

*И.С. Долгополов**Г.Л. Менткевич**НИИ детской онкологии
и гематологии РОНЦ РАМН
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия***Ключевые слова:***злокачественные опухоли у детей,
высокодозовая химиотерапия,
колониестимулирующие
факторы, периферические
стволовые клетки,
гаплоидентичная
трансплантация.*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

Резюме. Освещены некоторые проблемы лечения детей с онкологическими заболеваниями с неблагоприятным прогнозом. Подчеркивается значение повышения доз химиопрепаратов для преодоления резистентности опухоли. Рассмотрены вопросы назначения колониестимулирующих факторов в целях устранения гематологической токсичности и их использования для получения периферических стволовых клеток, а также перспективы и возможности проведения больным данной группы риска гаплоидентичной родственной трансплантации после немиелоаблативной химиотерапии.

За последние четыре десятилетия, благодаря внедрению в практику химиотерапии (ХТ), достигнуты значительные успехи в лечении детей с онкологическими заболеваниями. Если в начале 60-х годов общая выживаемость таких детей составляла 15–20%, то к середине 90-х годов у более чем 70% детей с различными типами опухолей можно ожидать выздоровления и достижения ими продолжительности жизни 77 лет [1, 2]. Токсичность стандартных режимов ХТ первой линии и связанная с ней летальность, отмеченная в начале эры химиотерапии, в настоящее время может быть успешно преодолена.

Основными проблемами, препятствующими дальнейшему повышению выживаемости, являются наличие резистентных форм опухолей и развитие рецидивов заболевания, что напрямую связано с биологическими характеристиками опухоли и объясняется ее клоновой и генетической резистентностью к проводимой ХТ [3, 4]. Комбинация различных химиопрепаратов и повышение дозовой интенсивности режимов ХТ направлены на преодоление обоих видов опухолевой резистентности. Использование интенсивных комбинированных режимов ХТ произвело революцию в лечении больных с лимфомой Беркитта и беркиттоподобными лимфомами. Безрецидивная выживаемость (БРВ) повысилась с 15 до 92% [5]. Увеличение числа положительных ответов на терапию и повышение выживаемости отмечен у больных с герминогенными опухолями и локальными стадиями рабдомиосаркомы, нейробластомы, опухолей семейства саркомы Юинга [6–9]. Выраженная аплазия кроветворения, возникающая после проведения интенсивных курсов ХТ, ограничивала дозовую интенсивность режимов и у ряда больных не позволяла соблюдать ин-

тервалы между курсами, предусмотренные программами лечения. Одним из путей устранения токсичности явилось использование колониестимулирующих факторов (КСФ). У пациентов основной группы применение гранулоцитарного (Г) или гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) КСФ привело не только к сокращению периода нейтропении, длительности госпитализации и потребности в антибиотиках по сравнению с пациентами контрольной группы, но и позволило в ряде исследований повысить дозовую интенсивность [10, 11]. Однако при повышении доз препаратов, особенно у больных с рецидивами, получивших большой объем лучевой терапии и ХТ, применение КСФ не всегда эффективно. Согласно результатам проведенного исследования, включавшим 29 больных основной группы с рецидивирующей или резистентной нефробластомой, не обнаружено достоверного различия в восстановлении показателей гемопоэза на фоне применения ГМ-КСФ после проведения 3 и более курсов ХТ с помощью ЦВК/ИВК по сравнению с пациентами контрольной группы. В 45% случаев курсовая доза химиопрепаратов была снижена в связи с высокой токсичностью предыдущего курса. Ни одному больному не удалось провести более 4 курсов ХТ [12]. Использование ГМ-КСФ после курсов ИВК у интенсивно леченных больных не позволило снизить гематологическую и инфекционную токсичность [13], причем эффективность применения ГМ-КСФ снижалась по мере роста порядкового номера курса ХТ.

Назначение КСФ, широко применяемых в настоящее время, не позволяет устранить гематологическую токсичность, возникающую в процессе проведения множественных курсов интенсивной ХТ. Некоторые подходы к решению проблемы нашли свое отражение

в современной литературе. В первую очередь это касается использования мобилизованных при помощи КСФ периферических стволовых клеток после курсов интенсивной ХТ. Первые результаты таких исследований у взрослых больных были недавно опубликованы [14, 15]. Имеются сообщения, что применение подобных подходов сопровождается улучшением результатов лечения (увеличение числа полных эффектов, более высокие показатели безрецидивного течения) у больных с лимфомами, множественной миеломой, раком молочной железы [16, 17].

К сожалению, интенсификация стандартных режимов ХТ не привела к улучшению отдаленного прогноза у больных с нейробластомой IV стадии, саркомой Юинга, рабдомиосаркомой, рецидивирующими или резистентными к терапии солидными опухолями и лимфомами. Теоретической базой для дальнейшей интенсификации ХТ послужили работы E. Frei и G.D. Sanellos [18], в которых было установлено существование феномена «доза — эффект» в опытах *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека. На экспериментальных моделях опухолей, чувствительных к вводимым химиопрепаратам (фракция роста — около 100%), повышение дозы циклофосфида в 2 раза приводило к усилению эффекта в 10 раз, а снижение дозы на $\frac{1}{5}$ — к сокращению эффекта наполовину [19]. Клиническое значение феномена «доза — эффект» в режимах высокодозовой ХТ (ВХТ) было показано при проведении II фазы клинических исследований. Однако высокий процент положительных ответов сопровождался выраженной токсичностью и высокой летальностью. Именно токсичность, способность режимов ВХТ вызывать длительную, порой необратимую, аплазию костного мозга явилась преградой на пути дальнейшего повышения доз и интенсификации лечения. Возможность восстанавливать популяцию стволовых полипотентных клеток путем аутотрансплантации полипотентных гемопоэтических клеток (ПГК) позволила преодолеть это препятствие и в несколько раз интенсифицировать ХТ. Дозы некоторых препаратов были повышены в 10 раз и более по сравнению с классическими схемами. При проведении II фазы исследований по применению мелфалана с последующей трансплантацией ПГК было получено 55 и 81% положительных ответов соответственно у больных с нейробластомой IV стадии и рефрактерной к обычной ХТ саркомой Юинга [20]. В дальнейшем режимы ВХТ были дополнены различными химиотерапевтическими агентами, такими, как бусульфан, карбоплатин, этопозид, циклофосфамид и т. п. S. Burdach и соавторы [21] отмечают, что 5-летняя БРВ больных с саркомой Юинга с неблагоприятным прогнозом составляет около 40% после ВХТ, тогда как только 10–15% больных, получивших стандартную ХТ, живут в течение более 5 лет без рецидива. При лечении больных с нейробластомой IV стадии с помощью стандартных доз химиопрепаратов 5-летняя БРВ составляет не более 10%. Однако, если на этапе консолидации проводят ВХТ и аутотрансплантацию ПГК,

5-летняя БРВ возрастает до 40% [22]. Назначение мелфалана в высоких дозах и проведение аутотрансплантации у больных в период первой ремиссии острого нелимфобластного лейкоза, позволяет увеличить 5-летнюю БРВ с 30 до 55–68% [23, 24].

В 70-х годах единственным, а в 80-х годах основным источником аутологичных ПГК служил костный мозг больного. Однако к началу 90-х годов подавляющее большинство аутотрансплантаций стали проводить с применением периферических ПГК [25], что имело ряд преимуществ. Во-первых, забор ПГК осуществляют без проведения общей анестезии и вне операционного блока. Во-вторых, методика забора ПГК применима у больных, которым, в силу тех или иных причин, провести эксфузию костного мозга невозможно (опухоль или облучение таза). В-третьих, забор ПГК можно повторять многократно и затем осуществлять несколько последовательных курсов ВХТ с аутотрансплантацией в дальнейшем. В-четвертых, применение ПГК для аутотрансплантации позволяет ускорить восстановление гемопоэза, снизить риск развития инфекционных осложнений и сократить пребывание больного в стационаре. В-пятых, в большинстве случаев контаминация материала опухолевыми клетками ниже при использовании ПГК, чем клеток костного мозга [26]. Несмотря на широкое использование ПГК, проблема их получения, особенно в практике детской онкологии, окончательно не решена. В доступной литературе имеется лишь несколько сообщений, включающих относительно большие и однородные группы детей [27–30]. Проблемы сепарации ПГК у детей решаются путем заполнения экстракорпорального контура донорскими эритроцитами или высокомолекулярными растворами, постановкой двухпросветных венозных катетеров, профилактического назначения препаратов кальция. Большинство исследователей для мобилизации ПГК в периферический кровоток считают наиболее эффективным использование комбинации ХТ с последующим назначением КСФ [31, 32]. В мобилизационных режимах КСФ назначали в первые дни после окончания ХТ. Длительность его применения составляла 9–12 дней до начала первого дня лейкафереза [33, 34]. Большую часть курсовой дозы вводили в период аплазии костного мозга, обусловленной ХТ. В это время количество клеток — предшественников гемопоэза, являющихся мишенями для КСФ, ничтожно мало, и большая часть введенного КСФ метаболизируется, не оказывая мобилизационного эффекта. Отсроченное применение КСФ после окончания ХТ позволяет более рационально использовать КСФ, обеспечивает значительную экономию и не сказывается негативно на результатах забора ПГК [35]. Мы проанализировали и подготовили к печати результаты мобилизации ПГК у 25 больных, входящих в группы высокого риска (51 сеанс лейкафереза), у которых Г-КСФ назначали в среднем на 12-й (7–21-й) день после оконча-

ния ХТ в момент начала выхода из аплазии кроветворения. Число сеансов лейкафереза на одного больного (в среднем 2), количество собранных CD34⁺-клеток достоверно не различались в основной и контрольной группах. Больным основной группы Г-КСФ назначали непосредственно после окончания ХТ. Длительность назначения Г-КСФ больным основной группы составила 4 (2–9) дня, контрольной — 10 (2–32) дней, что позволило в 2 раза уменьшить расход Г-КСФ и значительно снизить затраты на мобилизацию и сепарацию ПГК.

Если благодаря развитию методики аутотрансплантации можно устранить гематологическую токсичность, то прямое токсическое действие химиопрепаратов на организм больного является основным дозалимитирующим фактором при назначении режимов интенсивной и ВХТ. Высокая токсичность с летальностью до 20% отмечена при проведении сверхинтенсивных режимов типа СОJЕС с интервалами 10 дней [36]. Мы отказались от попыток применения мелфалана в дозе выше 160 мг/м² в режиме моноВХТ и выше 140 мг/м² — комбинированной ВХТ. Четверо из 5 больных, которым мелфалан назначали в дозе 200 мг/м², погибли в ранний посттрансплантационный период вследствие высокой токсичности препарата [37]. Неудачной оказалась попытка использования тиофосфамида в дозе выше 600 мг/м² в режиме комбинированной ВХТ у больных с саркомой Юинга, нейробластомой и нефробластомой. У больных при назначении тиофосфамида в дозе 800–900 мг/м² были отмечены замедленное восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, большая потребность в переливании препаратов крови, более выраженная органотоксичность. Летальность, обусловленная режимами ВХТ, составила 7% в группе больных, получивших 400–600 мг/м² тиофосфамида, и 50% — получивших препарат в дозе выше 800 мг/м² [38]. Возрастание токсичности с повышением дозы тиофосфамида отмечен и другими авторами у детей и взрослых при проведении II–III фазы клинических исследований [39, 40].

В настоящее время дозы химиопрепаратов в режимах ВХТ достигли или по крайней мере приблизились к пороговым значениям, за которыми резкое нарастание токсичности сведет на нет все усилия по повышению выживаемости. В последнее десятилетие активно изучается роль донорских иммунокомпетентных клеток в индукции противоопухолевого ответа у реципиентов после аллогенных трансплантаций. В клинических исследованиях показано наличие выраженной реакции «трансплантат против лейкоза» и, возможно, «трансплантат против опухоли», которая позволяет снизить риск развития рецидива, а в некоторых случаях существенно повысить БРВ больных [41–43]. Индукции эффекта «трансплантат против опухоли» можно достичь с помощью как стандартного «миелоаблативного» режима кондиционирования перед аллогенной трансплантацией, так и «немиело-

аблативного» кондиционирования. Этот новый подход к проблеме индукции иммунного ответа трансплантационных Т-лимфоцитов донора предусматривает применение короткого курса высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии, включающей такие препараты, как бусульфан, тиотепа, флударабин и антицитотарный иммуноглобулин [43]. Эффект «трансплантат против опухоли» может быть получен как непосредственно после трансплантации донорских гемопоэтических клеток, так и отсроченно, при помощи трансфузии донорских лейкоцитов. «Немиелоаблативные» режимы имеют ряд преимуществ перед стандартным кондиционированием. Во-первых, они значительно менее токсичны. Во-вторых, существование в одном организме полноценных кроветворных клеток донора и иммуносупрессированных клеток реципиента позволяет достичь иммунологической толерантности и снизить степень выраженности болезни «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Транзитный смешанный химеризм может быть преодолен с помощью периодического переливания реципиенту строго дозированного количества Т-лимфоцитов донора [43, 44].

В настоящее время не вызывает сомнения, что для некоторых пациентов с опухолевыми и наследственными заболеваниями аллогенная трансплантация является методом выбора. Одним из основных препятствий на пути широкого внедрения этого метода лечения является проблема отсутствия HLA-совместимого родственного или неродственного донора стволовых клеток. Около 40% больных не находят совместимого донора, несмотря на то, что в настоящее время мировой регистр включает более 3 млн добровольцев [45]. Проблема подбора HLA-идентичных доноров особенно актуальна для России, во-первых, в силу отсутствия реального и всеобъемлющего регистра доноров, во-вторых, в связи с малочисленным составом семей, что снижает вероятность нахождения необходимого донора среди ближайших родственников. В данной ситуации трансплантация от родственного частично совместимого или гаплоидентичного донора является единственно возможным методом, способствующим выздоровлению. Успех трансплантации от частично совместимого родственного донора зависит от степени HLA-совместимости. Летальность после аллогенной трансплантации с гаплоидентичным или частично совместимым по 4 из 6 аллелей родственным донором, проведенной без манипуляций с трансплантируемым материалом, остается чрезвычайно высокой, в то время как выживаемость больных, получивших совместимый по 5 из 6 аллелей костный мозг, идентична выживаемости пациентов после HLA-совместимой трансплантации [46]. Основными причинами летальности являются болезнь «трансплантат против хозяина» и реакция отторжения трансплантата. Наиболее эффективным средством профилактики болезни ТПХ при гаплоидентичной трансплантации является удаление *ex vivo* Т-лимфоцитов из трансплантируемого материала. У таких больных Т-клеточная

делеция не ведет к повышению риска рецидива основного заболевания по сравнению с больными после HLA-идентичной родственной трансплантации. Более того, удаление Т-лимфоцитов не снижает реакцию «трансплантат против лейкоза» [45]. Нами также показаны принципиальная возможность и эффективность проведения гаплоидентичной трансплантации, а также применения «немиелоаблативного» кондиционирования.

В заключение следует отметить, что, несмотря на разнообразие терапевтических подходов в детской онкологии, более 20% больных не могут быть излечены ни одним из существующих в настоящее время методов. Необходимо продолжить поиск новых подходов к проблеме устранения резистентности опухолевых клонов, добиваться снижения токсичности и повышения эффективности терапии. Применение биотерапии, иммунотерапии цитотоксическими клетками и моноклональными антителами, конъюгированными с радионуклидами, токсинами и химиопрепаратами, позволяет надеяться на дальнейший прогресс в лечении различного рода онкологических заболеваний в XXI веке.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Hammond GD.** Principles of pediatric oncology. In: Cancer Medicin, ed by JF Holland, DL Morton, *et al.* Vol. 2; Williams&Wilkins 1997; 2885–90.
2. **Bleyer WA.** The impact of childhood cancer in the United States and the world. *CA* 1990; **40**: 355–61.
3. **Norton L, Simon R.** The Norton-Simon hypothesis resisted. *Cancer Treat Rep* 1986; **70**: 163–9.
4. **Goldie JH, Coldman AJ.** A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; **63**: 1727–33.
5. **Patte C, Michon J, Behrendt H, et al.** Results of the LMB 89 protocol for childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL). Study of the SFOP (French Pediatric Oncology Society). *Med Ped Oncol* 1997; **5**: 358.
6. **Samson MK, Rivkin SE, Jones SE, et al.** Dose-response and dose-survival advantage for high-versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group Study *Cancer* 1984; **53**: 1029–35.
7. **Pinkerton R, Pritchard J, Spitz L.** High complete response rate in children with advanced germ cell tumors using cisplatinum containing combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; **23**: 400–5.
8. **Cheung NKV, Heller G.** Dose intensity of induction chemotherapy correlates strongly with clinical outcome in patients with metastatic neuroblastoma: a strong prognostic factor amenable to change. *Med Ped Oncol* 1990; **18**: 384.
9. **Иванова НМ, Птушкина ЕА, Долгополов ИС и др.** Саркома Юинга высокого риска: оценка эффективности индуктивной фазы лечения по протоколу ES-IPO-97. *Педиатрия* 1999; (3): 38–44.
10. **Groopman JE, Molina J, Scadden DT.** Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. *New Engl J Med* 1989; **321**: 1449–59.
11. **Crawford J, Ozer H, Stroller R, et al.** Reduction by G-CSF of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *New Engl J Med* 1991; **325**: 164–70.
12. **Янкевич М.** Интенсивная химиотерапия рецидивной и резистентной опухоли Вильмса [Автореф дис ... канд мед наук]. М, 1997: 21 с.
13. **Marina N, Shema S, Pritchard J, et al.** Failure of GM-CSF to reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumors treated with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy. *Med Ped Oncol* 1994; **23**: 328–34.
14. **Basser R, To B, Green B, et al.** Rapid hematopoietic reconstitution following 3 cycles of high dose chemotherapy with filgrastim (G-CSF) — mobilised peripheral blood progenitors cells (PBPC) and filgrastim in patients with high risk breast cancer. *Blood* 1993; **82** (Suppl 1): 233.
15. **Tarella C, Caracciola P, Gavarotti R, et al.** Issues in the haematological support of high dose chemotherapy. In: First Meetin Europ Haematol Assoc. Brussels 1994; 2–5.
16. **Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al.** Growth factor supported high-dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with > 10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; **11**: 60.
17. **Tepler I, Cannistra SA, Frei E, et al.** Use of peripheral blood progenitor cells abrogates in myelotoxicity of repetitive out-patients high-dose carboplatin and cyclophosphamide chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; **1**: 1584–91.
18. **Frei E, Canellos GD.** Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1979; **69**: 585–94.
19. **Van Hoff DD, Clark GM, Weiss GR, et al.** Use of in vitro dose-response effects to select anti-neoplastics for high-dose or regional administration regimens. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1827–34.
20. **Hartmann O, Vassal G, Valteau D, et al.** Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors: phase II studies. *Bone Marrow Transplant* 1991; **7**: 106–8.
21. **Burdash S, Jurgens H, Peters C, et al.** Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1482–8.
22. **Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, et al.** Myeloablative chemoradiotherapy versus continued chemotherapy for high risk neuroblastoma. *Prog Clin Biol Res* 1994; **385**: 287–91.
23. **Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray R.** Intensive chemotherapy with or without additional bone marrow transplantation in pediatric AML. *Med Pediatr Oncol* 1992; **20**: 375.
24. **Tiedemann K, Waters KD, Tauro GP, et al.** Results of intensive therapy in childhood acute myeloid leukemia, incorporating high-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in first complete remission. *Blood* 1993; **82**: 3730–8.
25. **To L, Haylock D, Simmons P, et al.** The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997; **89**: 2233–58.
26. **Brugger W, Bross K, Glatt M, et al.** Mobilization of tumor cells and hematopoietic stem cells into peripheral blood in patients with solid tumors. *Blood* 1994; **83**: 636–40.
27. **Takaue Y, Kawono Y, Abe T, et al.** Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less. *Blood* 1995; **86**: 372–80.
28. **Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Hicker P, et al.** The median daily increment of leukocytes during hematopoietic recovery reflects the myeloid progenitor cell yield during leukapheresis in children. *Bone Marrow Transpl* 1990; **5**: 419–24.
29. **Kanold J, Hall P, Rapatel C, et al.** Efficient and safe of PBSC collection in children. *Med Ped Oncol* 1996; **4**: 249.
30. **Долгополов ИС, Янкевич МЯ, Андреева ЛЮ и др.** Мобилизация и сепарация стволовых клеток из периферической крови в детской онкологии: результаты четырехлетнего поиска эффективной и безопасной методики. *Педиатрия* 1999; (3): 58–65.
31. **Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al.** Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2547–55.
32. **Boogaert M, Cavalli F, Cortes-Funes H, et al.** Granulocyte growth factors: achieving a consensus. *Ann Oncol* 1995; **6**: 237–44.
33. **Kinsey SE, Williams D, Will A, et al.** Results of a randomised double blind dose ranging study of Lenograstim (rHuG-CSF) for the mobilisation of PBSC in children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 190.

34. Schwartzberg L, Birch R, Heffernan M, West W. Mobilized peripheral blood stem cell harvest in 1017 patients: the response technology experience. In: 3d Intern Symp Periph Blood Stem Cell Autografts. Bordeaux ... 1993; 14.

35. Fukuda M, Nakano M, Kinoshita A, *et al.* Optimal timing of G-CSF administration in patients receiving chemotherapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; **12**: 163.

36. Evans AE, Bunin N, Cypriano M, *et al.* Rapid COJEC and G-CSF as induction for high risk neuroblastoma (NBL) patients lead to unexpected toxicity following BMT. *Med Ped Oncol* 1999; Suppl 1: 178.

37. Yankelevich M, Dolgoplov I, Ivanova N, *et al.* Autologous bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for Wilm's tumor and Ewing sarcoma: a single institution experience. In: Marrow transplantation in children: current results and controversies. Florida 1998: 234.

38. Ижогин ДГ, Бояршинов ВК, Долгополов ИС и др. Тиофосфамид в режимах высокодозной химиотерапии у детей (дозоэскалирующее исследование). *Вопр онкологии* 2000; (4): 68–72.

39. Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, *et al.* Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; **22**: 535–40.

40. Hara J, Osugi Y, Ohta H, *et al.* Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; **22**: 7–12.

41. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, *et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; **75**: 555–64.

42. Ben-Yosef R, Or R, Nagler A, Slavin S. Graft vs tumor and graft vs leukemia in patents with concurrent breast cancer and acute myelocytic leukemia. *Lancet* 1996; **248**: 1242–8.

43. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, *et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction

for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; **91**: 756–64.

44. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, *et al.* Donor leukocyte infusion in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 433–9.

45. Aversa F, Tablio A, Velardi A, *et al.* Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1186–93.

46. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, *et al.* Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985; **313**: 765–71.

TREATMENT OF CHILDREN WITH ONCOLOGIC DISEASES WITH UNFAVORABLE PROGNOSIS: THE CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

I.S. Dolgoplov, G.L. Mentkevich

Summary. *The review deals with some problems related to treatment of children with oncologic diseases with an unfavorable prognosis. The role of chemodrug dose escalation in overcoming tumor resistance is emphasized. Prospects and appropriateness of administration of colony-stimulating factors for the correction of hematological toxicity and haploidentical family transplantation after non-myeloablative chemotherapy in patients of this group are discussed.*

Key Words: malignant neoplasm in children, high-dose chemotherapy, colony-stimulating factors, peripheral trunkular cells, haploidentical transplantation.