

Обзор научной сессии «Нейробластома. Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток»

26 сентября 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках конгресса «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии» состоялась научная сессия «Нейробластома. Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток».

В сессии приняли участие специалисты ведущих центров в области лечения пациентов с нейробластомой (НБ). Открыл мероприятие заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Денис Юрьевич Качанов, который представил его участников и отметил высокую важность поставленных на сессии вопросов. В ее рамках было освещено место трансплантации у пациентов в 1-й линии терапии НБ группы высокого риска и в рецидивах заболевания, был представлен опыт центров трансплантации Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и Екатеринбурга. Участники также коснулись обсуждения инновационных подходов в проведении тандемной трансплантации, возможности ее выполнения у пациентов с рецидивами заболевания.



Сессию открыл доклад заведующей отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Татьяны Викторовны Шаманской, которая отметила, что в настоящее время, несмотря на использование мультимодального подхода к терапии пациентов с НБ высокого риска, показатели выживаемости остаются неудовлетворительными. Общая выживаемость

(ОВ) в этой группе пациентов в настоящее время не превышает 50–60 %. Четкие подходы к лечению пациентов данной группы формировались на протяжении последних лет. Тем не менее вопрос проведения консолидационного этапа лечения требует уточнений. Целый ряд ретроспективных и сравнительных исследований продемонстрировали улучшение ОВ у больных, которые получили высокодозную химиотерапию (ВДХТ) после завершения индукционного этапа лечения. Результаты 3 рандомизированных исследований показали также улучшение бессобытийной выживаемости (БСВ). Приведя данные нескольких международных исследований, Татьяна Викторовна также поделилась результатами анализа отдаленных побочных эффектов у пациентов, которым была проведена трансплантация в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Лечение пациентов с НБ высокого риска с 2014 г. в Центре осуществляется с применением режима кондиционирования TreoMel (треосульфат + мелфалан). ВДХТ получают 80 % пациентов, и основной причиной отказа от дальнейшего лечения является прогрессирование заболевания. Полученные данные продемонстрировали сопоставимую эффективность этого режима с другими режимами ВДХТ, при этом риск летального исхода при проведении режима TreoMel статистически значимо ниже. На основании этого режим становится стандартом лечения пациентов с НБ группы высокого риска. ВДХТ и аутологичная трансплантация в настоящее время являются стандартом этапа консолидации во всех крупных международных протоколах. В то же время исключение из них ВДХТ основано на данных одноцентровых исследований, но является достаточно перспективным направлением и требует дальнейшего изучения. Резюмируя свой доклад, Татьяна Викторовна подчеркнула, что в настоящее время необходимо выделение подгрупп пациентов, которые могли бы получать лечение НБ высокого риска без ВДХТ с преимуществами от добавления аутологичной трансплантации, в том числе и от тандемной. Кроме того, при проведении новых режимов ВДХТ необходима оценка ее роли при использовании различных режимов индукционного лечения, которые различаются по целому ряду составляющих. В последнее время уделяется большое внимание интенсификации постконсолидационного этапа терапии с добавлением иммунотерапии (ИТ) и химиопрепаратов. В связи с этим роль ВДХТ в данной концепции может быть тоже пересмотрена. Новым эффективным направлением является проведение ИТ на этапах индукционного лечения. Поэтому крайне важна оценка роли ВДХТ после проведения интенсивной химиоиммунотерапии в индукции. Необходимым является прогнозирование отдаленных побочных эффектов терапии у пациентов, получивших интенсивное лечение.



Татьяна Викторовна акцентировала внимание аудитории на том, что в настоящее время проводится ретроспективный анализ данных пациентов, получивших ВДХТ в 1-й линии. Это исследование инициировано врачом-детским онкологом из Краснодара Андреем Витальевичем Коноваловым. В его рамках будут проанализированы причины отказа от ВДХТ в группе пациентов высокого риска, а также результаты отдаленной выживаемости.

Далее Татьяна Викторовна передала слово заведующей отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ) к.м.н. Алине Рамиловне Волковой, которая поделилась результатами внедрения ТГСК у пациентов с НБ в их учреждении. Алина Рамиловна рассказала участникам Сессии о том, что на базе ДРКБ в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения Республики Татарстан» до 2025 г. реализуется отдельная подпрограмма по развитию трансплантологии. В октябре 2022 г. при поддержке Министерства здравоохранения республики была создана мультидисциплинарная команда и налажена кооперация с ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Казанским федеральным университетом (КФУ). В ноябре 2022 г. выполнены первая мобилизация гемопоэтических стволовых клеток и аферез. В январе 2023 г. официально открылось отделение ТГСК, куда стали переводить пациентов на программную терапию, в частности с НБ высокого риска, – потенциальные кандидаты на ВДХТ с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. 14 марта 2023 г. совместно с коллегами из ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и КФУ выполнена первая аутологичная трансплантация. Докладчик акцентировала внимание, что в клинике для лечения пациентов с НБ высокого риска в соответствии с международными стандартами терапия осуществляется в 3 фазы. Это фазы индукции, консолидации и постконсолидации. В индукцию включены химиотерапевтические этапы лечения. Это чередование блоков N5, N6, мобилизация и аферез гемопоэтических стволовых клеток, хирургический этап лечения.

В консолидации используется ВДХТ предпочтительнее с режимом TreoMel с аутологичной ТГСК. Также часть пациентов может получать лучевую терапию по показаниям. В постконсолидации применяется ИТ динутуксимабом бета в сочетании с изотретиноином. Далее Алина Рамиловна поделилась опытом проведения трансплантаций на базе ДРКБ у 6 пациентов с НБ. Всем больным были проведены индукционный, консолидационный и постконсолидационный этапы терапии. В данный момент живы 5 из 6 детей, у всех сохраняется очень хороший частичный ответ.



В заключение своего доклада Алина Рамиловна сделала следующие выводы:

- Этап консолидации ВДХТ с аутологичной ТГСК является современным стандартом терапии НБ высокого риска, который на сегодняшний день возможно реализовывать не только в федеральных центрах, но и в региональных клиниках.
- В подавляющем большинстве случаев получение ИТ доступно в регламентированные сроки (от 90-го до 100-го дня после проведения ТГСК). А правильно подобранное сопроводительное лечение позволяет свести к минимуму количество нежелательных явлений ВДХТ и ИТ.
- Совершенствование технологий трансплантации костного мозга в совокупности с применением ИТ является перспективным многообещающим подходом в лечении НБ высокого риска, способной достоверно улучшать выживаемость пациента.

Затем слово взяла детский онколог Областной детской клинической больницы № 1 города Екатеринбурга (ОДКБ № 1) Лариса Валентиновна Вахонина, которая поделилась опытом лечения пациентов с НБ высокого риска в своем учреждении. Докладчиком были представлены результаты терапии 57 больных НБ высокого риска, которым была проведена ВДХТ с аутологичной ТГСК за период с июня 2007 г. по июнь 2024 г. Традиционно на начальном этапе использовался преимущественно режим кондиционирования С. Затем произошел переход на менее токсичный режим TreoMel, так как, по данным многих исследовательских групп, он продемонстрировал очевидное преимущество. Тридцать пациентов получили именно данный режим кондиционирования, также были боль-

ные, у которых использовался режим бусульфана-мелфалана, и у 1 пациентки — тиотепа. Постконсолидационную терапию (изотретиноин согласно протоколу) получали преимущественно все пациенты, при необходимости проводилась лучевая терапия (10 больных), оперативное вмешательство для резекции опухоли выполнено 2 пациентам. Восемь детей с декабря 2021 г. получали ИТ препаратом динутуксимаб бета. Из общего числа пациентов живы 57, 28 — в ремиссии, 4 детей живы с прогрессией заболевания, 27 пациентов развили прогрессирование, соответственно 23 пациента погибли. ОВ в группе составляет 51 %, БСВ — 45 %. Кумулятивный риск развития рецидива — 26 % и смертность, ассоциированная с ТГСК, в группе крайне низка — 1 пациент, погибший от инфекционных осложнений. Показатели ОВ и БСВ в данной когорте пациентов сопоставимы с данными исследовательских групп, приемлемая токсичность этого вида лечения позволяет своевременное проведение дальнейшей постконсолидационной терапии. В заключение своего выступления Лариса Валентиновна озвучила следующие вопросы. Для дальнейшего обсуждения показаний к тандемной ТГСК очень важно понимать их роль и выделение групп пациентов. Главным является вопрос, как будет строиться дальнейшая терапия с применением аутологичной ТГСК у пациентов с уже проведенной химиоиммунотерапией в фазе индукции, также важно понимание роли и места гаплоидентичной ТГСК.

Далее слово было передано одному из лидеров в области трансплантационных технологий, заместителю директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) к.м.н. Кириллу Игоревичу Киргизову. Он поделился данными о том, что в целом современные тренды относятся не только к развитию клеточных технологий, но также к внедрению трансфузии натуральных киллеров для пациентов как с острыми лейкозами, так и с солидными злокачественными новообразованиями. Тем не менее ряд клиник идет по пути интенсификации лечения, например, тандемной трансплантации, а другие центры, наоборот, стараются исключить данный этап, перейти на ИТ либо сочетанную ИТ. В связи с улучшением сопроводительного лечения, расширением спектра возможностей не столько трансплантационных отделений, а в целом клиник, в особенности отделений клинической онкологии и реанимации, попытки интенсификации терапии в целом возможны и оправданны. Кирилл Игоревич привел данные НИИ ДОиГ, где за последние 2 года было проведено более 100 трансплантаций пациентам с НБ высокого риска. Он подчеркнул, что ежегодно выполняя больше 100 аутологичных трансплантаций, специалисты Центра понимают, что, несмотря на тяжесть, режим TreoMel или, например, высокодозный режим на основе тиотепа являются в целом переносимыми. Опыт группы SIOPEN и опыт НИИ ДОиГ в приме-

нении бусульфана и мелфалана и, соответственно, TreoMel в целом говорит о повышении ОВ, а их комбинация в рамках тандемной трансплантации также демонстрирует эффективность. Специалистами Центра, проанализировавшими данный подход, были выделены 2 глобальных варианта. Первый вариант — комбинация в рамках Детской онкологической группы (COG) — циклофосфамиды, тиотепа и режим N7 на 2-м этапе, и второй вариант, который предлагается группой SIOPEN, — тиотепа в монорежиме 900 мг/м² и далее бусульфана-мелфалана. Оба режима демонстрируют сопоставимую эффективность. Проведение тандемной трансплантации, по данным COG, значительно повышает результаты лечения. Схожие данные демонстрируют данные группы SIOPEN. Тем не менее режим тиотепа-бусульфана-мелфалана демонстрирует несколько более высокую выживаемость. Опыт коллег из Российской Федерации, прежде всего Светланы Александровны Кулевой, также показал возможность такой терапии для пациентов с НБ высокого риска. Эти данные опубликованы в «Российском журнале детской гематологии и онкологии», и показывают высокую реализуемость и эффективность режима. В 2024 г. в НИИ ДОиГ был запущен пилотный проект, в котором пациенты получали индукционную терапию в виде 6 традиционных курсов, затем выполнялась консолидация в виде ВДХТ с аутотрансплантацией в объеме тиотепа 900 мг/м² с последующим введением TreoMel (в случае очагов в центральной нервной системе применялся режим бусульфана-мелфалана). Далее фаза постконсолидации с применением ИТ анти-GD2-антител. На данный момент в проект включены 4 пациента, 2 из которых уже проведена трансплантация. Предварительные данные говорят о том, что токсичность в целом не повышается. Для оценки токсичности на большей группе пациентов был начат ретроспективный анализ. В группу ретроспективного анализа включены 13 больных НБ. Большинство из пациентов живы без выраженных изменений в плане токсичности. В целом режим является возможным и выполнимым. В заключение своего сообщения Кирилл Игоревич поблагодарил коллег из региональных центров и центров стран СНГ за сотрудничество в рамках Евразийской школы детского онколога и гематолога и выразил надежду на активное включение центров в совместные проекты.



Далее слово взял заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России к.м.н. Илья Викторович Казанцев, который в рамках своего доклада сделал сообщение о возможностях проведения аутотрансплантации у пациентов с рецидивами НБ. Спикер отметил, что, учитывая данные крупных регистровых исследований по аллогенным трансплантациям, которые продемонстрировали, что если больной НБ, не относящийся к группе высокого риска, рецидивировал, и до рецидива трансплантация ему не проводилась, то ее выполнение в рецидиве повышало эффективность лечения. Если же пациент был отнесен к группе высокого риска, и, получив аутотрансплантацию, рецидивировал, проведение дальнейшей аллогенной трансплантации не влияло на эффективность лечения. Здесь нужна важная ремарка — эти наблюдения проводились на тех пациентах, которые первично не получали ИТ и не получали ИТ после 2-й аутотрансплантации. Вероятно, что после внедрения ИТ результаты изменились. Соответственно, аутотрансплантация сохраняет роль некоего инструмента при рецидиве, но она должна дополняться другими инструментами, чтобы работать в комплексной терапии. Далее докладчик задался вопросом, какие дополнительные возможности консолидации в рамках общей концепции комплексной терапии рецидива существуют? Безусловно, это ИТ. Данные группы SIOPEN показывают, что в рецидивах эффективны монотерапия и ИТ. Мы знаем также об эффективности химиоиммунотерапии. Тем не менее на сегодня открытым остается вопрос, насколько ответ, достигнутый при применении химиоиммунотерапии, будет длительным и стойким. По данным исследований, порядка 30 % пациентов отвечают на реиндукцию. То есть, если группе больных с рецидивом проводится фиксированное количество курсов химиоиммунотерапии, мы можем рассчитывать на то, что порядка 20–30 % из них могут остаться в ремиссии надолго, возможно, навсегда, но остальные могут рецидивировать. В данном случае ключевыми являются данные, что при НБ экспрессия GD2 сохраняется. В связи с этим ИТ может проводиться повторно с достижением приемлемых уровней ответов и улучшить их может проведение аллогенной ТГСК, которая, по данным международных исследований, играет роль независимо от факторов достижения длительного ответа и которая в последние годы даже в варианте не полностью совместимой аллогенной трансплантации, гаплоидентичной трансплантации, стала процедурой менее токсичной и более переносимой. Но следует подчеркнуть, что это должна быть гаплотрансплантация с последующим проведением ИТ. Так как просто проведенная аллогенная ТГСК дает нам примерно 15–20 % к выживаемости, а вот последующая ИТ позволяет достигнуть большей эффективности

лечения у пациентов с неблагоприятным статусом по ответу, например, у больных с остаточным поражением костного мозга. Тем не менее гаплоидентичная трансплантация является методом выбора для пациентов с рецидивами НБ. Метод является достаточно токсичным и чреват, например, развитием реакции «трансплантат против хозяина», что в ряде случаев препятствует началу ИТ и вызывает необходимость пассивной иммуносупрессии. И такие пациенты, как правило, быстро прогрессируют.



Резюмируя свое сообщение, Илья Викторович сообщил, что пока нет единого выработанного подхода к проведению фазы консолидации у пациентов с рецидивом после исходного лечения НБ группы высокого риска. Тем не менее в ряде случаев аутотрансплантация + посттрансплантационная ИТ демонстрируют высокую эффективность.

По итогам Сессии участники сделали выводы о важности прошедшего обсуждения, например о том, что у врача сейчас появляется выбор эффективных подходов к терапии НБ высокого риска, в частности режимов трансплантации.

Участники мероприятия сделали однозначный вывод о том, что совместное регулярное обсуждение консолидированного опыта российских центров будет продолжено на основании расширяющегося опыта успешного лечения и обновленных результатов терапии с применением ТГСК, ВДХТ и ИТ у пациентов с НБ.

