

**Ольхова**

**Людмила Владимировна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ  
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ  
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РЕЗУЛЬТАТЫ  
ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНЫХ ТЕРАТОИД-РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.28 гематология и переливание крови

3.1.6 онкология, лучевая терапия

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург – 2022

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

**Научные руководители:**

**Зубаровская Людмила Степановна** - 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.

**Желудкова Ольга Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

**Официальные оппоненты:**

**Грицаев Сергей Васильевич** – доктор медицинских наук, руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»

**Мацко Марина Витальевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела, врач-онколог ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», доцент кафедры онкологии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 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 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Ученый секретарь Диссертационного совета**

Доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

Заслуженный врач Республики Северная Осетия – Алания

## Общая характеристика работы

### Актуальность

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) – это редкие, высокозлокачественные новообразования, которые составляют 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга у детей (Frühwald M.C. et al, 2016; Frühwald M.C. et al, 2020). Более 80% АТРО ЦНС диагностируются в возрасте младше 3 лет, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 1 год, мальчики болеют несколько чаще девочек в соотношении 1,3–2:1 (Ostrom Q.T. et al, 2014; Lau C.S. et al, 2016; Buscariollo D.L. et al, 2012). Наиболее часто АТРО ЦНС локализуются инфратенториально, при этом расположение первичной опухоли в большинстве случаев зависит от возраста пациентов: опухоли задней черепной ямки преобладают на первом году жизни, супратенториальные опухоли чаще встречаются у детей ясельного возраста, а опухоли спинного мозга чаще у детей от 3 лет и старше (Dho Y.S. et al, 2015; Ho B. et al, 2020; Fossey M. et al, 2017; Li D. et al, 2019). Необходимо отметить, что АТРО спинного мозга крайне редки и составляют 1–7% от всех АТРО ЦНС (Athale U.H. et al, 2009; Tekautz T.M. et al, 2005). Наличие метастатического распространения на момент постановки диагноза выявляется в 20–40% случаев (Frühwald M.C. et al, 2020; Lafay-Cousin L. et al, 2012; Reddy A.T. et al, 2020; Underiner R.M. et al, 2020). Отличительной молекулярно-биологической характеристикой АТРО является наличие инактивирующей мутации в гене *SMARCB1* или (редко) *SMARCA4* (Hasselblatt M. et al, 2013; Kieran M.W. et al, 2012; Lee R.S. et al, 2012; Hasselblatt M. et al, 2014).

АТРО представляют собой опухоли, склонные к агрессивному клиническому течению и рефрактерности к проводимой полихимиотерапии (ПХТ) (Frühwald M.C. et al, 2016; Reddy A.T. et al, 2020). Международный опыт лечения детей с данным заболеванием преодолел порог в 25 лет. Но только в последние годы были представлены результаты нескольких крупных мультицентровых исследований: Американской детской онкологической группы (COG ACNS0333), Европейского регистра по изучению рабдоидных опухолей (результаты программы EU-RHAB), Корейской детской онкологической группы (Reddy A.T. et al, 2020; Frühwald M.C. et al, 2020; Sung K.W. et al, 2016, Park M. et al, 2020, Nemes K. et al, 2018, Zaky W. et al, 2014, Bartelheim K. et al, 2016).

В странах Северной Америки стратегии лечения пациентов с АТРО изначально ориентировались больше на использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с целью исключения или отсрочки проведения лучевой терапии (ЛТ). На основании ранних удовлетворительных результатов использования данного подхода, детской онкологической группой (COG) был разработан специальный протокол для лечения пациентов с АТРО -

ACNS 0333, включающий индукционную химиотерапию с тремя курсами ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ в зависимости от возраста. Данное исследование включало 65 пациентов и позволило достичь четырехлетней БСВ и ОВ 48% и 57% соответственно (Cohen B.H. et al, 2015; Finkelstein-Shechter T. et al, 2010, Reddy A.T. et al, 2020]. Slavs I. и соавт. также сообщили об улучшении результатов лечения при использовании режима MUV-ATRT с ВДХТ с ауто-ТГСК, регионарной химиотерапией и локальной ЛТ у 9 пациентов, при этом показатели БСВ и ОВ составили 88,9% и 100% (Slavs I. et al, 2014). В исследовании EURNAB, в котором использовалась стандартная химиотерапия в сочетании с регионарной химиотерапией, а в ряде случаев и ВДХТ с ауто-ТГСК, и стратифицированной по возрасту ЛТ, были достигнуты результаты пятилетней БСВ и ОВ в 30,5% и 34,7% случаев соответственно (Bartelheim K. et al, 2016; Fruhwald M.C. et al, 2019).

На территории Российской Федерации первое клиническое исследование, посвященное комплексной терапии АТРО ЦНС (протокол IRS III - АТРО-2006), было основано на стандартной химиотерапии, используемой в сочетании с интратекальной/интравентрикулярной химиотерапией и адъювантной ЛТ. Эта мультимодальная стратегия, в которой использовалась предлучевая химиотерапия, позволила достичь двухлетней БСВ и ОВ в 53% и 70% случаев соответственно, но при этом с высокой вероятностью развития кардио- и нейротоксических эффектов (Chi S.N. et al, 2009).

В течение последнего десятилетия были выделены несколько молекулярно-биологических групп АТРО – TYR, SHH, MYC, SMARCA4 и в соответствии с полученными данными разрабатываются терапевтические подходы с учетом стратификации пациентов на группы риска в зависимости от возраста и молекулярного субтипа опухоли (Torchia J. et al, 2015, Torchia J. et al, 2016; Johann P.D. et al, 2016; Ho B. et al, 2020, Holdhof D. et al, 2021).

Таким образом, в связи с крайне ограниченным количеством крупных проспективных исследований в настоящее время нет единых стандартов лечения пациентов с АТРО ЦНС. Современные программы терапии характеризуются комплексным мультимодальным подходом с применением оперативного этапа лечения, стандартной, регионарной (ИТ/ИВ), ВДХТ и ЛТ с учетом возраста пациентов и молекулярно-биологической характеристики опухолевых клеток (Bartelheim K. et al, 2016; Biswas A. et al, 2016; Chi S.N. et al, 2009; McGovern S.L. et al, 2014, Richardson E.A. et al, 2018; Slavs I. et al, 2014; Underiner R.M. et al, 2020; Weber D.C. et al, 2015; Yang W.C. et al, 2020).

### **Цель работы**

Изучить факторы прогноза и определить оптимальную программу терапии у пациентов с АТРО ЦНС, показания и эффективность применения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние различных клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов (пола, возраста, локализации первичного опухолевого очага и распространенности опухолевого поражения, объёма оперативного удаления опухоли, проведение ЛТ, ИТ\ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярной подгруппы опухоли) на показатели ВВП и ОВ в рамках ретроспективно - проспективной когорты пациентов с АТРО ЦНС.
2. Установить показания к проведению и оценить эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.
3. Исследовать токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.
4. Изучить влияние ЛТ на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС.
5. Определить оптимальную дифференцированную программу химио- и лучевой терапии для больных с АТРО с различными сочетаниями прогностических факторов и групп риска.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выявлены факторы прогноза, достоверно улучшающие выживаемость пациентов с АТРО ЦНС – возраст старше 12 месяцев, отсутствие метастазирования на момент постановки диагноза, тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение ЛТ, ИТ\ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярная группа опухоли TYR.
2. ВДХТ с ауто-ТГСК – эффективный метод лечения пациентов с АТРО ЦНС; на эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК влияют возраст пациента на момент постановки диагноза, ответ на предшествующую терапию, распространенность опухолевого поражения и молекулярно-биологическая характеристика опухолевых клеток.
3. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК показано пациентам с АТРО ЦНС при условии достижения ПО или ЧО после проведения индукционной ПХТ, отсутствии остаточной опухоли/метастатического поражения (у пациентов младше 12 месяцев), определении молекулярной группы опухоли ATRT-SHH, ATRT-MYC.
4. ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется приемлемой токсичностью.
5. С учетом полученных результатов в качестве оптимальной терапевтической стратегии всем пациентам с АТРО ЦНС рекомендовано на первом этапе удаление первичного опухолевого очага с последующим проведением ПХТ по протоколам АТРО-2006 или MUV-ATRTR с обязательным применением регионарной ХТ и ЛТ. При наличии остаточной опухоли целесообразно проведение ее повторной резекции, а при наличии неблагоприятных прогностических факторов показано проведение ВДХТ с ауто-ТГСК.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации в рамках ретроспективно - проспективного нерандомизированного исследования продемонстрированы результаты лечения большой когорты пациентов с АТРО ЦНС, определены клинические, терапевтические и молекулярно-биологические факторы прогноза, достоверно влияющие на выживаемость этой группы пациентов. В данном мультицентровом исследовании установлена эффективность и приемлемая токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК, определены показания для ее проведения, произведено сравнение эффективности однократной и тандемных трансплантаций. Впервые выполнен сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от молекулярно-биологических групп опухоли и проведена стратификация пациентов на группы риска. Впервые выполнен сравнительный анализ эффективности различных протоколов химиотерапии, определена необходимость и эффективность проведения ЛТ у детей с АТРО ЦНС. Проведена оценка влияния объёма оперативного вмешательства и необходимость повторных резекций опухоли у пациентов с АТРО ЦНС.

### **Практическая значимость исследования**

Выполнен анализ выживаемости пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от различных клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов прогноза, определены оптимальные протоколы терапии. Эффективными вариантами лечения АТРО ЦНС являются протоколы АТРО-2006, MUV-ATRT, которые включают применение химиолучевой терапии с регионарным введением химиопрепаратов после тотальной резекции первичного опухолевого очага. На основании прогностических факторов и определения молекулярной группы проведена стратификация пациентов на группы риска. Продемонстрирована возможность эффективного использования ВДХТ с ауто-ТГСК в гетерогенной когорте пациентов. Проведенный анализ факторов, влияющих на эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК, позволил выделить группу крайне неблагоприятного прогноза.

### **Внедрение результатов работы**

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу отделения клинической онкологии и консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Медицинского Института имени Сергея Березина, отделения трансплантации костного мозга ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отделения трансплантации костного мозга для детей №2 Института детской гематологии, онкологии и

трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

### **Апробация и реализация работы**

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на различных научно-практических конференциях и съездах: научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 г.), II объединенный конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (Москва, 25-27 ноября 2021г.), V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019 г.), XV Международная конференция «Актуальные вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии» (Минск, 31 октября – 1 ноября 2019г.), XIII Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 3-4 июня 2021г.), а также в виде постерных докладов на 6th Biennial Pediatric Neuro-Oncology Research Conference(10-12 июня 2021 г.), the 51th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 52th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), X конгрессе Национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 25-27 апреля 2019 г.).

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Научные положения диссертации используются в работе отделения клинической онкологии и консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Медицинского Института имени Сергея Березина, отделения ТКМ ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами.

### **Личное участие автора**

Автор лично принимала 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 методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы. Работа изложена на 169 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 58 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 163 литературных источника, из них 146 зарубежных авторов.

### **Основное содержание работы**

#### **Характеристика материалов, методов исследования и программ терапии**

##### **Общая характеристика пациентов**

В данное исследование включено 155 пациентов из различных регионов Российской Федерации с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом АТРО ЦНС, которым в период с 2008 по 2020 гг. проведено комплексное лечение по одному из следующих протоколов терапии: АТРО-2006, EU-RHAB, MUV-ATRT. В ряде случаев применялись и другие протоколы, в том числе CWS, like-НIT-2000 (НIT-SKK), COG ACNS 0333. Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал от 1 месяца до 16,5 лет, медиана возраста составила 20 месяцев [11.0; 33.0]. Среди пациентов с АТРО ЦНС распределение по возрасту было следующим: младше 12 месяцев - 31% (n=48), 13–24 месяца – 32,3% (n=50), 25–36 месяцев – 17,4% (n=27), старше 37 месяцев - 19,3% (n=30). Таким образом, большинство пациентов были в возрасте до 2 лет и составили 63,3%. Соотношение мальчиков и девочек составило 1,2:1 соответственно. Первичная нейровизуализационная диагностика АТРО ЦНС осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга нативно и с контрастным усилением. Первичный очаг опухолевого поражения у 77 пациентов (49,7%) локализовался инфратенториально, у 74 (47,7%) – супратенториально и у 4 (2,6%) – в спинном мозге. Всем пациентам инициально выполнена резекция первичного опухолевого очага (Таблица 1). У 17 выполнены повторные резекции опухоли (операция «second-look») и у 24 - операции по удалению опухоли при рецидиве заболевания. У 53 пациентов (34,2%) был установлен резервуар Оммаля для проведения интравентрикулярной ХТ, 52 пациентам (33,5%) были выполнены ликворшунтирующие операции.

В соответствии с классификацией по Chang (Chang С., 1969) у большинства пациентов (54,2 %) была установлена локализованная (M<sub>0</sub>) стадия заболевания, у 32,3% - M<sub>1</sub>-M<sub>3</sub> стадии заболевания, у 13,5% - M<sub>x</sub> - стадия. У 2 пациентов с АТРО ЦНС была диагностирована рабдоидная опухоль почек. На момент постановки диагноза экстракраниальных метастазов у пациентов с АТРО ЦНС выявлено не было.



Таблица 1 - Клинические, терапевтические характеристики групп пациентов, молекулярно-биологические характеристики опухоли в зависимости от программ терапии

Показатель	АТРО-2006	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Пол (n=155)						
Мужской	42	18	13	12	0,183	85
Женский	39	9	6	16		70
Возраст на момент постановки диагноза (n=155)						
Младше 12 месяцев	29	7	9	3	0,043	48
Старше 12 месяцев	52	20	10	25		107
Локализация первичного опухолевого очага (n=155)						
Инфратенториальная	35	11	12	19	0,014	77
Супратенториальная	45	13	7	9		74
Спинной мозг	1	3	0	0		4
Стадия заболевания (n=155)						
M <sub>0</sub>	54	9	5	16	<0,001	84
M+стадия (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> )	18	8	14	10		50
M <sub>x</sub>	9	10	0	2		21
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=155)						
Тотальная резекция	26	7	4	9	0,063	46
Субтотальная резекция	30	3	5	10		48
Частичная резекция	21	14	10	9		54
Биопсия	4	3	0	0		7
Проведение ЛТ (n=155)						
Локальная ЛТ	48	15	9	8	0,075	80
КСО	7	2	3	8		20
ЛТ не проводилась	26	10	7	12		55
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=155)						
Проводилась	77	11	19	15	<0,001	122
Не проводилась	4	16	0	13		33
Проведение ВДХТ (n=155)						
Проводилась	0	12	11	7	<0,001	30
Не проводилась	81	15	8	21		125
Молекулярная группа (n=57)						
TYR	17	0	2	3	0,248	22
MYC	4	1	0	4		9
SHH	13	3	2	8		26

Во всех случаях диагноз АТРО ЦНС устанавливался на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли и подтверждался потерей ядерной экспрессии INI1 (при наличии положительного внутреннего контроля, например на эндотелии сосудов) при проведении иммуногистохимического анализа. Данные исследования выполнялись всем пациентам в референс-центрах – нейроморфологической лаборатории НМИЦ НХ им. Бурденко (заведующая лабораторией, д.м.н. Рыжова М.В.), патологоанатомическом

отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (заведующий отделением, к.м.н. Коновалов Д.М). Экспрессия белка BRG1 не оценивалась. Молекулярно-генетическое исследование образцов геномной ДНК, выделенных из цельной крови, включающее ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1–9 гена *SMARCB1* было выполнено у 8 пациентов. Инактивирующие герминальные мутации были найдены в 25 % (2/8) случаев. Определение молекулярных групп АТРО проводилось на базе Немецкого онкологического исследовательского центра в Хайдельберге (Германия) - German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany (старший научный сотрудник Marcel Kool). ДНК опухоли извлекалась из парафинового блока, затем проводилось исследование структуры метилирования ДНК на уровне генома с использованием матриц метилирования Illumina Methylation EPIC 850k. Затем молекулярная группа определялась согласно электронному классификатору опухолей головного мозга, созданному на основе исследования Illumina 850k. В нашей когорте пациентов молекулярная группа опухоли была определена у 57 пациентов: SHH - у 46% (n=26) пациентов, TYR - у 39% (n=22) пациентов, MYC - у 16% (n=9) пациентов.

В соответствии с предложенными прогностическими критериями Frühwald M.C и соавт., проведена стратификация пациентов с АТРО ЦНС на группы риска:

- в группу стандартного риска вошли пациенты в возрасте 1 года и старше, у которых была определена молекулярная группа TYR (n=14);

- в группу промежуточного риска вошли пациенты в возрасте 1 года и старше, у которых была определена молекулярная группа не-TYR (SHH или MYC) и пациенты в возрасте младше 1 года, у которых была определена молекулярная группа TYR (n=6);

- в группу высокого риска вошли пациенты в возрасте младше 1 года, у которых была определена молекулярная группа не- TYR (SHH или MYC) (n=37).

Большинству пациентов (n=81, 52,3%) проведено химиолучевое лечение по протоколу АТРО-2006, 27 (17,4%) пациентов - EU-RHAB, 19 (12,3%) пациентов - MUV-ATRT, у 28 (18,1%) пациентов проводилась терапия по другим протоколам. В нашем исследовании ЛТ проведена 100 пациентам: локальная ЛТ - 80 больным (51,6%), КСО - 20 (12,9%). 16 пациентам проводилась протонная ЛТ. ИТ/ИВ введение химиопрепаратов проводили в большинстве случаев (n=122): введение метотрексата, цитарабина, преднизолона – 96 (78,7%) пациентам, метотрексата – 9 (7,4%), цитарабина, этопозиды - 17 (13,9%).

### Характеристика пациентов, которым проведена ВДХТ с ауто-ТГСК

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК проведена 30 пациентам в возрасте от 0 до 18 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 19,5 месяца).

В зависимости от возраста пациенты распределялись следующим образом: детей младше 12 месяцев было 11 (36,6%), старше 12 месяцев – 19 (63,4%) (Таблица 2).

Таблица 2 — Клинические и терапевтические характеристики групп пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от программ терапии

Показатель	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Пол (n=30)					
Мужской	10	10	1	0,003	21
Женский	2	1	6		9
Возраст на момент постановки диагноза (n=30)					
Младше 12 месяцев	5	5	1	0,55	11
Старше 12 месяцев	7	6	6		19
Локализация первичного опухолевого очага (n=30)					
Инфратенториальная	6	7	4	0,575	17
Супратенториальная	6	4	3		13
Стадия заболевания (n=30)					
M <sub>0</sub>	6	2	4	0,288	12
M+стадия (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> )	5	9	2		16
M <sub>x</sub>	1	0	1		2
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=30)					
Тотальная резекция	3	4	1	0,582	8
Субтотальная резекция	2	3	4		9
Частичная резекция	5	4	2		11
Биопсия	2	0	0		2
Проведение ЛТ (n=30)					
Локальная ЛТ	7	8	3	0,31	18
КСО	1	3	2		6
ЛТ не проводилась	4	0	2		6
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=30)					
Проводилась	6	11	5	0,049	22
Не проводилась	6	0	2		8
Эффект лечения на момент проведения ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)					
ПО	4	7	3	0,289	12
ЧО	2	3	1		10
СБ	6	1	3		8

Соотношение мальчиков и девочек составило 2,3:1. Первичный опухолевый очаг у 17 пациентов (56,7%) располагался инфратенториально. В анализируемой группе преобладали больные с M<sub>+</sub> стадией заболевания – 16 пациентов (53,3%). Тотальное и субтотальное удаление опухоли выполнено у 17 (56,7%) пациентов. Всем пациентам после оперативного этапа проведена адъювантная терапия: 12 пациентам (40,0%) - по протоколу EU-RHAB, 11

(36,7%) - по протоколу MUV-ATRT, у 7 (23,3%) больных выполняли индивидуальные схемы терапии. ИТ/ИВ введение химиопрепаратов проводили в большинстве случаев (n=22, 73,3%).

Перед проведением ауто-ТГСК у всех пациентов были заготовлены аутологичные стволовые клетки периферической крови или костный мозг. В качестве источника трансплантата в 90% (n=27) случаев были использованы стволовые клетки периферической крови, у 10% (n=3) больных применяли комбинацию стволовых клеток периферической крови и костного мозга.

Большинству пациентов проведена однократная ауто-ТГСК – 21 (70%), тандемная ауто-ТГСК выполнена у 9 (30%) пациентов. Общее количество проведенных ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС составило 39. Схема кондиционирования при однократной ауто-ТГСК наиболее часто включала следующие препараты: тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 250 мг/м<sup>2</sup> в дни -6, -5, -4 – у 13 пациентов (43,3%). У 8 пациентов (26,7%) использовали режим кондиционирования по схеме карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> и тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> в дни -6, -5, -4. У 7 детей с АТРО ЦНС проводили тандемную трансплантацию с использованием в режиме кондиционирования комбинации карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> и этопозид 250 мг/м<sup>2</sup> в дни -8, -7, -6, -5 в первую ВДХТ; и тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> с циклофосфамидом 1500 мг/м<sup>2</sup> в дни -4, -3, -2 во вторую. У 2 пациентов (6,7%) в кондиционировании использована комбинация карбоплатина 510 мг/м<sup>2</sup> и тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> в дни -4, -3 при выполнении обеих тандемных трансплантаций. Интервал между первой и второй ВДХТ составлял 4–6 недель. После завершения режима кондиционирования всем пациентам в день 0 проводилась реинфузия аутологичных ГСК, заготовленных ранее. Днем приживления трансплантата считалось достижение уровня нейтрофилов >0,5x10<sup>9</sup>/л. Среднее количество инфузировавшихся клеток CD34 + составляло 4,98 x10<sup>6</sup> / кг (1,9–9,2).

После ВДХТ с ауто-ТГСК ЛТ проведена 24 больным (80%): локальная ЛТ - 18 пациентам (60%), КСО получили 6 (20%) пациентов, у 6 больных (20%) ЛТ не проводили.

Оценка токсичности проводимой ХТ осуществлялась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017(v.5.0: Nov 27, 2017) и объективными показателями по различным органам и системам.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.), стандартного пакета статистических программ IBM SPSS Statistics ver. 15.0. ОВ и ВВП вычисляли с использованием метода Каплан-Майер, при однофакторном анализе использован метод Log Rank, при многофакторном анализе - метод регрессии Кокса.

### Результаты исследования

На момент проведения анализа 01.05.2021 живы 70 (45,2%), выбыли из наблюдения 2 (1,3%), умерли 83 (53,5%) больных, из них 76 (91,6%) вследствие ПБ и 7 (8,4%) пациентов от осложнений ПХТ (таблица 3).

Таблица 3 — Структура событий у пациентов с АТРО ЦНС, которые получили программное лечение по различным протоколам терапии

Показатель	АТРО-2006	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Продолженный рост	30	17	8	16	0,794	71
Рецидив	14	3	2	5		24
Фатальные септические осложнения	4	1	1	0		6
Фатальные неинфекционные осложнения	1	0	0	0		1

ПБ на различных этапах терапии отмечено у 95 пациентов (61,3%), из них 17 детей живы на момент проведения анализа, 8 из которых в настоящий момент имеют полный ответ после повторно проведенного лечения. Среди всех пациентов, у которых выявлялось ПБ, у 3 отмечено развитие экстраневральных метастатических очагов: у одной пациентки выявлены множественные шунт-ассоциированные имплантационные метастазы по брюшине, метастазы в сальник, лимфатические узлы брюшной и грудной полостей; у второго пациента – метастазы в лимфатические узлы, подкожную жировую клетчатку, забрюшинное пространство; у третьего – в лимфатические узлы, подкожную жировую клетчатку, мышцы и кости скелета, поджелудочную железу. Таким образом, частота развития экстраневральных метастазов при ПБ составила 3%.

Стоит отметить, что среди пациентов, находящихся в ремиссии, у одной пациентки выявлена вторичная опухоль – глиобластома (через 84 месяца после окончания терапии), у другой – острый лимфобластный лейкоз (через 42 месяца от окончания терапии). Пациентка с вторичной глиобластомой умерла от ПБ, пациентка с острым лейкозом в настоящее время в ремиссии. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 183 месяцев от момента постановки диагноза (медиана 21 месяц).

С помощью статистического анализа всей группы (n=155) было установлено, что 1-летняя ВБП составила 0,59 [0,5; 0,66], 2-летняя - 0,35 [0,27; 0,43], 5-летняя - 0,33 [0,26; 0,41]. Медиана ВБП – 16,0 месяцев [13,0; 20,0] (1–135) (Рисунок 1а). Следует отметить, что большинство рецидивов у больных с АТРО ЦНС диагностировано в течение 24 месяцев после постановки диагноза. 1-летняя ОВ составила 0,79 [0,72; 0,85], 2-летняя 0,58 [0,5; 0,66], 5-летняя 0,41 [0,32; 0,49]. Медиана ОВ – 29,0 месяцев [24,0; 47,0] (1–135) (Рисунок 1б).

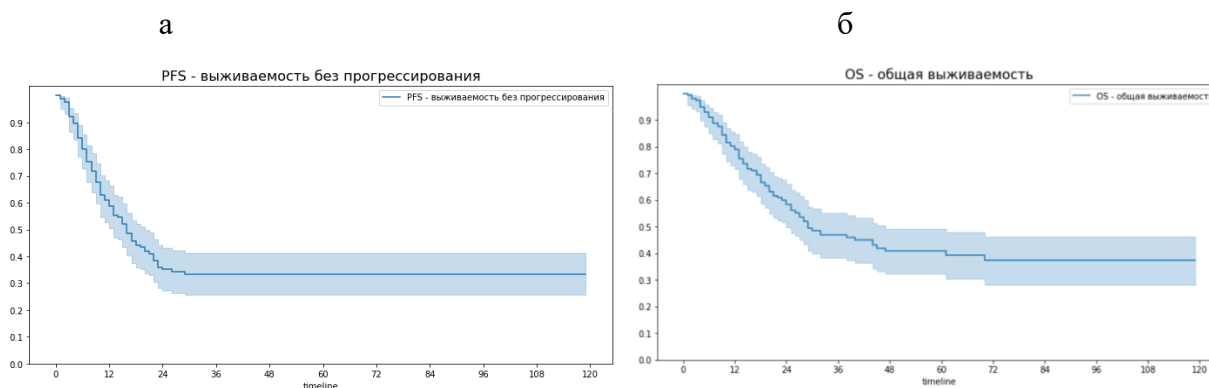


Рисунок 1 — ВБП (а) и ОВ (б) пациентов с АТРО ЦНС на всю группу (n=155)

### Эффективность комплексной терапии пациентов с АТРО ЦНС

У всей когорты пациентов были проанализированы клинические (пол, возраст, локализация первичного опухолевого очага, наличие метастатического поражения), терапевтические (радикальность первичного опухолевого очага, проведение ИТ/ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, ЛТ) и молекулярно-биологические (молекулярный субтип опухоли) факторы прогноза, которые могли оказать потенциальное влияние на отдаленные результаты терапии АТРО ЦНС у детей.

Пол и локализация первичного опухолевого очага не влияли на показатели ВБП и ОВ. 5-летняя ВБП и ОВ для всей когорты пациентов с АТРО ЦНС были статистически значимо выше у детей старше 12 месяцев в сравнении с младшей возрастной группой (1–12 месяцев): для ВБП – 0,38 и 0,24 ( $p=0,0029$ ), для ОВ – 0,48 и 0,25 соответственно ( $p<0,001$ ). При этом наиболее высокие показатели ВБП и ОВ были достигнуты в возрастной группе от 25 до 36 месяцев, а самые низкие – до 12 месяцев ( $p=0,0171$  для ВБП,  $p=0,0013$  для ОВ).

Сравнивая 5-летнюю ВБП и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от стадии на момент постановки диагноза, были получены следующие результаты: пациенты с M<sub>0</sub>-стадией заболевания имели лучшую выживаемость, чем пациенты с метастатическим поражением и у пациентов, у которых стадия заболевания не была определена: для ВБП – 0,4, 0,29 и 0,16 ( $p=0,0090$ ), для ОВ – 0,49, 0,31 и 0,32 соответственно, ( $p=0,017$ ). Значения характера метастатического поражения (M<sub>1-3</sub>) для показателей ВБП и ОВ не установлено ( $p=0,1516$  и  $p=0,2528$ ).

Также было установлено влияние объёма выполненного оперативного вмешательства на данные показатели. При этом лучшие результаты 5-летней ВБП получены у пациентов, которым было выполнено тотальное удаление первичного опухолевого очага (0,57, n=46) по сравнению с субтотальной резекцией (0,36, n=48), частичным удалением (0,09, n=48) и биопсией (0,0; n=7),  $p<0,001$ . Следует отметить, что у всех пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство в объёме биопсии опухоли, в дальнейшем диагностировано ПБ. У пациентов с АТРО ЦНС ОВ была статистически достоверно выше при тотальном

удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией – 0,69, 0,341, 0,12 и 0,14 соответственно,  $p < 0,001$ .

Среди пациентов, проживших 5 и более лет, ВБП была выше у детей, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, чем по EU-RHAB и другим протоколам терапии – 0,39, 0,25 и 0,2 соответственно. При оценке 3-летней ВБП несколько выше выживаемость была у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом MUV-ATRT по сравнению с АТРО-2006, EU-RHAB и другими – 0,43, 0,39, 0,25 и 0,2 соответственно, но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ( $p=0,1120$ ). Также и при анализе ОВ статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ( $p=0,5660$ ).

Проведение региональной ХТ также улучшало выживаемость пациентов с АТРО ЦНС. ВБП была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с группой без регионарной ХТ - 0,4 и 0,09 соответственно,  $p < 0,001$ . При этом среди пациентов, получавших ИТ/ИВ ХТ лучшая ВБП выявлена у детей, получавших комбинацию метотрексат, цитарабин, преднизолон, чем у тех, кто получал цитарабин с этопозидом или только метотрексат - 0,45, 0,35 и 0,0 соответственно,  $p=0,0045$ . ОВ также была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без нее - 0,46 и 0,22 соответственно,  $p < 0,001$ .

Значительное положительное влияние на отдаленные результаты лечения детей с АТРО ЦНС оказывало проведение ЛТ. ВБП при проведении локальной ЛТ, КСО и без ЛТ составила 0,5, 0,48 и 0,0 соответственно,  $p < 0,001$ . Проведение ЛТ статистически достоверно улучшало и ОВ: при проведении локальной ЛТ, КСО и без ЛТ ОВ составила 0,58, 0,51 и 0,13 соответственно,  $p < 0,001$ .

По результатам проведённого анализа выявлено, что проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК улучшает выживаемость детей с АТРО. ВБП у пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, была статистически достоверно выше, чем у пациентов, получавших среднетазовую ХТ - 0,49 и 0,29 соответственно,  $p=0,0116$ . При этом ОВ у пациентов этих двух групп практически не отличалась - 0,44 и 0,4 соответственно,  $p=0,1324$ .

В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно влияли на результаты ВБП и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС: возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев);  $M_0$ -стадия заболевания; тотальное удаление первичного опухолевого очага; проведение ЛТ; ИТ/ИВ введение химиопрепаратов; проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (только для ВБП).

В исследование включены 57 пациентов, которым проведено молекулярно-биологическое исследование опухолевой ткани (Таблица 4).

Таблица 4 — Соотношение молекулярной подгруппы опухоли и клинических, терапевтических характеристик групп пациентов

Показатель	TYR	MYC	SHH	p	Всего пациентов
Пол (n=57)					
Мужской	8	7	13	0,111	28
Женский	14	2	13		29
Возраст на момент постановки диагноза (n=57)					
Младше 12 месяцев	9	1	6	0,183	16
Старше 12 месяцев	13	8	20		41
Медиана возраста	17месяцев	26месяцев	19,5месяцев		
Локализация первичного опухолевого очага (n=57)					
Инфратенториальная	16	3	14	0,111	24
Супратенториальная	6	6	12		33
Спинной мозг	0	0	0		0
Стадия заболевания (n=57)					
M <sub>0</sub>	17	5	15	0,037	37
M+стадия (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> )	3	1	10		14
M <sub>x</sub>	2	3	1		6
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=57)					
Тотальная резекция	14	2	5	<0.001	21
Субтотальная резекция	7	1	13		21
Частичная резекция	1	4	8		13
Биопсия	0	2	0		2
Протокол ХТ (n=57)					
АТРО-2006	17	4	13	0,248	34
EU-RHAB	0	1	3		4
MUV-ATRT	2	0	2		4
Другие протоколы	3	4	8		15
Проведение ЛТ (n=57)					
Локальная ЛТ	15	4	8	0,143	27
КСО	2	1	5		8
ЛТ не проводилась	5	4	13		22
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=57)					
Проводилась	20	6	19	0,197	45
Не проводилась	2	3	7		12
Проведение ВДХТ (n=57)					
Проводилась	3	1	5	0,796	9
Не проводилась	19	8	21		48
Структура событий (n=57)					
Продолженный рост	5	5	17	0,197	27
Рецидив	0	4	4		8
Фатальные септические осложнения	1	0	1		2



Продолжение таблицы 4				
Фатальные неинфекционные осложнения	0	0	0	0

В этой когорте пациентов статистически достоверно лучшая ВБП была у детей с молекулярной группой опухоли TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и MYC - 0,76, 0,15 и 0,0 соответственно,  $p < 0,001$ . Аналогично и в ОВ, она была выше среди пациентов с молекулярной группой опухоли TYR, по сравнению SHH и MYC - 0,76, 0,29 и 0,0 соответственно,  $p=0,0061$ .

Стратификация на группы риска в соответствии с критериями Fröhwald M.C и соавт., выполнена во всей когорте пациентов (Рисунок 2).

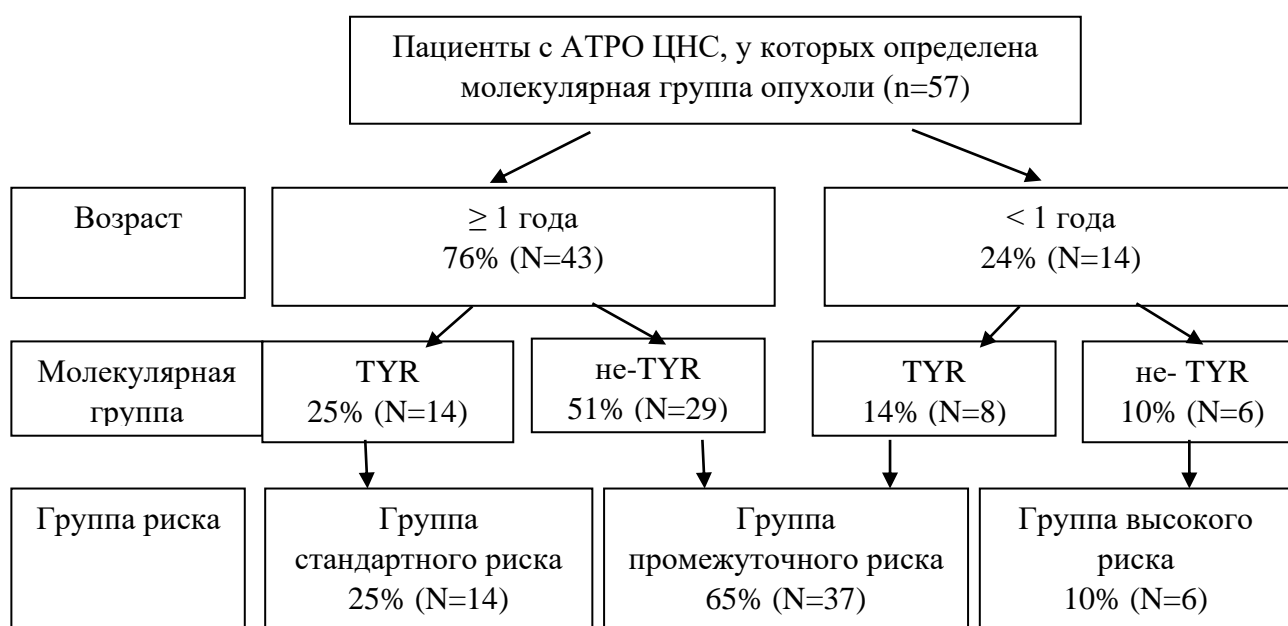


Рисунок 2 — Стратификация на группы риска пациентов с АТРО ЦНС

ВБП выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,92, 0,19 и 0,0 соответственно,  $p < 0,001$ . При расчёте ОВ выявлены аналогичные статистически достоверные различия – 0,93, 0,29 и 0,0 соответственно,  $p < 0,001$ . При стратификации пациентов, получивших терапию только по протоколу АТРО-2006 получены аналогичные результаты (для ВБП  $p < 0,001$ , для ОВ  $p=0,0002$ ).

Таким образом, исходя из вышесказанного, установлено, что наличие принадлежности опухолевых клеток к молекулярной группе TYR является наиболее благоприятным прогностическим фактором. Проверена концепция Fröhwald M.C. и соавт. о возможности стратификации пациентов на соответствующие группы риска. Подтверждены более высокие показатели ВБП и ОВ в группе стандартного риска (пациенты старше 12

месяцев при наличии принадлежности опухоли к молекулярной группе TYR) как для всей когорты пациентов (n=57), так и в контексте протокола лечения АТРО-2006 (n=34).

При проведении многофакторного анализа всей группы пациентов с АТРО ЦНС отмечено статистически достоверное влияние на ВБП проведение ЛТ ( $p < 0,001$ ) и ИТ/ИВ ХТ ( $p=0,0001$ ), проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ( $p < 0,001$ ), на ОВ статистически достоверно влияли объём резекции и проведение ЛТ ( $p < 0,001$ ). При проведении многофакторного анализа (регрессия Кокса) в группе пациентов с АТРО ЦНС, у которых была определена молекулярная группа опухоли, были получены следующие результаты - на ВБП влияли проведение ВДХТ ( $p=0,0038$ ) и ЛТ ( $p < 0,001$ ), молекулярная группа опухоли (TYR/не TYR) ( $p=0,0022$ ), на ОВ влияли проведение ЛТ ( $p=0,0223$ ) и группа риска (TYR/не TYR) ( $p=0,0001$ ).

### **Эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС**

Ввиду достоверного влияния ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30) на ВБП пациентов с АТРО ЦНС нами выполнен анализ факторов, влияющих на эффективность данного метода лечения в моно- и комплексном режиме. На момент проведения анализа 01.05.2021 в данной группе пациентов живы 18 (60%), умерли 12 (40%) больных, из них 11 (91,6%) от ПБ и 1 (8,4%) пациент от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде (Таблица 5). Вторичные опухоли в этой группе больных не отмечались.

**Таблица 5 — Структура событий у пациентов с АТРО ЦНС, которые получили программное лечение с применением ВДХТ с ауто-ТГСК**

Показатель	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Продолженный рост	6	1	2	0,136	9
Рецидив	0	2	3		5
Фатальные септические осложнения	1	0	0		1
Фатальные неинфекционные осложнения	0	0	0		0

С помощью статистического анализа было установлено, что 1-летняя ВБП составила 0,87, 2-летняя - 0,49, 5-летняя - 0,44 (Рисунок 3а). Медиана ВБП – 23,0 месяца (6–102). 1-летняя ОВ составила 0,97, 2-летняя - 0,7, 5-летняя - 0,44 (Рисунок 3б). Медиана ОВ – 44,0 месяца (6–102).

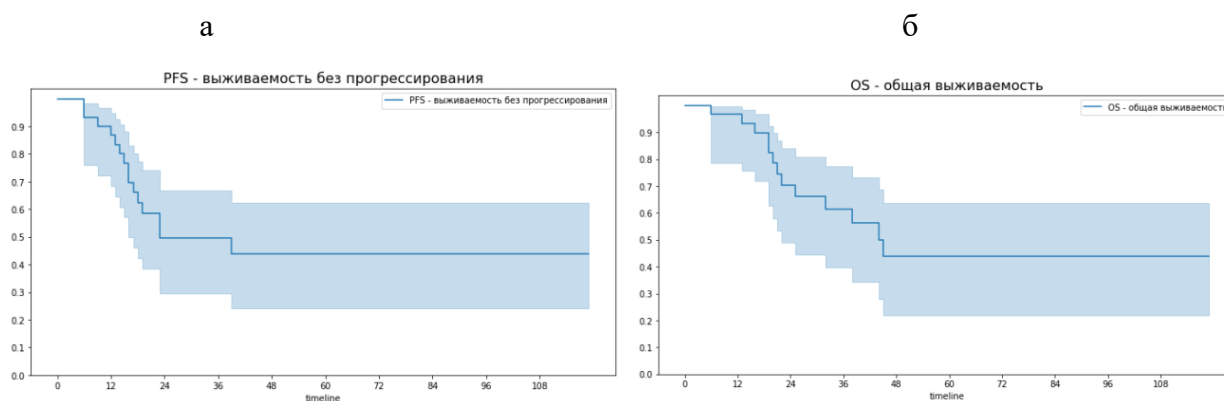


Рисунок 3 — ВБП (а) и ОВ(б) пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)

В группе пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в том числе тандемную ВДХТ с ауто-ТГСК, были проанализированы клинические (пол, возраст, локализация первичного опухолевого очага, наличие метастатического поражения) и терапевтические (радикальность первичного опухолевого очага, проведение ИТ/ИВ ХТ, ЛТ) факторы прогноза, которые могли оказать потенциальное влияние на отдаленные результаты терапии АТРО ЦНС у детей.

В данной когорте пациентов не выявлено статистически достоверно значимого влияния пола, возраста пациентов, локализации первичного опухолевого очага опухоли и стадии заболевания на показатели ВБП и ОВ.

Установлена важная роль радикальности оперативного вмешательства до этапа ВДХТ с ауто-ТГСК. Пятилетняя ВБП и ОВ у пациентов с тотальной резекцией первичной опухоли составила 1,0, что значительно выше аналогичных показателей в группах с субтотальной (ВБП 0,37и ОВ 0,62), частичной резекцией (ВБП 0,0 и ОВ 0,15) и биопсией опухоли (ВБП и ОВ были равны 0),  $p < 0,001$ . Это в очередной раз подчеркивает необходимость выполнения тотальной резекции опухоли.

В зависимости от протокола терапии, ВБП была выше среди пациентов, получавших терапию по протоколу MUV-ATRT, чем по протоколу EU-RHAB и индивидуальным схемам терапии – 0,7, 0,4 и 0,29 соответственно, но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ( $p=0,1826$ ). Аналогичная корреляция выявлена и в отношении ОВ: 0,5, 0,32 и 0,43 соответственно,  $p=0,0854$ .

Выживаемость пациентов с АТРО ЦНС, которым была выполнена ВДХТ с ауто-ТГСК, зависела от дальнейшего проведения ЛТ. ЛТ была проведена 24 пациентам, что позволило достичь 5-летней ВБП 0,56 и ОВ 0,57, а у всех пациентов без ЛТ (n=6) в дальнейшем отмечалось ПБ и летальный исход ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 4, а).

Проведение регионарной ХТ до этапа ВДХТ также улучшало выживаемость в этой группе пациентов. 5-летняя выживаемость была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - ВБП=0,55, ОВ=0,56 и ВБП=ОВ= 0,13 соответственно,  $p < 0,01$  (Рисунок 4, б).

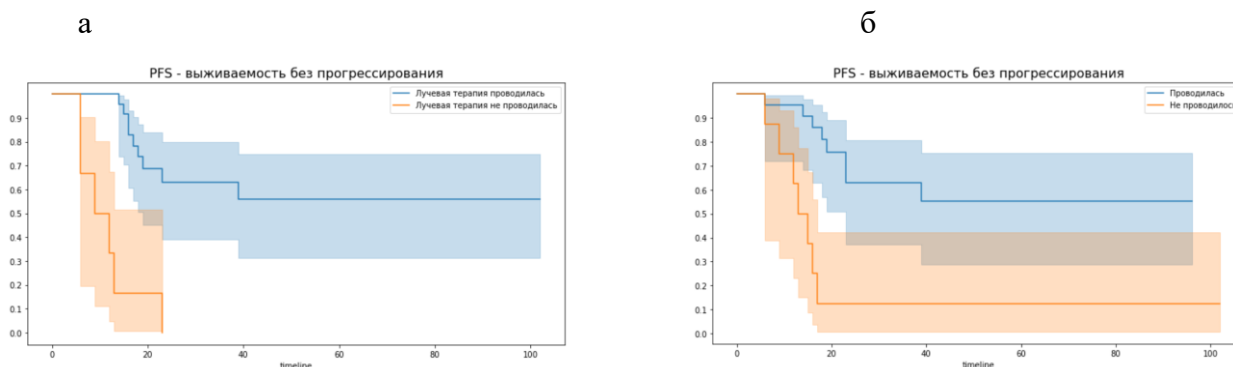


Рисунок 4 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от проведения ЛТ (а) и ИТ/ИВ химиотерапии (б) (n=30).

Сравнивая 5-летнюю ВБП у больных с АТРО ЦНС в зависимости от ответа на индукционную терапию, были получены следующие результаты: пациенты, у которых был достигнут ПО имели более высокий показатель ВБП, составляющий 0,88 (n=12), по сравнению с детьми, достигшими ЧО и СБ – 0,47 (n=8) и 0,0 (n=10) соответственно,  $p < 0,001$ . Статистически достоверно более высокий показатель ОВ выявлен у пациентов, у которых был установлен ПО перед проведением этапа ВДХТ, по сравнению с группой с ЧО и СБ на проведенное лечение - 1,0, 0,0 и 0,0 соответственно,  $p < 0,001$ .

В нашем исследовании не было отмечено статистически достоверной разницы в выживаемости у пациентов в зависимости от количества циклов ВДХТ: при проведении тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК ВБП и ОВ составили 0,44, а при однократной – ВБП 0,43, ОВ 0,39 соответственно ( $p=0,9284$  для ВБП,  $p=0,8775$  для ОВ).

В зависимости от источника трансплантата ГСК не было получено достоверных различий показателей выживаемости. 5-летняя ВБП у пациентов, получивших в качестве трансплантата ГСКПК (n=27) и комбинацию клеток КМ с ГСКПК (n=3) в качестве источника стволовых клеток, составила 0,5 и 0,0, соответственно, но при этом статистически достоверной разницы получено не было ( $p=0,1006$ ).

Основными факторами прогноза, статистически достоверно улучшающими ВБП и ОВ у пациентов АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, можно считать следующие: тотальное удаление первичного опухолевого очага; проведение ЛТ; ИТ/ИВ введение химиопрепаратов; достижение ПО на проведенную терапию перед этапом ВДХТ.

При проведении многофакторного анализа выживаемости пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, отмечено статистически достоверное влияние на ВВП стадии заболевания ( $M_0/M_+$ ) ( $p=0,0075$ ), проведение ЛТ ( $p=0,0006$ ) и ИТ/ИВ ХТ ( $p=0,0027$ ), достижение ПО перед ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ( $p=0,0050$ ), количество циклов ВДХТ ( $p=0,0087$ ), на ОВ статистически достоверно влияли возраст пациентов ( $p=0,0113$ ), объём резекции опухоли ( $p=0,0060$ ), проведение ЛТ ( $p=0,0013$ ) и ИТ/ИВ ХТ ( $p=0,0029$ ), достижение ПО перед ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ( $p=0,0067$ ).

**Восстановление кроветворения. Токсические осложнения у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК.** После завершения режима кондиционирования всем пациентам в Д0 проводилась реинфузия аутологичных ГСК. До восстановления нормального кроветворения пациенты получали сопроводительную терапию. С Д+1 проводился ежедневный мониторинг показателей периферической крови с лейкоцитарной формулой. Днем приживления трансплантата считалось достижение уровня нейтрофилов  $>0,5 \times 10^9$  /л. Среднее количество инфузировавшихся стволовых клеток (CD34 +) составляло  $4,98 \times 10^6$  / кг (1,9–9,2). Длительность аплазии составила от 6 до 24 дней, с медианой в 11 дней от дня реинфузии аутологичных ГСК.

За наблюдаемый период было выполнено 39 ауто-ТГСК, которые были оценены по 4-бальной системе СТСАЕ критериев. Гематологическая токсичность IV степени была выявлена у всех пациентов. В структуре негематологической токсичности было получено следующее распределение по степени тяжести: I степени – 32%, 58 случаев; II степени – 46%, 83 случая; III степени – 15%, 27 случаев и IV степени – 7%, 13 случаев. Основную долю осложнений IV степени составили тяжелые мукозиты слизистых желудочно-кишечного тракта), а также тяжелые инфекционные осложнения с развитием сепсиса. Распределение видов токсических осложнений II–IV степеней по органам и системам оказалось следующим: наиболее часто встречающимися осложнениями были мукозиты с поражением слизистой различных отделов ЖКТ 90% ( $n=35$ ), инфекционные осложнения 85% ( $n=33$ ), тошнота/рвота на фоне проведения режима кондиционирования 49% ( $n=19$ ), а также гепатотоксичность химиопрепаратов 49% ( $n=19$ ). При попытке сравнить токсические осложнения, наблюдаемые при однократных и тандемных трансплантациях по различным органам и системам значительных отличий выявлено не было.

Таким образом, структура токсических эффектов при проведении ВДХТ с применением тиотепы, карбоплатина в сочетании или без этопозида с ауто-ТГСК была представлена преимущественно гематологической токсичностью IV степени, инфекционной

и неинфекционной токсичностью (нефротоксичностью, гепатотоксичностью, мукозитом, диспептическим синдромом).

### **Выводы**

1. На выживаемость без прогрессирования пациентов с АТРО ЦНС статистически достоверно влияли возраст (ВБП у пациентов старше 12 месяцев 0,38, младше 12 месяцев – 0,24,  $p=0,0029$ ), наличие метастатического поражения (ВБП при  $M_+$  стадии 0,29 и  $M_0$  - 0,40,  $p=0,009$ ), объём резекции первичного опухолевого очага (ВБП при тотальной резекции 0,57, субтотальной 0,36, частичной – 0,09, биопсии – 0;  $p<0,001$ ), проведение ЛТ (ВБП при локальной ЛТ – 0,5, КСО – 0,48, без ЛТ – 0;  $p<0,001$ ), регионарной ХТ (ВБП при ИТ/ИВ ХТ – 0,4, без – 0,09;  $p<0,001$ ), ВДХТ с ауто-ТГСК (ВБП при ВДХТ с ауто-ТГСК – 0,49, без 0,29;  $p=0,01$ ), молекулярная группа (ВБП при молекулярной группе ТУР - 0,76, SHH – 0,15, МУС – 0;  $p<0,001$ ), стандартная группа риска в соответствии с критериями стратификации по Frühwald M.C. (ВБП в стандартной группе риска 0,92, для промежуточного риска – 0,19, для высокого риска – 0;  $p<0,001$ ).

2. ВДХТ с ауто-ТГСК – эффективный метод лечения пациентов с АТРО ЦНС по сравнению со среднетозовой терапией (ВБП=0,49, ОВ=0,44 против ВБП=0,29, ОВ=0,40,  $p<0,001$ ) при условии достижения ПО или ЧО со стороны остаточной опухоли после стандартной ПХТ ( $p<0,001$ ) у пациентов младше 12 месяцев ( $p=0,386$ ).

3. ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется приемлемой негематологической токсичностью (токсичность III–IV ст. отмечена лишь в 22% случаев). Гематологическая токсичность IV ст. отмечалась в 100% случаев.

4. ЛТ является единственным прогностическим фактором, статистически достоверно улучшающим ВБП и ОВ как в одно- (ВБП=0,50, ОВ=0,58 против ВБП 0,0; ОВ=0,13;  $p<0,01$ ), так и в многофакторном анализе ( $p<0,01$ ).

5. Эффективными программами лечения АТРО ЦНС были АТРО-2006 и MUV-ATRT с последующим добавлением ЛТ и ВДХТ с ауто-ТГСК при наличии показаний.

### **Практические рекомендации**

1. С учетом агрессивности, высокой частоты метастатического поражения, риска развития синхронных и метакронных опухолей у пациентов с АТРО ЦНС необходимо выполнение комплексного обследования до начала лечения с оценкой всех факторов прогноза и обязательным определением молекулярной группы опухоли. Это впоследствии позволит распределять пациентов по группам риска, что будет определять показания к проведению ВДХТ с ауто-ТГСК.

2. Первым этапом лечения рекомендовано максимально возможное удаление опухоли. При наличии остаточной опухоли на фоне химиолучевой терапии рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении повторной резекции.

3. Лучевая терапия рекомендована всем пациентам: при M<sub>0</sub> стадии локальное облучение, при M<sub>+</sub> стадии у пациентов старше 3 лет – КСО с бустом на область метастазов. У пациентов младшего возраста – на первом этапе рекомендовано проведение ПХТ с включением ВДХТ с ауто-ТГСК, при достижении эффекта – локальное облучение ложа опухоли.

4. ПХТ рекомендована всем пациентам. Возможно проведение ПХТ по протоколу АТРО-2006, MUV-ATRT с включением ВДХТ с ауто-ТГСК.

5. Проведение ВДХТ с ауто-ПСК рекомендовано у пациентов младше 12 месяцев и при определении молекулярной группы АТРТ-SHN, АТРТ-МУС; при достижении ПО или ЧО на фоне стандартной ПХТ.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Gevorgyan A.G., Levashov A.S., Skorobogatova E.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with atypical teratoid/rhabdoid CNS tumors. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2021. – Т.10. - №1. – С.44-54.**

2. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г. Современные методы диагностики и лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей ЦНС у детей. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т.100. - №3. – С.120-129.

3. **Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С., и др. Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоид-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т.20. - №2. – С.121-132.**

4. Ольхова Л.В., Кушель Ю.В., Кадыров Ш.У., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Попов В.Е., Шульц Е.И., Рыжова М.В., Желудкова О.Г. Влияние радикальности оперативного вмешательства на результаты лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т.85. - №2. – С.17-25

5. Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Зубаровская Л.С., Смирнова А.Ю., и др. Результаты лечения атипичной тератоид-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей младше 3 лет. // Quantum Satis. – 2021. – Т.4. - №1–2. – С.89-91.

6. Zheludkova O., Olkhova L., Zubarovskaya L., Dinikina Ju., et al. ATRT-06. Results of multicenter trial concerning the treatment of children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system under 3 years old. // *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue Supplement\_1, June 2021, Page i2, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab090.005>.

7. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Рыжова М.В., Коршунов А.Г., Горбатовых С.В., Попов В.Е., Привалова Л.П., Юдина Н.Б., Слобина Е.Л., Румянцев С.А. Результаты мультицентрового исследования лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Т.99. - №4. – С.18-26.

8. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Попов В.Е., Басалай Т.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Ким Л.А. Шунт-ассоциированное интраабдоминальное метастазирование атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга. // *Детская хирургия*. – 2020. – Т.24. - №2. – С.108-116.

9. Zheludkova O., Olkhova L., Kushel' Y., Melikyan A., et al. ATRT-05. Results of multicenter trial concerning the treatment of children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system, *Neuro-Oncology*, Volume 22, Issue Supplement\_3, December 2020, Page iii276, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa222.005>.

10. **Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Трунин Ю.Ю., Крянев А.М., Аббасова Е.В., Коршунов А.Г. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль у подростка: клинический пример сложного диагностического поиска. // Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии. – 2019. – Т.19. - №4. – С.129-143.**

11. Ol'khova L., Zheludkova O.G., Kushel Y., Melikyan A.G., et al Prognostic factors in children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT\RT) of the central nervous system. // *Pediatric Blood and Cancer*. 2019. Т. 66. № S4. С. 198–199.

12. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г. Прогностические факторы у детей с атипичными тератоид-рабдоидными опухолями центральной нервной системы. // *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Т.9. - №3S1. – С.144-145.

13. Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Кушель Ю.В., и др. Прогностические факторы у детей с атипичными тератоид-рабдоидными опухолями центральной нервной системы. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2019. – Т.6. - №S1. – С.54-55.

14. **Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Кушель Ю.В., Крянев А.М., Озерова В.И. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль спинного мозга: клинический случай. // Онкопедиатрия. – 2018. – Т.5. - №4. – С.268-277.**



### Список сокращений

АТРО – атипичная тератоид-рабдоидная опухоль

ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВВП – выживаемость без прогрессирования

ВДХТ – высокодозная полихимиотерапия

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ИТ/ИВ – интраккальная/интравентрикулярная

КМ – костный мозг

КСО – краниоспинальное облучение

ЛТ – лучевая терапия

ПБ – прогрессирование болезни

ПО – полный ответ

ПХТ – полихимиотерапия

ХТ - химиотерапия

СБ – стабилизация болезни

СКПК - стволовые клетки периферической крови

ЦНС – центральная нервная система

ЧО – частичный ответ