

IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Резолюция по результатам сателлитного симпозиума «Тепадина в онкогематологии: забытые возможности и новые горизонты»

Для цитирования: IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Резолюция по результатам сателлитного симпозиума «Тепадина в онкогематологии: забытые возможности и новые горизонты». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):72–5.

IV Joint Congress of RSDOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. Resolution on the results of the satellite symposium “Tepadina in oncohematology: forgotten opportunities and new horizons”

For citation: IV Joint Congress of RSDOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. Resolution on the results of the satellite symposium “Tepadina in oncohematology: forgotten opportunities and new horizons”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):72–5.

В практике российской онкогематологии сохраняется высокая потребность в выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и необходимость разработки режимов кондиционирования.

Тиотепа является одним из ключевых компонентов кондиционирования и обладает выраженным противоопухолевым действием и низкой экстрамедуллярной токсичностью [1].

Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт, эксперты, представляющие центры ТГСК в России, сделали следующие выводы по заявленной проблематике:

- тиотепа может быть рекомендована в качестве универсального химиотерапевтического препарата в составе режимов кондиционирования при разнообразных патологических состояниях, требующих проведения ТГСК и комбинированной химиотерапии [1, 2];

- включение тиотепы в протоколы позволяет увеличивать эффективность ТГСК, показатели общей и бессобытийной выживаемости, а также не эскалировать уровень посттрансплантационной токсичности и снижать уровень смертности, связанный с ТГСК [2];

- высокая степень проникновения препарата в центральную нервную систему (ЦНС) — более 90 % — определяет режимы кондиционирования с тиотепой в качестве приоритетных при рефрактерных и/или рецидивирующих лейкозах с поражением головного мозга и опухолях ЦНС высокого риска [4, 5].

Эксперты рекомендуют рассмотреть применение тиотепы при проведении аллогенной и аутологичной ТГСК в Российской Федерации при следующих нозологиях:

1. Острый рецидивирующий и/или рефрактерный миелобластный лейкоз [5–11].
2. Неходжкинские лимфомы с поражением ЦНС в режимах комбинированной химиотерапии [12–14].
3. Герминогенно-клеточные опухоли, эмбриональные опухоли (нейробластома, атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли, медуллобластома, ретинобластома, пинеобластома, эмбриональная опухоль с многослойными розетками), пиломатриксомы, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль [15–25].
4. Первичные иммунодефициты: дефицит аденозиндезаминазы, дефицит пуриноклеозидфосфорилазы, синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgM-синдром, тяжелая врожденная нейтропения, комбинированные иммунодефициты, хроническая гранулематозная болезнь, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и др. [26–34].
5. Синдромы костномозговой недостаточности: приобретенная апластическая анемия, анемия Даймонда–Блекфена, амегакариоцитарная тромбоцитопения [35–38].
6. Гемоглобинопатии: бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия [39–46].

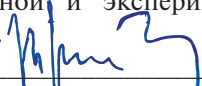
7. Врожденные, в том числе метаболические, заболевания: синдром Гурлер, метахроматическая лейкодистрофия, X-сцепленная адренолейкодистрофия, остеопетроз, болезнь Краббе [34–37].

Тиотепа сегодня является одним из основных компонентов режимов кондиционирования при целом ряде заболеваний в педиатрической практике. Применение тиотепы позволяет сочетать ее с другими химио-

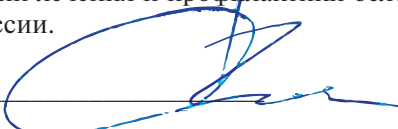
терапевтическими средствами и/или тотальным обучением тела без повышения токсичности при эскалации дозы и селективной органной токсичности со стороны других химиотерапевтических препаратов. Низкая негематологическая токсичность совместно с мощным миелоаблативным/иммуносупрессивным воздействием обуславливает широкое использование тиотепы во многих режимах кондиционирования при ТГСК.

Подписанты:

1. Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.



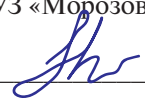
2. Балашов Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением ТГСК № 2, ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений ТГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.



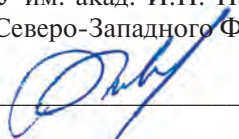
3. Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



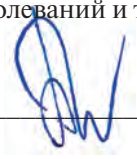
4. Бронин Глеб Олегович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».



5. Быкова Татьяна Александровна, к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Северо-Западного Федерального округа.



6. Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терапина. Регистрационное удостоверение ЛП-001134 от 03.11.2011.
2. Казанцев И.В. Терапина: монография о препарате. СПб., 2014. 78 с.
3. Hara J., Matsumoto K., Maeda N. et al. High-dose thiotepe, in conjunction with melphalan, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors, including brain tumors. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(2):123–8.
4. Heideman R.L., Cole D.E., Balis F. et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepe in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepe. *Cancer Res.* 1989;49(3):736–41.
5. Костарева И.О., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(2):16–23.
6. Киргизов К.И. Доклад «Терапина в терапии ЗНО у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023».
7. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):139–48.
8. Shelikhova L., Ilushina M., Shekhovtsova Z. et al. $\alpha\beta$ T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(5):179–82.
9. Sora F., Di Grazia C., Chiusolo P. et al. Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplants in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Prepared with Busulfan and Fludarabine (BUFLU) or Thiotepe, Busulfan, and Fludarabine (TBF): A Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):698–703.
10. Malkan Ü.Y., Göker H., Demiroğlu H. et al. A single-center experience of haploidentical stem cell transplantation in hematological malignancies. *Turk J Med Sci.* 2023;53(1):352–9.
11. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А. и др. Опыт применения терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкомии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деpleции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):32–41.
12. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A. et al.; for the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e110–e121.
13. Kokolo M.B., Fergusson D., O'Neill J. et al. Effectiveness and safety of thiotepe as conditioning treatment prior to stem cell transplant in patients with central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2712–20.
14. Российские клинические рекомендации «Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта», 2020. [Электронный ресурс]: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/129_2 (дата обращения 22.11.2023).
15. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С. и др. Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2023;10(1):11–24.
16. Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. *Онкопедиатрия.* 2016;3(1):24–35.
17. Дайлидите В.В., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С. и др. Опыт применения тиофосамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2018;5(2):112–9.
18. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):141–56.
19. Choucair M.L., Brisse H.J., Freneaux P. et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatric Blood Cancer.* 2020;67:1–9.
20. Aerts I., Sastre-Garau X., Savignoni A. et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol.* 2013;31:1458–63.
21. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состоящие проблемы на сегодняшний день. *Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2018;5(4):60–73.
22. Dhall G., O'Neil S.H., Ji L. et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on “Head Start” III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1862–72.
23. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B. et al. 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.
24. Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А. и др. 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 (РЖДГиО).* 2023;10(1):25–32.
25. Okada K., Yamasaki K., Nitani C. Double-conditioning regimen consisting of high-dose thiotepe and melphalan with autologous stem cell rescue for high-risk pediatric solid tumors: A second report. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27953.
26. Slatter M.A., Gennery A.R. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(2):103–14.
27. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1955–62.
28. Laberko A., Idarmacheva A., Glushkova S. et al. Post-Transplantation Immunosuppression After TCR $\alpha\beta$ /CD19 Graft Depletion Does Not Improve HSCT Outcomes in Primary Immunodeficiency. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):172.e1–172.e4.
29. Marsh R.A., Hebert K., Kim S. et al. Comparison of hematopoietic cell transplant conditioning regimens for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):1097–1104.e2.
30. Кантулаева А.К., Гутковская Е.И., Лаберко А.Л. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ /CD19+–деpleцией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(2):38–45.
31. Prockop S.E., Boulad F., Kernan N.A. et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Of Patients With Wiskott–Aldrich Syndrome With Total Body Irradiation (TBI), Thiotepe and

- Fludarabine Or Cyclophosphamide Followed By T-Cell Depleted Grafts From Alternative Donors. *Blood*. 2013;122(21):4567.
32. Albert M.H., Slatter M.A., Gennery A.R. et al Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood*. 2022;139(13):2066–79.
33. Bhatt S.T., Schulz G., Hente M. et al A single-center experience using alemtuzumab, fludarabine, melphalan, and thiotepa as conditioning for transplantation in pediatric patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28030.
34. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Каплина С.П. и др. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):136–41.
35. Kharya G., Sapkota S., Teotia N. et al. Thiotepa-based reduced toxicity conditioning in combination with post-transplant cyclophosphamide and mTOR inhibitor for heavily transfused acquired severe aplastic anemia in children and young adults: encouraging outcomes of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(2):233–6.
36. Hashem H., Rihani R., Khattab E. et al. Novel Conditioning Regimen for Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia in Children. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):5651.
37. Strahm B., Loewecke F., Niemeyer C.M. et al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond–Blackfan anemia. *Blood Adv*. 2020;4(8):1760–9.
38. Tarek N., Kernan N.A., Prockop S.E. et al. T-cell-depleted hematopoietic SCT from unrelated donors for the treatment of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):744–6.
39. Tan W., He Y., Fenget X. al. Thiotepa-based conditioning regimen compared to non-thiotepa conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation in β thalassemia major: impact on survival. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2082.
40. Vallée T., Schmid I., Gloning L. et al. Excellent outcome of stem cell transplantation for sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2023;102(11):3217–227.
41. de la Fuente J., Dhedin N., Koyama T. et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1197–209.
42. Shadur B., Zaidman I., NaserEddin A. et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e27010.
43. Beschle J., Döring M., Kehrer C. et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr*. 2020;7(1):12.
44. Swaminathan V.V., Meena S., Varla H. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Inborn Errors of Metabolism: Single Center Experience Over Two Decades. *Indian Pediatr*. 2022;59(9):699–702.
45. Rosales F., Peylan-Ramu N., Cividalli G. et al. The role of thiotepa in allogeneic bone marrow transplantation for genetic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(9):861–5.
46. Киргизов К.И., Пристанскова Е.А., Сидорова Н.В. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер – эффективность миелоаблативного кондиционирования. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2015;2(2):46–50.