

Тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации: результаты ретроспективного мультицентрового исследования

Д.С. Смирнова¹, К.И. Киргизов¹, И.В. Казанцев², С.А. Кулева³, П.С. Толкунова², Ю.В. Диникина⁴, А.Ю. Смирнова⁴, С.И. Лапаева⁴, Т.З. Алиев¹, Г.Б. Сагоян¹, М.В. Рубанская¹, И.О. Костарева¹, К.А. Сергеев¹, Н.Г. Степанян¹, Г.О. Бронин⁵, М.В. Натрусова⁵, Е.Б. Мачнева^{1, 6}, Е.В. Скоробогатова⁶, Д.В. Шевцов⁷, П.А. Наймушина⁷, Д.Ю. Качанов⁷, Л.В. Вахонина⁸, Л.Г. Фечина⁸, И.И. Спичак⁹, Н.С. Грачев⁷, С.Р. Варфоломеева¹, Л.С. Зубаровская²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁶РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁷ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁸ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42а

Контактные данные: Дарья Сергеевна Смирнова d.smirnova@ronc.ru

Актуальность. Несмотря на сокращение применения ауто-ТГСК в целом, в педиатрической практике сохраняется потребность в интенсификации лечения для пациентов с солидными опухолями группы высокого риска. Тандемная ауто-ТГСК представляет перспективный метод повышения эффективности терапии, однако ее токсичность и влияние на отдаленные результаты требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка выполнимости, токсичности и отдаленных результатов тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у детей с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) высокого риска в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование 108 (100 %) пациентов детского возраста (медиана возраста — 2 года) со ЗНО, которым выполнена тандемная высокодозная полихимиотерапия с ауто-ТГСК в 9 центрах РФ (2004–2024 гг.). Основные нозологии: опухоли центральной нервной системы — $n = 66$ (61,1 %), герминогенные опухоли — $n = 25$ (23 %), нейробластома — $n = 12$ (11,1 %). Оценка токсичности проводилась по критериям CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие терминологические критерии нежелательных явлений), анализ выживаемости — методом Каплана–Мейера.

Результаты. Наиболее частыми осложнениями были фебрильная нейтропения (88,9 %) и орофарингеальный мукозит (87,1 %), при этом тяжелые токсические реакции (III–IV степени) отмечались редко. Трехлетняя общая выживаемость в исследуемой когорте пациентов составила 72,2 %, бессобытийная выживаемость — 62,7 %.

Заключение. Исследование продемонстрировало, что тандемная ауто-ТГСК является выполнимой процедурой с управляемой токсичностью. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования тандемной ауто-ТГСК у детей с солидными опухолями высокого риска, однако для определения оптимальных показаний требуются дальнейшие исследования с оценкой отдаленных результатов.

Ключевые слова: тандемная трансплантация, высокодозная химиотерапия, дети, солидные опухоли, токсичность, выживаемость

Для цитирования: Смирнова Д.С., Киргизов К.И., Казанцев И.В., Кулева С.А., Толкунова П.С., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Лапаева С.И., Алиев Т.З., Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Костарева И.О., Сергеев К.А., Степанян Н.Г., Бронин Г.О., Натрусова М.В., Мачнева Е.Б., Скоробогатова Е.В., Шевцов Д.В., Наймушина П.А., Качанов Д.Ю., Вахонина Л.В., Фечина Л.Г., Спичак И.И., Грачев Н.С., Варфоломеева С.Р., Зубаровская Л.С. Тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями в Российской Федерации: результаты ретроспективного мультицентрового исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):63–72.

Информация об авторах

Д.С. Смирнова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: d.smirnova@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-код: 6801-2000

С.И. Лапаева: врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: sveta.chernova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

К.А. Сергеев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Г.О. Бронин: к.м.н., доцент, заведующий отделением ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

М.В. Натрусова: врач-детский онколог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

Е.В. Скоробогатова, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

П.А. Наймушина: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: polina.naymushina1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-код: 7647-5850

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Л.В. Вахонина: врач-детский онколог ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-код: 2823-4090

И.И. Спичак: д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по детской онкологии и гематологии и руководитель Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Гераяна ЧОДКБ, e-mail: irina_spichak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5730-4767>

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@rnc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Вклад авторов

Д.С. Смирнова, К.И. Киргизов, И.В. Казанцев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи

Д.С. Смирнова, К.И. Киргизов, И.В. Казанцев, С.А. Кулева, П.С. Толкунова, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, С.И. Лапаева, Т.З. Алиев, Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, И.О. Костарева, К.А. Сергеев, Н.Г. Степанян, Г.О. Бронин, М.В. Натрусова, Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова, Д.В. Шевцов, П.А. Наймушина, Д.Ю. Качанов, Л.В. Вахонина, Л.Г. Фечина, И.И. Спичак, Н.С. Грачев, С.Р. Варфоломеева, Л.С. Зубаровская: предоставление клинических данных, анализ данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение текста рукописи

Tandem hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors in the Russian Federation: results of a retrospective multicenter study

D.S. Smirnova¹, K.I. Kirgizov¹, I.V. Kazantsev², S.A. Kulyova³, P.S. Tolkunova², Yu.V. Dinikina⁴, A.Yu. Smirnova⁴, S.I. Lapaeva⁴, T.Z. Aliev¹, G.B. Sagoyan¹, M.V. Rubanskaya¹, I.O. Kostareva¹, K.A. Sergeenko¹, N.G. Stepanyan¹, G.O. Bronin⁵, M.V. Natrusova⁵, E.B. Machneva^{1, 6}, E.V. Skorobogatova⁶, D.V. Shevtsov⁷, P.A. Naymushuna⁷, D.Yu. Kachanov⁷, L.V. Vakhonina⁸, L.G. Fechina⁸, I.I. Spichak⁹, N.S. Grachev⁷, S.R. Varfolomeeva¹, L.S. Zubarovskaya²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

⁵Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

⁶Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ⁷Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁸Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimov Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁹Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Relevance. Despite the overall decline in the use of auto-HSCT, there remains a need for treatment intensification in pediatric patients with high-risk solid tumors. Tandem auto-HSCT represents a promising approach to improve therapeutic efficacy, but its toxicity and impact on long-term outcomes require further investigation, particularly in the Russian patient population.

The aim of study – to evaluate the feasibility, toxicity, and long-term outcomes of tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in children with high-risk solid malignant neoplasms in the Russian Federation.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 108 (100 %) pediatric patients (median age – 2 years) with solid malignant neoplasms who underwent tandem high-dose chemotherapy with auto-HSCT at 9 centers in the Russian Federation (2004–2024). Main diagnoses included brain tumors – $n = 66$ (61.1 %), germ cell tumors – $n = 25$ (23 %), and neuroblastoma – $n = 12$ (11.1 %). Toxicity was assessed using CTCAE v5.0 criteria, and survival analysis was performed using the Kaplan–Meyer method.

Results. The most common complications were febrile neutropenia (88.9 %) and oropharyngeal mucositis (87.1 %), with severe toxicities (Grade 3–4) being rare. The 3-year overall survival was 72.2 %, and event-free survival was 62.7 %.

Conclusion. The study demonstrated that tandem auto-HSCT is a feasible procedure with manageable toxicity. These findings suggest the potential of tandem auto-HSCT for children with high-risk solid tumors, though further prospective studies with long-term outcome assessments are needed to define optimal indications.

Key words: tandem transplantation, high-dose chemotherapy, children, solid tumors, toxicity, survival

For citation: Smirnova D.S., Kirgizov K.I., Kazantsev I.V., Kulyova S.A., Tolkunova P.S., Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Lapaeva S.I., Aliev T.Z., Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Stepanyan N.G., Bronin G.O., Natrusova M.V., Machneva E.B., Skorobogatova E.V., Shevtsov D.V., Naymushuna P.A., Kachanov D.Yu., Vakhonina L.V., Fechina L.G., Spichak I.I., Grachev N.S., Varfolomeeva S.R., Zubarovskaya L.S. Tandem hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors in the Russian Federation: results of a retrospective multicenter study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):63–72.

Information about the authors

D.S. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.smirnova@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-code: 6801-2000

S.I. Lapaeva: Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: cveta.chernova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

G.B. Sagoyan: Senior Researcher Fellow, Pediatric Oncologist Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Head of Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

M.V. Natrusova: Pediatric Oncologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

P.A. Naymushina: Pediatric Oncologist, Department of Oncology and Hematology for the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polina.naymushina1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-code: 7647-5850

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

L.V. Vakhonina: Pediatric Oncologist at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Therapy for Oncohematological Diseases at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-code: 2823-4090

I.I. Spichak: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician for Pediatric Oncology and Hematology and Head of the Regional Oncohematology Center for Children and Adolescents named after Professor V.I. Gerain at Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: irina_spichak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5730-4767>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Authors' contributions

D.S. Smirnova, K.I. Kirgizov, I.V. Kazantsev: concept development and article design, data collection, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of research results, writing the text of the article

D.S. Smirnova, K.I. Kirgizov, I.V. Kazantsev, S.A. Kulyova, P.S. Tolkunova, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, S.I. Lapaeva, T.Z. Aliev, G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, N.G. Stepanyan, G.O. Bronin, M.V. Natrusova, E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova, D.V. Shevtsov, P.A. Naymushina, D.Yu. Kachanov, L.V. Vakhonina, L.G. Fechina, I.I. Spichak, N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva, L.S. Zubarovskaya: clinical data provision, data analysis

All authors: scientific editing of the article and final approval of the article text

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Несмотря на общую тенденцию к сокращению доли аутологических трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в детской когорте сохраняется противоположная тенденция [1]. Тем не менее, несмотря на постепенное улучшение результатов лечения детей с отдельными вариантами солидных опухолей, в том числе за счет внедрения дозоинтенсивной консолидации, в отдельных подгруппах достигнута предельная эффективность текущих схем терапии [2]. Одним из способов дальнейшего

улучшения результатов может стать дополнительное увеличение интенсивности консолидации за счет использования тандемной ауто-ТГСК [3]. Данный подход в лечении успешно применяется у взрослых больных, несмотря на то, что достижение долгосрочной ремиссии при высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с ауто-ТГСК в ряде случаев ассоциировано с жизнеугрожающей острой токсичностью [4]. В педиатрической практике на примере отдельных групп пациентов не было продемонстрировано значимого повышения уровня токсичности при использовании

тандемных трансплантаций по сравнению с одноэтапными [5, 6]. Однако необходимо учитывать влияние высокодозных режимов терапии на вероятность развития долгосрочной токсичности [7], которая скорее всего возрастает при использовании тандемной ВДПХТ. Расширение показаний к применению тандемных режимов ВДПХТ может представлять сложности, и значительная часть текущих показаний к ауто-ТГСК [8, 9] базируется на данных клинических исследований II фазы. Кроме того, ограничено число исследований, демонстрирующих преимущество «тандемного» подхода по сравнению с одноэтапной трансплантацией на примере отдельных когорт пациентов детского возраста [5, 10]. Дополнительным фактором, затрудняющим применение тандемных ТГСК, может стать сложность заготовки трансплантата достаточной клеточности. Учитывая гетерогенность когорт с потенциальными показаниями к тандемной ауто-ТГСК и сложность организации многоцентровых исследований в условиях работы с «орфанными» показаниями, дополнительную ценность могут представлять данные, освещающие отдельные аспекты метода в российской практике.

Мы представляем ретроспективное многоцентровое исследование, в которое включены 108 пациентов детского возраста с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО), которым с 2004 по 2024 годы была проведена тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК. В первую очередь исследование направлено на оценку острой токсичности метода тандемной ауто-ТГСК в когорте пациентов, получающих лечение согласно протоколам и клиническим рекомендациям, используемым в Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

В исследование включены 108 пациентов детского возраста с солидными ЗНО, которым была проведена тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК с 2004 по 2024 г. в 9 трансплантационных центрах РФ, из них 60 (55,6 %) мальчиков и 48 (44,4 %) девочек. Медиана возраста составила 2 года (0–16 лет).

Группа риска определялась с учетом возраста пациента, гистологического варианта опухоли, стадии заболевания, прогностически значимых молекулярно-генетических событий. Критериями включения для проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК были возраст младше 18 лет, наличие верифицированного ЗНО высокого риска, наличие показаний к проведению ВДПХТ в соответствии с протоколом противоопухолевого лечения, удовлетворительный соматический статус, наличие достаточного количества заготовленных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Токсичность оценивалась согласно критериям шкалы Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0 от 2017 г.

Из 108 пациентов 95 (87,9%) были с первичным заболеванием, 13 (12%) – с рецидивами ЗНО. В исследование вошли пациенты со ЗНО централь-

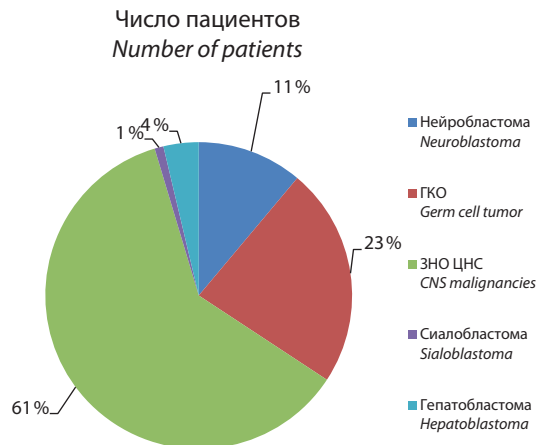


Рис 1. Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig 1. Distribution of patients depending on the underlying disease

ной нервной системы (ЦНС) – 66 (61,1 %), 25 (23 %) с герминогенно-клеточными опухолями (ГКО), 12 (11,1 %) с нейробластомой (НБ); с редкими опухолями – 4 (3,7 %) ребенка с гепатобластомой (ГБ) и 1 (0,9 %) пациент с сиалобластомой (СБ) (рис. 1).

Противоопухолевая терапия проводилась на основании международных рекомендаций. Пациентам с опухолями ЦНС выполнялось лечение по протоколам MET-HIT 2000-BIS4 ($n = 9$), HIT-MED 2014 ($n = 21$), HIT-MED 2017 ($n = 22$), HIT-MED 2020 ($n = 8$), HIT-SKK-2000/08 ($n = 5$), HIT-REZ 2005 ($n = 2$), SIOP CNS GCT II ($n = 5$). Больным с экстракраниальными ГКО проводилось лечение по протоколам COG GCT ($n = 5$), MAKEI-96/2005 ($n = 14$). Терапия пациентов с НБ осуществлялась по протоколам NB-2004 ($n = 8$) и GPOH NB 2017 ($n = 4$). Больным ГБ лечение проведено в соответствии с протоколами NB-99 ($n = 3$) и SIOPEL 3 ($n = 1$). Пациенту с СБ выполнялась терапия по протоколу MAKEI 2005 ($n = 1$).

У 48 (44,4 %) пациентов был установлен полный ответ на индукционную терапию, у 52 (48,1 %) – частичный ответ. У 1 (0,9 %) больного отмечен смешанный ответ, у 4 (3,7 %) – стабилизация заболевания, у 1 (0,9 %) ребенка – прогрессирование основного заболевания. У 2 детей статус по основному заболеванию после проведения терапии индукции неизвестен (табл. 1).

Тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК для 85 (78,7 %) пациентов была выполнена в первой линии терапии, а для 23 пациентов (21,3 %) – во второй линии.

Статистическая обработка данных была выполнена в программе Statistical Package for the Social Sciences.

Результаты

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток

Источником ГСК в большинстве случаев ($n = 101$; 93,5 %) были периферические стволовые клетки крови (ПСКК). У 5 (4,6 %) пациентов был использован костный мозг, у 2 (1,9 %) – оба источника. Трем больным для стимуляции гемопоэза в качестве дополнительного агента вводился плериксафор (агонист рецептора

Таблица 1. Ответ на индукционную терапию

Table 1. Response to induction therapy

Нозологии Diagnoses	Полный ответ Complete response	Частичный ответ Partial response	Смешанный ответ Mixed response	Стабилизация заболевания Stable disease	Прогрессирование заболевания Progression disease	Статус неизвестен Status unknown
ЗНО ЦНС Brain tumors n = 66	n = 31 (46,9 %)	n = 30 (45,5 %)	—	n = 4 (6 %)	—	n = 1 (1,5 %)
ГКО GCT n = 25	n = 8 (32 %)	n = 16 (64 %)	—	—	n = 1 (4 %)	—
НБ NB n = 12	n = 8 (66,7 %)	n = 4 (33,3 %)	—	—	—	—
ГБ GB n = 4	—	n = 2 (50 %)	n = 1 (25 %)	—	—	n = 1 (25 %)
СБ SB n = 1	n = 1 (100 %)	—	—	—	—	—

СХСР4). Качество трансплантата у всех пациентов было удовлетворительным, медиана клеточности составила $5,45 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,5-94,4 \times 10^6/\text{кг}$) и $5,73 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,8-94,4 \times 10^6/\text{кг}$) для ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно.

Восстановление гемопоэза

Для сокращения периода агранулоцитоза и снижения рисков и длительности течения инфекционных осложнений пациентам с днями +1 или +5 согласно протоколам терапии проводилась стимуляция гранулоцитопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Медиана дней его введения составила 6 (5–20) и 8 (5–50) после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно.

Медиана восстановления гранулоцитарного роста составила 11 (10–19) и 12 (11–72) дней после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно. Медиана восстановления мегакариоцитарного роста – 13 (10–34) и 14 (12–86) дней после ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно. Случаев неприживления трансплантата не отмечено.

Режимы кондиционирования

Среди пациентов со ЗНО ЦНС ($n = 62$; 57,4 %) было проведено кондиционирование в объеме карбоплатин + этопозид перед ауто-ТГСК № 1, тиотепа + циклофосфамид перед ауто-ТГСК № 2. Для остальных пациентов со ЗНО ЦНС перед второй реинфузией ГСК были проведены следующие варианты ВДПХТ: карбоплатин + этопозид ($n = 1$; 0,9 %), тиотепа + темозоломид ($n = 1$; 0,9 %), тиотепа + мелфалан ($n = 1$; 0,9 %), карбоплатин + этопозид + тиотепа/карбоплатин + этопозид ($n = 1$; 0,9 %).

Для пациентов с ГКО предпочтительными режимами ВДПХТ являлись карбоплатин + этопозид и тиотепа + этопозид перед ауто-ТГСК № 1 и № 2 соответственно ($n = 16$; 14,8 %). Такие же режимы кондиционирования были выполнены пациенту с СБ, включенному в наше исследование ($n = 1$; 0,9 %). У 6 (5,6 %) больных НБ были использованы 2 последовательных курса ВДПХТ в объеме треоосульфана + мелфалан и тиотепа + циклофосфамид. Для 4 (3,7 %) пациентов с НБ – ВДПХТ в режиме тиотепа + циклофосфамид/мелфалан + этопозид + карбоплатин с последующими

реинфузиями ПСКК № 1 и № 2 соответственно. Для 2 больных применялся режим в объеме тиотепа/треосульфана + мелфалан с последующими ауто-ТГСК № 1 и № 2. Пациентам с редким ЗНО – ГБ, вошедшим в группу исследования, в рамках ВДПХТ проводились 2 последовательных курса карбоплатин + этопозид ($n = 3$; 2,8 %). У 1 (0,9 %) больного ГБ режим ВДПХТ неизвестен (табл. 2).

Осложнения

У абсолютного большинства пациентов ($n = 96$; 88,9 %) отмечено развитие фебрильной нейтропении в раннем посттрансплантационном периоде, медиана продолжительности которой составила 5 (1–12) дней (табл. 3).

В раннем посттрансплантационном периоде у 94 (87,1 %) пациентов было отмечено развитие мукозита ротовой полости, а у 86 (80 %) детей был диагностирован мукозит ЖКТ. Проявления органной токсичности – печеночной и почечной – развивались в 17 (15,7 %) и 59 (54,6 %) случаях соответственно и редко превышали II степень. Дерматологическая токсичность установлена у 47 (43,5 %) пациентов, она была связана с применением тиотепа или треоосульфана в рамках ВДПХТ (рис. 2). Также в раннем посттрансплантационном периоде у 3 (2,8 %) больных отмечен энтероколит инфекционной этиологии – в 2 (1,9 %) клинических случаях ассоциированный с *Clostridium difficile*, в 1 (0,9 %) наблюдении – с *Astrovirus*. Развитие сепсиса было отмечено в раннем



Рис 2. Осложнения на этапе ВДПХТ

Fig. 2. Complications at the stage of HDCT

Таблица 2. Режимы кондиционирования

Table 2. Conditioning regimens

ВДПХТ № 1 HDCT № 1	ВДПХТ № 2 HDCT № 2	Число пациентов Number of patients	Нозологии Diagnoses
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	62 (57,4 %)	62 ЗНО ЦНС <i>62 brain tumors</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	4 (3,7 %)	3 ГБ <i>3 hepatoblastoma</i> 1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + темозоломид <i>Thiotepa + temozolomide</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + мелфалан <i>Thiotepa + melphalan</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Тиотепа + мелфалан <i>Thiotepa + melphalan</i>	17 (15,7 %)	16 ГКО <i>16 germ cell tumors</i> 1 СБ <i>1 sialoblastoma</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Циклофосфамид + мелфалан <i>Cyclophosphamide + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 ГКО <i>2 germ cell tumors</i>
Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	Циклофосфамид + этопозид <i>Cyclophosphamide + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Карбоплатин + тиотепа <i>Carboplatin + thiotepa</i>	— (аплазия после краниоспинального облучения) <i>— (aplasia after craniospinal irradiation)</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	Карбоплатин + этопозид <i>Carboplatin + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ЗНО ЦНС <i>1 brain tumor</i>
Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	Карбоплатин + этопозид + тиотепа <i>Carboplatin + etoposide + thiotepa</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>
Тиотепа <i>Thiotepa</i>	Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 НБ <i>2 neuroblastoma</i>
Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	Мелфалан + этопозид + карбоплатин <i>Melphalan + etoposide + carboplatin</i>	4 (3,7 %)	4 НБ <i>4 neuroblastoma</i>
Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	2 (1,9 %)	2 НБ <i>2 neuroblastoma</i>
Треосульфат + мелфалан <i>Treosulfan + melphalan</i>	Тиотепа + циклофосфамид <i>Thiotepa + cyclophosphamide</i>	4 (3,7 %)	4 НБ <i>4 neuroblastoma</i>
Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	3 (2,8 %)	3 ГКО <i>3 germ cell tumors</i>
Цисплатин + этопозид + ифосфамид <i>Cisplatin + etoposide + ifosfamide</i>	Тиотепа + этопозид <i>Thiotepa + etoposide</i>	1 (0,9 %)	1 ГКО <i>1 germ cell tumor</i>

Таблица 3. Степень и частота токсических осложнений

Table 3. Frequency and grade of toxicity

Степень осложнения Grade	Мукозит ротовой полости <i>Oropharyngeal mucositis</i>	Мукозит желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) <i>Gastrointestinal mucositis</i>	Почечная токсичность <i>Renal toxicity</i>	Печеночная токсичность <i>Hepatic toxicity</i>	Токсикодермия <i>Toxicoderma</i>
0	10 (9,2 %)	23 (21,1 %)	88 (80,7 %)	45 (41,3 %)	58 (53,2 %)
I	20 (18,3 %)	30 (27,5 %)	10 (9,2 %)	18 (16,5 %)	13 (11,9 %)
II	43 (39,4 %)	33 (30,3 %)	6 (5,5 %)	25 (22,9 %)	23 (21,1 %)
III	27 (24,8 %)	13 (11,9 %)	1 (0,9 %)	16 (14,7 %)	11 (10,1 %)
IV	5 (4,6 %)	4 (3,7 %)	—	1 (0,9 %)	—

посттрансплантационном периоде у 4 (3,7 %) детей после ауто-ТГСК, в одном из которых данное осложнение привело к летальному исходу.

Для большего числа пациентов токсико-инфекционные осложнения не превышали II степени — общая частота развития осложнений I–II степени составила 81 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 61,2–98,3), III–IV степени — 10,2 % (95 % ДИ 6,5–13,2).

Исходы

В нашем исследовании 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 72,2 % (95 % ДИ 69,3–76,9), а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 62,7 %

(95 % ДИ 59,7–64,1). Для пациентов с НБ 3-летняя ОВ и БСВ составили $90 \pm 9,5$ % и $73 \pm 15,8$ %, с ГКО — $51,3 \pm 19$ % и $64,9 \pm 19,9$ %, с опухолями ЦНС — $76,6 \pm 5,7$ % и $62,4 \pm 6,4$ % соответственно.

Обсуждение

Результаты данного исследования в силу его ретроспективного характера в значительной мере отражают текущую практику применения тандемной ауто-ТГСК в РФ в период 2004–2024 гг. Значительная часть пациентов, включенных в исследование, получила тандемную ВДПХТ в рамках протокола

лечения эмбриональной опухоли ЦНС, основанного на подходе немецкой группы GPOH (Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Немецкое общество детских онкологов и гематологов). Ранее опубликованные данные лечения по когорте из 50 пациентов, получивших данную схему ВДПХТ [11], позволяют говорить о приемлемой токсичности терапии даже у значительно предлеченных больных (описаны только 2 летальных исхода, связанных с токсичностью терапии), что подтверждается данными текущего ретроспективного исследования. Используемые режимы ВДПХТ характеризовались меньшей токсичностью, чем описанные альтернативные варианты режимов кондиционирования [12]. К недостаткам ранее упомянутой публикации [11] следует отнести отсутствие сравнительного анализа токсичности при выполнении ТГСК № 1 и № 2. Важно, что в рамках указанного исследования одним из значимых факторов риска осложнений было число CD34⁺-клеток < 5 × 10⁶/кг. В рамках нашего исследования медиана числа ГСК для обеих трансплантаций превышала данное значение. Кроме того, результаты отдельных исследований показывают, что тандемная ТГСК может улучшить результаты для отдельных подгрупп онкологических пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, в частности атипических тератоидно-рабдоидных опухолей [10, 13], что позволяет обосновать повышение дозоинтенсивности ВДПХТ.

Данные по применению тандемной ауто-ТГСК у пациентов с ГКО достаточно ограничены. Исследуемая концепция ВДПХТ в большей степени основана на опыте, полученном в отдельных когортах взрослых пациентов [14]. Российская детская практика основана отчасти на концепции применения ВДПХТ у взрослых пациентов с ГКО, в рамках которого область применения технологии (в том числе и в виде тандемного режима) ограничивается «терапией спасения» при выявлении первично-резистентных форм и рецидивов заболевания [14]. В данный момент эффективность тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК у взрослых пациентов с ГКО в сравнении с терапией стандартными дозами изучается в рамках исследования TIGER (NCT02375204). В РФ данную схему лечения получает и часть больных детского возраста. Несмотря на крайне ограниченный опыт применения ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей [15], в рамках используемой в РФ концепции немецких протоколов MAKE196/2005 предусматривается возможность использования ВДПХТ у пациентов с недостаточным ответом на терапию или рецидивом заболевания, что отражается в текущей практике [16] и объясняет выбор режима ВДПХТ у части больных в рамках данной публикации.

После подтверждения эффективности дозоинтенсивной консолидации у пациентов с НБ в рамках рандомизированных исследований это заболевание стало одним из частых показаний для применения ВДПХТ [1]. Учитывая то, что, несмотря на применение интенсивной комплексной терапии, значительная часть пациентов группы высокого риска с НБ раз-

вивает рецидив, ведутся поиски способов повышения эффективности лечения. Пилотные исследования французской (French Society of Pediatric Oncology, SFOP) и американской (Children's Oncology Group, COG) кооперативных исследовательских групп продемонстрировали потенциальную эффективность дальнейшей интенсификации консолидации за счет использования тандемных режимов ВДПХТ [17, 18]. Более того, группа COG продемонстрировала эффективность терапевтического подхода в «эру иммунотерапии» в рамках мультицентрового рандомизированного исследования ANBL0532 [5], показав преимущество в ОБ и БСВ при использовании тандемных режимов (карбоплатин + этопозид + мелфалан и циклофосфамид + тиотепа) по сравнению с однократной ауто-ТГСК. Во всех описанных ранее публикациях тандемные режимы ВДПХТ характеризовались приемлемой острой токсичностью. Опыт групп SFOP и COG лег в основу инициированных в РФ пилотных исследований [19], предварительные результаты которых демонстрирует данная научная работа. Важен тот факт, что в рамках описанной когорты пациентов не наблюдается токсичность тяжелой степени, учитывая различия в применяемых режимах индукционной терапии и консолидации.

В рамках текущей практики лечения пациентов с ГБ в качестве кандидатов на интенсификацию терапии могут рассматриваться больные с наиболее неблагоприятным прогнозом (недостаточный ответ на лечение, в том числе в виде персистенции высокого уровня сывороточных маркеров, диссеминированный рецидив заболевания). При выборе режимов кондиционирования для пациентов, как правило, руководствуются опытом кооперативных групп GPOH JLPT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors – Японская исследовательская группа по изучению опухолей печени у детей) [20, 21], определяющим выбор тандемных режимов ВДПХТ.

Важно отметить то, что в силу редкости значительной части потенциальных показаний для тандемной ауто-ТГСК при ГБ у детей даже получение такого «среза» текущей практики было возможно только в рамках многоцентрового исследования.

Учитывая ретроспективный характер исследования и гетерогенность исследуемой группы, основной поставленной задачей стал анализ выполнимости и токсичности тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в российской когорте пациентов. Важно, что описанный спектр токсичности незначительно отличается от данных, полученных в когортах больных, получавших схожие режимы индукционной терапии с последующей однократной ауто-ТГСК [22, 23]. Тем не менее нельзя исключить определенную неточность результатов, обусловленную ошибкой выборки, вследствие того, что в данное исследование включались только те пациенты, которым были успешно выполнены обе ауто-ТГСК. Соответственно, это исключает из выборки больных, которым была выполнена только одна ТГСК вследствие повышенной токсичности первой процедуры. Кроме того, во всех описанных случаях до

этапа ТГСК удавалось заготовить достаточное количество ГСК, что является важным фактором, определяющим частоту и тяжесть развития инфекционных осложнений [24, 25]. Следует отметить, что в описанной когорте лишь в 2 случаях понадобилось использовать 2 источника ГСК и лишь в 3 наблюдениях добавлять к режиму мобилизации плериксафор, что отчасти объясняется ретроспективным характером исследования (значительная часть пациентов получала лечение до внедрения плериксафора в клиническую практику). Тем не менее с учетом результатов применения современных режимов мобилизации [26, 27] фактор недостаточного числа ГСК в настоящее время может быть в значительной степени нивелирован.

В рамках текущего исследования не ставилась задача сравнения отсроченной токсичности режимов, которая может быть выполнена при последующих исследованиях с использованием исторического контроля. Соответственно, на текущем этапе можно говорить об оправданности применения тандемной ТГСК в тех случаях, когда она способна значимо улучшить краткосрочные результаты лечения. Несмотря на то, что в рамках текущего исследования рассматривались значения ОВ и БСВ, к этим данным следует относиться с определенной осторожностью в силу

нескольких факторов. В первую очередь в данную когорту включены пациенты, достигшие этапа второй ауто-ТГСК, что исключает из нее большинство больных с первично-резистентными формами заболевания либо недопустимой токсичностью индукционной терапии. Кроме того, помимо значительного спектра диагнозов в изучаемую когорту включены пациенты, получившие лечение более чем за 20-летний период (с 2004 по 2024 г.), в течение которого частично изменились подходы к мобилизации, программной терапии отдельных заболеваний и сопроводительной терапии. Тем не менее результаты в отдельных подгруппах достаточно многообещающие, по крайней мере, для того, чтобы продолжить изучение эффективности метода.

Выводы

Текущие режимы комплексной терапии и мобилизации позволяют выполнить эффективную заготовку аутологичных ГСК в количестве, достаточном для проведения 2 трансплантаций. Для определения оптимальных показаний к применению метода необходимо дальнейшее изучение токсичности (в том числе отсроченной) и долгосрочной эффективности тандемной ауто-ТГСК в рамках многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Atlia M., Kleovoulou I., Witaszek A., Alexander T., Angelucci E., Averbuch D., Bazarbachi A., Ciceri F., Greco R., Hazenberg M.D., Kalwak K., McLornan D.P., Neven B., Peric Z., Risitano A.M., Ruggeri A., Sánchez-Ortega I., Snowden J.A., Sureda A. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(4):519–28. doi: 10.1038/s41409-025-02524-2.
2. Siegel D.A., Richardson L.C., Henley S.J., Wilson R.J., Dowling N.F., Weir H.K., Tai E.W., Buchanan Lunsford N. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001–2016. *Cancer.* 2020;126(19):4379–89. doi: 10.1002/cncr.33080.
3. Kitko C.L., Bollard C.M., Cairo M.S., Chewing J., Fry T.J., Pulsipher M.A., Shenoy S., Wall D.A., Levine J.E. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Cellular therapy and stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30577. doi: 10.1002/pbc.30577.
4. Grieb N., Oeser A., Ferle M., Hanke F., Flossdorf S., Sauer S., Goldschmidt H., Müller-Tidow C., Salwender H.J., Fenk R., Engelhardt M., Zeiser R., Vucinic V., Franke G.N., Blau I.W., Teschner D., Einsele H., Kimmich C., Kull M., Besemer B., Gagemann N., Kröger N., Neumuth T., Platzbecker U., Merz M.; German Registry for Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy (DRST). Single versus tandem autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(3):335–45. doi: 10.1038/s41409-024-02490-1.
5. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., Tenney S.C., Haas-Kogan D., Shaw P.J., Kravka J.M., Roberts S.S., Geiger J.D., Doski J.J., Voss S.D., Maris J.M., Grupp S.A., Diller L. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(8):746–55. doi: 10.1001/jama.2019.11642.
6. Plant-Fox A.S., Ma C., Al-Sayegh H., Shyr D., Lee M.A., Lehmann L.E., Chi S.N. Comparison of toxicity following single versus tandem autologous transplant regimens for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Transplant.* 2022;26(4):e14229. doi: 10.1111/ptr.14229.
7. Armenian S.H., Sun C.L., Kawashima T., Arora M., Leisenring W., Sklar C.A., Baker K.S., Francisco L., Teh J.B., Mills G., Wong F.L., Rosenthal J., Diller L.R., Hudson M.M., Oeffinger K.C., Forman S.J., Robison L.L., Bhatia S. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood.* 2011;118(5):1413–20. doi: 10.1182/blood-2011-01-331835.
8. Afanasyev B.V., Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., Bykova T.A., Vlasova J.Y., Gevorgian A.G., Golubovskaya I.K., Darskaya E.I., Zalyalov Y.R., Zvyagintseva D.A., Zubarovskaya L.S., Ivanova M.O., Kazantsev I.V., Kalashnikova O.B., Kozlov A.V., Kondakova E.V., Korolenko V.O., Kudyasheva O.V., Kulagin A.D., Lepik E.E., Lepik K.V., Markova I.V., Mikhailova I.A., Mikhailova N.B., Moiseev I.S., Morozova E.V., Osipova A.A., Paina O.V., Pirogova O.V., Polushin A.Y., Popova M.O., Porunova V.V., Punanov Y.A., Semenova E.V., Smirnova A.G., Smykova O.V., Tolkunova P.S., Fedorova L.V., Tsvetkov N.Y., Tsygankov I.V., Yukhta T.V. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(4):101–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
9. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G.W., Chabannon C., de la Camara R., Dolstra H., Duarte R.F., Glass B., Greco R., Lankester A.C., Mohty M., Neven B., de Latour R.P., Pedrazzoli P., Peric Z., Yakoub-Agha I., Sureda A., Kröger N.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–39. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
10. Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., Burger P.C., Pollack I.F., Krailo M.D., Buxton A.B., Williams-Hughes C., Fouladi M., Mahajan A., Merchant T.E., Ho B., Mazewski C.M., Lewis V.A., Gajjar A., Vezina L.-G., Booth T.N., Parsons K.W., Poss V.L., Zhou T., Biegel J.A., Huang A. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1175–85. doi: 10.1200/JCO.19.01776.
11. Gevorgian A.G., Kozlov A.V., Tolkunova P.S., Kazantsev I.V., Yukhta T.V., Morozova E.V., Kulagin A.D., Punanov Y.A., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation for embryonal brain tumors in infants and very young children. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(4):607–12. doi: 10.1038/s41409-022-01593-x.
12. Lee S.H., Son M.H., Sung K.W., Choi Y.B., Lee N.H., Yoo K.H., Koo H.H., Lim D.H., Shin H.J. Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan

- regimens for malignant brain tumors in children and young adults. *J Neurooncol.* 2014;120(3):507–13. doi: 10.1007/s11060-014-1576-1.
13. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Рыжова М.В., Трунин Ю.Ю., Шульц Е.И., Геворгян А.Г., Горбатых С.В., Кисляков А.Н., Попов В.Е., Привалова Л.П., Юдина Н.Б., Тарасова Е.М., Погорелов Д.Н., Полушкина О.Б., Левашов А.С., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Мартынова Н.И., Скворцова Т.Ю., Зайчиков А.Н., Мушинская М.В., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Лукина Т.В., Щепкина Е.В., Коршунов А.Г. Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(2):121–32. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Ryzhova M.V., Trunin Yu.Yu., Shultz E.I., Gevorgyan A.G., Gorbatykh S.V., Kislyakov A.N., Popov V.E., Privalova L.P., Yudin N.B., Tarasova E.M., Pogorelov D.N., Polushkina O.B., Levashov A.S., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Martynova N.I., Skvortsova T.Yu., Zaichikov A.N., Mushinskaya M.V., Sakun D.L., Minkina L.M., Lukina T.V., Schepkina E.V., Korshunov A.G. The results of multicenter treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children under 3 years. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021;20(2):121–32. (In Russ.).]
 14. Chovanec M., Adra N., Abu Zaid M., Abonour R., Einhorn L. High-dose chemotherapy for relapsed testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2023;20(4):217–25. doi: 10.1038/s41585-022-00683-1.
 15. Lew C.Z., Liu H.C., Hou J.Y., Huang T.H., Yeh T.C. Pediatric Extracranial Germ Cell Tumors: Review of Clinics and Perspectives in Application of Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1998. doi: 10.3390/cancers15071998.
 16. Шевцов Д.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М., Рошин В.Ю., Телешова М.В., Киргизов К.И., Бабаханова С.Б., Муфтахова Г.М., Сулейманова А.М., Курникова Е.Е. Применение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(4):22–31. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-3. [Shevtsov D.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Mitrofanova A.M., Roshchin V.Yu., Teleshova M.V., Kirgizov K.I., Babakhanova S.B., Muftakhova G.M., Suleymanova A.M., Kurnikova E.E. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with extracranial germ cell tumors. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(4):22–31. (In Russ.).]
 17. Paskalini C., Dufour C., Goma G., Raquin M.A., Lapiere V., Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiopeta and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):227–31. doi: 10.1038/bmt.2015.264.
 18. Seif A.E., Naranjo A., Baker D.L., Bunin N.J., Kletzel M., Kretschmar C.S., Maris J.M., McGrady P.W., von Allmen D., Cohn S.L., London W.B., Park J.R., Diller L.R., Grupp S.A. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(7):947–52. doi: 10.1038/bmt.2012.276.
 19. Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А., Кулев М.А., Федюкова Ю.Г., Хабарова Р.И. ТанDEMная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):25–32. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32. [Kulyova S.A., Abadjeva A.A., Mikhailova E.A., Kulyov M.A., Fedukova Yu.G., Khabarova R.I. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):25–32. (In Russ.).]
 20. Hishiki T., Matsunaga T., Sasaki F., Yano M., Ida K., Horie H., Kondo S., Watanabe K., Oue T., Tajiri T., Kamimatsuse A., Ohnuma N., Hiyama E. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(1):1–8. doi: 10.1007/s00383-010-2708-0.
 21. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz D.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr.* 2019;231(6):283–90. doi: 10.1055/a-1014-3250.
 22. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;5(4):11–20. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(4):11–20. (In Russ.).]
 23. Алиев Т.З., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеев К.А., Смирнова Д.С., Бурлака Н.А., Лозован Ю.В., Трушкова И.Ю., Елфимова А.Ю., Митраков К.В., Потемкина Т.И., Малова М.Д., Фатхуллин Р.Р., Степанян Н.Г., Капкова О.А., Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Матинян Н.В., Муфтахова Г.М., Казанцев А.П., Романцова О.М., Рубанская М.В., Ушакова Т.Л., Родина А.Д., Жогов В.В., Ванесян В.Ш., Скворцова Ю.В., Казанцев И.В., Слинин А.С., Горбунова Т.В., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(2):116–27. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127. [Aliyev T.Z., Kirgizov K.I., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Smirnova D.S., Burlaka N.A., Lozovan Yu.V., Trushkova I.Y., Elfimova A.Y., Mitrakov K.V., Potemkina T.I., Malova M.D., Fatkhullin R.R., Stepanyan N.G., Kapkova O.A., Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Matinyan N.V., Muftakhova G.M., Kazantsev A.P., Romantsova O.M., Rubanskaya M.V., Ushakova T.L., Rodina A.D., Zhogov V.V., Vanesyan V.S., Skvortsova Y.V., Kazantsev I.V., Slinin A.S., Gorbunova T.V., Valiev T.T., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Complications of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid malignant neoplasms: a single-center experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(2):116–27. (In Russ.).]
 24. Siena S., Schiavo R., Pedrazzoli P., Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1360–77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1360.
 25. Son M.H., Kim D.H., Lee S.H., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Kang E.S., Kim D.W. Hematologic recovery after tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in children with high-risk solid tumors. *J Korean Med Sci.* 2013;28(2):220–6. doi: 10.3346/jkms.2013.28.2.220.
 26. Курникова Е.Е., Хамин И.Г., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Трахтман П.Е. Аферез гемопоэтических стволовых клеток крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):152–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159. [Kurnikova E.E., Khamin I.G., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Trakhtman P.E. Apheresis of hematopoietic stem cells in children with extremely low body weight, as we do: experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology and Oncology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):152–9. (In Russ.).]
 27. Степанян Н.Г., Сидорова Н.В., Рубанская М.В., Тупицын Н.Н., Матинян Н.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(2):78–85. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-78-85. [Stepanyan N.G., Sidorova N.V., Rubanskaya M.V., Tupitsyn N.N., Matinyan N.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):78–85. (In Russ.).]