

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТАНДЕМНОЙ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РЕЦИДИВА/ПРОГРЕССИРОВАНИЯ.

© Абаджева А.А., Кулёв М.А.

Научный руководитель: д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Кулева С. А.

Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Абаджева Алика Альбертовна — студентка 5 курса педиатрического факультета.

E-mail: alika.abadzheva@yandex.ru;

Кулёв Матвей Андреевич — студент 5 курса педиатрического факультета.

E-mail: kulyovm@yandex.ru

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска рецидива/прогрессирования, тандемная высокодозная химиотерапия, аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Актуальность исследования: Нейробластома — опухоль симпатической нервной системы, являющаяся самым частым злокачественным экстракраниальным солидным новообразованием детского возраста. Применение высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в консолидации ремиссии в настоящее время является необходимой терапевтической опцией у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. 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.

Цель исследования: оценка безопасности и анализ результатов использования тандемной высокодозной полихимиотерапии на этапе кондиционирования у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования.

Материалы и методы: В качестве консолидации ремиссии у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования в клинический протокол была инкорпорирована опция тандемной ВДПХТ с аутоТГСК. В анализ включены сведения о 4 пациентах. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([Т]hiotepa, [С]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([С]arboplatin, [Е]toposide, [М]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан). Стадирование и стратификация пациентов проведена согласно принципам INRGSS ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem — Международная система стадирования групп риска нейробластомы) и INRG ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup Classification System — Комплексированная классификация пациентов с нейробластомой по группам риска) [1, 2]. Оценка терапевтического ответа на индукцию была основана на Международных критериях ответа нейробластомы (INRC — International Neuroblastoma Response Criteria) [3, 4]. Функциональное состояние органов и систем были оценены перед этапом консолидации и после его окончания каждые 3 месяца.

Результаты: Средний возраст больных составил 5 лет (от 2 до 11 лет). Согласно INRGSS все пациенты имели стадию М. У половины из них выявлена амплификация MYCN. Все включенные дети перед проведением ВДПХТ имели статус болезни «полная ремиссия». Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве.

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 антиGD2 моноклональными антителами в комбинантном режиме с дифференцировочной терапией [3]. В связи с достижением полного ответа на индукционную терапию, этап локальной лучевой терапии не был показан. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условий ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составлял 30 дней. На 5-й день после трансплантации стволовых клеток 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 $1,9 \times 10^6$ и $1,2 \times 10^6$ /кг соответственно. Средний период восстановления уровня нейтрофилов после первой и второй ВДПХТ — 11 и 13 дней соответственно. Среднее количество введенных CD34+ клеток было $5,82 \times 10^6$ и $4,76 \times 10^6$ /кг при первой и второй трансплантации соответственно. Средний период восстановления уровня гранулоцитов был равен 10 и 12 дням после первой и второй трансплантации гемопоэтических стволовых клеток соответственно. Всем пациентам удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у трех пациентов вплоть за завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. У четвертого пациента 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 3–4 степени наблюдалась у всех пациентов после СЕМ кондиционирования и у двух пациентов после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у всех пациентов после СЕМ и у одного пациента после ТС. Для купирования данных изменений использовалась поддерживающая терапия, включающая парентеральное питание и обезболивающее лечение; мукозиты разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов. У одного пациента 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 в отдаленном периоде диагностирована тугоухость 1–2 ст.

Выводы: К сожалению, ряд ограничений исследования (небольшое число наблюдений, 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 нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Отдаленные результаты и токсичность могут быть проверены на проспективном клиническом с более широким охватом исследуемой популяции детей исследовании.

Литература

1. 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.
2. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P. F., Brodeur G. M., Faldum 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.
3. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., Bernardi B., Evans A. E., Favrot M., Hedborg 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.