

**КАЗАНЦЕВ
ИЛЬЯ ВИКТОРОВИЧ**

**РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С
НЕЙРОБЛАСТОМОЙ**

3.1.28 – гематология и переливание крови
3.1.6 – онкология, лучевая терапия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Семенова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пунанов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Белогурова Маргарита Борисовна - доктор медицинских наук, профессор. Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей. Профессор кафедры педиатрии, МСЭ и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО СПбИУВЭК.

Скоробогатова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга, Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ часов, на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нейробластома (НБ) – первая по частоте экстракраниальная опухоль у детей. Заболеваемость составляет порядка 1,2 на 100 000 детского населения и это самая частая солидная опухоль у детей первого года жизни (Мень Т.Х. и соавт., Berthold F. et al., Maris J. et al.). Несмотря на сравнительную редкость НБ и положительную тенденцию к снижению смертности по сравнению с другими солидными опухолями, до сих пор порядка 10% смертей от онкологических заболеваний у детей связаны с НБ (Smith, M.A. et al.).

НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью, что находит отражение в стратификации пациентов, в рамках которой обычно учитываются как клинические (возраст на момент заболевания, распространенность опухолевого процесса, возможность радикальной резекции), так и биологические факторы (гистологический тип опухоли, амплификация MYCN, хромосомные aberrации) (Maris J. et al., Pinto N.R. et al.). Данные различия определяют стратификацию пациентов на группы риска и терапевтическую тактику, которая варьирует от наблюдения до интенсивной комплексной терапии (Maris J. et al.).

Роль высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в группе пациентов высокого риска продемонстрирована рядом рандомизированных клинических исследований (Berthold F. et al., Matthay, K.K. et al.). Этот метод с успехом использовался в рамках комплексного подхода в отдельных Российских когортах пациентов группы высокого риска (Качанов, Д.Ю. и соавт., Хижников, А.В. и соавт.). Тем не менее, следует отметить, что, несмотря на использование интенсивной комплексной терапии, долгосрочная безрецидивная выживаемость в группе высокого риска не превышает 40%. В значительной степени это обусловлено существованием отдельных подгрупп сверхвысокого риска. Данные подгруппы можно выделить среди первичных пациентов на основании ряда клинических факторов, таких как возраст на момент заболевания, локализация и объем метастатического поражения (Morgenstern, D.A. et al.), ответ на терапию первой линии (Качанов, Д.Ю.), либо сочетания клинических и биологических факторов (Basta N. et al., Thomas E.D. et al.). Долгосрочная выживаемость в подгруппах сверхвысокого риска не превышает 5-10%.

Отдельной клинической проблемой является выбор тактики терапии рецидивов заболевания. В настоящее время отсутствует единая тактика терапии рецидивов, а используемые схемы терапии, как правило, основанные на применении ингибиторов топоизомеразы I типа, по сути, не являются позволяют достичь длительной ремиссии несмотря на достаточно большой процент ответов (Мень Т.Х. и соавт., Afanasyev V.V. et al., London W.B. et al., Moreno L. et al.). Соответственно, крайне необходимо определить оптимальную тактику терапии, позволяющую как достичь повторной ремиссии, так и провести эффективную ее консолидацию с целью обеспечения долгосрочного ответа. Учитывая значительное число курсов терапии в анамнезе и высокую частоту развития химиорезистентности у пациентов с рецидивами заболевания, представляет интерес оценить потенциальную эффективность применения таргетной терапии у этих больных. Принимая во внимание отсутствие специфических белков-мишеней у большинства пациентов, в ряде исследований показана возможность использования препаратов, ингибирующих сигнальные пути, задействованные в патогенезе НБ. К таким препаратам относятся мультикиназный ингибитор дазатиниб, продемонстрировавший эффективность на доклиническом этапе (Vitali R. et al.) и ингибиторы сигнального пути mTOR, потенциально способные к угнетению экспрессии продукта гена MYCN (Johnsen J et al.) и не потенцирующие при этом

токсичность химиотерапии (Bagatell R. et al.). Комбинация этих препаратов с химиотерапией второй линии (иринотекан, темозоломид) продемонстрировала эффективность в рамках пилотного исследования (Corbacioglu, S. et al.). Дополнительный интерес в качестве терапевтической мишени представляет ген ALK. Несмотря на невысокую частоту его активирующих мутаций в общей популяции пациентов (Mossé Y.P. et al.), возможно существование отдельных подгрупп, в которых вовлечение сигнального пути ALK может играть более значимую роль (Suzuki, M. et al.). Описаны отдельные клинические случаи эффективного применения ингибиторов ALK у пациентов с активирующими мутациями или амплификацией гена ALK (Heath J.A. et al., Verma, P. et al.).

Единая тактика консолидации полученного ответа у пациентов с рецидивом НБ до настоящего времени отсутствует. Использование повторной ВДПХТ с ауто-ТГСК основаны на ретроспективных данных, полученных в когорте пациентов, стратификация которых проводилась на основании различных критериев. Преимущества дозоинтенсивного подхода в группе пациентов с рецидивом после ауто-ТГСК перед использованием низкодозной метронормальной терапии, характеризующейся меньшей токсичностью, не очевидны (Berthold F. et al.). Учитывая значительную предлеченность и высокую частоту химиорезистентности у пациентов с рецидивом НБ, потенциальным преимуществом обладает подход, связанный с применением иммунотерапии. Кроме специфических антител к сиалогликозиду GD2, продемонстрировавших эффективность в качестве поддерживающей терапии в группе пациентов высокого риска (Ladenstein R. et al.), возможно также использование иммунотерапии, основанной на выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В отдельных когортах пациентов описаны длительные ответы на алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, несовместимого по антигенам системы KIR (Illhardt T. et al., Koh K.N. et al.). Кроме того, алло-ТГСК можно рассматривать в качестве «платформы» для дополнительных методов клеточной терапии, таких как введение донорских NK-клеток (Kanold J. et al.), либо иммунотерапии, основанной на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (Davis, K. L. et al., Ehlert K. et al., Georger V. et al.). Следует отметить, что методы иммунотерапии могут быть более эффективны в отдельных подгруппах пациентов с НБ, характеризующихся большей мутационной нагрузкой (Suzuki M. et al.).

Цель работы

Изучить эффективность применения ВДПХТ с ауто-ТГСК в неселективной когорте пациентов группы высокого риска и определить оптимальную тактику индукции и консолидации ремиссии у пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ в рамках проспективного нерандомизированного исследования.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК в проспективной когорте пациентов с НБ группы высокого риска, включающей в себя больных с первичной резистентностью и рецидивом заболевания.
2. Выявить факторы, влияющие на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска.
3. Оценить токсичность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска.
4. Оценить эффективность терапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии у больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ.

5. Оценить эффективность ВДПХТ с алло-ТГСК у больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ.

6. Оценить эффективность иммунотерапии и таргетной терапии, в том числе в контексте алло-ТГСК, у больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ.

Основные положения выносимые на защиту

Установлена эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК в большой неселектированной когорте пациентов, характеризующейся значительной гетерогенностью по возрасту, в значительной степени различавшаяся по оказаниям и предшествующей терапии и включающей в себя пациентов с первичной резистентностью и рецидивом.

1. ВДПХТ с ауто-ТГСК – эффективный метод лечения первичных пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

2. Выявлены факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК: возраст более 18 месяцев в дебюте заболевания, сочетанное метастатическое поражение костей и костного мозга, рецидив и первичная резистентность заболевания, персистенция МВВG-позитивных очагов поражения до и после ВДПХТ с ауто-ТГСК.

3. Продемонстрирована приемлемая токсичность ВДПХТ с ауто-ТГСК.

4. Выполнена сравнительная оценка эффективности терапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии в группе пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ, продемонстрирована тенденция к большей эффективности комбинированной химио- и таргетной терапии.

5. Показана потенциальная эффективность алло-ТГСК у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами НБ в качестве метода консолидации ремиссии и в качестве «платформы» для дальнейшей иммунотерапии.

6. Продемонстрирована тенденция к большей эффективности алло-ТГСК у пациентов, которые в дальнейшем получили иммунотерапию.

Научная новизна

В ходе данной работы впервые продемонстрирована в рамках опыта одного трансплантационного центра эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК в большой проспективной когорте пациентов, включавшей в себя пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания. Впервые в России продемонстрирована приемлемая токсичность режима ВДПХТ бусульфана-мелфалан в большой группе пациентов с НБ. Впервые выполнен сравнительный анализ эффективности и токсичности химиотерапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии. Впервые произведена оценка эффективности алло-ТГСК, в том числе алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с режимами профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфана, в качестве метода консолидации и «платформы» для иммунотерапии в группе пациентов с НБ крайне высокого риска.

Практическая значимость исследования

Продемонстрирована возможность эффективного использования ВДПХТ с ауто-ТГСК в гетерогенной когорте пациентов в рамках опыта крупного трансплантационного центра. Произведенный анализ факторов, влияющих на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК, позволит в дальнейшем выделить группу крайне неблагоприятного прогноза. Пациенты этой группы могут рассматриваться в качестве кандидатов на применение альтернативных методов терапии. В настоящее время не существует единого подхода к лечению пациентов с

первичной резистентностью и рецидивом нейробластомы. Полученные результаты позволяют производить отбор потенциально курабельных пациентов. Предварительные данные об эффективности алло-ТГСК в качестве метода консолидации и эффективности иммуно- и таргетной терапии могут служить основой для дальнейших исследований методов эффективной индукции и консолидации ремиссии у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу отделения трансплантации костного мозга для детей №2 клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами, слушателями факультета послевузовского образования и аспирантами ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, в научно-исследовательской работе кафедры гематологии, трансфузиологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. Основные результаты, полученные в процессе выполнения исследования, внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Республиканской детской клинической больницы Министерства Здравоохранения Республики Коми, онкогематологического отделения ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н.Ивановой.

Апробация и реализация работы

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на IV съезде детских онкологов России, окружном семинаре по программе «Дальние регионы» для специалистов Северо-Западного Федерального Округа, Первом сибирском онкогематологическом форуме, VII Международном симпозиуме, посвященном памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», IX межрегиональном совещании НОДГО, X межрегиональном совещании НОДГО, VII съезде детских онкологов России, симпозиуме с международным участием «Иммунотерапия и таргетная терапия в онкологии», Международном онкологическом форуме «Белые ночи», а также постерных докладов на V Международном симпозиуме, посвященном памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», конгрессах SIOP Asia 2016, SIOP 2018, SIOP Asia 2019, EBMT 2019, X Международном симпозиуме, посвященном памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых». По теме диссертации опубликованы 11 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Научные положения диссертации используются в работе отделения трансплантации костного мозга для детей №2 «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами, слушателями факультета послевузовского образования и аспирантами ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ.

Личное участие автора

Автор лично принимал участие во всех этапах работы, результаты которой изложены в диссертации, включая ведение пациентов, составление электронной базы данных, анализ, статистическую обработку и оформление полученных результатов, подготовку публикаций по результатам выполненного исследования.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной характеристике пациентов и методам исследования, главы, посвященной анализу результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 14 таблицами, 30 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 203 литературных источника, из них 187 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование включены 110 пациентов с нейробластомой, получавшие терапию в НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» в период с 2008 по 2017 годы.

Все пациенты относились к группе высокого риска на основании наличия одного или нескольких из следующих факторов: возраст более 18 месяцев на момент постановки диагноза (n=91), первично-диссеминированное поражение (n=85), неблагоприятные биологические факторы (амплификация MYCN, n=38; del1p, n=9), первичная химиорезистентность (n=55), рецидив заболевания (первый ранний рецидив, n=22; первый поздний рецидив, n=7; второй и более рецидив, n=12) (таблица 1). У 28 пациентов с рецидивом заболевания ранее проводилась интенсивная комплексная терапия, включавшая в себя высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3 года 8 месяцев (диапазон от 4 месяцев до 20 лет). На момент проведения терапии в отделении трансплантации костного мозга (ОТКМ) для детей №2 НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой медиана возраста составляла 5 лет (диапазон от 7 месяцев до 21 года). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Несмотря на то, что у большинства детей с НБ были исходно-диссеминированные формы заболевания, различные возрастные группы характеризовались различным профилем факторов риска. Так, у детей в возрасте до 18 месяцев значительно чаще наблюдались биологические неблагоприятные прогностические факторы (в частности, амплификация MYCN выявлена в 68% случаев) и первичная резистентность к проводимой терапии (47% пациентов). В группе от 18 месяцев до 5 лет повышалось клиническое значение рецидивов заболевания (39% пациентов), а в группе старше 5 лет значительно снижалось число неблагоприятных генетических аномалий. Так, в частности, амплификация MYCN выявлена только у 2 из 22 (9%) пациентов. На первое место среди факторов риска выходит первично-резистентное течение заболевания, выявленное у 16 из 22 (72%) пациентов данной группы (рисунок 1).

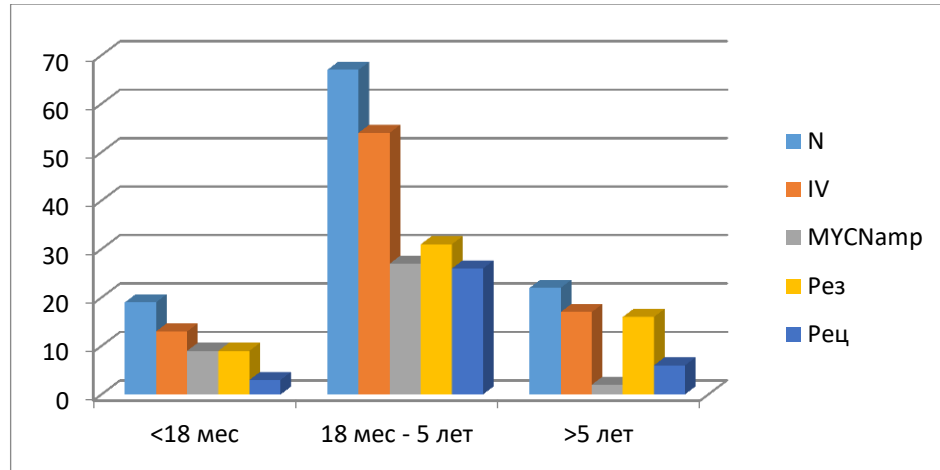


Рисунок 1. Структура факторов риск а у детей с НБ в зависимости от возраста.

Проведенная терапия: ауто-ТГСК у пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом (n=72), терапия второй линии у пациентов с первично-резистентными формами заболевания (n=25), комбинированная химио- и таргетная терапия у пациентов, не достигших ответа на терапию первой и второй линии (n=58), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК; n=15), иммуноадоптивная терапия (n=7) и другие виды посттрансплантационной терапии (n=3).

Все пациенты проходили обследование: КТ с оценкой ответа по критериям RECIST 1.1, миелограмма/трепанобиопсия костного мозга, проточная цитофлуориметрия костного мозга, сцинтиграфия с I-MIBG. У 49 первичных пациентов группы высокого риска на основании обследования зафиксирован хороший частичный или полный ответ. Этим пациентам проведена ВДПХТ с ауто-ТГСК. Первичная резистентность констатировалась при сохранении значительного объема поражения по данным КТ/сцинтиграфии с I-MIBG и/или отсутствии санации костного мозга по данным миелограммы и/или трепанобиопсии после завершения индукционной ПХТ либо при прогрессировании заболевания по данным КТ/сцинтиграфии с I-MIBG на фоне индукционной терапии первой линии. Данные признаки выявлены у 33 больных. Все эти пациенты получали терапию второй и/или третьей линии. В случае достижения хорошего частичного или полного ответа, проводилась консолидация в виде ВДПХТ с ауто-ТГСК (n=24). В двух случаях выполнена ВДПХТ с алло-ТГСК в связи с невозможностью забора достаточного числа аутологичных ГСК. Пациентам с рецидивом заболевания, которые ранее лечились в других клиниках (n=28) либо развили рецидив после ранее выполненной в НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой ВДПХТ с ауто-ТГСК (n=17) проводилась ПХТ с топотеканом/иринотеканом либо терапия по схеме RIST. При достижении ответа проводилась консолидирующая терапия в виде ВДПХТ с ауто-ТГСК (n=10) либо алло-ТГСК (n=17). После алло-ТГСК (n=12) либо при невозможности добиться ответа на терапию второй и третьей линии (n=3) пациенты дополнительно получали иммуно- и таргетную терапию. Тактика терапии у пациентов группы высокого риска представлена на рисунке 2.

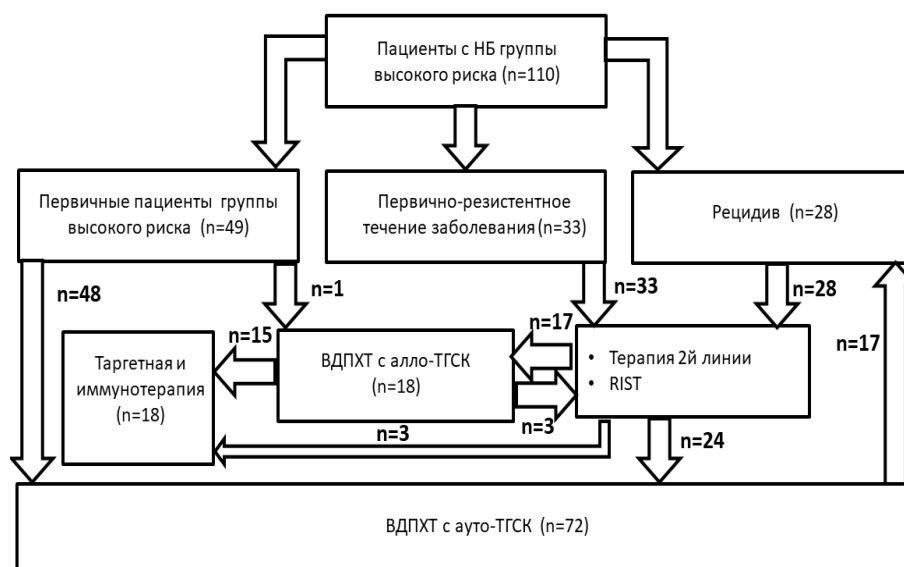


Рисунок 2. Тактика терапии у 110 пациентов с НБ группы высокого риска.

В период с декабря 2008 по август 2017 года ВДПХТ с ауто-ТГСК у 72 пациентов с НБ группы высокого риска. Распределение по полу составило 1,25/1 (40 пациентов мужского и 32 женского пола). Медиана возраста на момент постановки диагноза равнялась 3 года 10 месяцам (диапазон от 4 месяцев до 20 лет). На момент проведения терапии в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой медиана возраста составила 4 года 4 месяца (7 месяцев – 22 года). У большинства пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, исходно выявлены один или несколько из следующих факторов риска: первично-диссеминированная форма заболевания (n=55), первичная резистентность к индукционной терапии с ответом на терапию второй и третьей линии (n=11), химиочувствительный рецидив (n=10). Часть пациентов с поздним рецидивом заболевания (n=6) ранее уже получала ВДПХТ с ауто-ТГСК. Большинство реципиентов ауто-ТГСК на момент заболевания были старше 1,5 лет (n=53, 74%). В трех случаях ВДПХТ с ауто-ТГСК выполнялась в качестве циторедуктивной терапии у пациентов с первично-резистентными формами заболевания, достигших стабилизации на фоне терапии второй и/или третьей линии (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика 72 пациентов с НБ группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Характеристика	Число пациентов (%)
Возраст на момент заболевания	
• <1,5 лет	19 (26)
• >1,5 лет	53 (74)

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Число пациентов (%)
Исходная стадия INSS <ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV Исходная стадия INRG <ul style="list-style-type: none"> • L1 • L2 • M 	4 (6) 3 (4) 10 (14) 55 (76) 6 (8) 12 (16) 55 (76)
Метастатическое поражение <ul style="list-style-type: none"> • Лимфоузлы • Костный мозг • Кости • Печень • ЦНС/оболочки • Легкие 	44 (61) 42 (58) 33 (46) 10 (14) 6 (8) 15 (21)
Гистологический вариант <ul style="list-style-type: none"> • Недифференцированная • Ганглионейробластома, нодулярный вариант • Ганглионейробластома, смешанный вариант 	58 (81) 8 (11) 6 (8)
Биологические факторы риска <ul style="list-style-type: none"> • Амплификация MYCN • Неблагоприятная цитогенетика 	23 (32) 8 (11)
Первичная резистентность <ul style="list-style-type: none"> • Получен ответ на терапию второй линии • Без ответа на терапию 	14 (19) 11 (15) 3 (4)
Рецидив <ul style="list-style-type: none"> • Ранее выполнялась ВДПХТ • ВДПХТ не выполнялась 	10 (14) 6 (8) 4 (6)
Статус на момент ауто-ТГСК <ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ • Частичный ответ • Стабилизация 	38 (53) 30 (41) 4 (6)

На этапе проведения индукционной ПХТ у всех пациентов выполнялся забор аутологичного костного мозга (КМ; n=59, 82%) или стволовых клеток периферической крови (СКПК; n=11, 15%). У двух пациентов (n=2, 3%), у которых не удалось заготовить достаточное количество аутологичных СКПК (не менее 2.0×10^6 CD34+/кг) дополнительно выполнялась миелоэкспузия. Относительное содержание CD34+ клеток в трансплантате оценивалось с помощью метода проточной цитофлюориметрии (аппарат FACSCalibur Becton Dickinson CA рег.№2003/457, США, моноклональные антитела CD34 Becton Dickinson CA, США). Перед этапом заготовки трансплантата у 52 из 66 (79%) пациентов с исходным поражением костного мозга дополнительно выполнялось исследование костного мозга и забранного трансплантата с помощью метода проточной цитофлюориметрии. Оценивались следующие популяции клеток: CD45-56+ (n=11), CD45-56+34- (n=2), CD45-56+81+ (n=27), CD45-56+GD2+ (n=8), CD45-56+81+GD2+ (n=4) (моноклональные антитела CD34, CD45, CD56, CD81, GD2 Becton Dickinson CA, США). При выявлении $\geq 1\%$ клеток, фенотип которых соответствовал опухолевому, заготовка трансплантата откладывалась с повторным обследованием после выполнения двух дополнительных циклов ПХТ. При выявлении $\geq 0,05\%$ клеток, фенотип которых соответствовал опухолевому, выполнялся аферез СКПК с дополнительной оценкой заготовленного трансплантата методом проточной цитофлюориметрии перед его криоконсервацией.

Перед выполнением ВДПХТ с ауто-ТГСК все пациенты проходили плановое обследование: УЗИ органов брюшной полости и почек, КТ с захватом областей поражения, сцинтиграфию с I-MIBG. Также выполнялась миелограмма/трепанобиопсия костного мозга и проба Шварца для оценки скорости клубочковой фильтрации.

В подавляющем большинстве случаев (n=64) использован режим кондиционирования, сочетающий пероральный прием бусульфана (суммарная доза 16 мг/кг) в день -7, -6, -5, -4 (за четыре приема каждые 6 часов в дозе 1 мг/кг) и внутривенное введение мелфалана (140 мг/м^2) за 1 час в день -2. Трех пациентам младшего возраста пероральная форма бусульфана заменена внутривенной (*Busilvex*®) в суммарной дозе 19,2 мг/кг. Суточная доза препарата в день -7, -6, -5, -4 составляла 4,8 мг/кг (4 введения по 1,2 мг/кг за 1 час). Реинфузия аутологичных ГСК производилась в Д0. Учитывая нейротоксичность бусульфана, все пациенты профилактически получали противосудорожную терапию: фенитоин 5 мг/кг/сут в четыре приема в дни -8, -7, -6, -5, -4, -3 (n=56), леветирацитам 20 мг/кг/сут в два приема в дни -8, -7, -6, -5, -4, -3 (n=16). Трех пациентам с первичной резистентностью с целью преодоления резистентности и циторедукции проводилась ВДПХТ в режиме 5D/5D (5 days / 5 drugs): карбоплатин ($500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в/в за 1 час) в дни -8, -7 (суммарная доза 1000 мг/м^2), иринотекан ($50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в/в за 1 час) в дни -8, -7, -6 (суммарная доза 150 мг/м^2), темозоломид ($250 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ перорально за один прием) в дни -8, -7, -6 (суммарная доза 750 мг/м^2), этопозид ($200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в/в за 2 часа) в дни -6, -5 (суммарная доза 400 мг/м^2), циклофосфамид (70 мг/кг/сут в/в за 6 часов) в дни -5, -4 (суммарная доза 140 мг/кг). С целью профилактики геморрагического цистита всем пациентам вводился уромитексан (70 мг/кг/сут за 24 часа) в дни -5 и -4. Реинфузия аутологичных ГСК производилась в Д0.

Восстановление кроветворения фиксировалось согласно критериям EBMT (The EBMT Handbook 5th Edition, 2008) при определении следующих показателей анализа периферической крови: абсолютное число гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9$ в течение трех дней без введения ростовых факторов гемопоэза (Г-КСФ); абсолютное число лейкоцитов $\geq 1,0 \times 10^9$ в течение трех дней; абсолютное число тромбоцитов $\geq 20,0 \times 10^9$ в течение трех дней при условии отсутствия заместительных трансфузий тромбоконцентрата; уровень гемоглобина $\geq 80,0$ г/л в течение трех дней при условии отсутствия заместительных трансфузий эритроцитарной взвеси.

Оценка токсичности ВДХТ с ауто-ТГСК производилась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (May 28, 2009) и оценки объективных функциональных показателей органов и систем. При диагностики и оценке тяжести веноокклюзионной болезни печени использовались критерии EBMT.

Пациентам с первично-резистентной формой или рецидивом НБ (n=78) проведена терапия второй линии (n=20) либо комбинированная химио- и таргетная терапия (n=58). Показаниями с резистентным течением заболевания (n=33), первым (n=34) либо вторым и более (n=11) локальным (n=20) либо системным (n=25) рецидивом заболевания. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии 5(1-20) лет. У большинства пациентов на момент начала терапии отмечалось прогрессирование заболевания (50/78, 64%), у остальных пациентов отмечалась стабилизация либо частичный ответ на фоне предшествующей терапии. Значительная часть пациентов (40/58, 69%), получавших комбинированную химио- и таргетную терапию, ранее уже получали терапию ингибиторами топоизомеразы I. На момент начала терапии 18 (26%) пациентов находились в стабилизации на фоне предшествующей терапии, у 24 (35%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, 16 (24%) пациентов развили второй и более рецидив заболевания после достижения ответа на терапию второй линии, у 10 (15%) пациентов схема RIST применялась в связи с отсутствием ответа на индукционную терапию первой линии.

В качестве второй линии терапии использовались режимы Топотекан – Циклофосфан (топотекан 0,75 мг/м² Д1-Д5, циклофосфан 250 мг/м² Д1-Д5), N8 (топотекан 0,75 мг/м² Д1-Д5, циклофосфан 250 мг/м² Д1-Д7, этопозид 100 мг/м² Д8-Д10), Иринотекан – Темозоломид (иринотекан 50 мг/м² Д1-Д5, темозоломид 150 мг/м² Д1-Д5). В качестве третьей линии терапии использовался режим комбинированной химио- и таргетной терапии RIST (иринотекан 50 мг/м² Д8-Д12, темозоломид 150 мг/м² Д8-Д12, сиролimus 3 мг/м² в Д1, 1 мг/м² в Д2-Д4, дазатиниб 2 мг/кг в Д1-Д4).

Токсичность терапии оценивалась согласно критериям CTCAE Version 4.0 (May 28, 2009). Ответ на терапию оценивался после каждых трех курсов по данным КТ согласно критериям RECIST. У пациентов с поражением костного мозга дополнительно выполнялась миелограмма / оценивался трепанобиоптат костного мозга. У пациентов с MIBG-позитивной опухолью после каждых 4 курсов терапии проводилась сцинтиграфия с I-MIBG. При достижении ответа по данным сцинтиграфии с I-MIBG и сохранении MIBG-негативных объемных образований рассматривалась техническая возможность хирургического лечения или дистантной лучевой терапии с СОД 24-36 Гр. Пациенты, достигшие полного или хорошего частичного ответа по данным КТ/сцинтиграфии с I-MIBG, рассматривались в качестве кандидатов на консолидирующую терапию.

Алло-ТГСК выполнена 18 пациентам с первичной резистентностью (n=4) либо рецидивом заболевания (n=10), достигшим полного/хорошего частичного ответа по данным КТ и сцинтиграфии с I-MIBG (n=16). В двух случаях алло-ТГСК выполнена у первично-резистентных пациентов со стабилизацией заболевания. Донорами были отец пациента (n=8, 44%) или мать пациента (n=8, 44%). У двух пациентов донорами были другие родственники: гаплоидентичный по генам HLA-системы брат (n=1, 6%), гаплоидентичная по генам HLA-системы сестра отца пациента (n=1, 6%). Для оценки совместимости по KIR-антигенам использовалась онлайн-программа IPD KIR Calculator (Release 2.7.1, 16 February 2018). При наличии двух и более гаплоидентичных доноров (родственники первого порядка) и отсутствии у доноров противопоказаний к донорству ГСК предпочтение при выборе донора оказывалось донору с KIR-несовместимостью в направлении «трансплантат-против-хозяина» (graft versus host) (n=6, 33%).

При подготовке к гапало-ТГСК использовались флударабин-содержащие немиелоаблативные режимы кондиционирования. У пациентов, у которых до этапа алло-ТГСК был получен полный ответ по данным КТ или сцинтиграфии с I-MIBG (n=10) использовался флударабин (суммарная доза 150 мг/м²) в виде пяти введений в дозе в день -6, -5, -4, -3, -2 (30 мг/м²/сут в/в за 1 час) и мелфалан (суммарная доза 140 мг/м²) за два введения в день -3, -2 (70 мг/м² в/в за 1 час). У пациентов без полного ответа по данным КТ и/или сохранением остаточных очагов накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии с I-MIBG (n=8) использовался более дозоинтенсивный режим кондиционирования, включающий в себя флударабин (суммарная доза 150 мг/м²) в виде пяти введений в дозе в день -6, -5, -4, -3, -2 (30 мг/м²/сут в/в за 1 час) и пероральный бусульфан (суммарная доза 12 мг/кг) в виде 4 приемов (разовая доза 1 мг/кг) в дни -5, -4, -3 (суточная доза 4 мг/кг). Условием использования режима кондиционирования было отсутствие бусульфан-содержащей ВДПХТ в течение года до начала режима кондиционирования, нормальные показатели при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) и нормальные функциональные показатели печени при предтрансплантационном обследовании, отсутствие веноокклюзионной болезни печени в анамнезе.

Источником трансплантата были праймированные ГСК костного мозга (n=14), ПСКК (n=1) или их комбинация (n=3). Инфузия комбинированного трансплантата (костный мозг и ПСКК) выполнялась в два этапа с промежутком в одни сутки. В ряде случаев трансплантат подвергался позитивной (CD34+, n=1) либо негативной (CD3-19-, n=7; TCRαβ, n=2) иммуномагнитной селекции с помощью аппарата CliniMACS (Miltenyi Biotec). При использовании профилактики РТПХ с введением посттрансплантационного циклофосфида модификация трансплантата не выполнялась. Медиана содержания CD34+ в трансплантате составила 10,1 (3,9-15,9), $\times 10^6$ /кг, ядросодержащих клеток 15,3 (8,3-55,6) $\times 10^8$ /кг, CD3+ клеток 4,9 (0,005-13,3) $\times 10^7$ /кг. Трансплантаты после иммуномагнитной селекции практически не отличались по содержанию CD34+ и клеточности.

Восьми пациентам, получившим немодифицированный трансплантат, проводилась профилактика реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного введения циклофосфида (50 мг/кг/сут в Д+3, +4). Все пациенты получали базисную иммуносупрессивную терапию циклоспорином А (ЦСА; n=6, 33%) с в начальной дозе 3 мг/кг/сут либо такролимусом в начальной 0,03 мг/кг/сут (n=12, 66%) с Д-1 у пациентов, не получавших посттрансплантационный циклофосфан, или с Д+5 у пациентов, получавших посттрансплантационный циклофосфан. Одному пациенту дополнительно вводился антитимоцитарный глобулин (АТГАМ, Pharmacia & Upjohn Company, США) в суммарной дозе 60 мг/кг. Остальные пациенты дополнительно получали мофетила микофенолат (ММФ) 30 мг/кг/сут с Д+5 (n=5), сиролимус 1 мг/м²/сут с Д-3 (n=9) либо их комбинацию (n=4).

При отсутствии признаков оРТПХ отмена базисной иммуносупрессии начиналась с Д+60 с полной отменой к Д+90. Для оценки восстановления кроветворения так же, как и у реципиентов ауто-ТГСК, использовались критерии ЕВМТ. Для оценки тяжести острой РТПХ (первые симптомы до Д+100, степень от 0 до 4) использовались критерии Seattle. Хроническая РТПХ (новые симптомы после Д+100) рассматривалась как ограниченная или экстенсивная форма на основании динамики клинических проявлений. Плановое обследование после алло-ТГСК проводилось на Д+30, Д+60, Д+120 и включало в себя миелограмму и оценку донорского химеризма методом ПЦР STR. Эффект терапии оценивался в плановом порядке на Д+60 (КТ, УЗИ), Д+90 (сцинтиграфия с I-MIBG), далее плановое обследование выполнялось с промежутком в 3 месяца в сроки до одного года, 6 месяцев в сроки до 2 лет, далее раз в год. Дополнительно проводились функциональные тесты, эхокардиография.

В группе больных, которым выполнялась алло-ТГСК, посттрансплантационная терапия проводилась у 9 из 18 пациентов (50%). Учитывая отсутствие полной ремиссии на момент выполнения алло-ТГСК и крайне высокий риск рецидива шести пациентам проводилась инфузия лимфоцитов донора в эскалирующих дозах от 1×10^4 – 1×10^6 по CD3+ (n=3; выполнено по 3-4 введения донорских лимфоцитов) либо инфузия донорских НК-клеток. В качестве донора лимфоцитов либо НК-клеток использовался тот же донор, что и при алло-ТГСК. Для получения концентрата НК-клеток применялась позитивная иммуномагнитная селекция (CD16+56+) с помощью аппарата CliniMACS (Miltenyi Biotec). Трём пациентам выполнено от 2 до 4 инфузий концентрата НК-клеток в дозе от 1 до $4,2 \times 10^6$ /кг CD16+56+. С целью *in vivo* экспансии НК клеток пациентам вводился препарат интерлейкина-2 в дозе 1 млн ЕД/м²/сут п/к (6 введений в Д-1, +1, +3, +5, +7 и +9 от введения НК-клеток). Один пациент с сохранением значительного объема опухоли после ее частичной регрессии на фоне алло-ТГСК получил два введения специфических антител (anti-GD2, dinutuximab beta) с последующей терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (anti-PD1, 12 введений ниволумаба). Одному пациенту, у которого была выявлена амплификация гена ALK в опухолевых клетках с экспрессией ALK в ткани опухоли по данным иммуногистохимического исследования проводилась терапия ингибитором ALK (кризотиниб). Дополнительно, монотерапия кризотинибом проводилась у пациента со вторым рецидивом нейробластомы. Четырём пациентам с признаками прогрессирования заболевания проводилась комбинированная химио- и таргетная терапия по схеме RIST (от 2 до 5 курсов). Кроме того, один пациент со значительным объемом опухоли и получил терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (12 введений ниволумаба с лимфодеплецией) после ауто-ТГСК. Двум пациентам с резистентным рецидивом выполнено 2 и 4 введения ниволумаба одновременно с комбинированной химио- и таргетной терапией (иринотекан, темозоломид, дазатиниб). Двум пациентам (первично-резистентностная опухоль с отсутствием ответа на терапию второй и третьей линии, второй рецидив) проводится терапия кризотинибом.

При анализе полученных данных использовались параметрические и непараметрические статистические методы. Анализ выживаемости осуществлялся методом Каплан-Майер, при определении статистической достоверности различий использовался лог-ранк тест. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз пациентов с первичной резистентностью и рецидивом заболевания, в качестве основного критерия эффективности использовалась оценка медианы бессобытийной выживаемости с момента начала терапии до смерти пациента либо диагностики рецидива/прогрессирования заболевания.

Результаты

В качестве основных показателей, характеризующих эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК, использованы двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость, а также оценка трансплантационной токсичности по критериям STCAE 4.0.

Эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Медиана наблюдения в группе пациентов рассчитывалась по методу, приложенному M Schemper и соавт, и соответствует 24 (1-125) месяцам. Двухлетняя ОБ и БРВ всех пациентов (n=72), включенных в исследование, составили 61% и 41%, соответственно, а пятилетняя ОБ и БРВ составляют 48% и 35%, соответственно (рисунок 3).

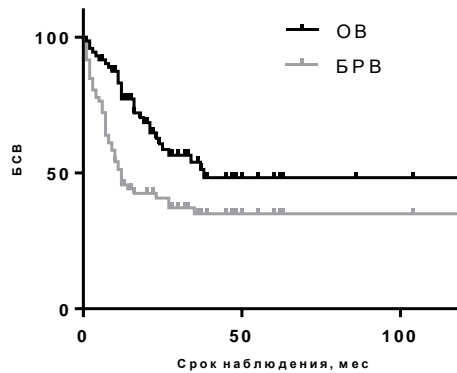


Рисунок 3. Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость пациентов с нейробластомой, которым выполнялась ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза. При сравнении выживаемости в зависимости от возраста на момент постановки диагноза продемонстрированы статистически значимые различия в группах пациентов старше и младше 18 мес. Двухлетняя ОВ в группах пациентов младше 18 месяцев и старше 18 месяцев на момент диагноза составили 85% и 61% ($p=0,02$), соответственно. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в этих группах составляет 51% и 33% ($p<0,01$) (рисунок 4).

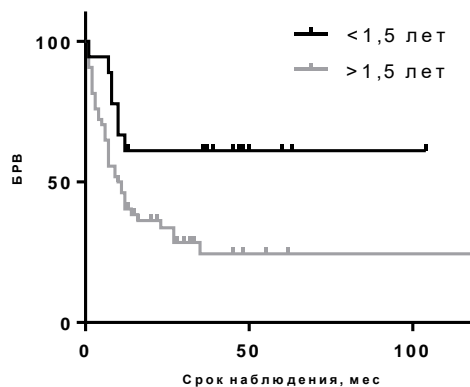


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от возраста на момент постановки диагноза (менее или более 18 месяцев).

Выявлена статистически достоверная разница ($p=0,05$) в безрецидивной выживаемости в группе первичных пациентов (без рецидива в анамнезе на момент выполнения ауто-ТГСК; $n=61$) в зависимости выявления поражения костного мозга на момент постановки диагноза (рисунок 5 А). В общей группе пациентов ($n=72$) сохраняло значимость сочетанное метастатическое поражение костей и костного мозга (рисунок 5 Б).

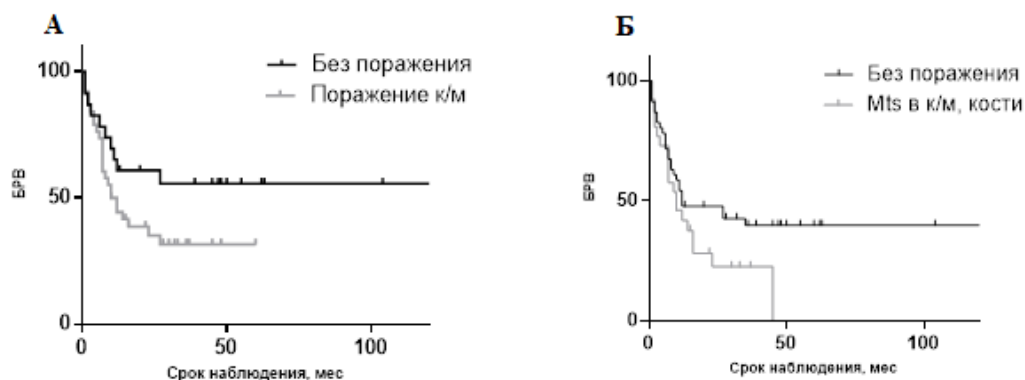


Рисунок 5. БРВ в группе первичных пациентов (n=61) в зависимости от исходного поражения костного мозга (А), от выявления сочетанного поражения костей и костного мозга (Б).

Одним из наиболее значимых прогностических факторов было выявление первичной химиорезистентности заболевания (рисунок 6).

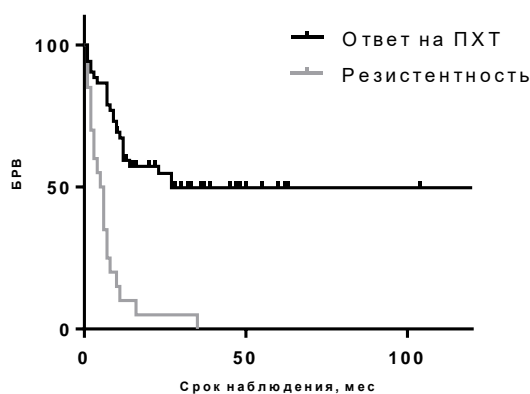


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от ответа на индукционную ПХТ.

Факт первичной резистентности сохранял отрицательное прогностическое значение вне зависимости от полноты ответа, достигнутого на фоне терапии второй и третьей линии. Помимо критериев RECIST, значительную прогностическую роль играл факт персистирования очагов гиперфиксации радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии с I-MIBG до этапа выполнения ВДПХТ с ауто-ТГСК (рисунок 7А) и в посттрансплантационном периоде (рисунок 7Б).

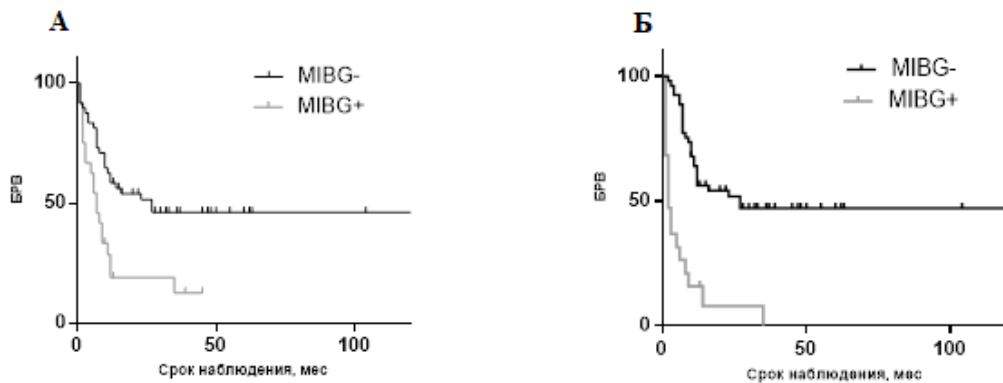


Рисунок 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от персистирования очагов гиперфиксации МИБГ перед ВДПХТ с ауто-ТГСК (А), и в зависимости от сохранения метаболически активных очагов поражения на посттрансплантационном этапе (Б).

Все пациенты с поздним химиочувствительным рецидивом, получившие повторную ВДПХТ с ауто-ТГСК, развили второй рецидив и умерли от прогрессирования заболевания.

При выполнении ВДПХТ по схеме 5D/5D у всех трех пациентов достигнута лишь кратковременная (2-5 месяцев) стабилизация, в дальнейшем все три пациента умерли в результате прогрессирования заболевания.

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с нейробластомой группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК. При однофакторном анализе факторов, влияющих на выживаемость пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, методом регрессии Кокса выявлено статистически достоверное влияние возраста пациентов на общую (HR 4,65; 95% CI 1,400-4,645; $p=0,01$) и безрецидивную выживаемость (HR 2,56; 95% CI 1,136-5,575; $p=0,02$). Также на общую выживаемость влияет выявление сочетанного метастатического поражения костей и костного мозга (HR 2,48; 95% CI 1,194-5,143; $p=0,01$). Уровень NSE в дебюте заболевания сохраняет влияние на общую (HR 2,33; 95% CI 0,976-5,576; $p=0,051$) и безрецидивную выживаемость (HR 2,20; 95% CI 1,080-4,597; $p=0,02$). На общую и безрецидивную выживаемость отрицательно влияют ранее диагностированный рецидив заболевания (HR 2,24; 95% CI 0,993-5,104; $p=0,05$ для ОБ и HR 2,30; 95% CI 1,129-4,678; $p=0,02$ для БРВ), выявление первичной резистентности (HR 2,87; 95% CI 1,357-6,064; $p<0,01$ для ОБ и HR 4,95; 95% CI 2,658-9,225; $p<0,01$ для БРВ), сохранение остаточных очагов гиперфиксации МИБГ до (HR 2,91; 95% CI 1,416-6,005; $p<0,01$ для ОБ и HR 2,55; 95% CI 1,398-4,642; $p<0,01$ для БРВ) и после (HR 3,05; 95% CI 1,454-6,376; $p<0,01$ для ОБ и HR 5,12; 95% CI 2,750-9,531; $p<0,01$ для БРВ) ауто-ТГСК. Дополнительно выявлено влияние на общую выживаемость выявления перед ауто-ТГСК в костном мозге субпопуляции клеток с характерным для опухоли иммунофенотипом вне зависимости от размера субпопуляции (HR 2,38; 95% CI 1,113-5,085; $p=0,02$). При оценке кумулятивной частоты рецидивов с использованием методов конкурирующих рисков данные факторы сохраняли свое прогностическое значение.

Восстановление кроветворения. У всех пациентов кроме одного (смерть от осложнений терапии до восстановления; 1/72, 1%) зафиксировано восстановление кроветворения. Медиана значения дня приживления составила 17 (11-51) дней. В группе

пациентов, которым была выполнена реинфузия аутологичного костного мозга (n=59), медиана значения дней с момента ауто-ТГСК до приживления составила 19 (11-51), а для пациентов, у которых выполнялся аферез СКПК (n=12), 15 (11-34) дней. Сроки приживления не зависели от количества CD34+ клеток в трансплантате, но различались в зависимости от содержания в трансплантате моноклеаров (NC). При значениях $NC \leq 2 \times 10^7/\text{кг}$ (n=19) медиана дня приживления составила 21 (11-51) день, при значениях $2-4 \times 10^7/\text{кг}$ (n=28) 18 (12-32) дней, при значениях более $4 \times 10^7/\text{кг}$ (n=24) 15 (11-46) дней. При многофакторном анализе методом регрессии Кокса выявлено влияние на сроки приживления источника трансплантата (HR 2,84; 95% CI 0,301-1,785; $p < 0,01$). При использовании регрессионной модели с конкурирующими рисками факторами, ассоциированными с более ранними сроками приживления были использование СКПК ($p < 0,01$), значения $NC > 2 \times 10^7/\text{кг}$ ($p = 0,01$).

Токсические осложнения и причины смерти пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК. Без учета гематологической токсичности терапии было получено следующее распределение токсических эффектов по степени тяжести: 65 эпизодов токсичности первой степени, 98 эпизодов токсичности второй степени, 48 эпизодов токсичности третьей степени, 9 эпизодов токсичности четвертой степени. В большинстве случаев у одного пациента выявлялось несколько эпизодов с поражением различных органов и систем. С учетом максимальной степени токсичности получено следующее распределение: токсичность первой степени у 15%, второй степени у 44%, третьей степени у 35% и четвертой степени у 6% пациентов.

Эффективность терапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии у пациентов с первичной резистентностью и рецидивом нейробластомы. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) у пациентов, получавших терапию второй линии, составила 2,5 (1-11) месяца. Клинический эффект (ответ либо стабилизация заболевания) наблюдался у 12/20 (60%) пациентов. У одного пациента (5%) выявлен полный ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG с сохранением остаточной опухоли по КТ, у трех пациентов (15%) частичный ответ, в 8 случаях (40%) наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана бессобытийной выживаемости в группе пациентов, получавших комбинированную химио- и таргетную терапию (RIST), составила 8 (1-76) месяцев. Клинический эффект наблюдался у 49/58 (85%) пациентов. Полный ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG у зафиксирован у 8/58 (14%), по данным КТ и сцинтиграфии с I-MIBG только у 4/58 (7%) пациентов. Хороший частичный ответ по данным КТ/сцинтиграфии с I-MIBG зафиксирован у 18/58 (31%) пациентов, стабилизация у 24/58 (40%) пациентов.

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с нейробластомой, получивших химиотерапию второй линии или комбинированную химио- и таргетную терапию. При анализе факторов, влияющих на эффективность комбинированной химио- и таргетной терапии, выявлена зависимость длительности ответа от статуса пациента на момент начала терапии (рисунок 8).

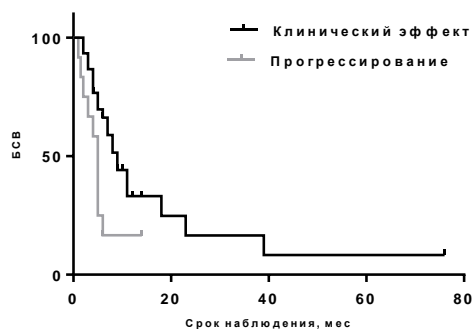


Рисунок 8. БСВ в зависимости от ответа на терапию второй линии.

Сравнительно неблагоприятным прогнозом характеризуется группа пациентов с ранним рецидивом заболевания и поражением костного мозга. При отдельном анализе группы пациентов с рецидивом заболевания, получавших комбинированную химио- и таргетную терапию меньшая медиана БСВ (7 месяцев) наблюдалась у пациентов ранним рецидивом заболевания по сравнению с пациентами с поздним рецидивом (14 месяцев). Кроме того, худшим прогнозом характеризовалась группа пациентов с рецидивом после ВДПХТ с ауто-ТГСК. В группе пациентов с первичной резистентностью (n=22) медиана БСВ была больше у пациентов, у которых наблюдался клинический эффект предыдущих линий терапии. Кроме того, относительно неблагоприятным прогнозом характеризовались группы пациентов с поражением костного мозга и амплификацией MYCN.

При однофакторном анализе факторов, влияющих на выживаемость пациентов, получивших комбинированную химио- и таргетную терапию, методом регрессии Кокса выявлено статистически достоверное влияние возраста пациентов на длительность бессобытийной выживаемости клинического эффекта предыдущих линий терапии (HR 2,04; 95% CI 1,059-3,927; p=0,03), поражения костного мозга (HR 1,99; 95% CI 0,967-4,107; p=0,05) и сроков развития рецидива (HR 2,42; 95% CI 1,296-4,573; p<0,01). Для группы пациентов с рецидивом заболевания статистически значимыми был срок развития рецидива (HR 3,14; 95% CI 0,098-1,045; p=0,02) и отсутствие прогрессирования на терапии второй линии (HR 2,21; 95% CI 0,062-2,731; p=0,02). Для пациентов с первичной резистентностью заболевания статистически значимым был клинический эффект предыдущих линий терапии (HR 3,23; 95% CI 0,028-1,146; p=0,03). При многофакторном анализе в общей группе пациентов сохраняет статистическую достоверность клинический ответ на предыдущие линии терапии (HR 2,36; 95% CI 0,853-8,838; p=0,05). Тот же фактор сохраняет влияние в группе пациентов с рецидивом (HR 3,76; 95% CI 1,499-9,460; p<0,01).

Эффективность ВДПХТ с алло-ТГСК у пациентов с нейробластомой. Двухлетняя общая и бессобытийная выживаемость в группе пациентов, получивших ВДПХТ с алло-ТГСК составили 42% и 19%, соответственно с медианой БСВ в 7 (1-64) месяцев (рисунок 9). Не выявлено статистически достоверной зависимости длительности БСВ от статуса на момент алло-ТГСК. Также не выявлено зависимости между исходом алло-ТГСК и KIR-совместимостью в паре донор-реципиент.

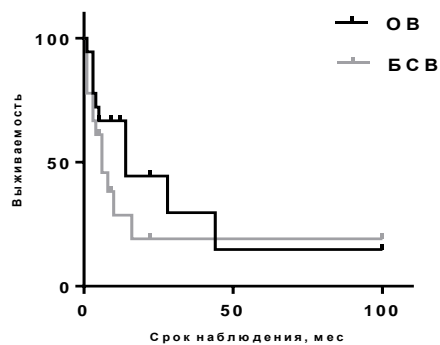


Рисунок 9. ОВ и БСВ пациентов, получивших ВДПХТ с алло-ТГСК.

Медиана приживления трансплантата в общей группе составила Д+18(8-40). В группе пациентов, получавших посттрансплантационный циклофосфан, медиана дня приживления была больше (Д23; диапазон 14-40), чем в группе пациентов, получивших трансплантат после обработки с помощью CLiniMACS без введения посттрансплантационного циклофосфана (Д17; диапазон 8-23). У одного пациента, получившего алло-ТГСК после выполнения иммуномагнитной деплеции (TCR $\alpha\beta$ деплеция) приживление не зафиксировано и на Д+83 после алло-ТГСК пациент умер в результате инфекционных осложнений. У всех пациентов, у которых достигнуто приживление, зафиксирован полный донорский химеризм.

В группе пациентов, получивших алло-ТГСК с модификацией трансплантата у 4 пациентов зафиксирована оРТПХ 1-2 степени с ответом на глюкокортикостероиды, еще у четырех пациентов диагностирована оРТПХ 3-4 степени с ответом на терапию терапией 2-4 линии. В группе пациентов, получавших алло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосфана оРТПХ 1-2 степени развилась только у двух пациентов. Ни один из эпизодов оРТПХ не привел к смерти пациента. У одного пациента, получившего алло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосфана диагностирована ограниченная форма хронической РТПХ. Кроме того, у одного пациента развилась почечная токсичность ингибиторов кальциневрина. В группе пациентов, получавших посттрансплантационный циклофосфан, в трех случаях развился геморрагический цистит, в одном случае тромботическая микроангиопатия, в одном случае веноокклюзионная болезнь печени II степени.

У шести (30%) пациентов зафиксирован полный ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG, у семи (39%) частичный ответ, у двух (11%) кратковременная стабилизация. Медиана длительности ответа составила 4 (2-64) месяца. В настоящий момент живы 8 из 18 пациентов, ответ сохраняется у 6 из 18 при медиане срока наблюдения в 6 (4-64) месяцев. Все пациенты со сроком ответа более 6 месяцев получали посттрансплантационную терапию: инфузии НК-клеток (n=2), введение специфических антител и ингибиторов иммунных контрольных точек (n=1). В большинстве случаев причиной смерти стало прогрессирование заболевания (n=8), в одном случае пациент умер в результате инфекционных осложнений (n=1).

Эффективность иммуно- и таргетной терапии у пациентов с нейробластомой. У всех трех пациентов, получавших инфузии донорских лимфоцитов, зафиксировано прогрессирование заболевания. Кроме того, во всех трех случаях инфузия донорских лимфоцитов ассоциировалась с развитием оРТПХ 2-3 степени с ответом на терапию первой (n=2) либо второй линии (n=1). У двух из трех пациентов, получавших инфузии НК-клеток, наблюдался частичный ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG (длительность ответа 48 и

16 месяцев), у одного пациента краткосрочная стабилизация (2 месяца). Введение НК-клеток не было связано с развитием оРТПХ или других осложнений. У пациента, получившего специфические антитела к GD2 и ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб) зафиксирован длительный ответ, сохранявшийся на фоне введения ниволумаба. После отмены ниволумаба отмечалось увеличение интенсивности накопления радиофармпрепарата остаточной опухолью по данным сцинтиграфии с I-MIBG. Проведена лучевая терапия на область остаточной опухоли с СОД 24 Гр и возобновлена терапия ниволумабом. У пациентов, получавших после алло-ТГСК комбинированную химио- и таргетную терапию (RIST) развилась стабилизация либо частичный ответ длительностью от 4 до 12 месяцев. Режим характеризуется умеренной токсичностью у реципиентов алло-ТГСК.

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ниволумаб) в сочетании с химиотерапией второй линии не продемонстрировала эффективности у пациентов с первичной резистентностью и резистентным рецидивом. Оба пациента умерли от прогрессирования заболевания. Наблюдается частичный ответ на терапию ниволумабом в сочетании с лимфодеплецией (4 курса) у пациентки с прогрессированием заболевания после ауто-ТГСК. В настоящее время продолжена терапия по той же схеме. Зафиксирован хороший клинический эффект у пациента с первичной резистентностью, получающего терапию кризотинибом (частичная санация костного мозга, восстановление гемопоэза, отсутствие зависимости от гемотрансфузий). У пациента, получавшего кризотиниб в связи с рецидивом заболевания после алло-ТГСК препарат отменен в связи с токсичностью (рвота, повышение уровня трансаминаз) после трех недель приема. В одном случае зафиксирован длительный (8 месяцев) ответ на монотерапию кризотинибом у пациента со вторым рецидивом нейробластомы с последующей потерей ответа.

ВЫВОДЫ

1. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток – эффективный метод лечения первичных пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Двухлетняя и пятилетняя ОВ и БСВ составили 61% и 41%, 48% и 35%, соответственно.

2. Основные факторы, влияющие на исход ауто-ТГСК: ответ со стороны первичной опухоли и MIBG-позитивных очагов на этапе до (HR 2,91; 95% CI 1,416-6,005; $p < 0,01$) и после ауто-ТГСК (HR 3,05; 95% CI 1,454-6,376; $p < 0,01$), возраст на момент заболевания более 1,5 лет (HR 4,65; 95% CI 1,400-4,645; $p = 0,01$), объем метастатического поражения (HR 2,48; 95% CI 1,194-5,143; $p = 0,01$). При наличии признаков первичной резистентности или рецидиве заболевания пациенты относятся к группе сверхвысокого риска.

3. Режим кондиционирования Bu-Me1 характеризуется приемлемой токсичностью (IV ст. в 6% случаев) и низкой трансплантационной летальностью (кумулятивный риск смерти от токсичности 4%).

4. У пациентов с первичной резистентностью и рецидивом заболевания терапия второй линии и комбинированная химио- и таргетная терапия (RIST) позволяют добиться полного ответа в 14% и частичного ответа в 31% случаев с медианой длительности ответа в 8 месяцев.

5. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может использоваться для консолидации ответов у пациентов с первичной резистентностью и рецидивом заболевания и эффективна в 20% случаев.

6. Повышения эффективности алло-ТГСК можно достичь за счет использования посттрансплантационной таргетной и иммунотерапии (зафиксирован ответ более 12 месяцев у 5 из 6 пациентов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование ВДПХТ с ауто-ТГСК в качестве стандарта терапии пациентов с НБ группы высокого риска.
2. При выборе тактики терапии первичных пациентов группы высокого риска следует учитывать следующие факторы: возраст более 1,5 лет на момент постановки диагноза, ответ на терапию (в том числе по данным сцинтиграфии с I-MIBG) до и после ауто-ТГСК.
3. У пациентов с дополнительными факторами риска (резистентность к терапии первой линии) и пациентов с рецидивом заболевания ВДПХТ с ауто-ТГСК не позволяет добиться длительного ответа, в этих случаях показано использование дополнительных или альтернативных методов терапии.
4. У пациентов с первично-резистентным течением или рецидивом заболевания рекомендуется проведение химиотерапии второй линии либо комбинированной химио- и таргетной терапии. При достижении ответа показана алло-ТГСК с последующей иммуно- или таргетной терапией на «платформе» алло-ТГСК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kazantsev I.V., A.Gevorgyan, A.Kozlov, S.Shiryaev, T.Andreeva, T.Jukhta, E.Morozova, A.Klimov, A.Shvetsov, Y.Punanov, S.Safonova, L.Zubarovskaya, B.Afanasyev. PH-P215 Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in children and young adults with neuroblastoma and Ewing sarcoma. Bone Marrow Transplantation 2014; 49(s2): S101-S358. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.45>
2. И.В.Казанцев, А.Г. Геворгян, А.В.Козлов, С.Н.Ширяев, Т.В.Андреева, Т.В.Юхта, А.Н.Швецов, А.С.Климов, Е.В.Морозова, С.А.Сафонова, Ю.А.Пунанов, Л.С.Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Опыт применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой и саркомой Юинга группы высокого риска. // Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014 год № 2 стр. 63.
3. Kazantsev I.V., Gevorgian A.G., Iukhta T.V., Kozlov A.V., Shiriaev S.N., Klimov A.S., Tolkunova P.S., Morozova E.V., Punanov Yu.A., Safonova S.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Combination of chemotherapy and targeted therapy in treatment of very high-risk patients with neuroblastoma and Ewing sarcoma family of tumors. // 10th SIOP Asia Congress abstract book. May 25-28, 2016.
4. Толкунова П.С., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Козлов А.В., Морозова Е.В., Амосов В.И., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Пушкарев А.А., Карташов В.А., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2018;5(1):68-72. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-1-68-72>
5. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2018;5(4):11-20. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20>

6. Pya Kazantsev, Asmik Geveorgian, Tatiana Iukhta, Polina Tolkunova, Andrew Kozlov, Tatiana Andreeva, Elena Morozova, Andrey Litvinov, Polina Kuga, Svetlana Safonova, Yuri Punanov, Liudmila Zubarovskaya, Boris Afanasyev. P653 High-dose chemotherapy with autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma patients, a single transplant center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2019 54:144–619 <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0559-4>
7. **Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом нейробластомы: опыт НИИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):129-140. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140>**
8. Pya V. Kazantsev. Tatiana V. Iukhta, Asmik G. Gevorgian, Polina S. Tolkunova, Andrew V. Shamin, Vadim V. Baykov, Nikolay A. Vorobyov, Andrew V. Kozlov, Marina A. Karsakova, Polina S. Kuga, Alexander N. Shvetsov, Elena V. Morozova, Svetlana S. Safonova, Yuri A. Punanov, Ludmila S. Zubarovskaya. // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2020;9(2):71-77. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-71-77>
9. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Богданова О.И., Швецов А.Н., Морозова Е.В., Николаев И.Ю., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2020;7(3):13-21. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-13-21>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- ВДПХТ – высокодозная полихимиотерапия
- ПХТ – полихимиотерапия
- НБ – нейробластома
- ОВ – общая выживаемость
- oРТПХ – острая реакция трансплантат-против-хозяина
- РТПХ – реакция трансплантат-против-хозяина
- ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Bu-Mel – Busulphan-Melphalan, режим кондиционирования, включающий в себя бусульфан и мелфалан
- ЕВМТ – European Group for Blood and Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации костного мозга
- HLA – Human Leukocyte Antigen, главный комплекс гистосовместимости у человека
- INRG – International Neuroblastoma Risk Group, международная группа по идентификации факторов риска у пациентов с нейробластомой

INSS – International Neuroblastoma Staging System, международная система стадирования нейробластомы

KIR – Killer cell Immunoglobulin-like Receptor, иммуноглобулин-подобный рецептор естественной клетки-киллера

MIBG – meta-iodo-benzyl-guanidine, метайодобензилгуанидин

NK – Natural Killer cell, естественная клетка-киллер

NSE – Neuron specific enolase, нейрон-специфическая энлаза

RIST – Rapamycin-Irinotecan-Sirolimus-Dasatinib, схема терапии, включающая в себя сиролимус, дазатиниб, иринотекан и темозоломид

SIOP – The International Society of Paediatric Oncology, международное общество детских онкологов