**Данные анализа Европейского общества трансплантации крови и костного мозга по кондиционированию треосульфаном при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными заболеваниями системы крови**

**По материалам группы авторов:** Heidrun Boztug, MD, Karl-Walter Sykora, MD, Mary Slatter, MBChB, FRCPCH, Marco Zecca, MD, Paul Veys, MBBS, FRCP, FRCPath, FRCPCH, Arjan Lankester, MD, PhD, Andrew Cant, BSc, MD, FRCP, FRCPCH, Roderick Skinner, MD, PhD, FRCPCH, Jacek Wachowiak, MD, Evgenia Glogova, Ulrike Pötschger, и Christina Peters, MD; **Pediatr Blood Cancer 2016;63:139-148**

***Обоснование*.** Стандартные схемы миелоаблативного кондиционирования у детей со злокачественными новообразованиями системы крови, которым проводят ТГСК, основаны преимущественно на общем облучении тела или на бусульфане. Их серьезные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты потребовали поиска менее токсичных альтернатив. Треосульфан применяют все чаще у взрослых и детей перед ТГСК благодаря его мощному иммуносупрессивному и цитотоксическому действию в сочетании с низкой органной токсичностью. ***Методы***. С целью дальнейшего изучения роли кондиционирования треосульфаном у детей рабочая группа по заболеваниям у детей ЕВМТ провела ретроспективный анализ данных 193 детей со злокачественными гематологическими заболеваниями (ОЛЛ n=71, ОМЛ n=47, МДС/МПС n=40, другие лейкозы/лимфомы n=25), проходившими аллогенную ТГСК после применения треосульфана за период с января 2005 года по июль 2010 года. ***Результаты***. Ранняя токсичность была низкой и преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Венооклюзионная болезнь и неврологическая токсичность встречались редко. Отсутствовала связь токсичности с типом заболевания или дозой треосульфана. Частота ранней токсичности высокой степени не была выше у детей грудного возраста или у пациентов, переносящих вторую или последующие трансплантации. Связанная с лечением смертность была низкой, на уровне 14%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила 45±4%, на нее не оказывали значимого влияния количество трансплантаций, однако она, по-видимому, была значимо лучше у детей грудного возраста (Р=0,022). Комбинация треосульфана, флударабина и алкилирующего препарата (тиотепа или мелфалан), по сравнению со схемой треосульфан + флударабин, обеспечивала значимо лучшую общую выживаемость (ОВ, Р=0,048) с тенденцией к лучшей БСВ. ***Выводы***. Кондиционирование, основанное на применении треосульфана, является безопасным и эффективным подходом у детей со злокачественными новообразованиями системы крови, в том числе, что особенно важно, у детей грудного возраста и у пациентов, проходящих вторую и последующие трансплантации.

Сокращения: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; КМ – костный мозг; ЦНС – центральная нервная система; ПР – полная ремиссия, ЦсА – циклоспорин А, ССЗ – смертность, связанная с заболеванием, ЕВМТ – Европейское общество трансплантации крови и костного мозга; БСВ – бессобытийная выживаемость, РТПХ - реакция трансплантат против хозяина, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, МДС – миелодиспластический синдром, ПСД – подобранный семейный донор, МПС – миелопролиферативный синдром, ОВ - общая выживаемость, АСТ – сывороточная аспартатаминотрансфераза , ООТ – общее облучение тела; ССЛ – смертность, связанная с лечением, НРД – неродственный донор, ВОБ – венооклюзионная

**ВВЕДЕНИЕ**

На протяжении последних десятилетий заметно улучшились результаты терапии у детей с различными злокачественными заболеваниями системы крови после проведения только химиотерапии; по этой причине показания к аллогенной ТГСК изменились, и сейчас ТГСК, как правило, рассматривают только при возникновении рецидива. [1-6] При ОЛЛ и ОМЛ аллогенная ТГСК при первой ПР рекомендована только в случаях высокого риска, при определенных генетических отклонениях или при плохом ответе на индукционную терапию. [1,2] Предшествующая интенсивная химиотерапия приводит к высокой частоте длительных ремиссии у детей с лимфомой, вдобавок аллогенная ТГСК представляет собой эффективную терапию спасения при рефрактерных или рецидивирующих случаях. [6,7] Напротив, при всех случаях МДС и МПС у детей, первичную аллогенную ТГСК рассматривают в качестве терапии выбора. [8,9]

Используемые в настоящее время схемы кондиционирования для детей со злокачественными заболеваниями крови с подобранными родственными и неродственными донорами, основаны на фракционном ООТ или бусульфане. [7,9,10] Хотя оба подхода имеют доказанную иммуносупрессивную, миелоаблативную и противоопухолевую активность, основным недостатком является высокая доля острой и поздней токсичности. [11-14]

Треосульфан (L-треитол-1,4-метансульфонат) является пролекарством бифункционального алкилирующего цитотоксического вещества, первоначально его применяли в качестве противоопухолевого средства при раке яичников. В последние годы его все больше применяют у детей и взрослых со злокачественными заболеваниями системы крови поскольку, как было показано, его применение сопровождается низкой органной токсичностью и смертностью, связанной с лечением в сочетании с эффективными иммуносупрессивными и цитотоксическими свойствами. [15-18]

С целью изучения того, является ли схемы, содержащие треосульфан выигрышными в подгруппах детей с лейкозом, а также для установления факторов риска неудачи лечения, рабочая группа по детским заболеваниям ЕВМТ провела ретроспективное исследование, включившее всех пациентов детского возраста, зарегистрированных в базе данных ЕВМТ за период с января 2005 года по июль 2010 года получавших треосульфан в рамках схемы кондиционирования перед аллогенной ТГСК. В то время как результаты, полученные в подгруппе пациентов с ОЛЛ, были недавно опубликованы [19], в этой статье мы сообщаем результаты анализа данных всех 193 пациентов детского возраста со злокачественными гематологическими заболеваниями.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

**Пациенты**

Этому ретроспективному анализу подлежали всего 843 пациента в возрасте до 18 лет, прошедших ТГСК за период с января 2005 года по июль 2010 года и зарегистрированных в базе данных ЕВМТ. В этой статье представлены данные подгруппы из 193 пациентов, которым был установлен диагноз злокачественного гематологического заболевания, проходивших аллогенную ТГСК после основанной на треосульфане схеме кондиционирования, в центрах трансплантации в 12 странах (Германия, Италия, Великобритания, Польша, Россия, Нидерланды, Швейцария, Финляндия, Литва, Израиль, Австрия, Чешская Республика). Исследование было проведено в соответствии с руководствами ЕВМТ по ретроспективным исследованиям. Подгруппа из 71 пациента с ОЛЛ, включенная в этот анализ, была описана в предыдущей публикации. [19]

В таблице I представлены подробные характеристики пациентов. У пациентов был диагностирован ОЛЛ (n=71), ОМЛ (n=57), МДС или МПС (n=40) и другие типы лейкоза или лимфомы (n=25). Медиана возраста при ТГСК составила 9,1 года. Одиннадцать детей на момент трансплантации были в возрасте младше 1 года, у семи из них был диагностирован ОЛЛ.

**Кондиционирование и трансплантация**

У большинства детей после трансплантации либо не была достигнута полная ремиссия (нет ПР, 40%), либо достигнута >ПР1 (39%), в первый раз (74%), от НРД (58%) и с КМ в качестве источника стволовых клеток (50%). Причинами применения основанной на треосульфане схемы были: вторая или третья ТГСК, предтрансплантационное нарушение функции органов или запущенная стадия заболевания. Треосульфан комбинировали с другими химиотерапевтическими препаратами, наиболее часто с флударабином и тиотепой (33%) или циклофосфамидом (25%,± другой лекарственный препарат). Дозировки треосульфана были основаны на вычислениях площади поверхности тела у всех пациентов, включая детей грудного возраста. Наиболее часто диапазон доз треосульфана находился в пределах 3 х 13 и <3 х 15 г/кв.м (61%). Шесть из одиннадцати детей грудного возраста получали треосульфан в дозе >3 х 13 г/кв.м. Большинство детей получало ЦсА-содержащую профилактику РТПХ (80%), которую комбинировали с метотрексатом в 37% случаев. Профилактика РТПХ была сравнима среди пациентов, переносящих первую или последующие ТГСК и среди пациентов на различных стадиях ремиссии (1. ПР, >1. ПР, нет ПР; данные не представлены). Характеристики пациентов были схожими при различных типах заболевания в отношении диапазона дозы треосульфана, источника стволовых клеток и количества ТГСК (Таблица I). Основные различия были следующими: пациенты с другими лейкозами/лимфомами были старше, доля пациентов, не достигших ПР была выше в группах МДС/МПС, пациенты с другими лейкозами/лимфомами имели более высокую вероятность получения трансплантата от ПСД по сравнению с другими группами. В то время как большинство пациентов с ОЛЛ или МДС/МПС получали треосульфан в комбинации с циклофосфамидом, комбинацию треосульфана, флударабина и мелфалана применяли у большей доли пациентов с ОМЛ по сравнению с пациентами с другими диагнозами (Таблица I). Комбинация лекарственных препаратов для кондиционирования в соответствии с диагнозом представлена на Рисунке I: тогда как у большинства пациентов, получавших циклофосфамид с треосульфаном (n=48), был диагностирован ОЛЛ (n=23, 48%), у большинства пациентов, получавших флударабин и мелфалан (n=25), был диагностирован ОМЛ (n=14, 56%).

Острую и хроническую РТПХ классифицировали согласно Сиэттлским критериям. [20] Ранняя, связанная со схемой токсичность до дня +100 была определена и классифицирована с использованием короткого наименования, основанного на Общей терминологии критериев для нежелательных явлений версии 3.0 (СТСАЕ), которые представлены онлайн на: <http://ctep.cancer.gov/forms/>.

**ТАБЛИЦА I. Характеристики пациентов и процедуры ТГСК**

|  |  |
| --- | --- |
| Число пациентов | 193 |
| Возраст | Медиана 9,1 лет (0,4-18,0); <1 года, n=11 (6%); 1-12 лет, N=116 (60%); >12 лет, n=66 (34%) |
| Пол | Девочки, n=83 (43%); мальчики, n=110 (57%) |
| Состояние заболевания | ПР1, n=38 (20%); >ПР1, n=75 (39%), нет ПР, n=77 (40%); НД, n=3 |
| Количество ТГСК | 1-я, n=142 (74%); >1-й, n=51 (26%) |
| Тип донора | ПСД, n=53 (27%); НПСД, n=28 (15%); НРД, n=112 (58%) |
| Источник стволовых клеток | КМ, n=97 (50%); ПК, n=72 (37%); ПупК, n=23 (12%); ПК + ПупК, n=1 |
| Подготовительная схема в зависимости от дозы треосульфана (г/кв.м) |
| Треосульфан <3 х 11 | n=18 (9%); +Ци, 7; + Флу, 8; +Флу/Мел 2; + другое, 1 |
| Треосульфан от 3 х 11 до <3 х 13 | n=53 (27%); +Ци, 31; + Флу, 11; +Флу/Мел 5; +Флу/Тио, 3; + другое, 3 |
| Треосульфан от 3 х 13 до <3 х 15 | n=117 (61%); +Ци, 10; + Флу, 20; +Флу/Мел 18; +Флу/Тио, 59; + другое, 10 |
| Треосульфан >3 х 15 | n=5 (3%); + Флу, 4; +Флу/Тио, 1 |
| Профилактика БТПХ | ЦсА без МТХ/МФМ ± другое, n=65 (34%)ЦсА + МТХ без МФМ ± другое, n=71 (37%)ЦсА + МФМ без МТХ ± другое, n=18 (9%)Другие комбинации, n=36 (19%); ни одного n=3 |

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР – полная ремиссия; НД – нет данных; ПСД – подобранный семейный донор; НПСД – не подобранный семейный донор; НРД – неродственный донор; КМ – костный мозг; ПК – периферическая кровь; ПупК – пуповинная кровь; Ци – циклофосфамид; Флу – флударабин; Мел – мелфалан; Тио – тиотепа; ЦсА – циклоспорин А; МТХ – метотрексат; МФМ – микофенолата мофетил.

**Конечные точки и статистика**

В качестве результата принимали: приживление миелоидного трансплантата (3 следующих друг за другом дня с абсолютным числом нейтрофилов >0,5 х 109/л), отторжение трансплантата, ранняя связанная со схемой токсичность вплоть до дня +100, частота возникновения острой (до дня +100) и хронической РТПХ (в 1 год), ОВ, ССЗ, ССЛ, БСВ, частота рецидива и не связанная с рецидивом смертность через 3 года. Для всех конечных точек интервал времени до явления начинался в день ТГСК и заканчивался в день соответствующего первого явления для нецензурированных или в день последнего наблюдения для цензурированных лиц.

Однофакторный статистический анализ был выполнен в подгруппах, определенных по статусу ремиссии, схеме кондиционирования, количеству ТГСК и возрасту пациента. Для оценки ОВ и БСВ были использованы оценки Каплана-Майера и лог-ранговые критерии. [21,22] Для ОВ событием считали смерть по любой причине. Рецидив, прогрессирование или смерть по любой причине считали событиями для БСВ. Кумулятивную частоту возникновения явлений рассчитывали методом Файна и Грея для цензурированных данных, подвергнутых конкурирующим рискам, и сравнивали посредством критерия Грея. [23,24] кумулятивную частоту возникновения безрецидивной смертности оценивали с учетом конкурирующего риска смертности после рецидива, кумулятивную частоту возникновения рецидива/прогрессирования – с учетом конкурирующих рисков смерти без рецидива и отторжения трансплантата, кумулятивную частоту приживления ANC – с учетом конкурирующих рисков потерянного трансплантата, смерти без приживления трансплантата и последующей ТГСК, а кумулятивную частоту возникновения ССЛ – с учетом смерти после рецидива и последующей ТГСК без основанного на треосульфане кондиционирования. χ2-критерий Мантеля-Гензеля и χ2-критерий были использованы для сравнения категориальных не «время до явления» переменных: токсичности, острой РТПХ и хронической РТПХ.

Многомерный анализ был выполнен для изучения влияния сопутствующих факторов на определенные исходы. Для моделирования времени до рецидива, ССЛ, БСВ и ОВ была использована регрессия Кокса. Острую и хроническую РТПХ моделировали как зависимые от времени переменные при изучении их влияния на исход; для этого расчета использовали стандартную процедуру PHREG в программе SAS (время наблюдения цензурировали при смерти). Для моделирования частоты острой РТПХ степени ¾ и 1-годовой частоты хронической РТПХ использовали логистическую регрессию. [21,22б,25] Из-за относительно небольшого размера выборки и, следовательно, небольшого числа случаев РТПХ, доза треосульфана и возраст пациента были включены в логистические регрессии в качестве непрерывных переменных, и была исследована только возможная линейная связь с соответствующей зависимой переменной.

Статистический анализ был выполнен в системе SAS V9.2 (2008, Институт SAS, Кери, Северная Каролина). Все значения Р ниже 0,05 были сочтены значимыми.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Ранняя токсичность, связанная со схемой терапии**

Ранняя, связанная со схемой терапии токсичность подробно представлена на Рисунке 1. Возникали следующие явления токсичности степени три и выше: стоматит 29%, диарея 17%, рвота 11%, респираторная токсичность 12%, повышение уровня билирубина 11%, повышение АСТ 27%, токсическое действие на ЦНС 4% и периферическая неврологическая токсичность 3%. Токсичность степени 4 любого типа наблюдали менее чем у 10% пациентов кроме стоматита степени 4, который был обнаружен у 12% (диарея 8%, рвота 6%, респираторная токсичность 7%, повышение уровня билирубина 6%, повышение АСТ 6%, токсическое действие на ЦНС 3% и периферическая неврологическая токсичность 1%). ВОБ возникала у 3% пациентов.

Частота встречаемости токсичных проявлений высокой степени, значимо не различалась между различными типами заболеваний (Таблица II). У пациентов, проходящих вторую или третью ТГСК, не наблюдалось более высокой частоты встречаемости ранней токсичности высокой степени любой категории по сравнению с пациентами при первой ТГСК. Частота встречаемости ранней токсичности высокой степени не была выше среди детей грудного возраста, частота токсического действия на печень даже была значимо выше среди детей старшего возраста.



Степень 0

Степень 1

Степень 2

Степень 3

Степень 4

Билирубин

АСТ

ВОБ

ЦНС

ПН

Респираторная

Рвота

Диарея

Стоматит

Рисунок 1. Ранняя, связанная со схемой токсичность.

**ТАБЛИЦА II. Ранняя связанная со схемой токсичность в корреляции с диагнозом, дозой треосульфана, возрастом и количеством ТГСК**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Токсичность степени >3 (%) | Диагноз | Доза треосульфана (г/кв.м) | Количество ТГСК | Возраст при ТГСК (лет) | Комбинация лекарственных препаратов (треосульфан+) |
| ОЛЛ | ОМЛ | МПС/МДС | другое | Р | <3х11 | 3х11-<3х13 | >3х13 | Р | первая | >первой | Р | 0-1 | 1-12 | >12 | Р | Ци | Флу | Флу+Тио/Мел | другое | Р |
| n | 71 | 57 | 40 | 25 |  | 18 | 53 | 122 |  | 142 | 51 |  | 11 | 116 | 66 |  | 48 | 43 | 88 | 14 |  |
| Стоматит | 26 | 31 | 26 | 40 | 0,54 | 24 | 42 | 24 | 0,27 | 29 | 28 | 0,84 | 20 | 27 | 33 | 0,57 | 30 | 31 | 24 | 50 | 0,25 |
| Диарея | 17 | 22 | 13 | 16 | 0,71 | 28 | 19 | 14 | 0,19 | 17 | 18 | 0,896 | 27 | 19 | 12 | 0,31 | 19 | 17 | 15 | 29 | 0,64 |
| Рвота | 8 | 11 | 10 | 16 | 0,77 | 11 | 17 | 7 | 0,21 | 12 | 6 | 0,22 | 27 | 9 | 11 | 0,16 | 11 | 10 | 10 | 14 | 0,98 |
| Респираторная | 10 | 16 | 10 | 12 | 0,79 | 0 | 15 | 13 | 0,33 | 11 | 18 | 0,20 | 18 | 14 | 9 | 0,53 | 11 | 10 | 14 | 21 | 0,66 |
| Билирубин | 10 | 9 | 15 | 16 | 0,66 | 6 | 11 | 13 | 0,5 | 11 | 14 | 0,53 | 9 | 9 | 17 | 0,25 | 10 | 24 | 6 | 14 | 0,03 |
| АСТ | 19 | 30 | 33 | 36 | 0,24 | 28 | 30 | 26 | 0,71 | 26 | 32 | 0,38 | 9 | 21 | 41 | 0,006 | 31 | 40 | 21 | 14 | 0,09 |
| ВОБ (степень 1+2) | 0 | 5 | 5 | 4 | 0,31 | 6 | 4 | 3 | 0,53 | 3 | 4 | 0,72 | 11 | 4 | 2 | 0,29 | 4 | 2 | 3 | 0 | 0,86 |
| Макс. токсическое действие на печень | 25 | 32 | 40 | 36 | 0,38 | 28 | 36 | 30 | 0,82 | 29 | 38 | 0,24 | 18 | 25 | 44 | 0,02 | 38 | 47 | 22 | 21 | 0,02 |
| ЦНС | 3 | 4 | 3 | 8 | 0,66 | 0 | 2 | 5 | 0,26 | 5 | 0 | 0,11 | 0 | 4 | 5 | 0,75 | 2 | 5 | 5 | 0 | 0,75 |
| ПН | 3 | 4 | 0 | 0 | 0,51 | 0 | 2 | 3 | 0,73 | 2 | 2 | 0,93 | 0 | 1 | 5 | 0,24 | 0 | 5 | 2 | 0 | 0,45 |
| Макс. неврологическая токсичность | 4 | 5 | 3 | 8 | 0,77 | 0 | 2 | 7 | 0,12 | 6 | 2 | 0,29 | 0 | 4 | 8 | 0,34 | 2 | 7 | 6 | 0 | 0,53 |

Макс. – максимальный; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВОБ – венооклюзионная болезнь; ЦНС – центральная нервная система; ПН – периферическая неврологическая; Ци – циклофосфамид; Флу – флударабин; Тио – тиотепа; Мел – мелфалан; для статистического анализа был использован критерий Хи-квадрат.

Отсутствовала значимая связь между более высокой дозой треосульфана и третей или четвертой степенью СТА токсичности. Помимо более низкой частоты встречаемости повышенного уровня билирубина и максимального токсического действия на печень у пациентов, получавших помимо треосульфана флударабин и тиотепа/мелфалан и более низкого уровня повышения билирубина у пациентов, получавших треосульфан+циклофосфамид, значимые ассоциации между токсичностью высокой степени и комбинацией лекарственных препаратов для кондиционирования отсутствовали (Таблица II).

**Приживление трансплантата**

Приживление миелоидного трансплантата было достигнуто у 185/191 (97%) пациентов при медиане 18 дней. Шесть пациентов умерло в период между днем +10 и днем +38 без признаков приживления, для оставшихся двух данные по приживлению в базе данных отсутствовали.

**Острая и хроническая РТПХ**

Острая РТПХ возникла у 50% (96/191) пациентов, РТПХ степени три и выше наблюдали у 12% (23/191). Двадцать четыре процента пациентов (39/160) демонстрировали признаки хронической РТПХ (распространенная РТПХ у 15/160, 9%). Отсутствовала значимая связь между возникновением острой или хронической РТПХ и диагнозом (острая > степени 1 Р=0,49, острая >степени 3 Р=0,33, хроническая Р=-,19, хроническая распространенная Р=0,12). В то время как острая РТПХ любой степени возникала значимо чаще среди детей младшего возраст (0-1 год 73%, 1-12 лет 54%, >12 лет 39%, Р=0,047), это различие не наблюдали для острой РТПХ более высоких степеней и для хронической распространенной РТПХ (>степени 3: 0-1 год 9%, 1-12 лет 13%, >12 лет 11%, Р=0,84; хроническая распространенная: 0-1 год 9%, 1-12 лет 8%, >12 лет 13%, Р=0,60). На возникновение РТПХ не оказывало значимое влияние количество ТГСК (острая >степень 1: первая ТГСК 53%, >первой 42%, Р=0,17; острая >степень 3: первая 14%, >первой 6%, Р=0,13, хроническая распространенная: первая 11%,>первой 5%, Р=0,32).

Острая РТПХ степени >3 возникла у 10/96 (10%) пациентов, у которых источником стволовых клеток являлся костный мозг, по сравнению с 11/71 (15%) после ТГСК стволовыми клетками периферической крови (Р=0,33), тогда как хроническая РТПХ возникала реже в случае источника КМ (16/85 поддающихся оценке пациентов, 19% по сравнению с 17/54, 31%, Р=0,037).

**Результаты**

Общая и бессобытийная выживаемость через 3 года для всех 193 пациентов составила 54±4% и 45±4%, соответственно. Различные диагнозы и количество ТГСК не оказывали значимого влияния на БСВ или ОВ (Рис. 2А и В; первая ТГСК: 0,46±0,04 и 0,58±0.04, >первой ТГСК: 0,41±0,07 и 0,46±0.07, Р=0,32 и 0,17). Наблюдалась тенденция к влиянию статуса при ТГСК на исход при наиболее неблагоприятных значениях ОВ и БСВ у пациентов, не достигавших ремиссии (БЯ Рис. 2С; ОВ: ПР1 0,65±0,08, >ПР1 058±0,06, нет ПР 0,45±0,06, Р=0,097). У детей грудного возраста, по-видимому, исход был лучше (ОВ 0-1год 0,91±0,09, 1-12 лет 0,51±0,05, >12 лет 0,54±0,06, Р-0,053) – для БСВ это различие было статистически значимым (Рис. 2D). Доза треосульфана не оказывала значимого влияния на ОВ и БСВ. Что касается различных комбинаций препаратов для кондиционирования, добавление только флударабина и группы других неалкилирующих лекарственных препаратов было связано со значимо худшей ОВ и БСВ (Рис. 2Е и F). Добавление алкилирующего лекарственного препарата (тиотепа или мелфалан) к флударабину было связано со значимо лучшей ОВ и тенденцией к лучшей БСВ по сравнению только с флударабином (ОВ 0,55±0,06 по сравнению с 0,38±0,08, P=0,048, БСВ 0,48±0,05 по сравнению с -0,32±0,07, Р=0,076). Обе группы были сравнимы по клиническим показателям, таким как год и количество ТГСК, статус ремиссии при трансплантации, источник стволовых клеток и донор. Добавление циклофосфамида по сравнению с флударабином и тиотепа или мелфаланом приводило к сравнимой БСВ (0,56±0,07 по сравнению с 0,48±0,05, Р=0,51).



Флударабин+тиотепа/мелфалан: 3л-рОВ=55%, СОШ=6% (N=88, 37 событий) **р=0,001**

циклофосфамид: 3л-рОВ=73%, СОШ=6% (n=48, 14 событий)

флударабин: 3л-рОВ=38%, СОШ=8% (n=43, 28 событий)

другое: 3л-рОВ=27%, СОШ=12% (n=14, 10 событий)

Флударабин+тиотепа/мелфалан: 3л-рБСВ=48%, СОШ=5% (N=88, 46 событий) **р=0,016**

циклофосфамид: 3л-рБСВ=56%, СОШ=7% (n=48, 22 события)

флударабин: 3л-рБСВ=32%, СОШ=7% (n=43, 30 событий)

другое: 3л-рБСВ=29%, СОШ=12% (n=14, 10 событий)

<1 года: 3л-рБСВ=91%, СОШ=9% (N=11, 1 событие) **р=0,022**

1-12 лет: 3л-рБСВ=40%, СОШ=5% (n=116, 69 событий)

>12 лет: 3л-рБСВ=45% СОШ=6% (n=66, 38 событий)

ПР1: 3л-рБСВ=54%, СОШ=8% (N=38, 17 событий) **р=0,089**

ПР1: 3л-рБСВ=46%, СОШ=6% (n=75 43 события)

Нет ПР: 3л-рБСВ=38%, СОШ=6% (n=77, 47 событий)

ОЛЛ: 3л-рБСВ=39%, СОШ=6% (N=71, 45 событий) **р=0,344**

ОМЛ: 3л-рБСВ=40%, СОШ=7% (n=57, 34события)

Другой лейкоз/лимфома: 3л-рБСВ=56%, СОШ=10% (n=25, 11 событий)

МДС/МПС: 3л-рБСВ=55%, СОШ=8% (n=40, 18 событий)

ОЛЛ: 3л-рОВ=51%, СОШ=6% (N=71, 35 событий) **р=0,352**

ОМЛ: 3л-рОВ=46%, СОШ=7% (n=57, 31 событие)

Другой лейкоз/лимфома: 3л-рОВ=68%, СОШ=9% (n=25, 8 событий)

МДС/МПС: 3л-рОВ=64%, СОШ=8% (n=40, 15 событий)

**лет**

**лет**

**лет**

**лет**

**лет**

**лет**

**Рис.2**. Результаты зависимости различных переменных: общая (А) и бессобытийная выживаемость (В) не зависели от разных типов диагноза. У пациенты без полной ремиссии наблюдалась тенденция к худшей бессобытийной выживаемости (С), тогда как дети грудного возраста имели значимо лучший результат. (D) Добавление только флударабина и группа других дополнительных лекарственных препаратов было связано со значимо худшей общей и бессобытийной выживаемостью (E,F).

Смертность, связанная с заболеванием через 3 года была низкой во всей группе (27/193, 14±2%). Основной причиной смерти была смерть, связанная с заболеванием (ССЗ через 3 года 54/193, 28±3%). Ни на ССЗ, ни на ССЛ не оказывали значимого влияния диагноз, количество ТГСК, статус заболевания или доза треосульфана (Таблица III). Ни один ребенок грудного возраста не умер по причине ССЗ, и наблюдалась тенденция к более низкой ССЛ среди детей грудного возраста по сравнению с другими возрастными группами (Р=0,15). Соответственно, частота рецидивов в группе детей грудного возраста была низкой (0,09±0,09, 1-12 лет 0,45±0,05, >12 лет 0,40±0,06, Р=0,093). В то время как ССЛ была одинаковой в группах комбинаций лекарственных препаратов для кондиционирования, ССЗ был выше при сочетании треосульфана только с флударабином или с другими неалкилирующими лекарственными препаратами (Таблица III).

**Таблица III. Смертность, связанная с лечением (ССЛ), и смертность, связанная с заболеванием (ССЗ), в зависимости от различных переменных**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ССЛ | Р | ССЗ | Р |
| Диагноз |  |  |  |  |  |
| ОЛЛ | n=71 | 0,14±0,04 | 0,94 | 0,32±0,06 | 0,14 |
| ОМЛ | n=57 | 0,13±0,05 |  | 0,35±0,07 |  |
| МДС/МПС | n=40 | 0,13±0,05 |  | 0,18±0,06 |  |
| Другой лейкоз | n=25 | 0,16±0,07 |  | 0,16±0,07 |  |
| Количество ТГСК |  |  |  |  |  |
| Первая | n=142 | 0,11±0,03 | 0,20 | 0,27±0,04 | 0,68 |
| >первой | n=51 | 0,20±0,06 |  | 0,30±0,07 |  |
| Статус |  |  |  |  |  |
| ПР1 | n=38 | 0,13±0,06 | 0,33 | 0,19±0,06 | 0,35 |
| >ПР1 | n=75 | 0,09±0,03 |  | 0,32±0,05 |  |
| Нет ПР | n=77 | 0,18±0,04 |  | 0,30±0,06 |  |
| Возраст |  |  |  |  |  |
| 0-1 год | n=11 | 0,00±0,00 | 0,37 | 0,09±0,09 | 0,15 |
| 1-12 лет | n=116 | 0,14±0,03 |  | 0,33±0,05 |  |
| >12 лет | n=66 | 0,15±0,04 |  | 0,24±0,05 |  |
| Кондиционирование |  |  |  |  |  |
| Циклофосфамид | n=48 | 0,10±0,04 | 0,36 | 0,15±0,05 | 0,02 |
| Флу+Тио | n=63 | 0,10±0,14 |  | 0,27±0,06 |  |
| Флу+Мел | n=25 | 0,20±0,08 |  | 0,24±0,09 |  |
| Флу | n=43 | 0,19±0,06 |  | 0,36±0,08 |  |
| Другое | n=14 | 0,14±0,09 |  | 0,59±0,14 |  |
| Доза треосульфана |  |  |  |  |  |
| <3 х 11 г/кв.м | n=18 | 0,06±0,05 | 0,46 | 0,34±0,11 | 0,48 |
| 3 х 11 – 3 х 13 г/кВ.м | n=53 | 0,11±0,04 |  | 0,23±0,06 |  |
| >3 х 13 г/кв.м | n=122 | 0,16±0,03 |  | 0,29±0,04 |  |

**Многофакторный анализ**

В анализ регрессии Кокса ВБЯ, ОВ, ССД и рецидивов были включены следующие факторы: диагноз, количество ТГСК, статус ремиссии, возраст, доза треосульфана, схема кондиционирования, тип донора и источник стволовых клеток (Таблица IV).

Прохождение ТГСК без достижения ПР было связано с худшей ОВ (Р=0,033) и ВБЯ (Р=0,003) и с более высокой частотой рецидива (Р=0,003). Пациенты с МДС/МПС или с другими лейкозами/лимфомами имели значимо лучшую БСВ (Р=0,001 и 0,006) при более низкой частоте рецидива (Р=0,004 в обоих случаях). Возраст ребенка был также связан с лучшей БСВ (Р=0,048). Трансплантация от ПСД давала значимо лучший исход по сравнению с неподобранным семейным донором (ОВ Р-0,002, БСВ Р=0,047) при более низкой ССЛ (Р=0,005), при одинаковой частоте рецидива. Тогда как ТГСК от неродственного донора была также связана со значимо более высокой ССЛ (Р=0,03), наблюдалась тенденция к худшей ОВ (Р=0,06). При сочетании треосульфана с циклофосфамидом или с флударабином и тиотепа или мелфаланом наблюдалась тенденция к лучшей ОВ по сравнению с таковой при комбинации треосульфана только с флударабином (Р=0,06 и 0,09). Количество ТГСК, доза треосульфана и источник стволовых клеток не оказывали значимого влияния на результат.

Ни возникновение острой, ни хронической РТПХ не оказывало статистически значимое влияние на БСВ и ОВ. Для острой РТПХ, тем не менее, можно было проследить тенденцию к лучшей ОВ и БСВ (отношение рисков 0,68 и0,72, Р=0,13 и 0,15). Тогда как острая РТПХ была ассоциирована со значимо более низкой частотой рецидива (отношение рисков 0,71, Р=0,009), возникновение хронической РТПХ было ассоциировано с тенденцией к более низкой частоте рецидива (отношение рисков 0,78, Р=0,19). Острая РТПХ не оказывала значимого влияния на ССЛ (отношение рисков 1,46, Р=0,38). Для хронической РТПХ влияние на ССЛ не было рассчитано, поскольку только пять пациентов умерли по причине ССЛ прошедший день+100. Все статистические вычисления в многомерных условиях следует рассматривать с осторожностью из-за относительно небольшого числа пациентов и явлений.

**Обсуждение**

Серьезная ранняя и поздняя токсичность при традиционных схемах кондиционирования, основанных на ООТ или бусульфане, у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови требует поиска новых альтернативных схем. Для пациентов, проходящих вторую или последующие трансплантации и для детей грудного возраста, которые особенно подвержены связанной со схемой токсичности, существует острая потребность в менее токсичных схемах кондиционирования. На протяжении последних лет треосульфан все чаще применяют при аллогенной ТГСК у детей со злокачественными и не злокачественными заболеваниями с многообещающими результатами в отношении токсичности, приживления трансплантата, РТПХ и рецидивов. [26-30] В рамках этого ретроспективного анализа рабочая группа по детским заболеваниям ЕВМТ исследовала профиль токсичности и исходы у 193 детей с гематологическими злокачественными заболеваниями, которым была выполнена аллогенная ТГСК после применения треосульфана.

В нашей когорте была достигнута высокая частота приживления трасплантата в сравнении с таковой в более ранних сообщениях. [27,28]

**ТАБЛИЦА IV. Многофакторный анализ**

|  | ОВ | БСВ | ССЛ | Рецидив |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз |  |  |  |  |
| ОЛЛ | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| ОМЛ | 0,85 (0,50-1,44); P = НЗ | 0,71 (0,44-1,15); P = НЗ | 0,85 (0,34-2,01); P = НЗ | 0,68 (0,39-1,19); P = НЗ |
| МДС/МПС | 0,35 (0,16-0,75); P = 0,001 | 0,30 (0,15-0,60); P = 0,001 | 0,34 (0,11-1,04); P = 0,06 | 0,29 (0,12-0,67); P = 0,004 |
| Другое | 0,46 (0,20-1,01); P = НЗ | 0,35 (0,16-0,74); P = 0,006 | 0,50 (0,14-1,76); P = НЗ | 0,25 (0,10-0,64); P = 0,004 |
| Количество ТГСК |  |  |  |  |
| Первая | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| > первой | 1,4 (0,83-2,4); P = НЗ | 1,11 (0,69-1,80); P = НЗ | 1,99 (0,83^1,79); P = НЗ | 0,85 (0,48-1,51); P = НЗ |
| Статус ПР |  |  |  |  |
| ПР1 | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| >ПР1 | 0,78 (0,39-1,56); P = НЗ | 0,98 (0,53-1,81); P = НЗ | 0,39 (0,12-1-26); P = НЗ | 1,43 (0,69-2,99); P = НЗ |
| нет ПР | 2,18 (1,07—4,46); P = 0,033 | 2,81 (1,44-5,49); P = 0,003 | 2,21 (0,71-6,90); P = НЗ | 3,49 (1,55-7,87); P = 0,003 |
| Возраст |  |  |  |  |
| 1-12 лет | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| 0-1 год | 0,20 (0,03-1,54); P = НЗ | 0,13 (0,02-0,98); P = 0,048 | NA | 0,17 (0,02-1,29); P = НЗ |
| >12 лет | 0,95 (0,58-1,56); P = НЗ | 0,97 (0,62-1,53); P = НЗ | 1,34 (0,62-2,92); P = НЗ | 0,93 (0,55-1,57); P = НЗ |
| Доза треосульфана |  |  |  |  |
| >3 x 13 г/кв.м | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| 3x11-3x13 г/кв.м | 1,14 (0,59-2,21); p=НЗ | 0,96 (0,52-1,74); p=НЗ | 0,98 (0,32-3,02); p=НЗ | 0,90 (0,45-1,82); p=НЗ |
| <3x11 г/кв.м | 0,68 (0,31-1,50); P = НЗ | 0,72 (0,34-1,51); P = НЗ | 0,44 (0,11-1,75); P = НЗ | 1,01 (0,44-2,31); P = НЗ |
| Кондиционирование |  |  |  |  |
| Флу | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| Циклофосфамид | 0,47 (0,22-1,02); P = 0,06 | 0,73 (0,38-1,43); P = НЗ | 0,51 (0,15-1,72); P = НЗ | 0,85 (0,39-1,84); P = НЗ |
| Флу+Тио/Мел | 0,61 (0,35-1,09); P = 0,09 | 0,68 (0,40-1,15); P = НЗ | 0,45 (0,18-1,09); P = НЗ | 0,82 (0,43-1,56); P = НЗ |
| Другие | 0,92 (0,41-2,06); P = НЗ | 0,76 (0,34-1,67); P = НЗ | 0,30 (0,06-1,51); P = НЗ | 1,04 (0,42-2,58); P = НЗ |
| Источник донора |  |  |  |  |
| ПСД | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| НПСД | 3,66 (1,63-8,24); P = 0,002 | 2,12 (1,01—4,43); P = 0,047 | 7,12 (1,83-27,69); P = 0,005 | 1,31 (0,54-3,17); P = НЗ |
| НРД | 1,78 (0,99-3,20); P = 0,056 | 1,15 (0,69-1,92); P = НЗ | 3,04 (1,11-8,29); P = 0,03 | 0,84 (0,48-1,48); P = НЗ |
| Источник стволовых клеток |  |  |  |  |
| КМ | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) | 1 (эталонный) |
| ПК | 1,01 (0,57-1,78); P = НЗ | 1,16 (0,68-1,98); P = НЗ | 0,52 (0,20-1,36); P = НЗ | 1,30 (0,69-2,44); P = НЗ |
| ПупК | 0,58 (0,21-1,60); P = НЗ | 0,63 (0,26-1,52); P = НЗ | 0,22 (0,03-1,78); P = НЗ | 0,77 (0,29-2,04); P = НЗ |

ОВ – общая выживаемость; БСВ – бессобытийная выживаемость; ССЛ – смертность, связанная с лечением; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; МПС – миелопролиферативный синдром; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР – полная ремиссия; Флу – флударабин; Тио – тиотепа; Мел – мелфалан; ПСД – подобранный семейный донор; НПСД – не подобранный семейный донор; НРД – неродственный донор; КМ – костный мозг; ПК – периферическая кровь; ПупК – пуповинная кровь; НЗ – не значимо. Значения представлены как отношение рисков (95%ДИ).

Частота встречаемости ранней, связанной со схемой терапии токсичностью была низкой, она была преимущественно желудочно-кишечной. В частности, тяжелая токсичность (>степени 3) возникла менее чем у 30% пациентов и включала преимущественно стоматит и повышение уровня ферментов печени (Рис. 1). У детей грудного возраста и пациентов, получающих вторую и последующие трансплантации, с особым риском токсичности, не наблюдалось более высокой частоты встречаемости ранней токсичности. Токсическое действие на слизистые оболочки высокой степени наблюдали у 45% детей после ООТ или комбинации бусульфан/циклофосфамид, и у 43% пациентов в недавнем исследовании с участием детей с применением комбинации бусульфана и флударабина. [11,31] Эта доля выше наблюдаемой в нашей когорте после применения треосульфана (29%). Применение бусульфана было связано с существенным риском ВОБ и выраженных респираторных и нейротоксических побочных эффектов. [32-35] По результатам недавних исследований, сообщали о более низкой частоте возникновения токсичности при терапевтическом лекарственном мониторинге бусульфана в/в, однако, это не было доказано на большой когорте детей со злокачественными заболеваниями системы крови.[36,37] По результатам фармакокинетических исследований треосульфана у детей была подтверждена линейная связь между дозой и площадью под кривой. [17]. Тем не менее, из-за существенного индивидуального разброса после получения той же дозы, значимость терапевтического лекарственного мониторинга треосульфана все еще не ясна. [17,38]

В сравнении с бусульфаном нейротоксичность в нашей когорте встречалась реже, что может быть объяснено низким потенциалом треосульфана и его активным метаболитом моноэпоксидом, пересекающим гематоэнцефалический барьер.[39] Для предотвращения рецидива ЦНС в случае злокачественных новообразований треосульфан следует комбинировать с проникающими в ЦНС лекарственным препаратом, таким как тиотепа. Смертельный исход по причине легочной токсичности был зарегистрирован у 14% пациентов после применения ООТ или бусульфана. [33] Респираторную токсичность высокой степени испытывали только 12% пациентов нашей когорты. Стоит отметить, что частота респираторной токсичности не была значимо выше среди пациентов, проходящих вторую или последующие ТГСК, хотя эти пациенты имеют высокий риск токсических и инфекционных осложнений со стороны легких. ВОБ возникла только у 3% наших пациентов по сравнению с показателями до 22% после применения бусульфана. [34,35]

В нашей когорте была низкой частота ССЛ (14±2%), на которую, согласно результатам однофакторного и многофакторного анализа, не оказывали значимого влияния количество ТГСК, возраст или тип заболевания (Таблицы III и IV). Было сообщено о ССЛ между 25% и 35% в случае ОЛЛ у детей и у пациентов с лимфомой после схемы, основанной на ООТ, и между 17% и 25% при основанном на бусульфане кондиционировании. [7,12,33,40] Для пациентов с МДС и ОМЛ, проходящих первую ТГСК после бусульфана, циклофосфамида и мелфалана ранее наблюдали сравнимо низкую частоту ССЛ (12-14%). [8,35] Тем не менее, частота встречаемости TRM в нашей когорте впечатляюще низкая, поскольку треосульфан был выбран для применения у наших пациентов со второй или последующей ТГСК и/или ранее существовавшей дисфункции органа, запрещающей применение ООТ или бусульфана.

Схемы кондиционирования, основанные на ООТ и бусульфане, оказывают существенные побочные эффекты у детей грудного возраста. [41-43]. Показано, что кондиционирование, основанное на треосульфане, имеет хорошую переносимость детьми грудного возраста с иммунодефицитными нарушениями и, по-видимому, обеспечивает достаточную противоопухолевую активность у грудных детей с ОЛЛ. [29,44,45] Треосульфан, как правило, применяют в общей дозе от 36 до 42 г/кв.м у детей, проходящих алло-ТГСК. [14,15,27,45] Тем не менее, в случае злокачественных новообразований и детей грудного возраста с ОЛЛ группы высокого риска в частности, были подняты вопросы о том, будет ли достаточной общая доза 36 г/кв.м для предотвращения рецидива, ведь более высокие дозы могут привести к более высокой токсичности, особенно у грудных детей, подверженных токсическому действию. [44,45] В этом анализе мы показали, что общая доза >39 г/кв.м треосульфана не была связано со значимо более высокой токсичностью или ССЛ. Дети грудного возраста демонстрировали низкий уровень ранней токсичности без единого случая смертности, связанной с лечением, даже несмотря на то, что шесть из одиннадцати детей получали дозу треосульфана >39 г/кв.м. Общая выживаемость детей грудного возраста была сравнима с таковой в более старших возрастных группах, тогда как ВБЯ была даже лучше, хотя статистические вычисления следует рассматривать с осторожностью, поскольку группа детей грудного возраста была небольшой.

Треосульфан применяли в комбинации с другими лекарственными препаратами. Треосульфан и флударабин применяли в исследованиях с участием взрослых с МДС или ОМЛ с хорошими результатами в отношении токсичности. [46] Тем не менее, полученные нами данные свидетельствуют о том, что добавление третьего лекарственного препарата, например, алкилирующего агента, такого как тиотепа или мелфалан, может быть необходимо для детей, поскольку комбинация треосульфана только с флударабином была связана со значимо худшей ОВ и тенденцией к худшей БСВ по сравнению с треосульфаном, флударабином и алкилирующим препаратом. Было показано, что у пациентов с талассемией комбинация треосульфана с флударабином и тиотепа является безопасной и эффективной. [26] В нашей когорте эта комбинация также была связана с низкой токсичностью, низкой частотой ССЛ (10%) и низкой частотой тяжелой острой РТПХ (6%) помимо хорошей ОВ, упомянутой выше. В отношении рецидивов и БСВ по результатам нашего многофакторного анализа показаны сравнимые результаты для комбинации треосульфана с циклофосфамидом или с флударабином и мелфаланом/тиотепа (см. Таблицу IV).

Результат терапии для всей нашей когорты бы приемлем - ОВ и БСВ 54% и 45%, соответственно. В однофакторном анализе пациенты, проходящие ТГСК без достижения ПР (N=77), демонстрировали тенденцию к худшим БСВ и ОВ. Отсутствие статистической значимости по этой позиции может быть объяснено высокой долей пациентов с МДС/МПС в этой группе (n=33, 43%). Поскольку пациенты с МДС или МПС, как правило, проходят первую ТГСК без предшествующей химиотерапии, пациенты с такими диагнозами сами по себе не достигают ремиссии на момент трансплантации. [8,9] Соответственно, отсутствие ремиссии было связано с худшими БСВ, ОВ и более высокой частотой рецидива с высокой значимостью в многофакторном анализе, подчеркивая необходимость уменьшения бремени лейкоза и лимфомы перед ТГСК.[7,27]

Оптимальная схема кондиционирования у пациентов, требующих второй и последующей трансплантации все еще дискусионна, поскольку риск токсических осложнений у этих пациентов высок. Наши данные демонстрируют, что прохождение второй и последующей ТГСК по сравнению с первой ТГСК не оказывает значимого влияния на ОВ, БСВ, ССЛ или частоту рецидива (Таблицы III и IV). Основанное на треосульфане кондиционирование, по-видимому, является достаточным и обещающим вариантом для детей, требующих второй трансплантации в соответствии с данными, полученными ранее на когорте взрослых. [47]

С увеличением показателей выживаемости, поздние эффекты ТГСК становятся более значимыми. Известные долгосрочные побочные эффекты ООТ включают вторичные злокачественные новообразования, катаракту, нейрокогнитивный дефицит и эндокринные нарушения, в том числе, стерильность. [43,48] Риск вторичных новообразований выше после применения ООТ-содержащих схем кондиционирования, чем схем, не содержащих ООТ, тем не менее, также и пациенты после кондиционирования бусульфаном-циклофосфамидом имеют более высокий риск развития рака по сравнению с нормальной популяцией. [49,50] Хотя частота встречаемости ранней токсичности после применения треосульфана низкая, особенно в случае детей грудного возраста, о долгосрочных побочных эффектах известно мало, поскольку результаты долгосрочных исследований применения основанного на треосульфане кондиционирования еще не были опубликованы. Необходимы проспективные исследования для изучения этого материала. Международный протокол ALL SCTped 2012 FORUM (номер EudraCT 2012-003032-22), в рамках которого недавно были включены первые пациенты, направлен на сравнение результатов лечения и токсичности треосульфан- или бусульфан-содержащих схем и основанного на ООТ кондиционирования в проспективном рандомизированном исследовании.

**РЕЗЮМЕ**

Схемы кондиционирования, основанные на треосульфане, являются безопасным подходом для проведения ТГСК у детей со злокачественными гематологическими заболваниями. Даже у пациентов группы высокого риска, таких как дети грудного возраста или пациенты, проходящие вторую и последующие ТГСК, треосульфан был связан с низкой токсичностью и хорошими результатами лечения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

**European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Hematologic Malignancies
Heidrun Bozdug, Karl-Walter Sykora, Marry Slatter et al.**

**Pediatr Blood Cancer 2016;63:139-148**

