

МИХАЙЛОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

Результаты риск-адаптированной терапии
нейробластомы у детей

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинский наук

Кулева Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – доктор медицинских наук, профессор, директор научно – исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Семенова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б. В. Афанасьева, декан педиатрического факультета федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт–Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов–на–Дону)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального этапов развития ребенка из стволовых клеток нервного гребня. Это самая частая экстракраниальная солидная опухоль, которая в структуре всей злокачественной патологии составляет 8%. Исключительными чертами нейрогенных опухолей являются как способность к спонтанной регрессии образования (обычно у детей в возрасте до 18 мес) или к созреванию (дифференцировке) в доброкачественный вариант – ганглионеврому, индуцированному лечением, так и агрессивный неуправляемый рост, и бурное метастазирование (John M. M. et al., 2010).

Биологическое поведение и клиническая разнородность уникального заболевания «нейробластома» 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 NMYC, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты, плоидность (Coughlan D. et al., 2017). В группу с благоприятным прогнозом включаются дети в возрасте младше 1,5 лет, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена NMYC и сегментарных aberrаций, с полисомией клеток. Среди промежуточных факторов прогноза у детей старше 1,5 лет можно выделить наличие локализованной опухоли с поражением лимфатических узлов, у детей младше 1,5 лет – метастатическое поражение костей и костного мозга (КМ), отсутствие амплификации NMYC и сегментарных хромосомных aberrаций. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1,5 лет, метастатическое поражение костей и костного мозга, наличие сегментарных хромосомных aberrаций (делеция субтеломерной области (del 11p36), делеция короткого плеча хромосомы 11 (del 11q), увеличение короткого плеча хромосомы 17 (17q+), амплификация NMYC), недифференцированный вариант нейробластомы по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс. В группе низкого риска рецидива/прогрессирования можно ограничиться только наблюдением, тогда как в группе высокого риска используется максимальные интенсивные мультимодальные программы терапии (Nakagawara A. et al., 2018).

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеневой (или тандемной) высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) (Park J. R. et al., 2019). В дополнение к текущей терапии нейробластомы группы высокого риска в настоящее время изучается ряд стратегий, в которых проводится клиническая оценка на более 500 исследованиях, представленных на портале www.clinicaltrials.gov, и около 50 исследований посвящено разработке иммунотерапии у детей. Однако, даже несмотря на такие колоссальные дополнения к лечению нейробластомы группы высокого риска рецидива/прогрессирования, долгосрочная выживаемость детей раннего возраста удручает и требует новых и улучшенных терапевтических схем (Sameer S. et al., 2017). За последнее десятилетие лечение больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования эволюционировало с включением для лечения минимального остаточного заболевания биологической терапии (Nakagawara A. et al., 2018).

Степень разработанности темы. В исследовании LMCE2, проведенном во Французском национальном институте здравоохранения, впервые сообщено о безопасности и толерантности двойной высокодозной полихимиотерапии с аутоТГСК (Philip T. et al., 1993). В качестве первой схемы консолидации были использованы тенипозид, кармустин и цисплатин (или карбоплатин), в качестве второй – винкристин, мелфалан и тотальное облучение тела. К сожалению, в данный пилотный проект были включены пациенты с рефрактерным течением заболевания; показатели 2- и 5-летней выживаемости составили 36% и 32% соответственно. В этой работе акцент делается на обсуждении вопросов о необходимости использования двойной трансплантации у пациентов с поздним ответом на индукционную терапию, аддитивной токсичности тандемного режима с возможностью применения в схемах кондиционирования менее токсичных препаратов.

Несмотря на опубликованные данные, остается ряд спорных вопросов, касающихся возможности и необходимости применения двухзвеневой ВДПХТ с аутоТГСК у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, использования в консолидационных режимах препаратов с сохраненной способностью к миелоаблативности, но с меньшей суммацией токсического эффекта, а также влияния иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами на показатели выживаемости пациентов.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала ретро- и проспективная оценка риск-адаптированной терапии у детей с нейробластомой, а также модификация лечения с интенсификацией консолидации и постконсолидации ремиссии в когорте пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования.

Задачи исследования

1. Провести анализ отдаленных результатов лечения пациентов с нейробластомой, первично стратифицированных в группы низкого, промежуточного и высокого риска рецидива/прогрессирования.
2. Оценить исходы в терапевтических группах с и без применения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования.
3. Проанализировать эффективность лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования с и без использования пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.
4. Оценить безопасность интенсификации консолидации и постконсолидации у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования.

Научная новизна исследования

Впервые на достаточно большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с нейробластомой с применением интенсивных режимов консолидации и постконсолидации ремиссии.

У пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования в режиме консолидации ремиссии разработаны варианты тандемной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с ауотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве постконсолидации у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования использованы антиGD2 моноклональные антитела. Доказана воспроизводимость и толерабельность их применения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствование терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования путем добавления на этапе консолидации ремиссии тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови и на этапе постконсолидации моноклональных антител в сочетании с дифференцировочной терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой позволяет повысить показатели общей выживаемости с 30 до 80%.

В настоящей работе доказана воспроизводимость, переносимость методов лечения, применяемых у детей с нейробластомой; изучены непосредственные и отдаленные результаты применения тандемной ВДПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и последующим усилением постконсолидации с добавлением антиGD2 моноклональных антител.

Полученный материал может служить основой для создания методических рекомендаций, учебно – методических пособий.

Результаты работы используются в практической деятельности детского онкологического отделения и внедрены в лекционный цикл

учебного процесса научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включала несколько этапов: определение цели и задач, обзор литературных данных по изучаемой проблеме и разработку плана научной работы. Исследованием были охвачены сведения о 80 пациентах. Основной этап работы заключался в статистической обработке данных с оценкой информации и созданием блобограмм модели «причина – следствие». «Следствием» в данной работе являлась зависимая переменная «выживаемость».

Дополнительно в данном исследовании были использованы общенаучные методы, включающие логико – интуитивный анализ, индуктивные и дедуктивные методы, а также принципы объективизма, наблюдаемости и соответствия.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование принципов риск-адаптированной терапии пациентов с нейробластомой позволяет оптимизировать программу лечения с ее деэскалацией в группе низкого риска рецидива/прогрессирования и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования.
2. Усовершенствование методов сопроводительной терапии, приведшее к улучшению непосредственных результатов со снижением посттрансплантационной смертности, дает возможность рассматривать использование совокупного эффекта тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом в режимах кондиционирования могут быть применены менее токсичные цитостатические препараты.
3. Добавление в постконсолидацию ремиссии к дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами позволяет добиться синергизма противоопухолевого эффекта на минимальную остаточную опухоль.

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование включает информацию о 80 пациентах детского возраста с нейробластомой. Доказательная база и рекомендации основаны на использовании современных методов статистического анализа, использованных в научной работе. Сведения о каждом пациенте были внесены в базу данных Microsoft Excel, что позволило упорядочить и систематизировать информацию, а также выполнить необходимые редактирования и фильтрацию. С помощью программ Microsoft Excel и Statistica, версия 10, были созданы графики, таблицы, диаграммы и выполнены все необходимые расчеты.

Апробация исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены

на Ежегодной конференции с международным участием V Школе по диагностике и лечению эмбриональных опухолей и I Школе по детской онкохирургии (1–3 октября 2020, Москва), Российском конгрессе «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» (27–29 мая 2021, Москва), VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (7–8 октября 2021, Астрахань), II Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (25–27 ноября 2021, Москва), Конференц – марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидной подготовки к здоровому материнству и детству» (10–12 февраля 2022, Санкт–Петербург), V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии FOR LIFE (20–22 сентября 2022, Москва), II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» (16–18 февраля 2023, Санкт–Петербург), XI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (7–8 апреля 2023, Москва).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Значимость результатов диссертационной работы подтверждена актами о внедрении результатов научного исследования в образовательную программу отдела учебно-методической работы (акт о внедрении от 20.10.2023) и в практику детского онкологического отделения вышеуказанного центра (акт о внедрении от 20.10.2023).

Личный вклад автора

Автор активно участвовал в лечении всех пациентов, страдающих нейробластомой. Он провел обзор мировой и отечественной литературы на тему диссертационного исследования, создал базу данных, провел обработку и интерпретацию полученных результатов, а также предложил практические рекомендации. Автор полностью ответственен за сбор информации, на 80% занимался математико-статистической обработкой данных и на 100% провел обобщение и анализ материала. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно – практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапии (медицинские науки), пункту 6. Согласно формуле специальности, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 – в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

Структура и объём диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы и список литературы. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 61 рисунком. В список литературы включены 5 отечественных и 77 зарубежных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации. Работа была одобрена на заседании локального этического комитета (выписка № 42 из протокола заседания Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации от 28.10.2020 г.). Добровольное информированное согласие на проведение всех необходимых лечебно – диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов и/или их законных представителей.

Общая характеристика материала. В исследование включены данные о 80 пациентах с верифицированной нейробластомой различных локализаций, получавших лечение с 1997 по 2022 гг. в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Сбор информации проводился с использованием первичной медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации. Собранные сведения регистрировались в

специально разработанной исследовательской базе данных в программе Microsoft Excel 2010, содержащей 420 регистрационных поля.

Стратификация на группы риска. В рамках настоящего исследования для стратификации пациентов на группы риска использовались критерии протокола Немецкой группы по изучению нейробластомы – NB2004. Для оценки распространенности опухолевого процесса при НБ применялась Международная система стадирования нейробластомы INSS ([I]nternational [N]euroblastoma [S]taging [S]ystem – международная система оценки распространенности процесса при НБ), а также новая система оценки распространенности процесса INRGSS ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem – международная система стадирования групп риска нейробластомы). Пациенты в зависимости от сочетания прогностических факторов были стратифицированы на 3 группы: низкого, среднего и высокого риска прогрессирования (рис. 1).

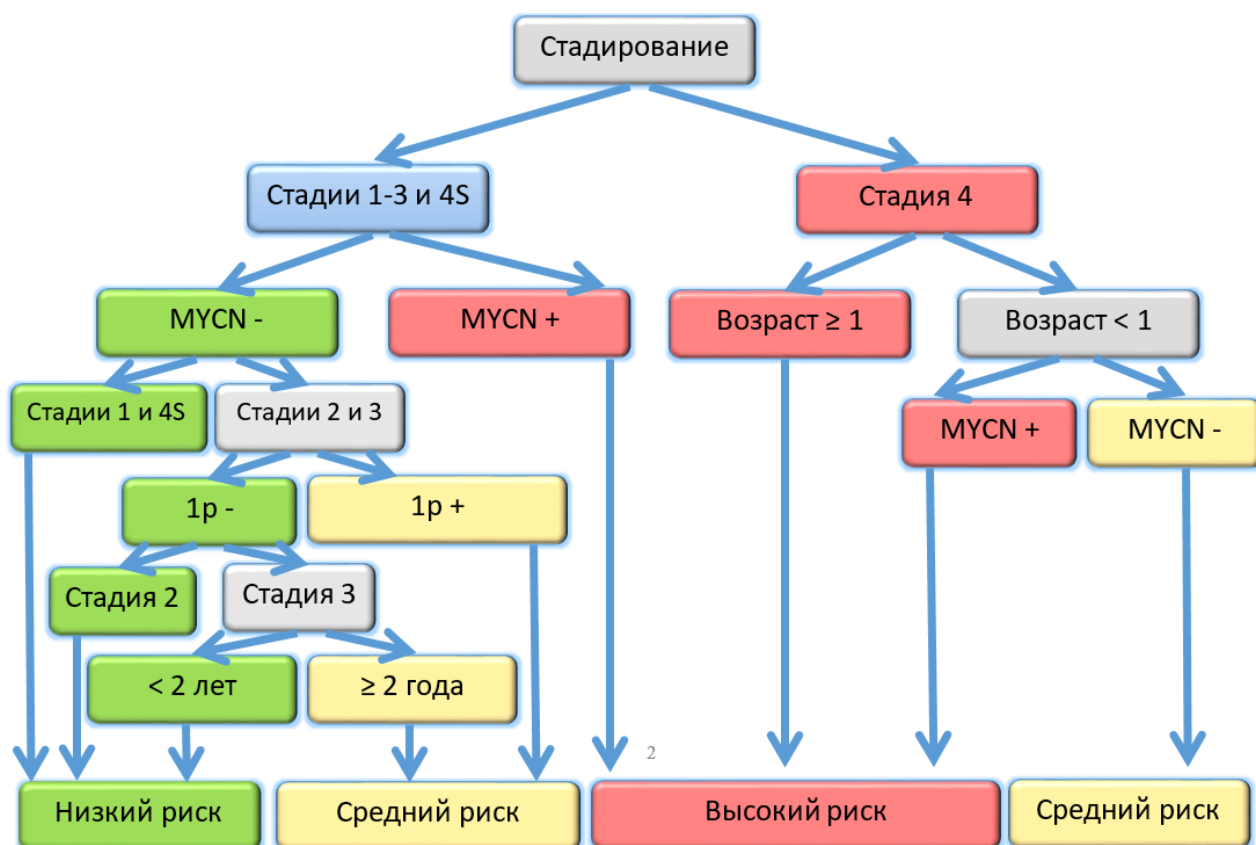


Рисунок 1. Стратификация пациентов с нейробластомой на группы риска

Критерии включения пациентов в исследование. В группу низкого риска были включены пациенты со следующими критериями:

- Стадия 1 – 2: все возрастные группы с отсутствием амплификации гена NMYC и аберрации 1p;
- Стадия 3: больные до 2-х лет, с отсутствием амплификации гена NMYC и аберрации 1p;

- Стадия 4S: пациенты в возрасте младше 18 мес, с отсутствием амплификации гена NMYC и аберрации 1p.

В группу среднего риска вошли дети со следующими критериями:

- Стадия 2 – 3: все возрастные группы, отсутствие амплификации гена NMYC, наличие аберраций 1p;
- Стадия 3: возраст $\geq 2 - 18$ лет, отсутствие амплификации гена NMYC;
- Стадия 4: возраст младше 18 мес, отсутствие амплификации гена NMYC.

В группу высокого риска были стратифицированы пациенты со следующими критериями:

- Стадия 4: все больные старше 18 мес независимо от NMYC - статуса;
- Амплификации гена NMYC независимо от стадии заболевания и возраста;
- 4S стадия при наличии NMYC амплификации.

Кроме того, при включении в научное исследование пациенты должны были соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

- Подписанная письменная форма информированного согласия;
- Возраст до 18 лет;
- Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански 80-100% (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80-100% (дети старше 16 лет); ECOG [E]astern [C]ooperative [O]ncology [G]roup – Восточная объединенная онкологическая группа - 0-1);
- Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха $> 75\%$ верхней границы нормы (ВГН));
- Адекватная функция печени (АЛТ $\leq 2,5 * \text{ВГН}$), АСТ $\leq 2,5 * \text{ВГН}$), почек (креатинин $< 1,5 * \text{ВГН}$), костного мозга (лейкоциты $> 2,0 * 10^9/\text{л}$, лимфоциты $> 1,0 * 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 150 * 10^9/\text{л}$).

Характеристика пациентов, включенных в исследование. В исследование включены 80 пациентов с верифицированной нейробластомой. Средний возраст больных составил 2,8 лет (диапазон от 2 мес до 13 лет). Мужской пол преобладал: мальчиков было 46 (56%), девочек – 34 (44%). Соотношение по полу – 1,3: 1. При распределении по возрасту преобладали дети от 1 до 4 лет – 39 (48,75%). В возрасте до 1 года число пациентов составило 22 (27,5%), от 5 до 9 лет – 16 (20%), от 10 до 14 лет – 3 (3,75%) больных.

Наиболее частой локализацией злокачественного образования стало брюшинное пространство – у 67 пациентов (83,8%): в 37,5% (n = 30) случаях изначально был поражен надпочечник, в остальных случаях в 46% (n = 37) – симпатические ганглии брюшинного пространства. У 14% (n = 11) больных выявлено поражение ганглиев заднего средостения и в 2,5% (n = 2) случаев опухоль локализовалась в малом тазу.

У большей части пациентов была диагностирована 4 стадия заболевания – 64% (n = 51), в 12% (n = 10) случаях выявлена 3 стадия заболевания, у 9% (n = 7) больных – 2 стадия, у 10% (n = 8) детей – 1 стадия и лишь в 5% (n = 4) наблюдений диагностирована 4S стадия.

Большинство больных в рамках используемой системы стратификации были включены в группу высокого риска – 60% пациентов (n = 48). В низкую группу вошли 14% (n = 11), в среднюю группу – 26% (n = 21).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов каждой стратификационной группы. Средний возраст пациентов различался и составлял $6 \pm 1,8$ мес, 31 ± 8 мес и 44 ± 4 мес в низкой, средней и высокой группах риска соответственно (табл. 1). Соотношение по полу было практически одинаковым в первых двух группах риска, в группе высокого риска рецидива/прогрессирования число девочек превалировало в 1,7 раз. У более половины детей во всех группах новообразование локализовалось в забрюшинном пространстве (83%, 64% и 92% соответственно). В группе высокого риска у четверти пациентов (12 или 25%) была выявлена амплификация NMYC (табл.1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, стратифицированных в группы низкого, среднего и высокого риска рецидива/прогрессирования

Характеристики	Группа низкого риска (n = 11)	Группа среднего риска (n = 21)	Группа высокого риска (n = 48)
Средний возраст на момент постановки диагноза	$6 \pm 1,8$ мес (2 – 19 мес)	31 ± 8 мес (3 мес – 13 лет)	44 ± 4 мес (2 мес – 11 лет)
Пол			
Мальчики	5 (45%)	10 (48%)	17 (36%)
Девочки	6 (55%)	11 (52%)	31 (64%)
Локализация			
Надпочечник	6 (56%)	6 (29%)	18 (38%)
Симпатические ганглии забрюшинного пространства	3 (27%)	8 (38%)	26 (54%)
Симпатические ганглии заднего средостения	2 (18%)	5 (24%)	3 (6%)
Симпатические ганглии малого таза	-	2 (10%)	-
Без выявленной первичной локализации	-	-	1 (2%)
Статус NMYC			
Амплифицирован	-	-	12 (25%)
Не амплифицирован	11 (100%)	21 (100%)	36 (75%)
del 1p			
Не обнаружена	8 (73%)	20 (95%)	42 (87%)
Обнаружена	3 (27%)	1 (5%)	6 (13%)

Лечебная программа. У детей с НБ применялась комплексная терапия. Выбор стратегии лечения зависел от группы риска, в которую пациент стратифицирован изначально, и от «ответа» опухоли на лечение. Схематически терапевтический план представлен на рис. 2.

Для пациентов группы низкого риска рецидива/прогрессирования, учитывая благоприятные молекулярно-генетические характеристики опухоли, высокую частоту спонтанной регрессии и способность к дифференцировке, высокую чувствительность к лечению, и, как следствие этого, удовлетворительные результаты терапии, принципиальным была минимизация терапевтических воздействий с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения. В данной группе важным являлась стратификация пациентов на основе наличия отягощающих факторов, таких как жизнеугрожающие симптомы (ЖУС), определение четких показаний и сроков назначения полихимиотерапии (ПХТ), выделение подгрупп пациентов, не требующих проведения ПХТ, и больных, которым не показано хирургическое лечение. В группе пациентов с 1 – 3 стадиями заболевания без ЖУС независимо от объема выполненной операции и размеров остаточной опухоли проведение адъювантной ПХТ не было показано.



Рисунок 2. Лечебная программа детей с НБ

Всем пациентам данной группы проводилось динамическое наблюдение. В случае выявления локального прогрессирования остаточной опухоли и/или появления ЖУС было показано проведение ПХТ по схеме N4, включавшей винкристин, доксорубин и циклофосфамид (приложение). При купировании ЖУС и стабилизации опухолевого процесса ПХТ завершалась. Максимальное число курсов терапии – 4. В случае отсутствия

контроля над опухолевым процессом после проведения 4 курсов по схеме N4 пациент переводился на более интенсивную программу лечения (рис. 2).

Пациенты, первично стратифицированные в группу среднего риска рецидива/прогрессирования, имели местно-распространенную форму НБ (2 – 3 стадии) и неблагоприятные сегментарные аберрации или стадию 4 и возраст до 18 мес. Принципиальным в лечении данной группы являлось достижение высоких показателей выживаемости при условии отказа от высокоинтенсивной консолидирующей терапии. Всем пациентам с нейробластомой, стратифицированным в группу среднего риска рецидива/прогрессирования, в возрасте 6 мес и старше была инициирована интенсивная индукционная ПХТ, включавшая 6 курсов по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (приложение). Пациентам в возрасте младше 6 мес проводилась терапия с использованием курсов N4 (рис. 2, приложение). После этапа индукционной терапии, состоявшего из 6 интенсивных курсов ПХТ, хирургического вмешательства осуществлялось комплексное обследование пациентов для оценки эффективности лечения. В случае отсутствия данных за прогрессирование заболевания следующим выполнялся этап консолидации. Для пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования в качестве консолидирующего лечения было предусмотрено проведение 4 курсов ПХТ по схеме N7 (приложение). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли была предложена пациентам группы среднего риска при наличии метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии (рис. 2). После 4 курсов консолидирующей терапии для пациентов группы среднего риска следующим этапом лечения являлось проведение дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой (рис. 2).

Детям, стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, в индукцию ремиссии проводилось 6 интенсивных курсов системной противоопухолевой терапии по схемам N5 и N6 в альтернирующем режиме (приложение). Также на данном этапе выполнялось хирургическое вмешательство с максимально возможной циторедукцией. Лейкоцитаферез осуществлялся не ранее, чем после 2 курса индукционной ПХТ при условии доказанной морфологическими методами (миелограмма, цитологическое и гистологическое исследование) санации костного мозга и отсутствия прогрессирования заболевания в количестве не менее 3×10^6 /кг массы тела пациента CD34+ клеток. В случае сохранения метаболически активной опухоли после этапа индукционной терапии перед аутоТГСК была показана терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МИБГ). Всем пациентам, первично стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, на этапе консолидации проводилась ВДПХТ с аутоТГСК. В дальнейшем было рекомендовано проведение дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой (9 курсов). Дистанционная лучевая терапия на ложе первичной опухоли также проводилась при наличии метаболически активной опухоли после этапа

индукционной полихимиотерапии (рис. 2). В когорту интенсификации постконсолидации были включены 13 детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования; они были отобраны для участия в исследовании, в котором постконсолидация ремиссии была дополнена поддерживающей терапией антиGD2 моноклональными антителами. Перед началом каждого из циклов иммунотерапии пациент должен был соответствовать следующим критериям:

- Удовлетворительное общее состояние (по шкале Лански > 60);
- Отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса;
- Отсутствие повреждений кожи и слизистых оболочек;
- Отсутствие признаков индуцированной нейропатии или нейропатической боли;
- Адекватное восстановление гемопоэза: лейкоциты > 2000/мкл, тромбоциты > 20000/мкл, гемоглобин > 80 г/л;
- Адекватная функция печени (АЛТ и АСТ < 5-ти норм, общий билирубин < 1,0 мг/дл), почек (креатинин < 1.5 мг/дл или клиренс креатинина > 60 мл/мин/1.73 м²), системы гемостаза (тромбопластиновое время РТТ 70-120%, АЧТВ < 36 сек), легких (О₂-сатурация на пульсоксиметре > 94% без применения кислорода, нет нарушения дыхания в покое).

Терапия антиGD2 антителами состояла из 2 – 5 последовательных курсов, каждый из которых продолжался 35 дней. Индивидуальная доза определялась в зависимости от площади поверхности тела и составляла 100 мг/м² в каждом курсе лечения. Введение препарата осуществлялось в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (всего 240 часов) в суточной дозе 10 мг/м².

Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, которая предоставляла возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать данные. При помощи программ Microsoft Excel и Statistica Version 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, а также выполнялись расчеты. Модуль "Описательная статистика" позволял определить такие используемые описательные статистики общего характера, как медиана, среднее значение и стандартное отклонение, квартильный размах, доверительные интервалы для среднего, а также другие специальные описательные статистики. Для оценки статистической значимости изменений использовался парный коэффициент Стьюдента, при этом область отклонения нулевой гипотезы определялась уровнем значимости $p < 0,05$.

В работе была проведена оценка чувствительности, специфичности и точности, а также построение ROC - кривых ([R]eceiver [O]perating [C]haracteristic - операционная характеристика приемника). Для построения характеристических кривых был использован пакет программ "MedCalc" версии 20.1.4. Для определения точек отсечения по ROC использовался метод Йодена.

Выживаемость пациентов была исследована с использованием метода Каплана-Майера. При помощи Логрангового критерия были обнаружены различия в показателях выживаемости. В рамках данного исследования эффективность лечения в определенный период времени была оценена по критериям общей, бессобытийной и специфической выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдаленные результаты лечения нейробластомы. Средний период наблюдения па пациентами составил 42 ± 4 мес (медиана – 30 мес). Общая годовичная выживаемость составила $84,2 \pm 4,2\%$, 2-летняя – $72,4 \pm 5,3\%$, 3-летняя – $64,3 \pm 5,8\%$, бессобытийная – $75,8 \pm 5\%$, $61,2 \pm 6\%$ и $52,2 \pm 6,3\%$ соответственно, специфическая – $87,8 \pm 3,8\%$, $76,7 \pm 5,1\%$ и $71,3 \pm 5,6\%$ соответственно.

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от группы риска представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели выживаемости пациентов различных групп риска

Показатели выживаемости	Группа низкого риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска	p
1	2	3	4	б
ОВ	$83,3 \pm 15,2$	$94,4 \pm 5,4$	$50 \pm 7,7$	0,3072 [p2 vs p3] 0,0403 [p2 vs p4] 0,0003 [p3 vs p4]
БСВ	$75 \pm 15,3$	$79,2 \pm 9,3$	$37,3 \pm 8,1$	0,7861 [p2 vs p3] 0,0196 [p2 vs p4] 0,0009 [p3 vs p4]
Специфическая	100	$94,4 \pm 5,4$	$54,9 \pm 8,1$	0,4239 [p2 vs p3] 0,0042 [p2 vs p4] 0,0009 [p3 vs p4]

Как видно из табл. 2, значимо низкие показатели выживаемости были у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования ($p < 0,05$).

Этап консолидации ремиссии: высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Single-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 19 (63,3%) пациентам, tandem – 6 (20%), у 6 (19,4%) больных в качестве трансплантата использовался материал от гаплоидентичного донора. Мальчиков было 20 (64,5%), девочек – 11 (35,5%). Возраст пациентов колебался от 2 мес до 11 лет (средний возраст составил 50 ± 5 мес). Амплификация NMYC обнаружена у 9 (29%) пациентов, другие aberrации (del 1p, del 11q) – у 5 (16,1%). Перед этапом ВДПХТ статус «полная ремиссия» имели 15 (48,4%) детей, «частичная ремиссия» – 12 (38,7%), «стабилизация» – 4 (12,9%) ребенка. Проведенный ROC анализ показал, что санация костного мозга после 5-го курса и позже считается неблагоприятным в отношении специфической выживаемости фактором ($p = 0,01$) (рис. 3). Больных с поздней санацией костного мозга было 10 (32,3%).

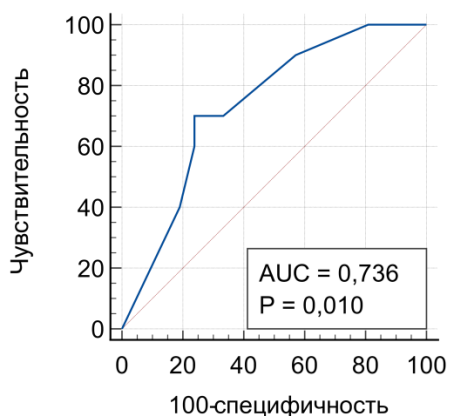


Рисунок 3. ROC анализ определения ассоциативного критерия поздней санации костного мозга (cut-off > 5)

В 96,8% случаев после проведения высокодозной полихимиотерапии у детей развились осложнения (табл. 3). Во всех случаях (100%) была диагностирована гематологическая токсичность 4 ст. Кроме гематологической токсичности, выявлены негематологические осложнения (табл. 3). Инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые) осложнения диагностированы в 24 (96%) случаях после аутоТГСК и в 6 (100%) – после аллоТГСК. Геморрагический синдром развился у 5 (20%) пациентов после аутоТГСК и у 3 (50%) после аллоТГСК (табл. 3). В 20 (80%) и в 6 (100%) случаях после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно диагностирован мукозит. Сердечно-сосудистые осложнения выявлены в 3 (12%) и 2 (33,3%) наблюдениях после аутоТГСК и аллоТГСК соответственно (табл. 3). Неврологические нарушения зафиксированы только после ВДПХТ с аутоТГСК (3 или 12%), равно как нарушения слуха – только после химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (2 или 33,3%). Почечная и печеночная токсичность в 3 раза чаще были диагностированы после ВДПХТ с аллоТГСК (4 или 16% vs 3 или 50% и 8 или 32% vs 5 или 83,3% соответственно).

Средний срок приживления аутологичного трансплантата отмечен на 11-е сутки (диапазон от 9 до 15 дней), аллогенного трансплантата – на 14-е сутки (диапазон от 11 до 16 дней).

Показатели выживаемости пациентов, не получивших в качестве консолидации высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией гемопоэтических клеток (историческая группа), и получивших ее (контрольная группа) представлены в табл. 4. Показатели общей, бессобытийной и специфической выживаемости значительно отличались в исторической и контрольной группах ($11,1 \pm 7,4\%$ vs $67,3 \pm 9,7\%$, $p = 0,00389$; $15,6 \pm 5,4\%$ vs $50,3 \pm 11,7\%$, $p = 0,00023$; $14,9 \pm 9,6\%$ vs $77,7 \pm 8,9\%$, $p = 0,00001$).

Этап консолидации ремиссии: толерабельность тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) ВДПХТ с аутоТГСК.

Таблица 3. Ранние негематологические осложнения ВДПХТ с ТГСК

Осложнения	Общее количество (%)	АутоТГСК n (%)	АллоТГСК n (%)	p
Осложнения				
- Да	30 (96,8)	24 (96)	6 (100)	0,6185
- Нет	1 (3,2)	1 (4)	-	
Инфекционные осложнения*	30 (96,8)	24 (96)	6 (100)	0,6185
Геморрагический синдром (3-4 ст.)	8 (25,8)	5 (20)	3 (50)	0,3755
Мукозит (3-4 ст.)**	26 (83,9)	20 (80)	6 (100)	0,2337
Сердечно-сосудистые осложнения***				
- Кардиомиопатия	5 (16,1)	3 (12)	2 (33,3)	0,5634
- Изменения ЭКГ	24 (77,4)	18 (72)	6 (100)	0,1448
Неврологические нарушения	3 (9,7)	3 (12)	-	0,3865
Почечная недостаточность****	7 (22,6)	4 (16)	3 (50)	0,3339
Печеночная токсичность (3-4 ст.)*****	13 (41,9)	8 (32)	5 (83,3)	0,0717
Аномальная аудиограмма	2 (6,5)	-	2 (33,3%)	0,0911

*Включая катетер-ассоциированные инфекции, энтероколиты, аноректальные инфекции, фебрильную нейтропению, инфекцию кожи, сепсис

**Включая эзофагит, гастрит, стоматит, энтероколит, в т. ч. тифлит, боли в животе, диарею

***Включая остановку сердечной деятельности, систолическую дисфункцию левого и правого желудочков

****Включая повышение креатинина и острое повреждение почек

*****Включая пациентов с гипербилирубинемией, асцитом 3 ст. и выше, болевым синдромом, увеличением веса, портальной гипертензией

Таблица 4. Показатели выживаемости исторической и контрольной группы пациентов

Показатели выживаемости	Группа без ВПХТ с аутоТГСК (историческая)	Контрольная группа с ВДПХТ с аутоТГСК	p
ОВ	11,1 ± 7,4	67,3 ± 9,7	0,00389
БСВ	15,6 ± 5,4	50,3 ± 11,7	0,00023
Специфическая выживаемость	14,9 ± 9,6	77,7 ± 8,9	0,00001

Нами была предпринята попытка включения опции тандемной ВДПХТ с аутоТГСК в программу терапии детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. Целью стала оценка безопасности и анализ результатов использования тандемной высокодозной полихимиотерапии на этапе кондиционирования. В данный этап

исследования были включены сведения о 5 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) (приложение). Средний возраст больных составил 5 лет (от 2 до 11 лет). Согласно INRGSS все пациенты имели стадию М. У 3 из них выявлена амплификация NMYC. 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 режиме с дифференцировочной терапией. В связи с достижением полного ответа на индукционную терапию, этап локальной лучевой терапии не был показан (табл. 5). 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 введенных CD34+ клеток было $5,82 \times 10^6$ и $4,76 \times 10^6/\text{кг}$ 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 (табл. 5).

Всем пациентам удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у первых трех пациентов вплоть за 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 35 мес (диапазон от 13 до 62 мес).

Негематологическая токсичность 3 – 4 ст. наблюдалась у всех пациентов после режима кондиционирования СЕМ и у 2 (20%) пациентов после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые диагностированы 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, как правило, разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов.

Таблица 5. Детальное описание консолидации

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
ТС					
Дозы препаратов - Тиотепа -Циклофосфамид	200 мг №3 380 мг №4	300 мг №3 500 мг №4	180 мг №3 350 мг №4	200 мг №3 250 мг №4	200 мг №3 380 мг №4
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кЛ/кг)	5,43	6,35	6	5,5	5,8
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+11	+9	+13	+9	+11
Осложнения	-	Оральный мукозит	-	-	-
СЕМ					
Дозы препаратов - Карбоплатин - Этопозид - Мелфалан	300 мг №4 230 мг № 4 50 мг №3	375 мг №4 300 мг №4 60 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3	200 мг №4 150 мг №4 30 мг №3
Количество трансплантата (CD34+ x 10 ⁶ кЛ/кг)	4,2	6,35	3	5,5	5,6
Восстановление уровня нейтрофилов (день)	+10	+10	+14	+12	+12
Осложнения	Оральный мукозит 2 ст.	Увеличение уровня креатинина, оральный мукозит	Оральный мукозит 2 ст.	Оральный мукозит 2 ст.	Оральный мукозит 2 ст.

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-х пациентов (пациенты 1 и 3) в отдаленном периоде диагностирована тугоухость 1 – 2 ст. (табл. 5).

Этап постконсолидации ремиссии: эффективность пассивной иммунотерапии. В исследуемой когорте 13 (27,1%) детям, первично стратифицированным в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, постконсолидационное лечение было интенсифицировано использованием пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами. Средний возраст больных составил 4 года (от 1,3 до 11 лет). У 5 (38,5%) из них выявлена амплификация NMYC онкогена. Гистологически в 8 (61,5%) случаях опухоль была представлена низкодифференцированной, в 2 (15,4%) – недифференцированной и в 3 (23,1%) – дифференцированной нейробластомой. Все дети (100%) перед началом иммунотерапии имели статус болезни «полная ремиссия». Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве. Средний показатель начала иммунотерапии после консолидации ремиссии составил 174 дня (диапазон от 37 до 515 дней). Было проведено суммарно 56 курсов иммунотерапии. Количество курсов варьировало от 2 до 5 (среднее количество 4). При применении терапии моноклональными антителами были выявлены следующие нежелательные явления: наиболее часто отмечен синдром капиллярной токсичности (после 29 курсов или 51,8%), треть курсов сопровождалась синдромом высвобождения цитокинов (20 или 35,7%), после четверти курсов диагностирована диарея (14 или 25%), после 13 (23,2%) курсов выявлена гематологическая токсичность, после 9 (16,1%) и 7 (12,5%) курсов диагностированы болевой синдром и периферическая полинейропатия соответственно, анафилактическая реакция с гипотонией выявлена после 6 (10,7%) курсов иммунотерапии (табл. 6).

Таблица 6. Нежелательные явления пассивной иммунотерапии

Осложнения	Количество циклов (n = 56)	%
Болевой синдром	9	16,1
Синдром высвобождения цитокинов	20	35,7
Анафилактическая реакция	6	10,7
Синдром повышенной проницаемости капилляров	29	51,8
Периферическая нейропатия	7	12,5
Диарея	14	25
Гематотоксичность	13	23,2

Все осложнения не превышали 1 – 2 ст. (за исключением одного пациента, у которого развился синдром повышенной капиллярной проницаемости 4 ст.). Спектр токсичности был контролируемым, и редукция дозы препарата не потребовалась. В более половине случаев (7 пациентов

или 58%) удалось полностью отказаться от применения опиоидных анальгетиков уже после первых 2-х курсов иммунотерапии.

Статус заболевания «полная ремиссия» был сохранен у 8 (61,5%) пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 39 ± 5 мес (диапазон от 12 до 73 мес).

Показатели выживаемости были достоверно различны в группах без иммунотерапии и с иммунотерапией (табл. 7). Общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без иммунотерапии составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$, в группе с иммунотерапией – $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$ соответственно (табл. 7).

Таблица 7. Показатели выживаемости без и с иммунотерапии

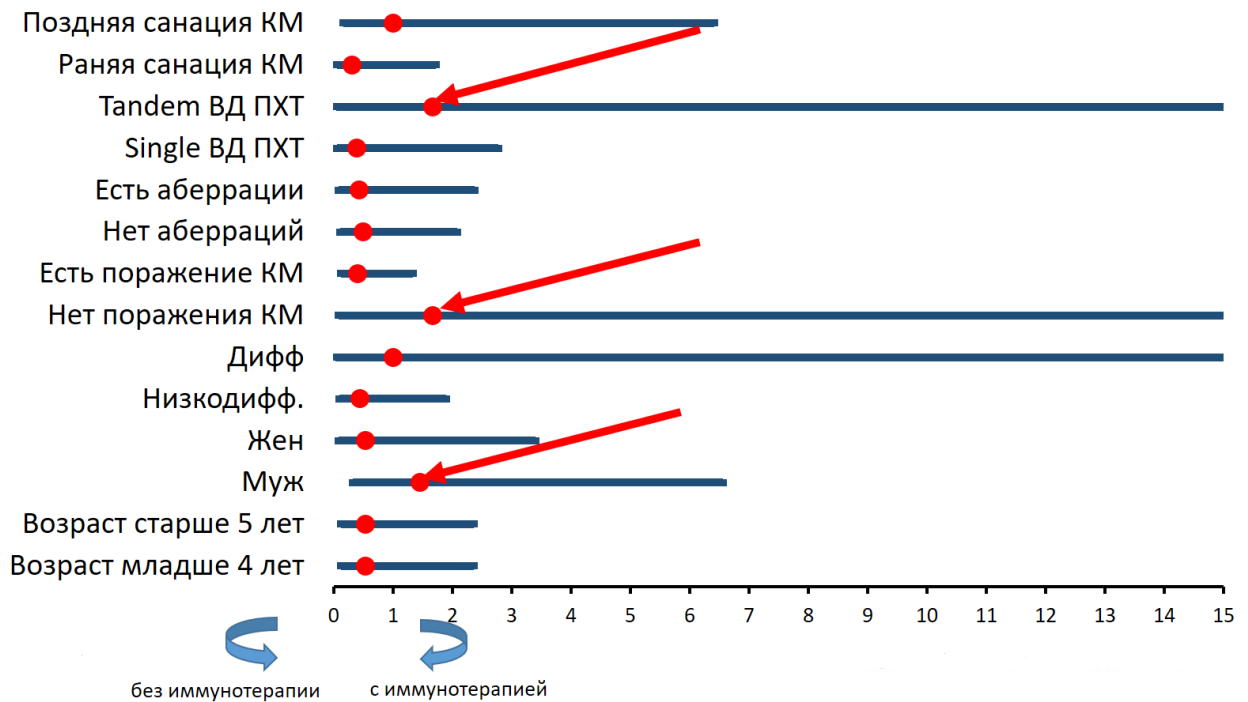
Показатели выживаемости		ИТ -*	ИТ +**	p
ОВ	годовая	$60,7 \pm 8,9$	$93,3 \pm 6,4$	0,00054
	2-летняя	$34,4 \pm 9$	$93,3 \pm 6,4$	
	3-летняя	$30,6 \pm 8,8$	$76,4 \pm 12,1$	
БСВ	годовая	$51,1 \pm 9,5$	$93,8 \pm 6$	0,00202
	2-летняя	$25,6 \pm 8,8$	$84,4 \pm 10,4$	
	3-летняя	$17 \pm 7,6$	$65,6 \pm 14,2$	
СВ	годовая	$67,9 \pm 8,9$	$93,3 \pm 6,4$	0,00098
	2-летняя	$40,7 \pm 10,1$	$93,3 \pm 6,4$	
	3-летняя	$36,2 \pm 9,9$	$84 \pm 10,6$	

*иммунотерапия не проводилась

**иммунотерапия проводилась

На рис. 4 представлен однофакторный анализ предикторов риска развития неблагоприятного исхода в отношении общей, бессобытийной и специфической выживаемости.

Интерпретация полученных данных ограничена небольшими выборками, о чем свидетельствуют «усы» доверительного интервала, особенно в когорте пациентов, получивших иммунотерапию. Однако отмечается значимое увеличение (на 47%) продолжительности жизни в когорте больных, в постконсолидацию которых включена пассивная иммунотерапия (среднее значение 22 и 42 мес соответственно). Представленные блбобграммы (рис. 4) еще сложны для оценки значимости иммунотерапии на этапе постконсолидации, но по визуальной картине уже можно предположить, что использование тандемной высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, мужской пол и отсутствие инициального поражения костного мозга увеличивают эффективность использования антиGD2 моноклональных антител.



Дифф – дифференцированная нейробластома

Низкодифф – низкодифференцированная нейробластома

Рисунок 4. Анализ выживаемости пациентов без и с иммунотерапией

Заключение

На сегодняшний день современные протоколы, включающие индукционную полихимиотерапию, хирургическую резекцию опухоли, высокодозную химиотерапию с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, локальное облучение, пассивную иммунотерапию и дифференцировочные агенты, повысили показатели выживаемости пациентов с нейробластомой до 70 – 80%. Выживаемость детей при использовании менее интенсивных режимов химиотерапии и опций лечения не превышала 10 – 15%.

Проблемы «неудач» всегда возникали в когорте пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, лечение которой на сегодняшний день проводится с использованием эскалированных лечебных нагрузок. На этапе индукции с целью максимального уменьшения опухолевой нагрузки традиционно используется интенсивная многокомпонентная химиотерапия и хирургическая резекция первичной опухоли. На данном этапе приблизительно у 80% пациентов можно получить частичную ремиссию, а у 20% – даже полный ответ. В фазу консолидации используется высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальная лучевая терапия. Фаза постконсолидации включает таргетную иммунотерапию моноклональными антителами, направленными против мишени GD2 на поверхности опухолевых клеток, и 13 – цис – ретиноевую кислоту в качестве дифференцирующего агента.

В диссертационном исследовании предложена попытка усовершенствования режима консолидации путем применения двухзвеньевой

(тандемной) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При этом рассмотрены возможности снижения токсического влияния режимов кондиционирования с переходом на более безопасные.

Возможно, ответом на вопрос о кондиционировании станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива/прогрессирования с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о минимальной остаточной болезни и сведениях 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) тресульфат + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли.

Поверхностный гликолипидный антиген GD2 гомогенно экспрессирован на 100% клеток нейробластомы. Моноклональные антитела, направленные на GD2 антиген, запускают апоптоз опухолевых клеток посредством антителозависимой клеточной, комплементзависимой цитотоксичности и прямого цитотоксического воздействия. Благодаря комбинации тандемной высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и антиGD2-направленной иммунотерапии в постконсолидационный режим лечения нейробластомы группы высокого риска удастся увеличить показатели выживаемости на 20%.

Выводы

1. При среднем периоде наблюдения за пациентами с нейробластомой в 42 ± 4 мес общая выживаемость составила $64,3 \pm 5,8\%$, бессобытийная – $52,2 \pm 6,3\%$, специфическая – $71,3 \pm 5,6\%$, при этом в группе низкого риска рецидива/прогрессирования эти показатели были $83,3 \pm 15,2\%$, $75 \pm 15,3\%$ и 100% соответственно, в группе среднего риска – $94,4 \pm 5,4\%$, $79,2 \pm 9,3\%$ и $94,4 \pm 5,4\%$ соответственно и в группе высокого риска рецидива/прогрессирования – $50 \pm 7,7\%$, $37,3 \pm 8,1\%$ и $58,3 \pm 7,8\%$ соответственно.
2. Показатели общей, бессобытийной и специфической выживаемости, значимо отличались в группах пациентов с нейробластомой, не получавших в качестве консолидации ремиссии высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, и получавших ее: $11,1 \pm 7,4\%$ vs $67,3 \pm 9,7\%$ ($p = 0,00389$), $15,6 \pm 5,4\%$ vs $50,3 \pm 11,7\%$ ($p = 0,00023$) и $14,9 \pm 9,6\%$ vs $77,7 \pm 8,9\%$ ($p = 0,00001$).
3. Трехлетняя общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$ соответственно, в группе с иммунотерапией – $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$ соответственно, разница в показателях была статистически значимой ($p = 0,00054$, $p = 0,00202$ и $p = 0,00098$ соответственно). Было отмечено

достоверное увеличение (на 47%) медианы времени жизни в когорте больных, получивших пассивную иммунотерапию антиGD2 моноклональными антителами (с 22 мес в когорте без иммунотерапии до 42 мес в когорте с иммунотерапией).

4. Анализ побочных событий доказал переносимость токсичности тандемного режима кондиционирования у больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования с низкой краткосрочной токсичностью: наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 100% пациентов после схемы СЕМ и у 20% пациентов после ТС. Спектр токсичности антиGD2 моноклональных антител, добавленных в постконсолидацию ремиссии, был контролируемым: наиболее часто отмечен синдром капиллярной токсичности (после 29 курсов или 51,8%), 20 (35,7%) курсов сопровождалось синдромом высвобождения цитокинов, после 14 (25%) курсов диагностирована диарея (14 или 25%), после 13 (23,2%) курсов выявлена гематологическая токсичность, после 9 (16,1%) и 7 (12,5%) курсов диагностированы болевой синдром и периферическая полинейропатия соответственно, анафилактическая реакция с гипотонией выявлена после 6 (10,7%) курсов иммунотерапии.

Практические рекомендации

Для стратификации пациентов на группы риска рецидива/прогрессирования необходимо учитывать клинические параметры (возраст, локализация, распространенность процесса), гистологические (классификация INPC-Shimada system, количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена NMYC, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты. Данная стратификация необходима для подбора лекарственных нагрузок в стратах (от деэскалации лечения до включения различных вариантов высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и биологической таргетной терапии).

В качестве консолидации ремиссии у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования, необходимо рассматривать тандемный режим высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, но с целью снижения аддитивной токсичности «тандема» в режимах кондиционирования желательнее использовать менее токсичные препараты.

Терапия моноклональными антителами, направленными на GD2 антиген, на сегодняшний день является эффективным методом постконсолидации, в которой используются химерные антитела в сочетании с дифференцирующей терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой.

Перспективы разработки темы

Данное исследование находится в начале своего изучения, но предполагается, что с увеличением сроков наблюдения за пациентами, а

также дополнительного набора в когорты, результаты будут более осмысленными и точными в отношении интерпретации. Возможно, что на свет появятся новые предикторы прогноза злокачественного заболевания, которые позволят более ранжированно подходить к индивидуализации программы терапии.

Иммунотерапию многие онкологи уже называют четвертой лечебной опцией после хирургии, химиотерапии и радиотерапии. Оказалось, что иммунную систему можно перепрограммировать и редактировать для борьбы со злокачественными заболеваниями. Основным направлением будущих исследований является комбинированный подход с сочетанием иммунотерапии с другими методами лечения. В будущем необходимо будет решить несколько вопросов о существовании биомаркеров для прогнозирования ответа на иммунотерапию детей с нейробластомой, а также оценить микроокружение опухоли и возможность перевода «холодной» опухоли с низким уровнем инфильтрации иммунными клетками и низкой мутационной нагрузкой, не превышающей 2 мутации на мегабазу, в «горячие».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АллоТГСК — аллогенная трансплантация стволовых клеток
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 БСВ — бессобытийная выживаемость
 ВГН — верхняя граница нормы
 ВДПХТ — высокодозная полихимиотерапия
 Делеция 11q — делеция длинного плеча 11-й хромосомы
 Делеция 1р — делеция короткого плеча 1-й хромосомы
 ЖУС — жизнеугрожающие симптомы
 ИТ — иммунотерапия
 КМ — костный мозг
 НБ — нейробластома
 ОВ — общая выживаемость
 ПХТ — полихимиотерапия
 СВ — специфическая выживаемость
 ЭКГ — электрокардиограмма
¹³¹I — МИБГ — терапия — терапия метайодбензилгуанидином, меченым ¹³¹I
 СЕМ [C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан
 ECOG — [E]astern [C]ooperative [O]ncology [G]roup — Восточная объединенная онкологическая группа
 INPC — [I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification — Международная гистологическая классификация нейробластомы
 INRGSS — [I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem — Международная система стадирования групп риска нейробластомы
 INSS — [I]nternational [N]euroblastoma [S]taging [S]ystem — Международной системы стадирования нейробластомы
 N4 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкристин, циклофосфамид, доксорубин
 N5 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкристин, цисплатин, этопозид

N6 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий винкристин, ифосфамид, дакарбазин и доксорубицин

N7 — курс химиотерапии протокола NB-2004, включающий циклофосфамид

ROC — [R]eceiver [O]perating [C]haracteristic — операционная характеристика приемника

TC — [T]hioterpa, [C]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) **Фасеева Н. Д. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Н. Д. Фасеева, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А. Ю. Субора, Е. А. Михайлова, А. А. Гогун, Р. И. Изможерова, К. М. Борокшинова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2019. – Т. 6, №4. – С. 33-39. DOI. 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39.**
- 2) **Михайлова Е. А. Опыт применения стереотаксического облучения у пациентов с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированной терапии / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Е. М. Сенчуров, Э. Д. Гумбатова, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, А. А. Гогун // Медицинский алфавит. - 2021. – Т. 3, №31. – С. 25-30. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-31-25-30.**
- 3) **Иванова С. В. Синхронные первично – множественные опухоли у ребенка: клинический случай и обзор литературы / С. В. Иванова, С. А. Кулева, Е. А. Михайлова, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, С. А. Тягьков, В. В. Гридасов // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. – Т. 8, №1. – С:93-98. DOI. 0.21682/2311-1267-2021-8-1-93-98.**
- 4) **Кулева С. А. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного центра / С. А. Кулева, А. А. Абаджева, Е. А. Михайлова, М. А. Кулев, Ю. Г. Федюкова, Р. И. Хабарова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Т.10, №1. – С.25-32.DOI.10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32.**
- 5) **Фасеева Н. Д. Применение анти-GD2 антител у детей с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова / Н. Д. Фасеева, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А. Ю. Субора, К. М. Борокшинова, А. А. Гогун., Р. И. Изможерова, Е. А. Михайлова // Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – 2020. – С. 251.**
- 6) **Фасеева Н. Д. Применение анти-GD2-антител у детей с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова / Н. Д. Фасеева, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А. Ю. Субора, Р. И. Изможерова, Е. А.**

- Михайлова, А. А. Гогун, К. М. Борокшинова // Тезисы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2020. – № 156. – С. 115-116.
- 7) Михайлова Е. А. Осложнения иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами у пациентов с нейробластомой группы высокого риска прогрессирования на этапе постконсолидации ремиссии / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова // Тезисы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. - № 140. – С. 30.
- 8) Михайлова Е. А. Высокодозная полихимиотерапия с ауто- и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей нейробластомой / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. М. Сенчуров, Э. Д. Гумбатова, К. М. Борокшинова, Р. И. Хабарова, Ю. Г. Федюкова // Тезисы. VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2022». – 2022. – Том 68, № 3. – С. 281-282.
- 9) Михайлова Е. А. Предварительные результаты пассивной иммунотерапии в постконсолидацию ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, Г. И. Сахаутдинов, В. В. Карташова // Тезисы. Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике. – 2021. – Том 20, №2. – С. 108.
- 10) Кулева С. А. Создание дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Использование моноклональных анти-GD2-антител в терапии нейробластомы группы высокого риска» / С. А. Кулева, С. В. Иванова, Е. А. Михайлова, Р. И. Хабарова, М. В. Рогачев, А. М. Беляев // Тезисы. Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике. – 2021. – Том 20, №2. – С. 148.
- 11) Михайлова Е. А. Результаты применения пассивной иммунотерапии в постконсолидацию ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, Э. Д. Гумбатова, Г. А. Сахаутдинов, Ю. К. Семенова // Тезисы. IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023». – 2023. – Том 69, №3s1. – С. 259-260.
- 12) Kulyova S Experience of tandem – transplantation with stem cell rescue for high – risk neuroblastoma patients / S. Kulyova, R. Khabarova, E. Senchurov, E. Mikhailova, X. Borokshinova, N. Subora // The New Armenian Medical Journal. – 2023. – Vol.17, №1. – P. 49.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема N4

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1 года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Доксорубин	15 мг/м ² /сутки	0,5 мг/кг/сутки	1, 3, 5	30 мин в/в капельно
Винкристин	0,75 мг/м ² /сутки	0,025 мг/кг/сутки	1, 3, 5	в/в струйно
Циклофосфамид	300 мг/м ² /сутки	10 мг/кг/сутки	1-7	30 мин в/в капельно
Месна	3x60 мг/м ² /сутки	3x2 мг/кг/сутки	1-7	в/в струйно

Схема N5

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1 года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Цисплатин	40 мг/м ² /сутки	1,3 мг/кг/сутки	1 - 4	96 ч в/в капельно
Этопозид	100 мг/м ² /сутки	4,2 мг/кг/сутки	1 - 4	96 ч в/в капельно
Винкристин	1,5 мг/м ² /сутки	0,05 мг/кг/сутки	1	в/в струйно

Схема N6

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1 года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Дакарбазин	200 мг/м ² /сутки	6,7 мг/кг/сутки	1 - 5	1 ч в/в капельно
Ифосфамид	1500 мг/м ² /сутки	50 мг/кг/сутки	1 - 5	120 ч в/в капельно
Винкристин	1,5 мг/м ² /сутки	0,05 мг/кг/сутки	1, 8	в/в струйно
Доксорубин	30 мг/м ² /сутки	1 мг/кг/сутки	6 - 7	4 ч в/в капельно
Месна	900 мг/м ² /д	30 мг/кг/сутки	1 - 7	в/в капельно

Схема N7

Препарат	Дозировка для детей > 1 года	Дозировка для детей < 1 года и/или < 10 кг	Дни введения	Режим введения
Циклофосфамид	150 мг/м ² /сутки	5 мг/кг/сутки	1 - 8	1ч в/в капельно
Месна	3x30 мг/м ² /сутки	3x1 мг/кг/сутки	1 - 8	в/в струйно

Схема ТС

Препарат (доза)	Дни					
	-7	-6	-5	-4	-3	-2
Тиотепа (300 мг/м ² /сут)	*	*	*			
Циклофосфамид (1500 мг/м ² /сут)			*	*	*	*

Схема СЕМ

Препарат (доза)	Дни			
	-7	-6	-5	-4
Мелфалан (60 мг/м ² /сут)	*	*	*	
Этопозид (300 мг/м ² /сут)	*	*	*	*
Карбоплатин (375 мг/м ² /сут)	*	*	*	*

*- дни введения препаратов