

Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра*

С.А. Кулева^{1,2}, А.А. Абаджеева², Е.А. Михайлова¹, М.А. Кулев², Ю.Г. Федюкова¹, Р.И. Хабарова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Применение высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в консолидации ремиссии в настоящее время является необходимой терапевтической опцией у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива. Режимы и схемы кондиционирования остаются предметом дискуссий. В последние годы в мировой практике активно накапливается доказательная база преимуществ тандемной миелоабляции в сравнении с классическими режимами консолидации. В настоящей статье представлен собственный опыт проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 4 больных НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива; у 2 из них амплифицирован ген NMYC. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide – тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan – карбоплатин, этопозид, мелфалан). Была доказана приемлемая токсичность тандемного режима кондиционирования.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, тандемная высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кулева С.А., Абаджеева А.А., Михайлова Е.А., Кулев М.А., Федюкова Ю.Г., Хабарова Р.И. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):25–32.

Информация об авторах

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: Kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

А.А. Абаджеева: студентка 6-го курса СПбГПМУ, e-mail: alika.abadzheva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>

Е.А. Михайлова: врач-детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

М.А. Кулев: студент 6-го курса СПбГПМУ, e-mail: kulyovm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-5822>

Ю.Г. Федюкова: заведующая детским гематологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: vig1982@inbox.ru

Р.И. Хабарова: врач-детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience*

S.A. Kulyova^{1,2}, A.A. Abadzheva², E.A. Mikhailova¹, M.A. Kulyov², Yu.G. Fedukova¹, R.I. Khabarova¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Currently, the use high doses chemotherapy (HDC) supported by autologous peripheral blood stem cells in consolidation is a necessary therapeutic option in patients with high-risk neuroblastoma (NB). Conditioning regimens and schemes of HDC remain the subject of debate.

*Обращаем внимание наших читателей на то, что данная статья вызвала неподдельный интерес у рецензентов. Редколлегией были получены 2 отрицательные и 2 положительные рецензии. На редколлегии было принято решение о ее публикации.

*We draw the attention of our readers to the fact that this article aroused genuine interest among the reviewers. The editorial board received 2 negative and 2 positive reviews. The editorial board decided to publish it.

In recent years, the evidence base of the advantages of tandem myeloablative procedures in comparison with single-transplantation has been actively accumulated in clinical practice. This article presents our own experience of tandem-transplantation with stem cell rescue in the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint-Petersburg) in four patients with initially stratified high-risk group NB; two of them were NMYC amplified. Tandem consolidation included TC ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide) and CEM ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan) regimens. The acceptable toxicity of the tandem-transplantation is proved.

Key words: children, high-risk neuroblastoma, tandem high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cells transplantation

For citation: Kulyova S.A., Abadjeva A.A., Mikhailova E.A., Kulyov M.A., Fedukova Yu.G., Khabarova R.I. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):25–32.

Information about the authors

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, 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, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

A.A. Abadjeva: 6th year Student of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alika.abadzheva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>

E.A. Mikhailova: Pediatric Oncologist of the Children Oncology Department, Postgraduate Student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186

M.A. Kulyov: 6th year Student of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulyovm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-5822>

Yu.G. Fedukova: Head of Pediatric Haematology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vig1982@inbox.ru

R.I. Khabarova: Pediatric Oncologist of the Children Oncology Department, Postgraduate Student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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) — опухоль симпатической нервной системы, являющаяся самым частым злокачественным экстракраниальным солидным новообразованием детского возраста. На долю НБ приходится 7–8 % всех злокачественных неоплазий у детей [1–3]. Заболеваемость составляет 0,85–1,1 случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. При численности детского населения в 30,3 млн человек в России ежегодно регистрируется около 300 новых случаев НБ [4]. Около 120–150 (40–50 %) детей при первичной стратификации включаются в группу высокого риска рецидива/прогрессирования. Современная программа лечения для таких пациентов во многих странах мира включает индукционную терапию (лекарственный и хирургический этапы), консолидирующее лечение, состоящее из высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), и постконсолидацию ремиссии с использованием иммунотерапии с/без дифференцировочной терапии, направленные на элиминацию минимальной остаточной болезни (МОБ).

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Целью настоящего исследования стала оценка осложнений и анализ результатов использования тандемной ВДПХТ на этапе кондиционирования у пациентов с НБ группы высокого риска рецидива.

Материалы и методы

Нами была предпринята попытка включения опции тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в программу терапии детей с НБ группы высокого риска рецидива. В анализ были включены сведения о 4 пациентах. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан) (табл. 1, 2).

Таблица 1. Первый этап консолидации ремиссии, схема ТС

Table 1. Cycle TC consolidation

Препарат (доза) Drug (doses)	Дни Days					
	–7	–6	–5	–4	–3	–2
Тиотепа (300 мг/м ² /сут) Thiotepa (300 mg/m ² /day)	*	*	*			
Циклофосфамид (1500 мг/м ² /сут) Cyclophosphamide (1500 mg/m ² /day)			*	*	*	*

Примечание (здесь и в табл. 2). * — дни введения препаратов.

Note (here and in Table 2). * — days of medicines infusion.

Таблица 2. Второй этап консолидации ремиссии, схема СЕМ

Table 2. Cycle CEM consolidation

Препарат (доза) Drug (doses)	Дни Days			
	–7	–6	–5	–4
Мелфалан (60 мг/м ² /сут) Melphalan (60 mg/m ² /day)	*	*	*	
Этопозид (300 мг/м ² /сут) Etoposide (300 mg/m ² /day)	*	*	*	*
Карбоплатин (375 мг/м ² /сут) Carboplatin (375 mg/m ² /day)	*	*	*	*

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исследователем были проведены компетентные и точные записи для обеспечения полноценного отражения хода исследования и возможности последующей верификации его данных.

Стадирование и стратификация пациентов проведены согласно принципам INRGSS ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem – Международная система стадирования групп риска НБ) и INRG ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup Classification System – Классификация пациентов с НБ по группам риска) [5, 6].

Оценка терапевтического ответа на индукцию была основана на Международных критериях ответа НБ (INRC – [I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [C]riteria) [7, 8]. Функциональное состояние органов и систем оценивалось перед этапом консолидации и после его окончания каждые 3 мес.

Результаты

Основная информация о пациентах представлена в табл. 3. Средний возраст больных составил 5 лет (от 2 до 11 лет). Согласно INRGSS все пациенты имели стадию М. У половины из них выявлена амплифика-

ция MYCN. Все включенные дети перед проведением ВДПХТ имели статус болезни «полная ремиссия» (см. табл. 3). Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве.

Программа терапии представлена на рисунке. Пациенты получили 6 блоков полихимиотерапии индукционного лечения согласно протоколу NB2004 (N5/N6 в альтернирующем режиме); всем им выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления образования забрюшинного пространства; после завершения консолидации больным проводилась иммунотерапия анти-GD2-моноклональными антителами в конкомитантном режиме с дифференцированной терапией [7, 9]. В связи с достижением полного ответа на индукционную терапию этап локальной лучевой терапии не был показан (см. табл. 3). ВДПХТ с ауто-ТГСК проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условий ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составлял 30 дней. На 5-й день после трансплантации пациент начинал получать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лечение продолжалось до восстановления уровня гранулоцитов $> 1000/\mu\text{L}$. Среднее количество CD34⁺-клеток, инфузируемых после первой и второй ВДПХТ, составило $1,9 \times 10^6/\text{кг}$ и $1,2 \times 10^6/\text{кг}$

Таблица 3. Характеристика пациентов

Table 3. Patients characteristics

Характеристики Characteristics	Пациент № 1 Patient 1	Пациент № 2 Patient 2	Пациент № 3 Patient 3	Пациент № 4 Patient 4
Пол Gender	М Male	М Male	М Male	М Male
Возраст, годы Age, years	2	11	6	2
Гистологическое заключение Histological conclusion	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma
Локализация метастазов Localization of metastases	Лимфатические узлы (ЛУ) (регионарные), костный мозг (КМ) Regional lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные и отдаленные), КМ Regional and distant lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные), КМ Regional lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные и отдаленные), КМ, кости Regional and distant lymph nodes, bone marrow, bones
MYCN статус MYCN status	Амплифицирован Amplified	Не амплифицирован Not amplified	Не амплифицирован Not amplified	Амплифицирован Amplified
Эффективность индукции Induction efficiency	Полная ремиссия (ПП) Complete remission	ПП Complete remission	ПП Complete remission	ПП Complete remission



соответственно. Средний период восстановления уровня нейтрофилов после 1-й и 2-й ВДПХТ составил 11 и 13 дней соответственно (табл. 4). Среднее количество введенных $CD34^+$ -клеток – $5,82 \times 10^6/\text{кг}$ и $4,76 \times 10^6/\text{кг}$ при 1-й и 2-й трансплантации соответственно. Средний период восстановления уровня гранулоцитов был равен 10 и 12 дням после 1-й и 2-й трансплантации соответственно (см. табл. 4).

Всем больным удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания ПР был сохранен у первых 3 пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. У пациента № 4 через 3 года наблюдения развился диссеминированный рецидив заболевания, что и стало причиной его гибели. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 41 мес (диапазон от 13 до 62 мес).

Негематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у всех пациентов после СЕМ кондиционирования и у 2 больных после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые развились у всех пациентов после СЕМ и у 1 после ТС. Для купирования данных изменений использовалась сопроводительная терапия, включающая парентеральное питание и обезболивание. Мукозиты разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов. У пациента № 2 наблюдалось увеличение показателя креатинина в сыворотке крови на 3-й день схемы СЕМ. Использование адекватной гидратации в режиме гиперинфузии и форсированного диуреза привело к восстановлению почечной функции уже на 6-й день. У 2 пациентов (№ 1 и № 3) в отдаленном периоде диагностирована тугоухость I–II степени.

Таблица 4. Детальное описание консолидации

Table 4. Detailed description of consolidation

Характеристики Characteristics	Пациент № 1 Patient 1	Пациент № 2 Patient 2	Пациент № 3 Patient 3	Пациент № 4 Patient 4
ТС				
Дозы препаратов: Drug (doses):				
тиотепа thiotepa	200 мг/мг № 3	300 мг/мг № 3	180 мг/мг № 3	200 мг/мг № 3
циклофосфамид cyclophosphamide	380 мг/мг № 4	500 мг/мг № 4	350 мг/мг № 4	250 мг/мг № 4
Количество трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) Number of transplant ($CD34^+ \times 10^6/\text{kg}$)	5,43	6,35	6	5,5
Восстановление уровня нейтрофилов (день) Neutrophil recovery (day)	+11	+9	+13	+9
Осложнения Complications	—	Оральный мукозит Oral mucositis	—	—
СЕМ				
Дозы препаратов: Drug (doses):				
карбоплатин carboplatin	300 мг/мг № 4	375 мг/мг № 4	200 мг/мг № 4	200 мг/мг № 4
этопозид etoposide	230 мг/мг № 4	300 мг/мг № 4	150 мг/мг № 4	150 мг/мг № 4
мелфалан melphalan	50 мг/мг № 3	60 мг/мг № 3	30 мг/мг № 3	30 мг/мг № 3
Количество трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) Number of transplant ($CD34^+ \times 10^6/\text{kg}$)	4,2	6,35	3	5,5
Восстановление уровня нейтрофилов (день) Neutrophil recovery (day)	+10	+10	+14	+12
Осложнения Complications	Оральный мукозит Oral mucositis	Увеличение уровня креатинина, оральный мукозит Decrease an creatinine, oral micrositis	Оральный мукозит Oral mucositis	Оральный мукозит Oral mucositis
Поздние осложнения Late complications	Тугоухость II–I степени Hearing loss 2–1	—	Тугоухость II–I степени Hearing loss 2–1	—
Статус на момент последнего наблюдения Status at the last observation	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive
Продолжительность наблюдения, мес Follow-up, months	13	42	46	62

Обсуждение

Биологическое поведение и клиническая разнообразность уникального заболевания НБ делают его лечение крайне сложной задачей. Приблизительно половина пациентов с определенным вариантом течения процесса излечиваются практически в 100 % случаев с использованием деэскалированной терапии. Оставшаяся половина, к сожалению, имеет неблагоприятный прогноз; показатели выживаемости этой группы едва достигают 50 % даже при интенсификации программы и использовании дополнительных опций иммунного и таргетного лечения. Современная система стратификации пациентов на группы риска учитывает помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность процесса), также гистологические (классификация INPC-Shimada system ([I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification), количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена *MYCN*, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты, плоидность [10]. В группу с благоприятным прогнозом включаются дети в возрасте младше 1,5 года, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена *MYCN* и сегментарных aberrаций, с полисомией клеток. Среди промежуточных факторов прогноза у детей старше 1,5 года можно выделить наличие локализованной опухоли с поражением ЛУ, у детей младше этого возраста – метастатическое поражение костей и КМ, отсутствие амплификации *MYCN* и сегментарных хромосомных aberrаций. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1,5 года, метастатическое поражение костей и КМ, наличие сегментарных хромосомных aberrаций (делеция субтеломерной области (del 11p36), делеция короткого плеча хромосомы 11 (del 11q), увеличение короткого плеча хромосомы 17 (17q+), амплификация *MYCN*), недифференцированный вариант НБ по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс. В группе низкого риска рецидива/прогрессирования можно ограничиться только наблюдением, тогда как в группе высокого риска используются максимальные интенсивные мультимодальные программы [11].

Режим кондиционирования обычно выходит за рамки толерантности КМ пациента (миелоаблативный), что означает невозможность восстановления кроветворения без сохраненных гемопоэтических стволовых клеток. Однако существуют субмиелоаблативные схемы ВДПХТ, в которых восстановление стволовых клеток не является абсолютно необходимым для приживления трансплантата, они используются для ускорения выздоровления, снижения токсичности и интервала между курсами химиотерапии (ХТ). Выделяют определенные критерии, которые могут указывать на подходящие условия для использования аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [12]. К ним относятся:

1) химиочувствительная опухоль с хорошим начальным ответом на индукционную ХТ, но плохой 3- или 5-летней бессобытийной выживаемостью (БСВ);

2) использование режима ВДПХТ, доза которого может безопасно повышаться за пределы толерантности КМ;

3) режим ВДПХТ, в котором используются несколько агентов, активных против заболевания, включая в идеале агенты, отличные от тех, которые используются в режиме индукции;

4) использование оптимальной поддерживающей терапии.

Таким образом, НБ группы высокого риска рецидива представляет собой злокачественное новообразование, в программу терапии которой необходимо включать опцию ВДПХТ с ауто-ТГСК, поскольку она соответствует первым 3 критериям, перечисленным выше.

Уже на протяжении трех десятилетий в литературе обсуждается вопрос эскалации индукционной и консолидирующей терапии детей с НБ группы высокого риска рецидива.

В табл. 5 представлены результаты использования тандемной ВДПХТ с ТГСК различными клиническими группами, начиная с 1993 г.

В исследовании LMCE2, проведенном во Французском национальном институте здравоохранения, впервые сообщено о безопасности и толерантности двойной ВДПХТ с ауто-ТГСК [13]. В качестве 1-й консолидации были использованы тенипозид, кармустин и цисплатин (или карбоплатин), в качестве 2-й – винкристин, мелфалан и TOT. К сожалению, в данный пилотный проект были включены пациенты с рефрактерным течением заболевания; показатели 2- и 5-летней выживаемости составили 36 % и 32 % соответственно (см. табл. 3). В работе акцент делается на обсуждении вопросов необходимости использования двойной трансплантации у пациентов с поздним ответом на индукционную терапию, аддитивной токсичности тандема с возможностью применения в режимах кондиционирования менее токсичных препаратов [13].

В исследовании R. Ladenstein et al. (1998) показатель БСВ составил 33 % (в группе “single” эта цифра была 26 %). Основной идеей данной работы было использование в каждом режиме кондиционирования высоких доз мелфалана. Авторами доказана толерантность сочетания этого алкилирующего агента с другими цитостатиками в 2- и 3-компонентных схемах [14].

Начало XXI века связано с накоплением опыта эскалированного лечения НБ группы высокого риска рецидива и усовершенствованием методов сопроводительной терапии, что привело к улучшению непосредственных результатов со снижением смертности от токсического лечения. При использовании режи-

Таблица 5. Результаты использования тандемной ВДПХТ с ауто-ТТСК в различных клинических исследованиях

Table 5. Results of tandem HDC with hematopoietic stem cell transplantation of clinical trials

Группа (автор) Group (author)	Число пациентов Number of patients	Тип клинического исследования Type clinical trial	Нет ответа на индукцию No response to induction	Токсическая смертность Toxic mortality	БСВ (общая выживаемость) Event-free survival (overall survival)	Режимы консолидации Consolidation modes
T. Philip et al., 1993 [13]	33	Фаза II Phase II	24 %	24 %	(2-летняя – 36 %) (2-years – 36 %) (5-летняя – 32 %) (5-years – 32 %)	(1) BCNU + VM-26 + CDDP (2) VCR + Mel + TBI
R. Ladenstein et al., 1998 [14]	110	Ретроспективное Retrospective	Нет данных No dates	10 %	5-летняя – 33 % 5-years – 33 %	Различные режимы с Mel Different regimes with Mel
S.A. Grupp et al., 2000 [15]	39	Фаза II Phase II	3 %	9 %	3-летняя – 58 % 3-years – 58 %	(1) Eto + Carbo + Cy (2) Mel + TBI
R.E. George, 2006 [16]	97	Фаза II Phase II	6 %	6 %	5-летняя – 47 % 5-years – 47 % 7-летняя – 45 % 7-years – 45 %	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI
M. Qayed, 2012 [17]	56	Ретроспективное Retrospective	8 %	4 %	4-летняя – 59 % 4-years – 59 %	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI (1) TC (2) CEM
U.M. Saarinen-Pihkala, 2012 [18]	15	Фаза II Phase II	0 %	–	5-летняя – 73 % 5-years – 73 %	(1) Mel (2) Eto + Carbo + TT или PEM + TBI
K.W. Sung, 2013 [19]	50	Фаза II Phase II	2 %	0 %	5-летняя – 58,3 % 5-years – 58.3 %	(1) CEM (2) TC + TBI
J.W. Lee, 2017 [20]	54	Фаза II Phase II	3,7 %	9,6 %	5-летняя – 67,5 % 5-years – 67.5 %	(1) CEM (2) TC + ¹³¹ I-MIBG
J.R. Park, 2019 [21]	176	Фаза II Phase II			3-летняя – 61,6 % 3-years – 61.6 % 3-летняя – 73,3 % (с анти-GD2) 3-years – 73.3 % (with anti-GD2)	(1) TC (2) CEM

Примечание/Note. BCNU + VM-26 + CDDP – N,N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea + VM-26 + cis-Diamminedichloroplatinum(II)/N,N'-бис(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина (кармустин) + мелфалан + цис-диамминдихлороплатина(II) (цисплатин); VCR + Mel + TBI – vincristine + melphalan + total body irradiation/винкристин + мелфалан + тотальное облучение тела (ТОТ); Eto + Carbo + Cy – etoposide + carboplatin + cyclophosphamide/этопозид + карбоплатин + циклофосфамид; Mel + TBI – melphalan + total body irradiation/мелфалан + ТОТ; CE + Cy – carboplatin + etoposide + cyclophosphamide/карбоплатин + этопозид + циклофосфамид; Eto + Carbo + TT – etoposide + carboplatin + thiotepa/этопозид + карбоплатин + тиотена; PEM – cisplatin + etoposide + melphalan/цисплатин + этопозид + мелфалан.

мов (1) этопозид + карбоплатин + циклофосфамид и (2) мелфалан + ТОТ показатель 3-летней БСВ увеличился уже до 58 % [15].

Дальнейшие исследования в области тандемного кондиционирования при НБ группы высокого риска рецидива отличались низкой токсической смертностью, не превышающей 6–10 %. В исследованиях R.E. George et al. (2006) показатели БСВ через 5 лет составили 47 %, через 7 лет – 45 %. Но, к сожалению, более 50 % больных невозможно было излечить. Авторами предположено, что одним из методов дальнейшего улучшения выживаемости может быть адаптация лечения в соответствии с ответом на индукционную терапию. Обсуждались и схемы кондиционирования с включением топотекана и циклофосфамида, а также возможность лечения МОБ с использованием постконсолидационной терапии дифференцирующими агентами, таргетной терапией антителами и модификаторами биологического ответа [16]. Наконец, обнаружение молекулярных aberrаций должно быть приоритетным в попытке определить новые терапевтические мишени.

В публикациях K.W. Sung et al. (2013) и в последующем J.W. Lee et al. (2017) обсуждается тандемный режим ВДПХТ ТС/СЕМ и ТОТ или радиотерапия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) соответственно [19, 20]. Первое исследование при высоких показателях выживаемости (5-летняя общая выживаемость – 58,3 %) обладало серьезной краткосрочной и долгосрочной токсичностью. Эффективность ТОТ в терапии НБ не была доказана ни в одном исследовании (см. табл. 3). В связи с этим ТОТ в последнем исследовании было заменено на МЙБГ-терапию [20]. Около 90 % НБ экспрессируют транспортер норadreналина, который облегчает поглощение радиоактивно меченного МЙБГ, что дает основание использовать его в качестве таргетной лучевой терапии. Таким образом, добавление высокодозного лечения ¹³¹I-МЙБГ в тандем было осуществимым и помогло снизить краткосрочную и долгосрочную токсичность без угрозы для показателей выживаемости. Однако в это исследование были включены только 54 пациента, а для подтверждения улучшенных результатов (5-летняя БСВ – 67,5 %) необходим рандомизиро-

ванный проспективный анализ с большим числом больных.

За последнее десятилетие лечение больных НБ группы высокого риска рецидива эволюционировало с включением для лечения МОБ биологической терапии.

J.R. Park et al. (2019) в своей публикации дали суммарную характеристику предыдущих исследований детской онкологической группы (COG — [C]hildren's[O]ncology[G]roup), посвященных консолидации ремиссии НБ с помощью ВДПХТ с ауто-ТГСК [21]. Это многоцентровое исследование имело четкие критерии включения и ведения пациентов с соблюдением принципов протокола лечения и полноценной оценкой эффективности терапии с использованием всех современных методов обследования. Данная опция позволила увеличить показатели БСВ детей с НБ группы высокого риска рецидива. В этом исследовании после индукционного лечения пациенты были рандомизированы на 2 когорты: в группу single-трансплантации ($n = 179$) и в группу tandem-трансплантации ($n = 176$). Трехлетняя БСВ в 1-й группе составила 48,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 41–55,7), во 2-й — 61,6 % (95 % ДИ 54,3–68,9); log-rank test — 0,006. Добавление к тандемной трансплантации на этапе постконсолидации иммунотерапии анти-GD2-моноклональными антителами позволило повысить показатель БСВ еще до 73,3 % (95 % ДИ 65,2–81,3); в группе single-трансплантации с иммунотерапией БСВ составила 54,7 % (95 % ДИ 46,1–63,3); log-rank test — 0,004. Основываясь на данных результатах, группа COG включила тандемную ВДПХТ с ауто-ТГСК в стандарт лечения детей с НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива [21].

Сравнимые результаты, но без использования иммунотерапии были получены U.M. Saarinen-Pihkala et al. (2012). Используя (1) мелфалан в монорежиме и (2) этопозид + карбоплатин + тиотепа удалось повысить показатели БСВ до 73 % [18]. При данном режиме не отмечено токсических смертей. Интенсификация же консолидации третьим циклом ВДПХТ не улучшает полученные результаты. Достигнув пика выживаемости, не имеет смысла увеличивать число

циклов консолидации, следует делать акцент на биологической терапии злокачественных опухолей.

Положительным моментом всех вышеперечисленных исследований стали высокая эффективность и приемлемая токсичность алкилирующих агентов (как в монорежимах, так и в комбинациях) мелфалана и тиотепа; отрицательным — недостаточная эффективность и высокий профиль токсичности ТОТ.

В исследованиях присутствуют некоторые спорные моменты, в том числе оценка общей выживаемости в группах сравнения, режимы кондиционирования, гетерогенность группы высокого риска, в которую могут быть включены как пациенты с метастатическим распространением, так и дети с нерезектабельной локализованной МЙБГ-положительной опухолью и даже младенцы в возрасте до 18 месяцев, но с МЙБГ-положительной опухолью и отдаленными метастазами. Возможно, ответом на эти вопросы станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о МОБ и сведения о полноте и скорости ответа на лечение).

В ближайшем будущем возможен отказ от высокотоксичных режимов в пользу схем с меньшим профилем осложнений (например, (1) мелфалан и (2) карбоплатин + этопозид + тиотепа; (1) треосульфат + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли.

Заключение

К сожалению, ряд ограничений нашего исследования (небольшое число пациентов, ретроспективный характер) не позволяют делать однозначные выводы с позиции доказательной медицины, но представленные клинические примеры дают возможность судить о толерантности тандемного режима кондиционирования у больных НБ группы высокого риска рецидива. Отдаленные результаты и токсичность могут быть проверены на проспективном клиническом исследовании с более широким охватом исследуемой популяции детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397–411. doi: 10.1038/nrc3526.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203–16. doi: 10.1038/nrc1014.
- Shusterman S., George R.E. Neuroblastoma in oncology of infancy and childhood. Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. et al. (eds.). Saunders, 2009. Pp. 509–40. doi: 10.1016/B978-1-4160-3431-5.00014-5.
- Эффективность экономики России: Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]: https://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/#. [Efficiency of the Russian economy: Federal State Statistics Service. [Electronic resource]: https://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/#. (In Russ.)].
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.D., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldut A., Hero B., Iehara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedberg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Berthold F., Castleberry R.P., D'Angio G., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Freeman A.I. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1874–81. doi: 10.1200/JCO.1988.6.12.1874.
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator) [Electronic resource]: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/zakrytye_protokoly_i_registry/nb2004/index_rus.html (appeal date 14.12.2021).
- Shimada H. The International Neuroblastoma Pathology Classification. *Pathologica*. 2003;95(5):240–1. PMID: 14988991.
- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*. 2000;59(6):1261–77. doi: 10.2165/00003495-200059060-00006.
- Kletzel M., Katzenstein H.M., Haut P.R., Yu A.L., Morgan E., Reynolds M., Geissler G., Marymount M.H., Liu D., Kalapurakal J.A., Shore R.M., Bardo D.M., Schmoldt J., Rademaker A.W., Cohn S.L. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2284–92. doi: 10.1200/JCO.2002.06.060.
- Philip T., Ladenstein R., Zucker J.M., Pinkerton R., Bouffet E., Louis D., Siegert W., Bernard J.L., Frappaz D., Coze C. Double megatherapy and autologous bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: The LMCE2 study. *Br J Cancer*. 1993;67:119–27. doi: 10.1038/bjc.1993.21.
- Ladenstein R., Philip T., Lasset O., Hartmann O., Garaventa A., Pinkerton R., Michon J., Pritchard J., Klingebiel T., Kremens B., Pearson A., Coze C., Paolucci P., Frappaz D., Gadner H., Chauvin F. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 1998;16:953–65. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.953.
- Grupp S.A., Stern J.W., Bunin N., Nancarrow C., Ross A.A., Mogul M., Adams R., Grier H.E., Gorlin J.B., Shamberger R., Marcus K., Neuberg D., Weinstein H.J., Diller L. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:2567–75. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2567.
- George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C., Neuberg D., Marcus K., Shamberger R.C., Pulsipher M., Grupp S.A., Diller L. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: Long-term survival update. *J Clin Oncol*. 2006;24:2891–6. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6986.
- Qayed M., Chiang K.Y., Ricketts R., Alazraki A., Tahvildari A., Haight A., George B., Esiasvili N., Katzenstein H.M. Tandem stem cell rescue as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:448–52. doi: 10.1002/pbc.23155.
- Saaren-Pihkala U.M., Hovi L., Koivusalo A., Jahnukainen K., Karikoski R., Sariola H., Wikstrom S. Thiopeta and Melphalan Based Single, Tandem, and Triple High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for High Risk Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1190–7. doi: 10.1002/pbc.24173.
- Sung K.W., Son M.H., Lee S.H., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Lee S.K., Choi Y.S., Lim D.H., Kim J.-S., Kim D.W. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:68–73. doi: 10.1038/bmt.2012.86.
- Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W., Hong Koo H.H., Cho E.J., Lee S.-K., Lim D.H. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):108. doi: 10.1186/s13045-017-0477-0.
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., Tenney S.C., Haas-Kogan D., Shaw P.J., Kravets J.M., Roberts S.S., Geiger J.D., Doski J.J., Voss S.D., Maris J.M., Grupp S.A., Diller L. 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;322(8):746–55. doi: 10.1001/jama.2019.11642.

Статья поступила в редакцию: 20.12.2021. Принята в печать: 06.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 20.12.2021. Accepted for publication: 06.02.2023.