

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

2015 г.

Регистрационный № 232-1215

**МЕТОД ТАНДЕМНОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ
(РЕЗИСТЕНТНЫМИ И РЕЦИДИВАМИ) ФОРМАМИ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА
инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение здравоохранения

«9-я городская клиническая больница» г. Минска

АВТОРЫ: к.м.н. Миланович Н.Ф., к.м.н., доцент Левин В.И., Морозова О.М.,
Стронгин Ю.С., Старцева А.Ю., Дзюба Е.В., д.м.н., Усс А.Л.

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

23.12.2015

Регистрационный № 232-1215

**МЕТОД ТАНДЕМНОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ
(РЕЗИСТЕНТНЫМИ И РЕЦИДИВАМИ) ФОРМАМИ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УЗ «9-я городская клиническая больница»
г. Минска

АВТОРЫ: канд. мед. наук Н.Ф. Миланович, канд. мед. наук, доц. В.И. Левин,
О.М. Морозова, Ю.С. Стронгин, А.Ю. Старцева, Е.В. Дзюба, д-р мед. наук А.Л. Усс

Минск 2015

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее — аутоТГСК), который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с лимфомой Ходжкина (далее — ЛХ) в возрасте от 18 до 65 лет, при развитии рецидива или прогрессии заболевания после использования всего стандартного арсенала противоопухолевой терапии, включая высокодозную полихимиотерапию (далее — ВДПХТ).

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-онкологов, врачей-гематологов, врачей-трансплантологов, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим ЛХ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Медицинское оборудование:

- сепаратор клеток крови;
- проточный цитофлуориметр, оснащенный двумя лазерами (488 и 633 нм) с набором прикладных программ;
- ламинарный бокс II степени защиты с вертикальным потоком воздуха;
- плазмозекстрактор механический;
- центрифуга;
- программный криозамораживатель;
- криохранилище;
- запаиватель магистралей;
- микроскоп универсальный;
- анализатор микробиологический.

Расходные материалы:

- сетки для афереза стволовых клеток к сепаратору клеток крови;
- аферезные 2-просветные центральные венозные катетеры;
- цитратный раствор в декстрозе, формула-а (ACD-A);
- гидроксипропилкрахмал;
- раствор Хэнкса;
- камера Горяева;
- моноклональные антитела для проточной цитометрии (CD45, CD34);
- криопакеты для криоконсервирования и длительного хранения биоматериала в условиях глубокой заморозки жидким азотом (-196°C);
- специализированные среды для посева на бактериальную флору;
- диметилсульфоксид (далее — ДМСО);
- пробирки для забора венозной крови с ЭДТА;
- стеклянная лабораторная посуда;
- фосфатно-солевой буфер (далее — ФСБ);
- раствор для лизиса эритроцитов (без параформальдегида);

- раствор параформальдегида 1% в ФСБ;
- цитостатические лекарственные средства: бендамустин, цитарабин, этопозид, мелфалан;
- лекарственные средства для сопроводительной терапии в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (гл. 12, приложение 3 к приказу № 6 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ЛХ с неблагоприятным течением: химиорезистентность, рецидив.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Беременность, кормление грудью.
2. Сепсис.
3. Сопутствующие онкологические заболевания.
4. Метастатическое поражение костного мозга.
5. Общее состояние пациента ниже 50% по шкале Карновского.
6. Противопоказания, соответствующие таковым к назначению лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Определение возможности проведения аллогенной ТГСК

1. Подбор совместимого донора

1.1. Типирование реципиента и всех его сибсов по антигенам или генам I класса системы HLA. Осуществляется общепринятым методом SSO генетического типирования HLA системы.

1.2. Выбор предполагаемых доноров, совместимых с реципиентом по антигенам локусов A и B системы HLA, в базе городского регистра типированных доноров.

1.3. Типирование реципиента и совместимых с ним сибсов и/или добровольных неродственных доноров гемопоэтических клеток по антигенам или генам гистосовместимости II класса — локусы DR, DQ. Осуществляется общепринятым методом амплификации ДНК данных локусов с помощью специфических праймеров.

Управленческие решения

При нахождении совместимого в системе HLA родственного или неродственного донора гемопоэтических клеток, при прогрессии и рецидиве ЛХ после первой аутоТГСК необходимо использовать метод аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (инструкция по применению «Метод аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток со

сниженной интенсивностью режима кондиционирования для лечения пациентов с рецидивами лимфогранулематоза после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток» (регистрационный № 061-0513 от 12.06.2013).

Проведение тандемной аутоТГСК

1. Мобилизация стволовых гемопоэтических клеток в периферическую кровь

В качестве режима мобилизации стволовых клеток в периферическую кровь (далее — ПК) используется курс полихимиотерапии (далее — ПХТ) ДНАР (дексаметазон, цисплатин, цитарабин) в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (далее — Г-КСФ).

Последовательность введения цитостатических лекарственных средств при проведении курса ПХТ ДНАР

День 1. Лекарственное средство Цисплатин.

Доза на одно введение: 100 мг/м^2 поверхности тела пациента.

Суточная доза: 100 мг/м^2 поверхности тела пациента.

Кратность введения: 1 раз/сут.

Способ введения: пролонгированная, в течение 22–24 ч, внутривенная инфузия со скоростью 40–50 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: содержимое флакона (лиофилизированный порошок) растворяется из расчета 10 мг сухого вещества на 10 мл стерильной воды для инъекций, затем полученный раствор разводится в 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы.

День 2. Лекарственное средство Цитарабин.

Доза на одно введение: 2000 мг/м^2 поверхности тела пациента.

Суточная доза: 4000 мг/м^2 поверхности тела пациента.

Кратность введения: 2 раза/сут с интервалом 12 ч.

Способ введения: пролонгированная, в течение 3 ч, внутривенная инфузия со скоростью 120–150 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: непосредственно перед введением содержимое флакона растворяется в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Дни 1–4. Лекарственное средство Дексаметазон.

Суточная доза: 40 мг.

Кратность приема: 4 раза/сут.

Курсовая доза: 160 мг.

Способ применения: внутрь.

Стимуляция кроветворения

Назначение Г-КСФ начинается со дня +4 после окончания курса ПХТ.

Лекарственное средство Филграстим.

Суточная доза: 10 мкг/м^2 поверхности тела пациента.

Кратность введения: 1 раз/сут.

Способ введения: подкожная инъекция.

Продолжительность назначения: до достижения мобилизационного эффекта (определяется индивидуально, при этом учитывается уровень лейкоцитов и процентное содержание CD34+ клеток в ПК). Последнее введение Г-КСФ — накануне последнего лейкофереза.

Получение и обработка трансплантата аутологичных стволовых клеток периферической крови

Достижение эффекта мобилизации стволовых кроветворных клеток в ПК определяется общепринятым методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD45 и CD34.

1. Ежедневный лабораторный мониторинг процентного содержания CD34+ клеток в ПК начинается после повышения уровня гранулоцитов в гемограмме, после надира, до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более.

2. Для обеспечения адекватного венозного доступа при лейкоферезе проводится катетеризация периферических или центральных (подключичной, яремной или бедренной) вен.

3. Лейкоферезы проводятся при уровне CD34+ клеток не менее 10 мкл ПК на сепараторе клеток крови по стандартной методике лейкофереза (соотношение антикоагулянт: кровь равно 1:12). В качестве антикоагулянта используется цитратный раствор в декстрозе (ACDA).

4. Подсчет числа ядросодержащих клеток в аферезном продукте проводится в камере Горяева общепринятым методом. Количество CD34+ клеток определяется методом проточной цитофлуориметрии.

5. Аферезный продукт подвергается обработке, замораживается в программном замораживателе и помещается на хранение в танки с жидким азотом. В качестве криопротектора используется ДМСО с аутоплазмой в конечной концентрации 10%.

6. Достаточным для одной процедуры ВДПХТ с поддержкой аутоТГСК является трансплантат, содержащий не менее $3,0 \times 10^6$ CD34+ клеток в пересчете на каждый килограмм массы тела пациента. Целевым является забор трансплантата с содержанием CD34+ клеток не менее $6,0 \times 10^6/\text{кг}$.

7. Трансплантат замораживается в 2-х и более пакетах.

Выполнение тандемной аутоТГСК

Проведение первой из тандемных аутоТГСК

При первой из тандемных трансплантаций используется протокол ВДПХТ BEAM, включающий кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан, который является стандартным режимом кондиционирования (предтрансплантационной подготовки) перед выполнением аутоТГСК для химиочувствительных пациентов с ЛХ (гл. 7, приложение 3 к приказу № 6 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010).

Проведение второй из тандемных аутоТГСК

Схема курса ВДПХТ (кондиционирования) при проведении второй из тандемных аутоТГСК

Лекарственное средство	Суточная доза	Дни введения	Курсовая Доза, мг/м ²
Бендамустин	200 мг/м ²	-8, -7	400
Этопозид	100 мг/м ² × 2 раза	-6, -5, -4, -3	800
Цитозар	200 мг/м ² × 2 раза	-6, -5, -4, -3	800
Мелфалан	140 мг/м ²	-2	140

Последовательность введения лекарственных средств

Дни -8, -7. Лекарственное средство Бендамустин.

Доза на одно введение: 200 мг/м² поверхности тела пациента.

Суточная доза: 200 мг/м² поверхности тела пациента.

Кратность введения: 1 раз/сут.

Способ введения: внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: к содержимому флакона (100 мг) добавляется 40 мл воды для инъекций и встряхивается до полного растворения. После 5–10-минутной экспозиции необходимая доза растворяется в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида для инфузии

Дни -6, -5, -4, -3. Лекарственное средство Этопозид.

Доза на одно введение: 200 мг/м² поверхности тела пациента.

Суточная доза: 400 мг/м² поверхности тела пациента.

Кратность введения: 2 раза/сут через 12 ч.

Способ введения: внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: содержимое флакона (100 мг) растворяется в 400–800 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы. Максимальная концентрация в растворе 1 мг/мл. Раствор готовится непосредственно перед введением.

Дни -6, -5, -4, -3. Лекарственное средство Цитарабин.

Доза на одно введение: 200 мг/м² поверхности тела пациента.

Суточная доза: 400 мг/м² поверхности тела пациента.

Кратность введения: 2 раза/сут с интервалом 12 ч.

Способ введения: внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: непосредственно перед введением содержимое флакона растворяется в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида.

День -1. Лекарственное средство Мелфалан.

Доза на одно введение: 140 мг/м² поверхности тела пациента.

Суточная доза: 140 мг/м² поверхности тела пациента.

Кратность введения: 1 раз/сут.

Способ введения: внутривенная инфузия со скоростью 50 мл/ч.

Методика приготовления раствора для инфузии: содержимое флакона растворяется в прилагаемом растворителе, затем добавляется 50 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Гидратация: инфузия электролитных растворов в объеме 2,5–3,0 л/м² поверхности тела пациента.

Разморозка и трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

В день трансплантации (день 0) пакеты с замороженным трансплантатом извлекаются из емкости с жидким азотом.

Размораживание пакетов проводится в асептических условиях в водяной бане при температуре 43°C непосредственно перед реинфузией взвеси гемопоэтических стволовых клеток пациенту.

Реинфузия осуществляется шприцами в центральный венозный катетер струйно медленно.

Сопроводительная, заместительная и симптоматическая терапия проводится в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (гл. 12, приложение 3 к приказу № 6 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010).

Управленческие решения

При прогрессии или рецидиве ЛХ после первой аутоТГСК: при нахождении совместимого в системе HLA родственного или неродственного донора гемопоэтических клеток будет использоваться метод аллоТГСК (инструкция по применению «Метод аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток со сниженной интенсивностью режима кондиционирования для лечения пациентов с рецидивами лимфогранулематоза после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток», рег. № 061-0513 от 12.06.2013); при отсутствии донора будет использоваться метод тандемной аутоТГСК (инструкция по применению «Метод тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения пациентов с прогностически неблагоприятными (резистентными и рецидивами) формами лимфомы Ходжкина»).