

## Первый опыт использования иммунотерапии у пациента с рецидивом нейробластомы

Д.А. Звягинцева, С.А. Кулева, С.В. Иванова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Дарья Андреевна Звягинцева 7615773@gmail.com

Нейробластома (НБ) — одна из наиболее распространенных солидных опухолей детского возраста. Актуальной проблемой детской онкологии является ведение пациентов с этой опухолью из группы высокого риска. В настоящее время стандартом лечения данной когорты больных является применение поэтапного лечения, включающего индукцию, консолидацию и поддерживающую терапию. В период индукции достигается максимальное уменьшение размеров первичной опухоли и метастатических очагов для обеспечения возможности оптимального локального контроля. Этап консолидирующей терапии заключается в проведении высокодозной полихимиотерапии, целью которой является закрепление достигнутой ремиссии. Далее пациенты получают поддерживающую терапию, стандартом является использование дифференцирующей терапии в сочетании с моноклональным анти-GD2-антителом (динутуксимаб). Безусловно, данная тактика позволила добиться значительных успехов в лечении первичных больных группы неблагоприятного прогноза. Варианты лечения рецидива НБ зависят от множества факторов. Диссеминация опухолевого процесса характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом для жизни и выздоровления пациента. Однако локальные рецидивы могут быть успешно излечены. Целью данной работы является демонстрация редкого клинического случая пациента с изолированным рецидивом НБ в центральной нервной системе.

**Ключевые слова:** дети, нейробластома, рецидив, терапия

**Для цитирования:** Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Иванова С.В. Первый опыт использования иммунотерапии у пациента с рецидивом нейробластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):94–7.

### The first experience of using immunotherapy in a patient with a recurrence of neuroblastoma

D.A. Zvyagintseva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Neuroblastoma (NB) is one of the most common childhood solid tumors. Current problem of children's oncology is treatment of patients from high-risk NB. Now the standard of treatment of these patients is application of the stage-by-stage therapy including induction, consolidation, and post-consolidation. During induction the maximum reduction of the primary tumor and the metastasis for a possibility of optimum local control is reached. Consolidation consists in high-dose chemotherapy which purpose is to consolidate the reached remission. After the completions of treatment patients receive the maintenance therapy, the standard is use of the differentiating therapy in combination with monoclonal anti-GD2-antibody (dinutuximab). Certainly, this tactics allowed achieving considerable progress in treatment of primary patients with unfavorable prognosis. Options of treatment for high-risk NB depend on some factors. Certainly, the tumor dissemination is characterized by extremely adverse forecast for life and recovery of the patient. However a local recurrence can be successfully cured. The purpose of this study is to demonstrate a rare clinical case of therapy from isolated central nervous system NB recurrence.

**Key words:** children, neuroblastoma, relapse, therapy

**For citation:** Zvyagintseva D.A., Kuleva S.A., Ivanova S.V. The first experience of using immunotherapy in a patient with a recurrence of neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):94–7.

#### Информация об авторах

Д.А. Звягинцева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152  
С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820  
С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

#### Information about the authors

D.A. Zvyagintseva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-код: 7834-0152

#### Вклад авторов

Д.А. Звягинцева: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, анализ полученных данных, рецензирование публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научная редакция статьи

С.В. Иванова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи, научная редакция статьи

#### Authors' contributions

D.A. Zvyagintseva: research design development, the analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, composing a resume

S.A. Kuleva: research design development, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article

S.V. Ivanova: research design development, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Нейробластома (НБ) — одна из самых распространенных опухолей детского возраста. Частота рецидивирования зависит от группы риска и достигает почти 80 % у пациентов, стратифицированных в группу неблагоприятного прогноза. Чаше рецидив возникает в первичном очаге. Вторичное поражение в центральной нервной системе развивается, как правило, при диссеминации опухоли, причем солитарный метастаз в головном мозге встречается реже, примерно в 20 % наблюдений, и в большинстве случаев характеризуется неблагоприятным прогнозом для жизни пациента.

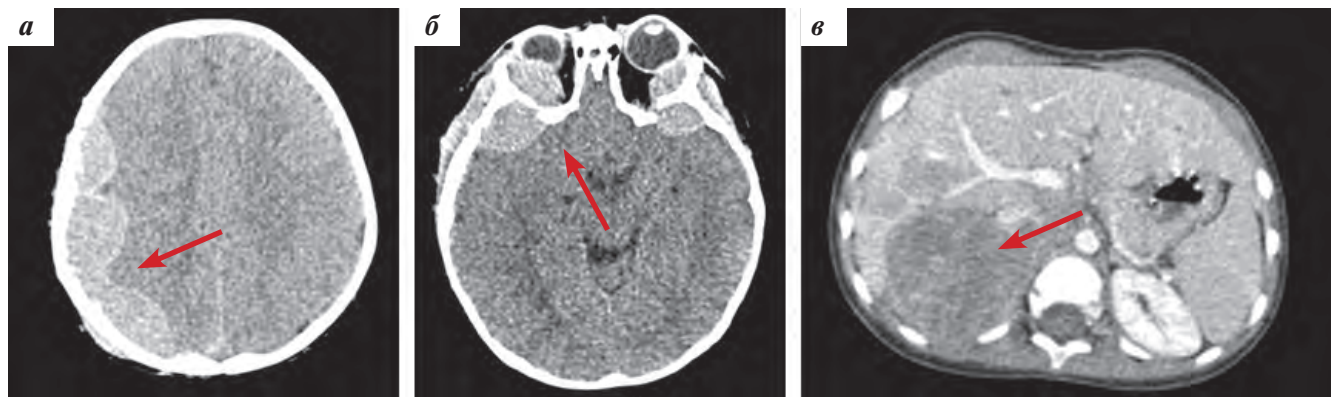
#### Клинический случай

Пациент Н. поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в возрасте 1 года 8 месяцев с жалобами на общую слабость, двусторонний экзофтальм, множественные образования черепа, увеличение живота в объеме.

Из анамнеза: мальчик от второй нормально протекающей беременности, вторых физиологических

родов, рос и развивался в соответствии с возрастом. В августе 2016 г. родители обратили внимание на образование костной плотности в правой височной области. С этими жалобами 12.08.2016 ребенок госпитализирован в Детскую городскую больницу № 19 им. К.А. Раухфуса (г. Санкт-Петербург). В течение первых 2 суток состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, появился двусторонний экзофтальм, косоглазие справа. По данным проведенной компьютерной томографии (КТ) черепа, органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением диагностировано новообразование правого надпочечника с вторичным поражением костей черепа, орбит, ребер, печени, левой почки, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 1). С подозрением на образование нейрогенной природы ребенок переведен в отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При поступлении в специализированный стационар состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное распространенностью опухолевого про-



**Рис. 1.** Пациент Н., КТ черепа и органов брюшной полости при дебюте заболевания, стрелками указаны внутричерепное (а), ретробульбарное (б) распространение опухоли, а также поражение правого надпочечника (в)

**Fig. 1.** Patient N., CT scan of the skull and abdominal organs at the onset of the disease, arrows indicate intracranial (a), retrobulbar (b) tumor spread, and damage to the right adrenal gland (v)

цесса. Согласно данным КТ и клинической картины заболевания в объем комплексного обследования были включены диагностические опции для подтверждения диагноза нейрогенной природы: было выявлено повышение уровней нейронспецифической енолазы и лактатдегидрогеназы. В целях верификации опухолевого процесса, а также оценки степени его распространенности выполнены трепанобиопсия образования правого надпочечника, трепано- и аспирационная биопсия костного мозга (КМ). Результаты гистологического исследования подтвердили нейрогенный характер образования: недифференцированная НБ, группа неблагоприятного прогноза по INPC. При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена амплификация онкогена NMYC. Таким образом, была диагностирована НБ правого надпочечника с метастатическим поражением печени, левой почки, костей черепа, 3-го ребра справа, забрюшинных лимфатических узлов, КМ; IV стадия, амплификация онкогена NMYC, группа высокого риска. Согласно протоколу NB-2004 пациенту инициирована индукционная полихимиотерапия (ПХТ). В период с августа по октябрь 2016 г. проведено 3 курса ПХТ (N5/N6/N5). На фоне лечения отмечалось улучшение общего самочувствия, регресс всех первично выявленных сайтов опухоли (рис. 2), КМ санирован. 26.10.2016 произведен забор аутологических стволовых клеток периферической крови, количество полученного лейкоконцентрата 140 мл, жизнеспособных CD34<sup>+</sup> стволовых гемопоэтических клеток в лейкоконцентрате на 1 кг массы тела:  $11,1 \times 10^6$ . Далее проведено еще 3 курса ПХТ и выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. Морфологически выявлена резидуальная низкодифференцированная НБ с жизнеспособной опухолевой тканью до 30 % и участками созревания в виде появления нейропиля фибриального строения.

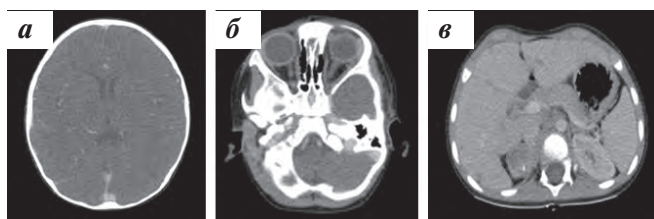


Рис. 2. Пациент Н., КТ черепа и органов брюшной полости после 4 курсов ПХТ, полный регресс внутримозгового (а) и ретробульбарного (б) распространения опухоли, а также частичный регресс опухоли правого надпочечника (в)

Fig. 2. Patient N., CT scan of the skull and abdominal organs after 4 courses of polychemotherapy, complete intracranial (a) and retrobulbar (b) tumor regression, as well as partial regression of the right adrenal tumor (c)

Дальнейшим этапом согласно выбранной программе ребенку было необходимо проведение консолидирующей высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток. На консилиуме было принято решение о выполнении тандемной ВДПХТ. С марта по апрель 2017 г. проведено 2 курса ВДПХТ: 1-й курс препаратами тиотена и циклофосфан,

2-й курс препаратами карбоплатин и мелфалан. После восстановления кроветворения ребенок был выписан из стационара, с мая 2017 г. на амбулаторном этапе инициирована терапия изотретиноином. Суммарно проведено 6 курсов. Осложнений лечения выявлено не было. В октябре 2017 г. (через 8 мес после констатации полной ремиссии) при контрольном обследовании обнаружено метастатическое поражение правой лобной доли (рис. 3).

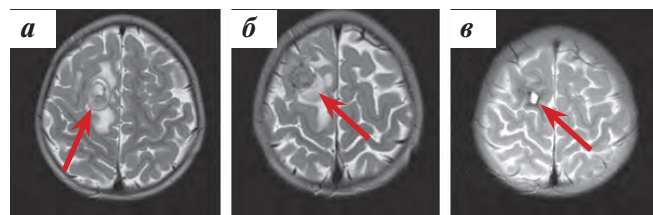


Рис. 3. Пациент Н., МРТ головного мозга: а, б — в конвексительных отделах правой лобной доли выявляется объемное, двухузловое образование общими размерами  $2,9 \times 2,0 \times 2,6$  см (объем —  $8 \text{ см}^3$ ); в — МРТ головного мозга после комплексного лечения

Fig. 3. Patient N., MRI of the brain: a, б — in the convexital parts of the right frontal lobe a volume, two-node formation is detected with a total size of  $2.9 \times 2.0 \times 2.6$  cm (volume —  $8 \text{ cm}^3$ ); в — MRI of the brain after complex treatment

Комплекс дополнительных диагностических мероприятий (диффузионная МРТ всего тела, МРТ головного мозга, аспирационная и трепанобиопсия КМ) подтвердил солитарный характер метастатического поражения. Таким образом, был диагностирован рецидив НБ с поражением правой лобной доли. Принято решение о попытке проведения системного лечения с последующим локальным контролем. 21 октября 2017 г. инициирована ПХТ 2-й линии по схеме RIST препаратами дазатиниб, сиролimus, иринотекан и темодал. Параллельно очаг в головном мозге был облучен стереотаксически в суммарной очаговой дозе 18 Гр. Всего проведено 2 курса ПХТ 2-й линии. Химиолучевая терапия оказалась tolerable и не несла каких-либо осложнений. Спустя 2 мес после сеанса радиотерапии по данным МРТ головного мозга подтвержден регресс метастатического очага головного мозга на 50 %. Далее *ex consilium* принято решение проводить консолидацию моноклональным антителом динутуксимаб. Лечение сопровождалось синдромами повышенной проницаемости капилляров и высвобождения цитокинов после первых 2 курсов иммунотерапии (ИТ). В настоящее время в течение года сохраняется полная ремиссия заболевания.

### Обсуждение

НБ — одна из самых часто встречаемых солидных опухолей детского возраста. Известно, что биологическое поведение данной опухоли весьма полиморфно. Оно варьирует от спонтанной регрессии до прогрессирующего роста с быстрым органным и внеорганным метастазированием. Благодаря тщательному изучению ее молекулярно-биологического строения удалось выделить ряд неблагоприятных факторов, которые и определяют прогноз заболевания: среди них степень дифференцировки опухоли, наличие или отсутствие определенных хромосомных aberrаций



11q, ploidy and amplification of the *NMYC* oncogene. With these data, it is possible to stratify patients into risk groups even at the onset of the disease. Patients, referred to the unfavorable prognosis group, require application of long-term and aggressive treatment programs, including in themselves 6 courses of induction chemotherapy, operative intervention, local radiation therapy, VDC and long-term supportive treatment with monoclonal antibodies and differentiation therapy with 13-*cis*-Retinoic acid. Despite such intensive treatment, successes achieved in therapy of this population of patients are very modest: 5-year relapse-free survival does not exceed 30 % [1]. In the study by A.L. Yu et al. published results of application of chimeric monoclonal antibody to disialoganglioside in children, suffering

from NB of high risk [2]. Disialoganglioside (GD2) — this is a molecule-antigen, expressed by cells of NB, which makes it an ideal target for IT. With the application of dinutuximab, the best recognition of the tumor by the immune system of the host occurs, which launches a cell-mediated cytotoxicity. According to foreign studies, application of IT allows to increase the event-free survival to 60 % [2–6].

### Выводы

Treatment program of patients with unfavorable prognosis requires use of new anti-tumor options. Dinutuximab — this is a new monoclonal antibody, which demonstrated high effectiveness in the framework of combined IT in patients with NB of high risk.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coughlan D., Gianferante M., Lynch C.F., Stevens J.L., Harlan L.C. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(5):320–30. PMID: 29039999, doi: 10.1080/08880018.2017.1373315.
2. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1324–34. PMID: 20879881.
3. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beaunoyer M., Peuchmaur M., Duval M., Sartelet H. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated With Anti-GD2 Immunotherapy. *Pediatr Dev Pathol* 2018;21(4):355–62. PMID: 29067879, doi: 10.1177/1093526617723972.
4. McGinty L., Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(8):563–7. PMID: 28389455, doi: 10.2146/ajhp160228.
5. Zenarruzabeitia O., Vitallé J., Astigarraga I., Borrego F. Natural Killer Cells to the Attack: Combination Therapy against Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(3):615–7. PMID: 27872101, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2478.
6. Bartholomew J., Washington T., Bergeron S., Nielson D., Saggio J., Quirk L. Dinutuximab: A Novel Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34(1):5–12. PMID: 27456981, doi: 10.1177/1043454216659448.

Статья поступила в редакцию: 26.09.2018. Принята в печать: 27.10.2018.

Article was received by the editorial staff: 26.09.2018. Accepted for publication: 27.10.2018.