

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-053.2-006.04-08:615.28

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Диникина Ю. В., Моргачева Д. А., Смирнова А. Ю.,
Тошина Ю. К., Лапаева С. И., Егоров А. С., Терешина А. А.,
Белогурова М. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург;
Россия, 197341.
e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
17.01.2022 и принята к печати
21.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Одной из возможных опций эскалации интенсивности терапии у пациентов со злокачественными опухолями группы высокого риска является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Тем не менее, указанный метод имеет высокие риски развития ранней и отдаленной токсичности и не во всех случаях отвечает ожидаемой эффективности. Это актуализирует необходимость более деликатного подхода к выбору категории пациентов для использования данной опции лечения с определением наиболее значимых факторов со стороны пациента и типа злокачественного новообразования (ЗНО), определяющих выбор врачей-специалистов. **Цель исследования.** Анализ результатов ВДХТ с аутоТГСК у детей с солидными ЗНО группы высокого риска, проведенных в условиях отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга (ТКМ) для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ 55 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенных в период с 2017 года по 2020 год у 39 пациентов с ЗНО группы высокого риска. Токсичность и эффективность метода оценивалась с учетом частоты инфекционных осложнений, ранней посттрансплантационной летальности, бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). **Результаты.** Преобладающей категорией пациентов были дети с опухолями ЦНС

(61,5 %). Средний возраст больных составил 2 года 9 месяцев. На момент проведения ВДХТ 35,9 % пациентов находились в полной ремиссии (ПР), у 64,1 % сохранялись признаки активной болезни (АБ). У 59 % пациентов был проведен один курс ВДХТ, у 41 % выполнена тандемная трансплантация, согласно рекомендациям протокола лечения основного заболевания. Наиболее частым режимом кондиционирования был карбоплатин+этопозид (27,3 %). В качестве основного источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовались периферические стволовые клетки (87,3 %). Частота развития инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде составила 100 %, преобладали нейтропенический энтероколит (61,8 %) и фебрильная нейтропения (34,5 %). Отмечена высокая частота реактивации ЦМВ-инфекции (25,4 %), из них в 35,7 % случаев имела место ЦМВ-болезнь. Наиболее важным прогностическим фактором был статус заболевания на момент проведения ВДХТ, при этом 2-летняя ОВ составила 85,7 % и 65,3 %, а БСВ 85,7 % и 39 % в группах пациентов с ПР и АБ соответственно. После завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК у 94,8 % пациентов была продолжена противоопухолевая терапия. **Заключение.** Метод ВДХТ с аутоТГСК демонстрирует удовлетворительный профиль токсичности и может улучшать показатели ОВ и БСВ у детей с ЗНО группы высокого риска. Достоверным фактором прогноза, определяющим эффективность метода, является статус основного заболевания на момент ВДХТ.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, группа высокого риска, детская онкология, опухоли головного мозга, опухоли центральной нервной системы, солидные опухоли.

Для цитирования: Диникина Ю.В., Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С., Терешина А.А., Белогурова М.Б. Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):104-116. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116.

INTENSIVE REGIMENS OF CHEMOTHERAPY WITH HEMATOPOETIC STEM CELL RESCUE IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH HIGH-RISK MALIGNANT TUMORS

**Dinikina Y. V., Morgacheva D. A., Smirnova A. Y.,
Toshina Yu. K., Lapaeva S. I., Egorov A. S., Tereshina A. A.,
Belogurova M. B.**

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dinikina Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Received 17 January 2022; accepted
21 January 2022.

ABSTRACT

Background. One of the possible options to intensify therapy in patients with high-risk malignant tumors is high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell rescue. However, this method has a high risk of acute and delayed toxicity, and, sometimes doesn't meet the expected effectiveness. This confirms the necessity of more considerate approach for choosing the category of patients for this therapeutic option with the determination of the most significant factors on the part of the patient and the type of malignant tumor. **Objective.** Analysis of the results of HDCT with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with high-risk solid malignancies, conducted in the Department of pediatric oncohematology and BMT of the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center". **Design and methods.** We perform a retrospective analysis of 55 cycles of HDCT with autologous hematopoietic stem cell rescue provided from 2017 to 2020 in 39 patients with high-risk malignant tumors. The toxicity and efficacy of the method were assessed taking into account the frequency of infectious complications, early post-transplant mortality, event-free (EFS) and overall survival (OS). **Results.** The predominant category of patients were children with CNS tumors (61.5 %). Mean age of the patients was 2 years 9 months. At the time of HDCT 35.9% of patients were in complete remission (CR), 64.1 % had signs of active disease (AD). In 59% of patients, one course of HDCT was performed, in 41 % — tandem transplantation was performed according to the recommendations of the protocol for the treatment of the disease. The most common conditioning regimen was carboplatin + etoposide (27.3 %). The predominant source of hematopoietic stem cells were peripheral stem cells (87.3 %). The frequency of infectious complications in the post-transplant period was 100 %, neutropenic enterocolitis (61.8 %) and febrile neutropenia (34.5 %) were predominant. A high frequency of reactivation of CMV infection (25.4 %) was noted, meanwhile CMV disease occurred in 35.7 % of cases. The most important prognostic factor was the disease status at the time of HDCT. 2-year OS incidence of 85.7 % vs 65.3% and EFS 85.7 % vs 39 % in patients with CR and AD respectively. After completing the course of HDCT with autologous HSCT 94.8 % of patients continued anticancer therapy. **Conclusion.** HDCT with autologous HSCT demonstrates a satisfactory toxicity profile and can improve OS and EFS in children with high-risk malignant tumors. A reliable prognostic factor that determines the effectiveness of the method is the disease status at the time of HDCT.

Key words: autologous hematopoietic stem cell rescue, brain tumors, central nervous system tumors, high-dose chemotherapy, high-risk group, paediatric oncology, solid tumors.

For citation: Dinikina YV, Morgacheva DA, Smirnova AY, Toshina YuK, Lapaeva SI, Egorov AS, Tereshina AA, Belogurova MB. Intensive regimens of chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in paediatric patients with high-risk malignant tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):104-116. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116.

Список сокращений: АБ — активная болезнь, аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, БСВ — бессобытийная выживаемость, ВДХТ — высокодозная химиотерапия, ГКО — герминогенно-клеточная опухоль, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор, ЗНО — злокачественное новообразование, КМ — костный мозг, ОВ — общая выживаемость, ПБ — прогрессирование болезни, ПР — полная ремиссия, ПСК — периферические стволовые клетки, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, СБ — стабилизация болезни, ТКМ — трансплантация костного мозга, ЧО — частичный ответ.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день неудовлетворительные показатели выживаемости у детей с ЗНО группы высокого риска требуют интенсификации противоопухолевой терапии, в том числе с использованием метода ВДХТ с аутоТГСК, с целью увеличения показателей БСВ и ОВ. Доклинические исследования продемонстрировали, что использование высоких доз противоопухолевых препаратов и их комбинации позволяет достичь более выраженного цитотоксического эффекта в отношении опухолевого роста [1], тем не менее развитие жизнеугрожающей миелосупрессии является ограничивающим фактором к их применению. Преодоление дозолимитирующего эффекта ВДХТ возможно при использовании аутологичных стволовых клеток [2, 3] с целью восстановления деятельности костного мозга.

Использование метода ВДХТ с аутоТГСК неоднократно демонстрировало свою эффективность как в одноцентровых, так и многоцентровых рандомизированных исследованиях при многих типах солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваниях детского возраста, в том числе при нейробластоме, опухолях ЦНС, саркоме Юинга, лимфомах [3–9]. Тем не менее высокая острая и отдаленная токсичность терапии, тяжесть инфекционных осложнений, неочевидные преимущества метода при различных формах онкологической патологии обуславливают необходимость детального определения показаний к ее использованию. Согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) 2019 года, использование ВДХТ с аутоТГСК обосновано и определено как метод стандартной терапии только при ограниченном спектре нозологий, включая нейробластому и саркому Юинга группы высокого риска, рецидив лимфомы Ходжкина в ремиссии заболевания. Следует отметить, что для герминогенно-клеточных опухолей, неходжкинских лимфом, сарком мягких тканей, опухоли Вилмса, а также опухолей ЦНС данный метод остается терапевтической опцией, и требуется учет ожидаемых рисков, сопряженных с назначением ВДХТ. При других ЗНО результаты по использованию указанной опции ограничены и не входят в стандарты оказания медицинской помощи, тем не менее могут применяться на усмотрение специалистов лечебного учреждения в каждом конкретном случае [10].

В статье представлен опыт использования ВДХТ с аутоТГСК у детей с ЗНО группы высокого риска в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с оцен-

кой непосредственной токсичности и эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена ретроспективная оценка результатов 55 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенных 39 больным с ЗНО группы высокого риска на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2017 года по 2020 год. Терапевтическая группа риска определялась с учетом возраста ребенка, гистологического типа опухоли, стадии заболевания и его статуса, прогностически значимых молекулярно-генетических факторов. Противоопухолевая терапия проводилась на основании международных рекомендаций NIT-MED 2017 года, MUV-ATRT, GPOH NB-2017. Критериями соответствия для проведения аутоТГСК были возраст ≤ 18 лет, гистологически верифицированное ЗНО группы высокого риска, наличие показаний к ВДХТ согласно протоколу лечения, удовлетворительный соматический статус (по шкале Лански), наличие достаточного количества заготовленных ГСК. Прогрессирование основного заболевания являлось критерием исключения для проведения ВДХТ.

Оценка инициального ЦМВ-статуса и последующий мониторинг включали в себя определение ДНК ЦМВ в биологическом материале пациентов методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс», прибор (амплификатор) Rotor-Gene. Верификация реактивации ЦМВ производилась на основании клинических данных и детекции вируса методом ПЦР.

Восстановление гемопоэза в посттрансплантационном периоде, в соответствии с критериями ЕВМТ, констатировалось при достижении уровня гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $> 80 \text{ г/л}$, независимости от гемотрансфузий. Эффективность ВДХТ с аутоТГСК оценивалась на основании данных БСВ и ОВ. Оценка токсичности производилась согласно критериям нежелательных явлений СТСАЕ, версия 5 от 2017 года.

Статистическая обработка данных была выполнена в программе SPSS. Для оценки ОВ и БСВ использовался метод Каплана-Майера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число пролеченных пациентов с использованием метода ВДХТ с аутоТГСК за указанный период составило 39, из них 27 мальчиков и 12 де-

вочек. Медиана возраста пациентов составила 2 года 9 месяцев (11 месяцев — 18 лет). Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза было следующим: опухоли ЦНС, $n = 24$ (61,5 %); нейробластома, $n = 8$ (20,5 %); саркома Юинга, $n = 3$ (7,6 %); неходжкинская лимфома, $n = 1$ (2,6 %); лимфома Ходжкина, $n = 1$ (2,6 %); опухоль Вилмса, $n = 1$ (2,6 %), экстракраниальная экстрагонадная герминогенно-клеточная опухоль (ГКО), $n = 1$ (2,6 %) (график 1).

Среди опухолей ЦНС преобладающими гистологическими типами были эмбриональные опухоли (83,3 %), включая нейробластома ($n = 2$), АТРО ($n = 7$), медуллобластома ($n = 10$), эмбриональные опухоли с многорядными розетками ($n = 12$) (график 2).

На момент проведения ВДХТ 14 пациентов (35,9 %) находились в ПР по основному заболеванию, из них 12 (30,7 %) — в первой ПР. У 25 (64,1 %) пациентов имели место частичный ответ (ЧО)

($n = 17$) или стабилизация болезни (СБ) ($n = 8$). В качестве терапии 1-й линии этап ВДХТ с аутоТГСК был проведен у 30 пациентов (76,9 %), в качестве 2-й и более линий терапии — у 9 (23,1 %). Соматический статус у 89 % пациентов соответствовал удовлетворительному, индекс по шкале Лански составлял ≥ 90 .

Частота использования различных схем ВДХТ, применяемых в качестве режима кондиционирования, представлена на графике 3.

Наиболее частыми режимами кондиционирования были карбоплатин + этопозид ($n = 15$), циклофосфамид + тиотепа ($n = 12$), карбоплатин + тиотепа + этопозид ($n = 9$), тресульфамид + мелфалан ($n = 8$) (график 3). Реже в качестве ВДХТ использовалась монотерапия мелфаланом, комбинации цисплатина/этопозид/ифосфамида, бендамустина/этопозид/мелфалана и другие. В зависимости от клинических показаний и используемого протокола лечения

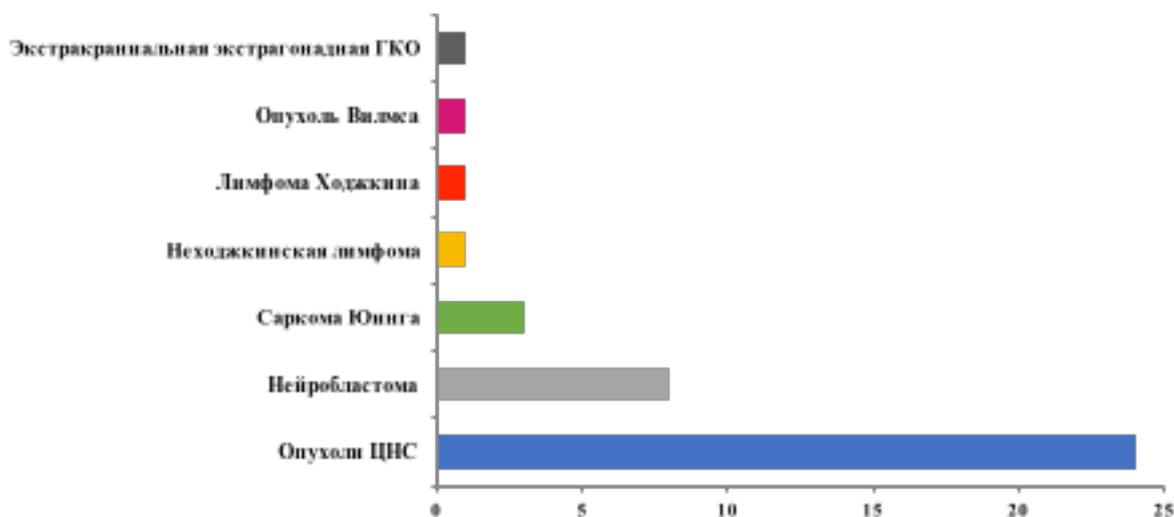


График 1. Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза

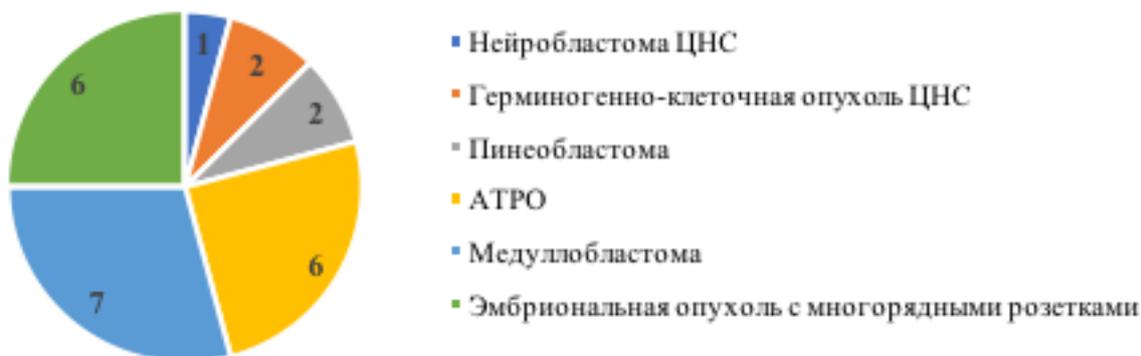


График 2. Распределение опухолей ЦНС в зависимости от гистологического типа

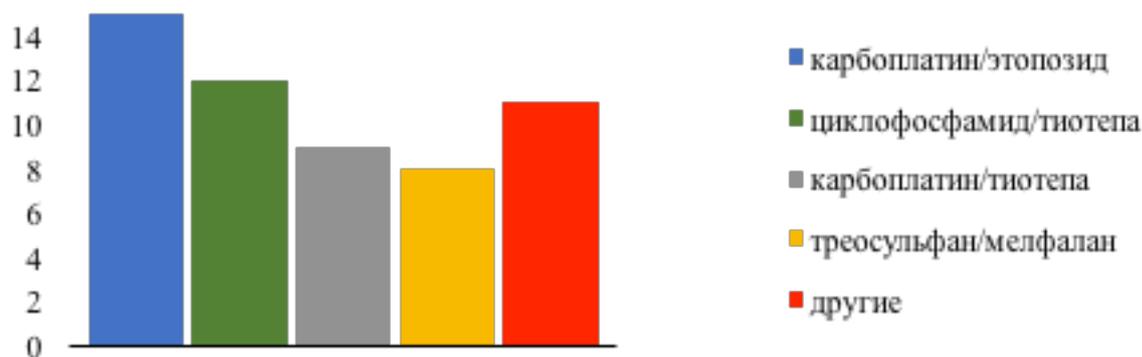


График 3. Распределение режимов ВДХТ у исследуемой когорты больных

у 23 пациентов (59 %) был проведен 1 курс ВДХТ, а у 16 пациентов (41 %) выполнена тандемная ВДХТ.

В качестве источника аутоГСК в 48 случаях (87,3 %) использовались ПСК, в 4 случаях (7,2 %) — костный мозг (КМ) и ПСК, в 3 (5,5 %) — КМ. Мобилизация ПСК методом афереза проводилась в период межкурсовых интервалов с предшествующей стимуляцией лейкопоэза гранулоцитарным колони-естимулирующим фактором (ГКСФ) в дозе 10 мкг/кг/сутки в два введения подкожно. Медиана дней стимуляции составила 5 (3–7 дней). На момент проведения афереза ПСКК медиана возраста больных составила 2 года 7 месяцев (7 месяцев — 18 лет), мальчики преобладали (58 %). Средний вес пациентов был 20,41 кг, медиана — 13,3 кг (7,03–71). Технические сложности и осложнения при катетеризации бедренной вены имели место у 12 пациентов (19,01 %), включая трудности при заведении катетера в бедренную вену у детей раннего возраста, обусловленные большим диаметром катетера (91,7 %) или анатомическими особенностями венозной системы пациента (33,3 %); обширные гематомы в месте пункции вены (66,67 %); кровотечение из места стояния катетера (8,33 %). Средняя продолжительность афереза составила 3,6 часа, медиана — 3,5 часа (2–6). Медиана проведенных сеансов афереза — 1,34 (1–3), при этом медиана количества получаемых CD34⁺ в результате 1 сеанса была 6,065 x 10⁶/кг (0,38–71,91), среднее количество — 11,22 x 10⁶/кг. Полученное количество CD34⁺ (1 x 10⁶/кг) в результате одного сеанса афереза у 61,3 % пациентов расценено как достаточное для проведения ВДХТ с аутоГСК, у 32,3 % имелись показания к проведению повторных процедур, в том числе ввиду планирования курсов тандемной ВДХТ с аутоГСК. Выполнена оценка результатов афереза в зависимости от нескольких факторов (возраст, масса тела, количество предшествующих курсов химиотерапии), при этом достоверные отличия были выявлены только в группе пациентов с массой тела менее 15

кг, когда число продукта составляло 8,02 x 10⁶/кг vs 3,59 x 10⁶/кг у пациентов с массой > 15 кг (p = 0,04).

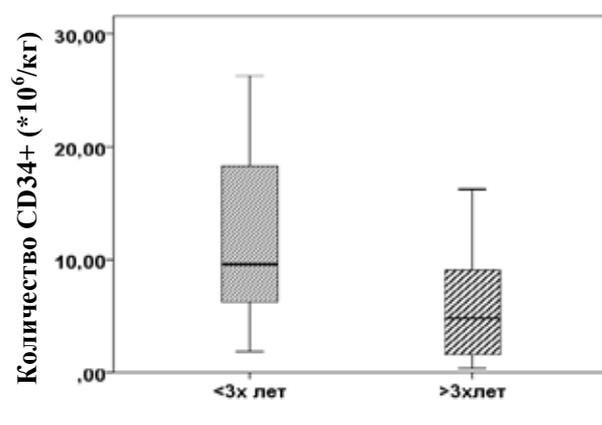


График 4. Распределение количества CD34⁺ (x 10⁶/кг), полученных в результате афереза ПСК, в зависимости от возраста

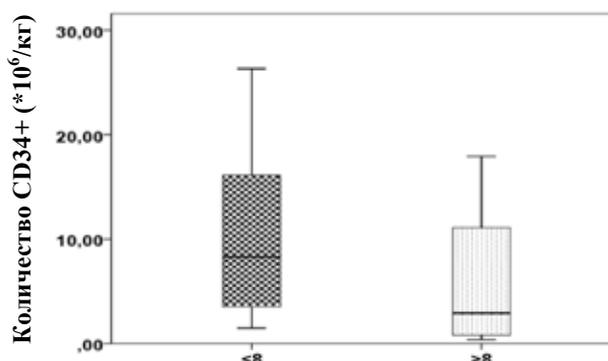


График 5. Распределение количества CD34⁺ (x 10⁶/кг), полученных в результате афереза ПСК, в зависимости от числа предшествующих курсов химиотерапии

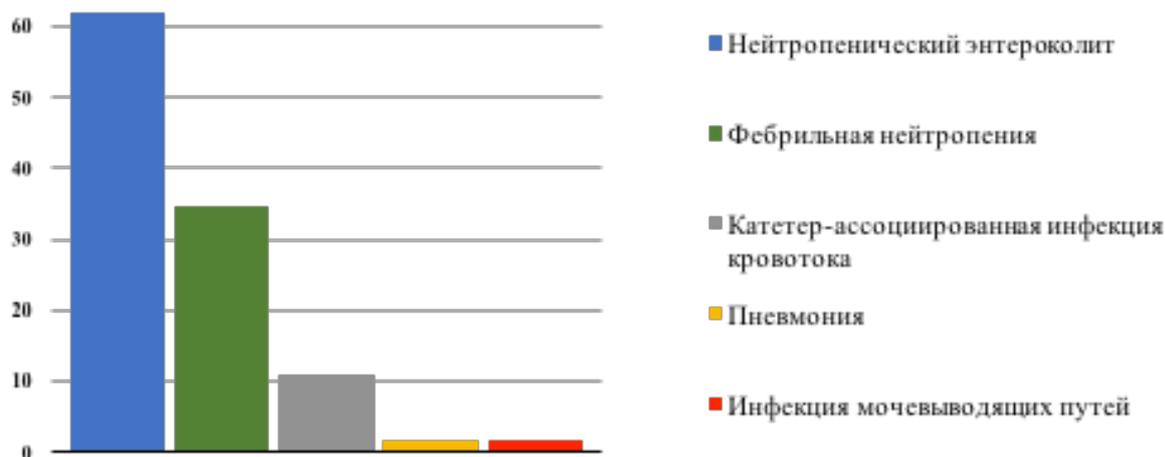


График 6. Частота инфекционных осложнений в период постцитостатической аплазии кроветворения

Миелоэкспузия проводилась только у детей с массой тела менее 8 кг ($n = 1$), а также в случаях неэффективной стимуляции лейкопозза препаратами ГКСФ и неэффективной процедуры афереза ($n = 4$), при которой медиана $CD34^+$ составила $0,75 \times 10^6/\text{кг}$. При использовании ПСК в качестве источника ГСК медиана $CD34^+$ клеток на 1 кг веса реципиента составила $9 \times 10^6/\text{кг}$ веса ($2,74\text{--}26,6 \times 10^6$), при использовании КМ — $6,95 \times 10^6/\text{кг}$ веса ($2,6\text{--}8,83$). В период проведения ВДХТ и в раннем посттрансплантационном периоде все пациенты получали стандартную сопроводительную терапию, включающую инфузионную, противомикробную, гемотрансфузионную терапию, ГКСФ с дня +5 до восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $> 1000/\text{мкл}$. У 2-х пациентов в связи с сохраняющейся нутритивной недостаточностью этап ВДХТ проводился с использованием энтерального питания через гастростомическую трубку.

В посттрансплантационном периоде на фоне постцитостатической аплазии кроветворения у 100 % пациентов имело место развитие инфекционных осложнений. Распределение в зависимости от типа инфекции представлено на графике 6.

Наиболее частыми из инфекционных осложнений были нейтропенический энтероколит (61,8 %), фебрильная нейтропения (34,5 %), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (10,9 %) (график 6).

В 42 случаях (76,4 %) был верифицирован возбудитель инфекции, при этом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры (66,7 %). Наиболее частыми грамотрицательными микроорганизмами были бактерии рода *Enterobacter* и *Klebsiella*. У 54,8 % пациентов имело место выделение двух и более возбудителей. В 5,4 % случаев были зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения,

потребовавшие продолжения терапии в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии. В посттрансплантационном периоде у 25,4 % пациентов была диагностирована реактивация ЦМВ-инфекции, из них в 5 случаях (35,7 %) имела место ЦМВ-болезнь с поражением легких (7,1 %) и развитием костномозговой недостаточности (35,7 %). Все пациенты в 100 % случаев получали противовирусную терапию ганцикловиром, в 3 случаях потребовалась трансфузия буста ПСК в связи с сохранением недостаточности трансплантата.

Медиана времени до восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов составила 11 дней (8–32) и 14 дней (9–40) соответственно. При сравнении показателей гемограммы на +28 день после проведения аутоТГСК имела место достоверная разница по абсолютному числу нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с/без реактивации ЦМВ (графики 7, 8).

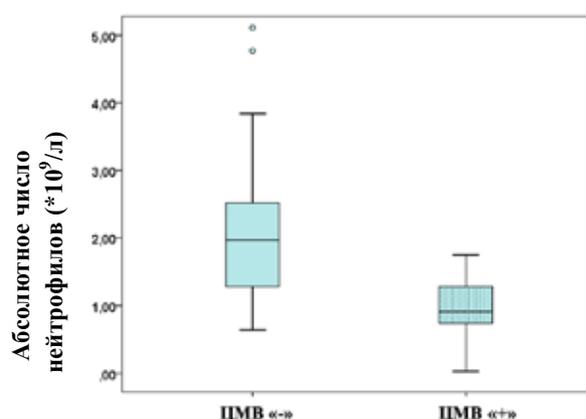


График 7. Абсолютное число нейтрофилов ($1 \times 10^9/\text{л}$) в зависимости от ЦМВ-статуса у пациентов на +28 день ВДХТ ($p = 0,000$)

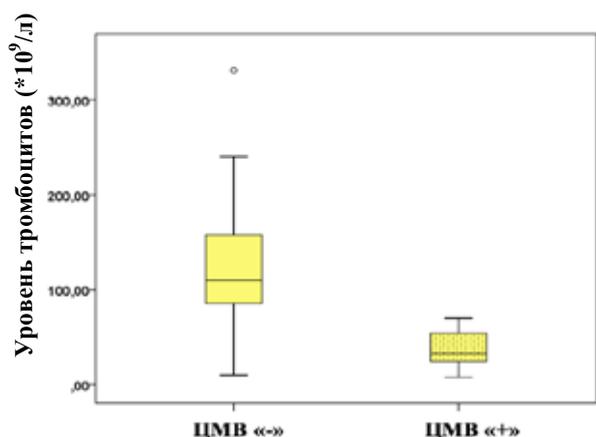


График 8. Уровень тромбоцитов (1 x 10⁹/л) в зависимости от ЦМВ-статуса у пациентов на +28 день ВДХТ (p = 0,000)

После завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК частота ПО составила 43,6 %, ЧО — 33,3 %, СБ — 15,4 %, прогрессирования болезни (ПБ) — 7,7 %. У 37 (94,8 %) пациентов была продолжена противоопухолевая терапия в объеме лучевой терапии (66,7 %), иммунотерапии (20,5 %) или метронуемой химиотерапии (7,7 %). У 2 пациентов (5 %) имелись противопоказания к продолжению специфической терапии в связи с неудовлетворительным соматическим статусом. Летальность в течение 1-го года после ВДХТ с аутоТГСК составила 28,3 % и была обусловлена прогрессированием основного заболевания (81,8 %), инфекционными осложнениями (9 %), другими причинами (9 %). В раннем посттрансплантационном периоде (до 30-х суток после аутоТГСК) зарегистрирован 1

летальный исход, обусловленный тяжелыми инфекционными осложнениями.

В зависимости от статуса основного заболевания на момент ВДХТ выявлены достоверные различия в отношении 2-летней ОВ, которая составила 85,7 % и 65,3 % при ПР и АБ соответственно (p = 0.094), и 2-летней БСВ, которая составила 87,5 % и 39 % в аналогичных группах (p = 0.028) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня чрезвычайно актуальным остается вопрос выбора тактики противоопухолевой терапии у пациентов детского возраста с ЗНО высокой группы риска, при этом сохраняется тенденция к расширению показаний к ее интенсификации с использованием методов агрессивной полихимиотерапии, ВДХТ с аутоТГСК, а также новых таргетных препаратов и иммунотерапии. Ограничивающими факторами являются высокая токсичность метода ВДХТ с аутоТГСК, сопряженная как с развитием инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, так и отсроченной токсичности со стороны различных органов и систем, в ряде случаев препятствующей продолжению специфической противоопухолевой терапии.

В нашей когорте пациентов, получивших ВДХТ с аутоТГСК, преобладающей нозологией были злокачественные опухоли ЦНС, при этом наиболее частой была медуллобластома (17,9 %). Согласно данным международных исследований и европейским рекомендациям по лечению ЗНО ЦНС (NIT-MED 2017 г., MUV-ATRT, Eu-Rhab), у пациентов раннего возраста (до 3-х лет) при химиочувствительных опухолях целесообразно использование тактики

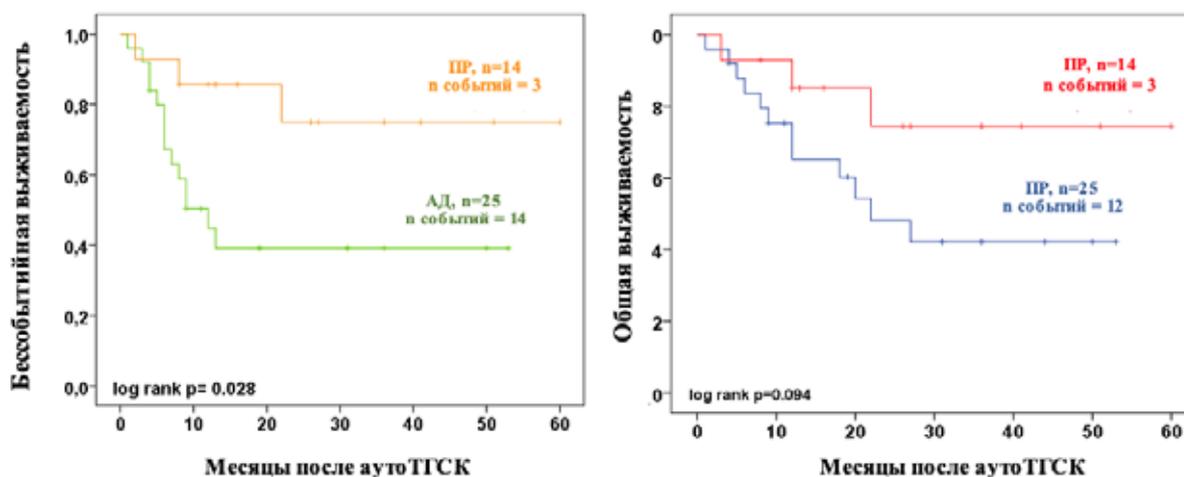


Рис. 1. Кривые 2-летней бессобытийной и общей выживаемости в зависимости от статуса основного заболевания на момент ВДХТ

интенсификации химиотерапии, что в случаях достижения полной ремиссии может позволить отказаться от облучения ЦНС [8, 9, 11–14]. В нашей когорте среди детей с эмбриональными опухолями ЦНС (АТРО, медуллобластома, эмбриональная опухоль с многорядными розетками, нейробластома ЦНС) младшего возраста ($n = 18$ (46,1 %)) после завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК у 1 пациента (5,5 %) была достигнута ПР, что не требовало продолжения противоопухолевой терапии. У 11 (61,1 %) пациентов, не достигших ПР, лечение было продолжено согласно протоколу с использованием протонной лучевой терапии. У пациентов старшего возраста, получивших этап ВДХТ в связи с рецидивом опухоли ЦНС ($n = 2$), получены неудовлетворительные результаты в виде отсутствия терапевтического ответа, при этом длительно сохраняющиеся посттрансплантационные осложнения (костномозговая, нутритивная недостаточность, рецидивирующие инфекционные осложнения) явились абсолютными противопоказаниями к использованию иных стратегий противоопухолевого лечения.

Следует отметить, что исходный соматический статус, а также оценка ожидаемой эффективности метода ВДХТ с аутоТГСК должны являться определяющими при выборе тактики лечения и ограничивать использование данной опции в качестве терапии спасения у данной когорты больных. На сегодняшний день все большее число проводимых международных исследований демонстрирует преимущества метода метромной химиотерапии, обусловленной удовлетворительной переносимостью, управляемой миелосупрессией, эффективностью при ряде нозологий [15–19]. Кроме того, ее использование в сочетании с таргетными препаратами может быть эффективной опцией, позволяющей достигать контроля над заболеванием у 30–50 % пациентов [19–21]. Тем не менее, при адекватном определении показаний к ВДХТ и удовлетворительном соматическом статусе пациентов использование метода возможно даже в амбулаторных условиях, что способствует сокращению объема проводимой противомикробной терапии, числа инфекционных осложнений, улучшению качества жизни, что было продемонстрировано в исследовании Коо и соавторов [8].

Согласно международному опыту, предпочтительным источником ГСК при выполнении аутоТГСК являются ПСК. К преимуществам их использования по сравнению со стволовыми клетками КМ можно отнести меньшую инвазивность метода получения ПСКК с использованием процедуры афереза, получение материала более высокой клеточности, а также более ранние сроки

приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения [22–24]. Ограничивающими факторами к использованию ПСКК могут являться ранний возраст и низкая масса тела пациентов, сопряженные с техническими сложностями проведения процедуры афереза, а также неудовлетворительные результаты мобилизации ПСКК с использованием ГКСФ [25, 26]. В указанных ситуациях выполнение миелоэкспузии является методом выбора. У нашей когорты больных также преимущественным источником ГСК являлась периферическая кровь (87,3 %), при этом следует отметить высокую частоту (17,7 %) проведения афереза у пациентов раннего возраста и с низкой массой тела. Важно отметить, что во всех случаях достигалось получение оптимального количества ГСК для проведения ВДХТ с аутоТГСК, в том числе для использования в качестве буста при развитии костномозговой недостаточности.

Основной спектр токсичности у пациентов, получивших ВДХТ с аутоТГСК, представляют собой инфекционные осложнения, преимущественно бактериальной этиологии. Вероятность возникновения и степень тяжести инфекционного процесса во многом зависит от возраста пациента, его соматического статуса на момент проведения ВДХТ, сопутствующей патологии, объема предшествующей терапии, а также используемого режима кондиционирования [27]. В нашем исследовании также доминировали инфекционные осложнения бактериальной этиологии с преобладанием грамотрицательной микрофлоры (*Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.*). Проводимая противомикробная терапия в 98 % случаев позволяла достигать инфекционного контроля. Частота развития инфекционных осложнений обуславливает необходимость тщательного клинического и лабораторного мониторинга в период проведения ВДХТ и в раннем посттрансплантационном периоде с целью своевременной детекции инфекционного процесса и раннего старта противомикробной терапии [28, 29]. По данным ряда авторов, целесообразно использование превентивного назначения антибактериальной терапии широкого спектра действия с момента развития постцитостатического агранулоцитоза [28, 30, 31].

Обращает на себя внимание высокая частота реактивации ЦМВ, регистрируемая в посттрансплантационном периоде у 25,4 % пациентов исследуемой когорты. По данным международной литературы, этот показатель при аутоТГСК составляет от 30 до 50 %, что коррелирует с частотой реактивации при аллогенной ТГСК, но при этом частота возникновения ЦМВ-болезни у реципиентов аутоТГСК не превышает 1 % [32]. В работе Hussein

и соавторов у детей с солидными опухолями группы высокого риска и лимфомами частота реактивации ЦМВ составила 31 % [33]. Согласно данным литературы, факторами, обуславливающими вероятность развития данного осложнения, являются объем предшествующей терапии, источник ГСК, доза CD34+ клеток на 1 кг веса реципиента, режим кондиционирования, объем вирусной профилактики, а также сроки приживления трансплантата и серологический статус пациента на момент ВДХТ [34, 35]. ЦМВ-болезнь является неблагоприятным фактором развития костномозговой недостаточности [36], что имело место у 12,8 % нашей когорты больных. Выявление достоверных факторов риска реактивации ЦМВ и развития ЦМВ-болезни требует продолжения когортных исследований.

Важно подчеркнуть, что ВДХТ с аутоТГСК может являться этапом интенсификации противоопухолевой терапии с целью достижения лучшего ответа, однако, не выступает самостоятельным методом терапии. Наиболее важным прогностическим фактором по результатам проведенного анализа явился статус болезни на момент проведения ВДХТ, что коррелирует с данными международной литературы [37–40]. Так, например, в 2-х педиатрических исследованиях при опухолях ЦНС авторы демонстрируют значимые преимущества ВДХТ в статусе ПР, при этом 3-летняя БСВ варьирует от 50,6 % [39] до 100 % [40], тогда как 3-летняя БСВ у пациентов с ЧО/СБ составляет лишь 19,6 % [39]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что гетерогенность исследуемой популяции пациентов в нашем исследовании не позволяет провести достоверную оценку эффективности ВДХТ для представленных солидных опухолей у детей, учитывая относительно небольшой период наблюдения, а также невозможность изолированно оценить этап ВДХТ в связи с проведением дальнейшей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ВДХТ с аутоТГСК при ЗНО высокой группы риска у пациентов детского возраста имеет удовлетворительный профиль токсичности, при этом основные риски ранней посттрансплантационной летальности сопряжены с развитием инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными возбудителями в период постцитостатической аплазии кроветворения. Высокая частота реактивации ЦМВ увеличивает частоту развития недостаточности трансплантата и требует применения более эффективных методов ее профилактики. Использование ВДХТ как этапа противоопухолевой терапии способствует увеличению БСВ

у исследуемой когорты больных, при этом статус ПР на момент ее проведения является фактором благоприятного прогноза. Неудовлетворительный соматический статус в посттрансплантационном периоде может являться противопоказанием к продолжению противоопухолевой терапии, что требует более деликатного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения с учетом типа и статуса основного заболевания, группы риска, возраста ребенка, а также ожидаемых результатов лечения с использованием и без использования ВДХТ с аутоТГСК. Для получения данных о преимуществах ВДХТ с аутоТГСК для конкретного типа опухоли у детей необходимо продолжение проспективных рандомизированных многоцентровых исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Porrata LF, Adjei AA. The pharmacologic basis of high dose chemotherapy with haematopoietic stem cell support for solid tumours. *Br J Cancer*. 2001 Aug 17;85(4):484–9.
2. Fraser CJ, Weigel BJ, Perentesis JP, et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan;37(2):175–81.
3. Vargas AO, Luna RR, Garcia MP, et al. Consolidation treatment for high risk solid tumors in children with myeloablative chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):343–6.
4. Park JR, Kreissman SG, London WB, 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 Aug 27;322(8):746–755.
5. Jain R, Hans R, Totadri S, et al. Autologous stem cell transplant for high-risk neuroblastoma: Achieving cure with low-cost adaptations. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28273.

6. Tennesi P, Zahid U, Iftikhar A, et al. Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma*. 2018;2018:2640674. Published 2018 Jun 3.
7. Choi YB, Yi ES, Lee JW, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk or Recurrent Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Korean Med Sci*. 2016 Jul;31(7):1055–62.
8. Koo J, Silverman S, Nuechterlein B, et al. Safety and feasibility of outpatient autologous stem cell transplantation in pediatric patients with primary central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1605–1613.
9. Cheuk DKL, Lee TL, Chiang AKS, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk brain tumors in children. *J Neurooncol* 86, 337–347 (2008).
10. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;54(10):1525–1552.
11. Sung KW, Lim DH, Shin HJ. Tandem High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Brain Tumors: Review of Single Center Experience. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(3):393–401.
12. HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour* and Pineoblastoma. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/i_hit_med_registry/index_ger.html (31 January 2022)
13. Slavc I, Chocholous M, Leiss U, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992-2012. *Cancer Med*. 2014;3(1):91–100.
14. European rhabdoid registry EU-RHAB. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/eu_rhab_register/index_ger.html (31 January 2022)
15. Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249–60.
16. Massimo M, Gandola L, Spreafico F, et al.: No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (5): 1358–63, 2009.
17. Bowers DC, Aquino VM, Leavey PJ, et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42:93–98.
18. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr;54(4):616-7. DOI: 10.1002/pbc.22382.
19. Berland M, Padovani L, Rome A, et al. Sustained Complete Response to Metronomic Chemotherapy in a Child with Refractory Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: A Case Report. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 1–4.
20. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, et al. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 56 (1): 39–44, 2011.
21. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 59 (3): 511–7, 2012.
22. Diaz MA, Kanold J, Vincent MG, et al. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-art review. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (12): 1291–8.
23. Auquier P, Macquart-Moulin G, Moattti JP. Comparison of anxiety, pain and discomfort in two procedures of hematopoietic stem cell collection: leukapheresis and bone marrow harvest. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:541–547.
24. To LB, Haylock DN, Simmons PJ. The biology and clinical use of blood stem cells. *Blood* 1997;89:2233–2258.
25. Orbach D, Hojjat-Assari S, Doz F, et al. Peripheral blood stem cell collection in 24 low-weight infants: experience of a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Feb;31(3):171–4.
26. Sevilla J, Plaza SF, González-Vicent M, et al. PBSC collection in extremely low weight infants: a single-center experience. *Cytotherapy*. 2007;9(4):356–61.
27. Nucci M, Anaissie E. Infections After High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infections in Hematology*. 2014;49–61. Published 2014 Nov 27.
28. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):226–236.
29. Choi YB, Yi ES, Kang JM, et al. Infectious Complications during Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Children with High-Risk or Recurrent Solid Tumors. *PLoS One*. 2016 Sep 14;11(9):e0162178.
30. Falcon CP, Broglie L, Phelan R, et al. Infection prophylaxis patterns following pediatric autologous

hematopoietic stem cell transplantation: A survey of Pediatric Transplant and Cell Therapy Consortium centers. *Pediatr Transplant*. 2020 Dec;24(8):e13821.

31. Barone A. Antibacterial prophylaxis in neutropenic children with cancer. *Pediatr Rep*. 2011;3(1):e3.

32. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):e260-e272.

33. Hussein AA, Al-Antary ET, Najjar R, et al. Incidence and risk factors for cytomegalovirus (CMV) reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jun;62(6):1099–101.

34. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Sep;9(9):543–58. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00287-8. PMID: 14506657.

35. Jain T, John J, Kotecha A, et al. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol*. 2016 Aug;95(8):1323–7.

36. Randolph-Habecker J, Iwata M, Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol*. 2002 Aug;25 Suppl 2:S51–6.

37. Trahair TN, Vowels MR, Johnston K, et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Oct;40(8):741–6.

38. Broniscer A, Nicolaidis TP, Dunkel IJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in the treatment of patients with recurrent non-cerebellar primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Mar;42(3):261–7.

39. Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, et al. High-dose thiotepa and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2215–21.

40. Panosyan EH, Ikeda AK, Chang VY, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell rescue for pediatric brain tumor patients: a single institution experience from UCLA. *J Transplant*. 2011;2011:740673.

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

заведующий НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Моргачева Дарья Андреевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Смирнова Анна Юрьевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Тошина Юлия Константиновна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Егоров Андрей Сергеевич, к.м.н., врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Терешина Анна Алексеевна врач — анестезиолог-реаниматолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Morgacheva Darya A., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Junior researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Smirnova Anna Yu., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov

National Medical Research Center; Researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Toshina Yulia K., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Lapaeva Svetlana I., hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Egorov Andrey S., PhD, hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Tereshina Anna A., doctor of anaesthesiology and resuscitation, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center.