Working Party, Paris, France; 3. University Children's Hospital Basel, Division of Paediatric Oncology/Haematology, Basel, Switzerland; 4. Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; Late Complications Subcommittee of Translated related complications and Quality of life WP; 5. Clinic of Paediatric Haemato-Oncology, Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Italy; 6. Department of Surgery, Division of Transplantation, Medical University of Vienna, Austria; 7. Department of Paediatric Stem Cell Transplantation, Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; 8. Haematology/Immunology Section, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; 9. Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Paediatrics, Haecettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; 10. Paediatric Haematology/Oncology, University Medical Center, Freiburg, Germany; 11. Timone Children Hospital, Marseille, France; 12. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany; 13. Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany; 14. Children's Hospital, Turku University Hospital, Turku, Finland; 15. Department of Paediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany; 18. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; 19. Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt, Germany

Половая функция после применения Бусульфана и Треосульфана у детей и подростков, которым выполняется аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток. От имени рабочих групп по педиатрическим пациентам, осложнениям и качеству жизни ЕВМТ.

ЕВМТ (Европейская группа по трансплантации клеток крови и стволовых клеток) 2017 год Тезисы В147

Препубертатная фаза (n=26)

Treosulfan

versus

Busulfan

n=1 (♂)

$$n=25 \ (=4, =21)$$

- У 17/26 пациентов (71%) развился спонтанный пубертат (69,5% в группе Бусульфана и 100% в группе **Треосульфана**)
- Ни у одной из пациенток в группе Бусульфана не развились спонтанные первые месячные

Treosulfan

versus

Busulfan

 $n=10 \ (9=6, 6=4)$

n=51 (
$$\mathcal{L}$$
=22, \mathcal{L} =29)

- Спонтанные первые месячные: у всех пациенток в группе **Треосульфана** (6/6, 100%); у 7 пациенток в группе Бусульфана (7/22, 32%)
- 18 пациенток (69,5%) все еще получают гормональную заместительную терапию (16 в группе Бусульфана и 2 в группе **Треосульфана**)
- Анализ спермы исследовали у 18,2% пубертатных пациентов (6/33), у 66% (п=4/6, получавших Бусульфан 140) наблюдалась азооспермия (данные по 2 пациентам отсутствуют).

Список литературы:

- 1. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant. 1998 Feb;21(3):287–90.
- 2. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood 1996;87:3045–3052.

Вывод:

- у всех девочек, получавших режим кондиционирования с применением
 Треосульфана, пришли первые менструации. У всех пациентов половое созревание было в норме;
- 18 девочек получили дополнительно гормонозаместительную терапию (16 в группе, с применением Бусульфана, и 2 в группе с применением Треосульфана).

В сравнении с режимом кондиционирования с включением Бусульфана, включение **Треосульфана** позволяет достигать лучшего результата с точки зрения пубертатного развития (особенно у девочек).

Author(s):

Faraci, Maura¹; Dalissier, Arnaud²; Diesch, Tamara³; Salooja, Nina⁴; Pillon, Marta⁵; Lawitschka, Anita⁶; Bresters, Dorine⁻; Sundin, Mikael⁶; Kuskonmaz, Baris⁶; Anke, Peters¹⁰; Michel, Gerard¹¹; Schulz, Ansgar¹²; Bleeke, Matthias¹³; Lahteenmaki, Paivi¹⁴; Dreger, Peter¹⁶; J Shaw, Peter¹⁶; Gruhn, Bernd¹¬; Duarte, Rafael F.¹⁶; Bader, Peter¹⁰

1. HSCT Unit, Haematology-Oncology, Institute G Gaslini, Genova, Italy; 2. EBMT Paediatric Disease Working Party, Paris, France; 3. University Children's Hospital Basel, Division of Paediatric Oncology/Haematology, Basel, Switzerland; 4. Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; Late Complications Subcommittee of Translated related complications and Quality of life WP; 5. Clinic of Paediatric Haemato-Oncology, Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Italy; 6. Department of Surgery, Division of Transplantation, Medical University of Vienna, Austria; 7. Department of Paediatric Stem Cell Transplantation, Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; 8. Haematology/Immunology Section, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; 9. Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Paediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; 10. Paediatric Haematology/Oncology, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany; 13. Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany; 14. Children's Hospital, Turku University Hospital, Turku, Finland; 15. Department of Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; 16. Division of Blood and Marrow Transplantation, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, Australia; 17. Department of Pediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany; 18. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; 19. Universitätsklinikum Frankfurt, Geethe-Universität, Frankfurt, Germany

ASH 2016 год Тезисы 2280

Сопоставимые результаты аллогенной трансплантации стволовых клеток с применением режимов сниженной интенсивности и режимов сниженной токсичности на основе в/в Бусульфана или Треосульфана при остром миелобластном лейкозе. Исследование от имени рабочей группы по острому лейкозу EBMT.

Введение

Аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК) представляет собой потенциальное радикальное лечение у пациентов с острым миелобластным (ОМЛ). Миелоаблативное кондиционирование ассоциируется лейкозом с чрезмерно высокой частотой безрецидивной смертности у пациентов более старшего возраста и менее здоровых пациентов. Для таких пациентов с целью замены режима миелоаблативного кондиционирования было разработано несколько режимов кондиционирования сниженной интенсивности, а недавно был разработан миелоаблативный режим сниженной токсичности с более интенсивной дозой. Основой таких режимов, как правило, является Флударабин или Бусульфан. В последнее время стали чаще использовать Треосульфан, однако надежные данные о сравнительных результатов разных режимов в разных условиях ТСК отсутствуют.

Методы

Настоящее исследование охватывало 3561 пациента с ОМЛ, которым была выполнена первая аллогенная ТСК от HLA-совместимого родственного донора (n=1683) или от совместимого 10/10 неродственного донора (n=1878) в период 2000-2014 гг., данные о которых были зарегистрированы рабочей группой по острому лейкозу (ALWP) EBMT. Анализировали только пациентов, получавших Флударабин вместе с Бусульфаном в/в (Флу-Бу, n=2990) или Треосульфаном (Флу-Трео, n=571). Флударабин и бусульфан в/в в дозе 6,4 мг/кг (n=1457) или **Треосульфан** в дозе 30-36 г/м² (n=168) рассматривались как режимы кондиционирования сниженной интенсивности, а Флударабин с Бусульфаном в/в в общей дозе 9,6-12,8 мг/кг (n=1533) или **Треосульфаном** в дозе 42 г/м² (n=403) рассматривались как режимы сниженной токсичности в соответствии с критериями ЕВМТ. Медиана возраста пациентов, получавших Флу-Бу и Флу-Трео, составил 55.5 и 58.3 лет соответственно (Р<0,0001). Статус на момент ТСК составил 72,5% ПР1, 15,0% ПР2 и 12,5% заболевание в продвинутой фазе в группе Флу-Бу в сравнении с 55,0%, 20,3% и 24,7% в группе Флу-Трео соответственно (Р<0,0001). Большему числу пациентов, получавших Флу-Трео, выполнили ТСК от неродственных доноров (64,8% в сравнении с 50,4%, P<0,0001), но у меньшего числа была in-vivo Т-деплеция (58,4% в сравнении с 70,5%, P<0,0001). Распределение по цитогенетическим подгруппам было схожим в обеих группах. 90% пациентам в обеих группах была выполнена трансплантация стволовых клеток периферической крови. Медиана периода последующего наблюдения составил 19 и 43 месяца после введения Флу-Бу и Флу-Трео соответственно.

Цели исследования:

Сравнение применения редуцированной дозы при миелоаблативном режиме кондиционирования с точки зрения токсичности и эффективности

Показания:

ОМЛ

Число пациентов:

3561

Author(s)

Avichai Shimoni, MD¹¹, Myriam Labopin²¹, Bipin N. Savani, MD³, Rose-Marie Hamladji⁴¹, Dietrich W. Beelen, Prof. Dr. med.⁵, Ghulam J. Mufti, DM, FRCP, FRCPath⁶, Gerard Socié, MD, PhD¹², Jeremy Delage, MD⁶¹, Didier Blaise, MD, PhD⁰, Patrice Chevallier, MD, PhD¹⁰, Noel Milpied, MD PhD¹¹, Eric Deconinck, MD, PhD¹², Mohamad Mohty, MD, PhD¹³ and Arnon Nagler¹⁴

^{1.} Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel; 2. Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; 3. Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; 4. Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algeria, Centre Pierre Et Marie Curie, Alger, Algeria; 5. Department of Bone Marrow Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany; 6. Department of Haematological Medicine, King's College London, London, United Kingdom; 7. Hopital St. Louis, Dept.of Hematology – BMT, Paris, France; 8. CHU Lapeyronie, Département d'Hématologie Clinique, Montpellier, FRA; 9. Programme de Transplantation & Therapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; 10. Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France; 11. Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU Haut-Leveque and University of Bordeaux, Bordeaux, France; 12. Hematology, INSERM UMR1098 - CHU Jean Minjoz, Besancon, France; 13. Department of Haematology, EBMT Paris study office / CEREST-TC / Saint Antoine Hospital, Paris, France 14. Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Ramat Gan, Israel

ASH 2016 год Тезисы 2280

Сопоставимые результаты аллогенной трансплантации стволовых клеток с применением режимов сниженной интенсивности и режимов сниженной токсичности на основе в/в Бусульфана или Треосульфана при остром миелобластном лейкозе. Исследование от имени рабочей группы по острому лейкозу EBMT.

Результаты

На основании одновариантного анализа 2-летняя частота рецидивов составила 32,7% и 35,5%, соответственно (Р=0,49). Смертность, не связанная с рецидивом составила 17,6% и 19,4%, соответственно (Р=0,09). Бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 49,5% и 54,8% в группе Флу-Бу и 45,1% и 52,6% в группе Флу-Трео, соответственно (P=0,04, P=0,17). Острая РТПХ степени II-IV и хроническая РТПХ развились в 23.1% и 35.7% случаев после Флу-Бус и в 18.8% и 39.8% случаев в группе Флу-Трео, соответственно (Р=0,03, Р=0,04). В целом, отношение РТПХ/безрецидивная выживаемость (выживаемость без реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива) составило 36,5% и 31,5%, соответственно (Р=0,08). После поправки на различия в характеристиках пациентов разница между группами Флу-Бу и Флу-Трео с точки зрения частоты рецидивов, смертности не связанной с рецидивом, БСВ, ОВ и выживаемости без реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива отсутствовала. Однако острая РТПХ степени (II-IV) чаще развивалась после флударабина-бусульфана (OP, 1,49, P=0,0004). То же наблюдали в случаях, когда анализ был ограничен режимом кондиционирования сниженной интенсивности или режимом сниженной токсичности, а также при анализе только пациентов в ремиссии. Однако при анализе только 516 с заболеванием в продвинутой стадии на момент ТСК, 2-летняя ОВ составила 29,7% и 43,0% в группах Флу-Бу и Флу-Трео (Р=0,002), и эта разница сохранила значимость в многовариантном анализе (ОР 1,50, p=0,003).

Во всей группе факторы, ассоциируемые с сокращенной выживаемостью, включали пожилой возраст (OP 1,01, P<0,0001), вторичный ОМЛ (OP 1,19, P=0,005), ПР2 (OP 1,21, P=0,007) и заболевание в продвинутой стадии (OP 2,02, P<0,0001) в сравнении с ПР1 и донор женского пола для пациента мужского пола (OP 1,15, P=0,03). Значимыми не были тип и интенсивность кондиционирования, тип донора, статус ЦМВ и іп vivo Т-деплеции. Частота рецидивов была низкой, а смертность не связанная с рецидивом выше при использовании режимов сниженной токсичности в сравнении с режимами сниженной интенсивности, однако ОВ была схожей. Аналогичные факторы использовались для прогноза выживаемости без реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива, фактора, замещающего фактор качества жизни, за единственным исключением положительного вклада іп vivo Т-деплеции (OP 0,8, P=0,0002).

Заключение

В заключение необходимо отметить, что режим кондиционирования сниженной интенсивности и режим кондиционирования сниженной токсичности, основанные на в/в Бусульфане или **Треосульфане**, ассоциируются со схожими результатами трансплантации. ОВ, главным образом, зависит от таких факторов заболевания, как статус болезни на момент ТСК или вторичного лейкоза. Режим на основе **Треосульфана**, ассоциируется с более низкой частотой острых РТПХ, но со схожей частотой хронических РТПХ, смертности, не связанной с рецидивом и выживаемости без реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива. Режим с включением **Треосульфана** показан пациентам с продвинутой стадией заболеванием на момент проведения ТСК.

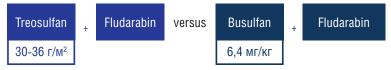
Author(s):

Avichai Shimoni, MD¹¹, Myriam Labopin²², Bipin N. Savani, MD³, Rose-Marie Hamladji⁴¹, Dietrich W. Beelen, Prof. Dr. med.⁵, Ghulam J. Mufti, DM, FRCP, FRCPath⁵, Gerard Socié, MD, PhD¹², Jeremy Delage, MD⁵¹, Didier Blaise, MD, PhD³, Patrice Chevallier, MD, PhD¹¹, Noel Milpied, MD PhD¹¹, Eric Deconinck, MD, PhD¹², Mohamad Mohty, MD, PhD¹³ and Arnon Nagler¹⁴

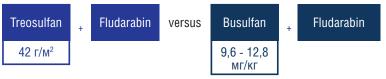
1. Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel; 2. Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; 3. Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; 4. Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algeria, Centre Pierre Et Marie Curie, Alger, Algeria; 5. Department of Bone Marrow Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany; 6. Department of Haematological Medicine, King's College London, London, United Kingdom; 7. Hopital St. Louis, Dept.of Hematology – BMT, Paris, France; 8. CHU Lapeyronie, Département d'Hématologie Clinique, Montpellier, FRA; 9. Programme de Transplantation & Therapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; 10. Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France; 11. Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU Haut-Leveque and University of Bordeaux, Bordeaux, France; 12. Hematology, INSERM UMR1098 - CHU Jean Minjoz, Besancon, France; 13. Department of Haematology, EBMT Paris study office / CEREST-TC / Saint Antoine Hospital, Paris, France 14. Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Ramat Gan, Israel

Сопоставимые результаты аллогенной трансплантации стволовых клеток с применением режимов сниженной интенсивности и режимов сниженной токсичности на основе в/в Бусульфана или Треосульфана при остром миелобластном лейкозе. Исследование от имени рабочей группы по острому лейкозу EBMT.

Режим кондиционирования сниженной интенсивности:



Миелоаблативный режим сниженной токсичности с более интенсивной дозой:



Результаты

	Треосульфан + Флударабин режим кондиционирования сниженной интенсивности: п=168 режим кондиционирования сниженной токсичности: n= 403	Бусульфан + Флударабин режим кондиционирования сниженной интенсивности: п=1457 режим кондиционирования сниженной токсичности: n=1533
Частота возникновения рецидивов через 2 года	35,5%	32,7%
Смертность, не связанная с рецидивом заболевания	19,4%	17,6%
ОВ* (все пациенты) ОВ (в продвинутой стадии заболевания, n=516)*	52,6% 43,0%	54,8% 29,7%
Острая (РТПХ) степени II-IV*	18,8%	23,1%
Хроническая РТПХ*	39,8%	35,7%
РТПХ/безрецидивная выживаемость	31,5%	36,5%

^{*} $p \le 0.05$

Вывод:

оба режима (режим кондиционирования сниженной интенсивности и миелоаблативный режим сниженной токсичности) привели к сопоставимым результатам

При режиме с включением **Треосульфана**, наблюдалось:

- значимое снижение случаев острой РТПХ
- улучшенная общая выживаемость у пациентов в продвинутой стадии заболевания

Author(s):

Avichai Shimoni, MD¹¹, Myriam Labopin²¹, Bipin N. Savani, MD³, Rose-Marie Hamladji⁴¹, Dietrich W. Beelen, Prof. Dr. med.⁵, Ghulam J. Mufti, DM, FRCP, FRCPath⁵, Gerard Socié, MD, PhD¹², Jeremy Delage, MD⁵¹, Didier Blaise, MD, PhD³, Patrice Chevallier, MD, PhD¹¹, Noel Milpied, MD PhD¹¹, Eric Deconinck, MD, PhD¹², Mohamad Mohty, MD, PhD¹³ and Arnon Nagler¹⁴

^{1.} Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel; 2. Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; 3. Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; 4. Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algeria, Centre Pierre Et Marie Curie, Alger, Algeria; 5. Department of Bone Marrow Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany; 6. Department of Haematological Medicine, King's College London, London, United Kingdom; 7. Hopital St. Louis, Dept.of Hematology – BMT, Paris, France; 8. CHU Lapeyronie, Département d'Hématologie Clinique, Montpellier, FRA; 9. Programme de Transplantation & Therapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; 10. Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France; 11. Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU Haut-Leveque and University of Bordeaux, Bordeaux, France; 12. Hematology, INSERM UMR1098 - CHU Jean Minjoz, Besancon, France; 13. Department of Haematology, EBMT Paris study office / CEREST-TC / Saint Antoine Hospital, Paris, France 14. Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Ramat Gan, Israel

Современные режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями.

Введение

Незлокачественные заболевания включают широкий спектр наследственных или приобретенных заболеваний, которые проявляются в раннем или более старшем детском возрасте. Основной целью кондиционирования при незлокачественных заболеваниях является замена отсутствующих клеток, как, например, при тяжелой апластической анемии или тяжелом комбинированном иммунодефиците (ТКИД) или замена недостающих камер распределения кровяных телец, как, например, при гемоглобинопатии, гемофагоцитарных синдромах и нарушениях обмена веществ. Таким образом, правильный выбор кондиционирующего режима до аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК) является критичным для исхода пациентов с незлокачественным заболеванием, многие из которых зачастую находятся в критическом состоянии по причине инфекций, нарушения функций органов, сосудистых осложнений или проблем с обменом веществ. В качестве следствия высоко активированной иммунной системы и отсутствия предварительной химиотерапии отторжение трансплантата является общеизвестным серьезным осложнением у таких пациентов.

Методы

Для получения актуальной информации о наиболее распространенных кондиционирующих режимах у детей с незлокачественными заболеваниями, нами был выполнен анализ, основанный на базе данных ЕВМТ: 2187 пациентов из 39 стран с врожденным или приобретенным незлокачественным заболеванием в возрасте до 18 лет, которым была выполнена первая аллогенная ТКСК в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г., зарегистрированные в базе данных ЕВМТ. 51% детей трансплантация была выполнена в возрасте до 4 лет, 489 пациентам в возрасте до 12 месяцев, из них 61,5% пациентов были мужского пола. Большинству пациентов (32,2%) была выполнена ТКСК по поводу гемоглобинопатии (463 случаев большой талассемии, 127 случаев серповидно-клеточного заболевания), второй по частоте причиной стал ТКИД - 17,4%, затем следовали первичный иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь и синдром недостаточности костного мозга (кроме анемии Фанкони): 13,2%, 11% и 10,4%, соответственно.

Выбор кондиционирующего режима был на усмотрение лечащего врача. Наиболее распространенный кондиционирующий режим включал комбинацию бусульфан/флударабин у 1063 пациентов, **Треосульфан**/флударабин у 422 пациентов; у 473 пациентов использовали комбинацию **Треосульфан**/флударабин/тиотепа и у 229 пациентов - бусульфан/флударабин/тиотепа. Медианная общая доза соответствующих препаратов для кондиционирования была сопоставимой (**Треосульфан**: 41 г/м² или 42г/м²; бусульфан: 160 мг/м²; тиотепа: 201 и 205 мг/м²).

Цель работы:

Изучение безопасности и эффективности режима кондиционирования, на основе **Треосульфана**, в сравнении с режимом, на основе Бусульфана

Показания:

Незлокачественные заболевания

Число пациентов:

2187

Author(s):

Avichai Shimoni, MD¹¹, Myriam Labopin²¹, Bipin N. Savani, MD³, Rose-Marie Hamladji⁴¹, Dietrich W. Beelen, Prof. Dr. med.⁵, Ghulam J. Mufti, DM, FRCP, FRCPath⁵, Gerard Socié, MD, PhD¹², Jeremy Delage, MD⁵¹, Didier Blaise, MD, PhD¹¸ Patrice Chevallier, MD, PhD¹⁰, Noel Milpied, MD PhD¹¹, Eric Deconinck, MD, PhD¹², Mohamad Mohty, MD, PhD¹³ and Arnon Nagler¹⁴

^{1.} Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel; 2. Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; 3. Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; 4. Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algeria, Centre Pierre Et Marie Curie, Alger, Algeria; 5. Department of Bone Marrow Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany; 6. Department of Haematological Medicine, King's College London, London, United Kingdom; 7. Hopital St. Louis, Dept.of Hematology – BMT, Paris, France; 8. CHU Lapeyronie, Département d'Hématologie Clinique, Montpellier, FRA; 9. Programme de Transplantation & Therapie Cellulaire, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; 10. Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France; 11. Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU Haut-Leveque and University of Bordeaux, Bordeaux, France; 12. Hematology, INSERM UMR1098 - CHU Jean Minjoz, Besancon, France; 13. Department of Haematology, EBMT Paris study office / CEREST-TC / Saint Antoine Hospital, Paris, France 14. Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Chaim Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Ramat Gan, Israel

Современные режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями.

Результаты

В одновариантном анализе общая выживаемость (ОВ) значимо различалась в группах с разным режимом кондиционирования (р = 0,0032): 2-летняя ОВ 87,7% [84,3%-91,2%] **Треосульфан**/флударабин/тиотепа в сравнении с 82,4% [78,5%-86,5%], 81,8% [77,8%-86,0%] Треосульфан/флударабин, 80,8% [78,1%-83,5%] и 78,2% [75,2%-81,3%] бусульфан/ флударабин и 81,3% [75,9%-87,0%] и 80,4% [74,9%-86,4%] бусульфан/флударабин/ тиотепа, соответственно. Связанная с трансплантацией смертность значимо различалась в группах с разными режимами кондиционирования (р = 0,0015): к дню-100 обусловленная трансплантацией смертность была минимальной в группе Треосульфан/флударабин/ тиотепа: 4,8% [2,8%-6,7%] в сравнении с 9,2% [6,3%-12,0%] после режима Треосульфан/ флударабин, 7,9% [6,2%-9,5%] после режима бусульфан/флударабин и 9,9% [5,9%-13,8%] после режима бусульфан/флударабин/тиотепа. Обусловленная трансплантацией смертность на момент 1 года после трансплантации: 8,3% [5,5%-11,0%] Треосульфан/ флударабин/тиотепа, 16.2% [12.2%-20.0%] Треосульфан/флударабин, 16.9% [14.2%-19,4%] бусульфан/флударабин и 14,9% [9,7%-19,8%] бусульфан/флударабин/тиотепа, соответственно. В многовариантном анализе выполнили поправку ОР на возрастные группы при ТКСК, основное заболевание, год ТКСК, источник стволовых клеток и тип донора. 1-летняя ОВ была значимо выше после режима Треосульфан/флударабин/тиотепа (89,5 [86,5 - 92,6], ДИ 95%, р 0,0032) в сравнении с режимами **Треосульфан**/флударабин, бусульфан/флударабин и бусульфан/флударабин, соответственно. В день 100 и на момент 1 года обусловленная трансплантацией смертность была ниже после режима Треосульфан/ флударабин/тиотепа в сравнении с тремя другими комбинациями для кондиционирования.

Попарное тестирование разных основных групп не показало статистически значимой разницы с точки зрения ОВ, обусловленной трансплантацией смертности, безрецидивной выживаемости (БРВ) для режима бусульфан/флударабин в сравнении с Треосульфан/флударабин/тиотепа и бусульфан/флударабин/тиотепа в сравнении с Треосульфан/флударабин. Также наблюдалась значимо лучшая ОВ, БРВ и меньшая обусловленная трансплантацией смертность для режима Треосульфан/флударабин/тиотепа в сравнении с бусульфан/флударабин, Треосульфан/флударабин/тиотепа в сравнении с бусульфан/флударабин, Треосульфан/флударабин/тиотепа в сравнении с бусульфан/флударабин/тиотепа с тенденцией к улучшению ОВ и снижением обусловленной трансплантацией смертностью для режима Треосульфан/флударабин/тиотепа в сравнении с бусульфан/флударабин/тиотепа. С точки зрения острой или хронической РТПХ не наблюдалось статистически значимой разницы между 4 режимами кондиционирования.

Заключение

У детей с незлокачественным заболеванием используются разные режимы кондиционирования для лучшей приживаемости, предотвращения отторжения и обеспечения достаточной функции клеток. Кроме **Треосульфана** и бусульфана для эрадикации лимфоцитов применяют флударабин и тиотепу. В настоящем анализе комбинация **Треосульфан**/флударабин/тиотепа показала многообещающие результаты, поэтому ее следует изучать дополнительно в проспективных исследованиях, посвященных конкретным заболеваниям.

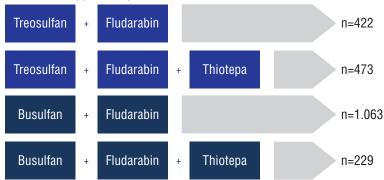
Author(s):

Christina Peters, MD¹¹, Mary Slatter, MD²', Paul Veys, MD, Prof.³¹, Franco Locatelli, MD⁴¹, Adriana Balduzzi, MD⁵, M. Akif Yesilipek, Prof. Dr.⁶, Jean-Hugues Dalle, MD, PhD, Prof.¹¹, Marina Cavazzana, MD, PhD⁶, Jaap Jan Boelens, MD PhD⁶, Isaac Yaniv, MD, Prof.¹⁰, Ansgar S Schulz, MD, PhD, Prof.¹¹¹, Jacek Wachowiak, Prof MD PhD¹²¹, Manfred Hoenig, MD¹³¹, Arjan C Lankester, MD, PhD¹⁴, Benedicte Neven, MD, PhD¹⁵¹, Eric Beohou¹⁶¹, Arnaud Dallisier¹¹⁻¹, Peter Bader, MD¹⁶ and Andrew Gennery, MD¹⁰¹

^{1.} Stem Cell Transplantation Unit, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; 2. Newcastle upon Tyne, Newcastle, United Kingdom; 3. Bone Marrow Transplantation Department, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; 4. Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; 5. Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; 6. Departement of Pediatric Hematology, Akdeniz University Medical School, Antalya, Turkey; 7. Pediatric Hematology Department, Robert Debre Hospital, Paris, France; 8. Biotherapy Clinical Investigation Center, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, AP-HP, INSERM, Paris, France; 9. Pediatric Blood and Marrow Transplantation Program, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; 10. Pediatric Hematology Oncology, Schneider Children's Medical Center of Israel, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Petah Tikva, Israel; 11. Klinik f. Kinder- und Jugendmedizin, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; 12. Department of Pediatrics Oncology, Hematology and Transplantation, University of Medical Sciences, Poznan, Poland; 13. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany; 14. Dept. of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; 15. Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France; 16. Hopital Saint-Antoine, EBMT, Acute Leukemia Working Party and Registry, Paris, France; 17. EBMT Pediatric Disease Working Party, Paris, France; 18. Division for Stem Cell Transplantation and Immunology, Hospital for Children and Adolescents, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; 19. Newcastle University, Institute of Cellular Medicine, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Современные режимы кондиционирования при аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями.

Кондиционирующий режим:



Результаты

	Треосульфан + флударабин	Треосульфан + флударабин + тиотепа	Бусульфан + флударабин	Бусульфан + флударабин + тиотепа
2-летняя ОВ	81,8%	87,7%	78,2%	80,4%
Обусловленная трансплантацией смертность (день-100)*	9,2%	4,8%	7,9%	9,9%
1-летняя обусловленная трансплантацией смертность*	16,2%	8,3%	16,9%	14,9%

^{*} $p \le 0.05$

Вывод:

 Лучший результат был достигнут при применении комбинации Треосульфан + Флударабин + Тиотепа.

При режиме, основанном на применении **Треосульфана** и Тиотепы, наблюдалось:

- улучшение общей выживаемости:
- значительное снижение смертности, обусловленной трансплантацией.

Не наблюдалось различий в случаях острой и хронической РТПХ при применении различных режимов кондиционирования.

Author(s):

Christina Peters, MD¹¹, Mary Slatter, MD²¹, Paul Veys, MD, Prof.³¹, Franco Locatelli, MD⁴¹, Adriana Balduzzi, MD⁵, M. Akif Yesilipek, Prof. Dr.⁶, Jean-Hugues Dalle, MD, PhD, Prof.¹, Marina Cavazzana, MD, PhD⁶, Jaap Jan Boelens, MD PhD⁶, Isaac Yaniv, MD, Prof.¹⁰, Ansgar S Schulz, MD, PhD, Prof.¹¹, Jacek Wachowiak, Prof MD PhD¹²', Manfred Hoenig, MD¹³', Arjan C Lankester, MD, PhD¹⁴, Benedicte Neven, MD, PhD¹⁵', Eric Beohou¹⁶', Arnaud Dallisier¹¬', Peter Bader, MD¹⁶ and Andrew Gennery, MD¹⁰

^{1.} Stem Cell Transplantation Unit, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; 2. Newcastle upon Tyne, Newcastle, United Kingdom; 3. Bone Marrow Transplantation Department, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; 4. Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; 5. Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; 6. Departement of Pediatric Hematology, Akdeniz University Medical School, Antalya, Turkey; 7. Pediatric Hematology Department, Robert Debre Hospital, Paris, France; 8. Biotherapy Clinical Investigation Center, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, AP-HP, INSERM, Paris, France; 9. Pediatric Blood and Marrow Transplantation Program, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; 10. Pediatric Hematology Oncology, Schneider Children's Medical Center of Israel, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Petah Tikva, Israel; 11. Klinik f. Kinder- und Jugendmedizin, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; 12. Department of Pediatrics Oncology, Hematology and Transplantation, University of Medical Sciences, Poznan, Poland; 13. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany; 14. Dept. of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; 15. Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France; 16. Hopital Saint-Antoine, EBMT, Acute Leukemia Working Party and Registry, Paris, France; 17. EBMT Pediatric Disease Working Party, Paris, France; 18. Division for Stem Cell Transplantation and Immunology, Hospital for Children and Adolescents, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; 19. Newcastle University, Institute of Cellular Medicine, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Флударабин и Треосульфан в сравнении с другими режимами кондиционирования сниженной интенсивности при аллогенной трансплантации стволовых клеток у пациентов с опухолями лимфоидной ткани.

Bone Marrow Transplant. 2015 Dec;50(12):1526-35

Введение

Аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК) представляет собой лимфолейкозом. потенциальное радикальное лечение пациентов Миелоаблативное кондиционирование ассоциируется более высокой С кондиционирования безрецидивной смертностью. Режим сниженной интенсивности позволяет уменьшить число случаев безрецидивной смертности, но при этом отмечается повышение частоты рецидивов. Целесообразно использовать новые режимы с интенсивной противоопухолевой активностью и сниженной токсичностью.

Методы

Нами были проанализированы результаты 144 пациентов с лимфомой, которым была выполнена аллогенная ТСК с режимом кондиционирования сниженной интенсивности, включавшим Флударабин и **Треосульфан** (FT, n=50), в/в Бусульфан (FB2, n=38) или Мелфалан (FM, n=56). У 69 пациентов (48%) болезнь поддавалась химиотерапии, а у 75 (52%) было резистентное к химиотерапии заболевание на момент ТСК. Медиана последующего наблюдения составила 39 месяцев (4-149).



Цель исследования:

Сравнение режима сниженной интенсивности с миелоаблативным режимом с точки зрения токсичности и эффективности

Показания:

Неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина

Число пациентов:

144

Bone Marrow Transplant. 2015 Dec;50(12):1526-35

Флударабин и Треосульфан в сравнении с другими режимами кондиционирования сниженной интенсивности при аллогенной трансплантации стволовых клеток у пациентов с опухолями лимфоидной ткани.

Результаты

3-летняя выживаемость составила 67, 74 и 48% после FT, FB2 и FM у пациентов с заболеванием, поддающимся химиотерапии (P=0,14), и 34, 11 и 17% у пациентов с резистентным к химиотерапии заболеванием, соответственно (P=0,08). 3-летняя безрецидивная смертность составила 24, 24 и 54% (P=0,002), а рецидивная смертность составила 22, 34 и 18%, соответственно (P=0,13). В результате многовариантного анализа был выявлен высокий индекс коморбидности, заболевание, резистивное к химиотерапии, и ассоциация FM с более коротким периодом выживаемости.

	Треосульфан + флударабин (n=50)	Бусульфан + флударабин (n=38)	Мелфалан + флударабин (n=56)
3-летняя ОВ (все пациенты) -заболевание, поддающееся химио- терапии -резистентное химиотерапии за- болевание	54% 67% 34% (42% 74% 11%	29% 48% 17%
3-летняя безрецидивная смерт- ность*	24%	24%	54%
Смертность после рецидива	22% 🛑	34%	18%
Токсичность для органов степени III-IV* СТС	42%	39%	66%
Острая реакция «трансплантат против хозяина (РТПХ) степени III-IV*	2% ←	13%	20%

^{*} p<0,05

Выводь

В заключение необходимо отметить, что режим FB2 ассоциируется с более низкой безрецидивной смертностью и хорошими результатами в случае заболевания, поддающегося химиотерапии, но с более высокой частотой рецидивной смертности. FM позволяет лучше управлять заболеванием, но с более высокой безрецидивной смертностью. FT является оптимальным режимом с точки зрения результатов. Режим FT показал себя таким же безопасным, как и FB2, настолько же циторедуктивным, как и FM, но с лучшими результатами, главным образом у пациентов в продвинутой форме заболевания.

Вывод:

При режиме, основанном на применении **Треосульфана**, наблюдалось:

- улучшение общей выживаемости (прежде всего у пациентов резистентных к химиотерапии);
- снижение смертности, связанной с рецидивом заболевания, и значительное снижение частоты острой РТПХ (III-IV).

Смертность, не связанная с рецидивом заболевания, и токсическое действие на различные органы были сопоставимы с режимом, основанном на применении Бусульфана

Несмотря на то, что режим кондиционирования, основанный на применении Мелфалана, в сравнении с другими режимами привел к снижению смертности от рецидивов заболевания, при его применении наблюдались снижение общей выживаемости и повышение процента смертности, не связанной с рецидивом заболевания, токсическое действие на различные органы и острая РТПХ (III-IV).

Введение

Несмотря на то, что аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) все еще является единственной консолидированной опцией для купирования серповидно-клеточной анемией, ее применение ограничено в связи с риском сопутствующих заболеваний и смертности, ассоциируемой с традиционной миелоаблативной терапией. Использование **Треосульфана** вместо Бусульфана в режимах кондиционирования исследуют благодаря его низкому профилю токсичности.

Методы

Мы сообщаем о нашем опыте применения кондиционирующего режима **Треосульфан**/тиотепа/флударабин для ТКСК с HLA-совместимым родственным донором или неродственным донором у 15 детей с серповидно-клеточной болезнью, и сравниваем исходы пациентов с исторической группой (15 пациентов), которым был выполнен режим, основанный на бусульфане.



Цель исследования:

Изучение безопасности и эффективности режима кондиционирования, основанного на применении **Треосульфана**, в сравнении с режимом, основанным на применении Бусульфана

Показания:

Серповидно-клеточная анемия

Число пациентов:

30

Author(s)

Strocchio L¹, Zecca M¹, Comoli P¹, Mina T¹, Giorgiani G¹, Giraldi E², Vinti L³, Merli P³, Regazzi M⁴, Locatelli F^{3,5}

- 1. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.
- 2. Unità Pediatria, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.
- 3. Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy.
- 4. Farmacocinetica Clinica dei Trapianti e delle Malattie Autoimmuni, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.
- 5. Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italy.

Режимы кондиционирования на основе Треосульфана при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток у детей с серповидно-клеточной анемией.

Результаты

Приживление трансплантата было достигнуто у 28 из 30 пациентов (93%), в каждой группе было по одному случаю отторжения трансплантата. Режим кондиционирования хорошо переносился в обеих группах, при этом случаев токсичности степени III-IV, обусловленной режимом, не было. 7-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) для всей группы составила 100% и 93%, соответственно, с 93% БРВ в группах Бусульфана и **Треосульфана**. Нежелательные явления, связанные с серповидно-клеточной анемией, не развились после приживления у пациентов с полным или смешанным донорским химеризмом.

	Треосульфан + Флударабин + тиотепа (n=15)	Бусульфан + Флударабин + тиотепа (n=15)
Медиана времени до нейтрофильной приживляемости	21 день	16 дней
Отторжение первичного трансплантата	1/15	1/15
Стоматит	6/15	7/15
Токсичность для желудочно-кишечного тракта	2/15	3/15
Связанная с трансплантацией смертность	0	0
KY οPTΠX (II-IV)	0%	7%
Общая выживаемость (ОВ)	100%	100%
Безрецидивная выживаемость (БРВ)	93%	93%
100% донорский химеризм	8	5

Вывод

Результаты настоящего ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что режим кондиционирования, основанный на **Треосульфане**, может обеспечить приживляемость с великолепными показателями OB/БРВ и низкой обусловленной режимом токсичностью у пациентов с серповидно-клеточной анемией.

Вывод:

При режиме, основанном на применении **Треосульфана**, было показано:

• снижение доли острой РТПХ (II-IV)

Не выявлено никаких различий с точки зрения приживления трансплантата, токсичности, общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с режимом, основанном на применении Бусульфана.

Author(s)

Strocchio L¹, Zecca M¹, Comoli P¹, Mina T¹, Giorgiani G¹, Giraldi E², Vinti L³, Merli P³, Regazzi M⁴, Locatelli F^{3,5}

- 1. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.
- 2. Unità Pediatria, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.
- 3. Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy.
- 4. Farmacocinetica Clinica dei Trapianti e delle Malattie Autoimmuni, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.
- 5. Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italy.

АллоТСК при ОМЛ и МДС с применением режима на основе Треосульфана в сравнении с режимом на основе Бусульфана: сниженная токсичность в сравнении со сниженной интенсивностью.

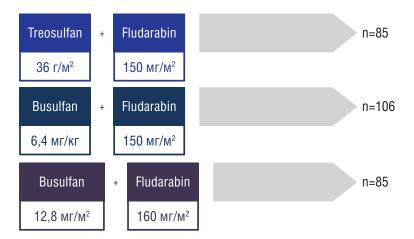
Bone Marrow Transplant. 2012 г. Oct.;47(10):1274-82

Введение

АллоТСК с режимом кондиционирования сниженной интенсивности приводит к более низкой безрецидивной смертности, но более высокой частоте рецидивов, чем миелоаблативное кондиционирование при ОМЛ/МДС. Целесообразно использовать новые режимы с интенсивной противолейкемической активностью и сниженной токсичностью.

Методы

В целом, у 85 пациентов с ОМЛ/МДС, которые не отвечали критериям миелоаблативного кондиционирования, выполнили кондиционирование на основе Флударабина-**Треосульфана** (FT). Результаты сравнили с результатами у пациентов, которым был выполнен режим кондиционирования с применением Флударабин-Бусульфан (FB2, n=106) или режим кондиционирования сниженной токсичности (FB4, Флударабин и миелоаблативная доза Бусульфана, n=85).



Цель исследования:

Сравнение редуцированной дозы при режиме кондиционирования с миелоаблативным режимом с точки зрения токсичности и эффективности

Показания:

ОМЛ, МДС

Число пациентов:

276

Результаты

5-летняя безрецидивная смертность составила 29%, 20% и 18% после FT, FB2 и FB4, соответственно (P=NS). В результате многовариантного анализа был определен индекс коморбидности (HCT-CI) >2 и заболевание в продвинутой стадии в качестве отягчающих факторов без независимого влияния режима. 5-летняя частота рецидивов составила 36%, 47% и 40%, соответственно (P=0,17). В результате многовариантного анализа было установлено, что заболевание в продвинутой стадии является основным отягчающим фактором, а режим FT характеризуется значимо более низкой частотой рецидивов (OP 0,6, P=0,03). 5-летняя выживаемость (OB) составила 37% при запущенном заболевании. HCT-CI>2 и возраст \geq 50 лет были определены как отягчающие факторы. 5-летняя OB составила 46%, 44% и 50% при применении FT, FB2 и FB4 на ранней или промежуточной стадии заболевания (P=NS) и 33%, 9% и 28% при заболевании в продвинутой стадии, соответственно (P=0,02).

	Треосульфан + флударабин (FT, n=85)	Бусульфан + флударабин (FB2, n=106)	Бусульфан + флударабин (FB4, n=85)
5-летняя безрецидивная смерт- ность*	29%	20%	18%
Частота возникновения рецидивов через 5 лет	36% ←	47%	40%
5-летняя ОВ 1. на ранней и промежуточной стадии заболевания 2 запущенное заболевание*	46% ← 33%	44% 9%	50% 28%
Токсичность органа любой степени >3 (кроме мукозита)	42%	30%	34%
Тяжелый мукозит*	8% ←	14%	31%
КЧ острой РТПХ степени II-IV*	20% 💳	25%	37%

^{*} p<0,05

Вывод

FT - это режим сниженной токсичности с интенсивным противоопухолевым эффектом у пациентов, не отвечающих критериям миелоаблативного кондиционирования.

Вывод:

При режиме кондиционирования с применением **Треосульфана** было показано:

- снижение доли рецидивов;
- улучшение общей выживаемости у пациентов (особенно с продвинутой стадией заболевания);
- значимое снижение доли острой РТПХ (II-IV);
- токсичность трех режимов сопоставима (исключение мукозит).