

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 25.09.2023
Принята к печати 08.04.2024



EDN: WGSWNA

Контактная информация:
Сысоев Андрей Евгеньевич,
заместитель заведующего отделением –
врач-детский онколог отделения
нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.09.2023
Accepted 08.04.2024

Correspondence:
Andrey E. Sysoev,
Deputy Head of the Department of Neuro-
oncology, a pediatric oncologist at the Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

Согласно результатам зарубежных исследований, показатели 7-летней общей выживаемости (ОВ) детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) составляют менее 10%, несмотря на множество методов лечения, включая повторную резекцию опухоли, повторную лучевую терапию, высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [1].

На протяжении многих лет протокол HIT-REZ 2005 остается терапевтическим стандартом, включающим проведение ВДХТ с ауто-ТГСК при достижении полного ответа (ПО) после индукционных блоков химиотерапии (ХТ) [2].

В ходе систематического анализа англоязычных исследований МБ, доступных в Pubmed, с акцентом на рецидивы заболевания без каких-либо временных ограничений мы выделили несколько сообщений о применении ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках противорецидивного лечения. Все работы были ограничены малым числом пациентов и свидетельствовали об отсутствии эффективности и выраженной токсичности данной опции [3–5].

Сомнительная куративная эффективность и высокая токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК диктуют необходимость поиска альтернативных вариантов лечения. Нами проведен анализ собствен-

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-40-46

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов медуллобластомы у детей

А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Процветкина, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Рецидивы медуллобластомы (МБ) обладают гетерогенным клиническим течением и продолжают оставаться сложной терапевтической задачей. В зарубежной литературе представлены данные о низкой эффективности и значимой токсичности высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в лечении пациентов с рецидивом МБ. Нами проведен анализ эффективности и переносимости ВДХТ с ауто-ТГСК у 9 пациентов детского и подросткового возраста с рецидивом МБ, референс морфологии и нейровизуализации которых был выполнен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с июля 2013 г. по декабрь 2021 г. Целью работы явилась оценка эффективности противорецидивной терапии с включением ВДХТ с ауто-ТГСК в лечение рецидивов МБ в педиатрической практике. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: медуллобластома, рецидив, дети, высокодозная химиотерапия

Сысоев А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 40–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-40-46

High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of recurrent medulloblastoma in children

A.E. Sysoev, L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Protsvetkina, A.A. Merishavyan, I.G. Vilesova, G.V. Tereshchenko, A.I. Karachunskiy

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Medulloblastoma (MB) recurrence can manifest in various clinical ways and still remains a major therapeutic challenge. As reported in the international literature, high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) has low effectiveness and severe toxicity in patients with recurrent MB. Here, we analyzed the effectiveness and tolerability of HDCT with auto-HSCT in 9 pediatric and adolescent patients with MB relapses whose histological samples and magnetic resonance images had been reviewed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from July 2013 till December 2021. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the HDCT with auto-HSCT approach for the treatment of MB relapses in pediatric patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia.

Key words: medulloblastoma, recurrence, children, high-dose chemotherapy

Sysoev A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 40–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-40-46

ного опыта применения ВДХТ с ауто-ТГСК в терапии рецидивов МБ.

Цели и задачи исследования: провести анализ эффективности и токсичности противорецидивной терапии с включением ВДХТ с ауто-ТГСК в лечение рецидивов МБ у 9 пациентов детского и подросткового возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В исследуемую группу включены 9 пациентов.

Критерии включения:

1. Возраст на момент установления рецидива МБ от 0 до 18 лет.

2. Верификация МБ, определение молекулярно-генетической группы, поиск генетических аберраций в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с июля 2013 г. по декабрь 2021 г. (материал – ткань, полученная в результате резекции опухоли, фиксированная в формалине и залитая в парафиновый блок).

3. Радиологически и/или гистологически констатированный рецидив МБ (референс магнитно-резонансной томографии (МРТ) нейрорадиологом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, референс рецидивного материала в патологоанатомическом отделении Центра им. Дмитрия Рогачева).

4. Наличие ПО или частичного ответа (ЧО) до ВДХТ с ауто-ТГСК по данным МРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 9 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления первичного диагноза составил 6,8 года (диапазон 0,45–13,6 года).

В старшую возрастную группу (≥ 4 лет) вошли 6 детей, в младшую (< 4 лет) – 3. Подавляющим большинством пациентов оказались мальчики ($n = 7$).

В 4 случаях к моменту начала первичной терапии наблюдалась локальная форма заболевания (M0-стадия), у 2 пациентов – M3-стадия. В 2 случаях стадирование было проведено неадекватно (Mx-стадия), поскольку цитологическое исследование ликвора не выполнялось.

Тотальная резекция опухоли (GTR) изначально выполнена 2 пациентам (R0-стадия). R(+)-стадия установлена в 3 случаях. Еще 4 пациентам наличие резидуальной опухоли достоверно исключено не было (Rx-стадия) в связи с неадекватными сроками выполнения послеоперационной МРТ головного

мозга (после 72 ч от операции) ($n = 3$) и оставленным в ложе удаленной опухоли гемостатическим материалом ($n = 1$).

На долю классического варианта гистологии пришлось 4 случая, десмопластического – 3, анапластического – 1, с экстенсивной нодулярностью – 1.

К группе стандартного риска были отнесены 2 пациента, к группе высокого риска – 7.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования в 5 случаях установлена группа 4, в 3 – группа SHH, еще в 1 – группа 3.

Амплификация гена *MYCN* выявлена у 1 пациента (группа 4). Среди пациентов с МБ SHH в ткани опухоли обнаружены мутации в генах *SUFU* ($n = 1$) и *PTCH1* ($n = 1$).

До развития рецидива в рамках первичного лечения 3 пациентам была назначена терапия SKK с последующими облучением и поддерживающей ХТ. У 3 детей младшего возраста лечение включало только режим SKK. Еще в 2 случаях проведено облучение с поддерживающей ХТ. Один пациент после резекции опухоли с установлением неверного диагноза (пилочитарная астроцитома) специфического адъювантного лечения не получал и лишь развитие рецидива через несколько месяцев привело к стороннему референсу гистопрепаратов и верификации МБ.

Клинические характеристики пациентов исследуемой группы представлены в *таблице 1*.

Средний возраст пациентов на момент установления рецидива составил 8,4 года (диапазон 1,5–15,1 года).

На долю локальных рецидивов пришлось 2 случая, метастатических – 1, а смешанных (рецидивная опухоль в области инициальной операции с метастатическим компонентом) – 6.

Распределение разных типов рецидивов МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам представлено в *таблице 2*. Все 6 рецидивов опухоли групп 3 и 4 носили метастатический и смешанный характер.

В рамках противорецидивной терапии, выполненной до ВДХТ с ауто-ТГСК, в 8 случаях проведены блоки CARBO/VP16 (1 пациенту после GTR), еще в 1 случае – первичное фотонное облучение.

До назначения ВДХТ с ауто-ТГСК был достигнут ПО в 5 случаях, а ЧО – в 4.

Всем пациентам ВДХТ с ауто-ТГСК проводилась в рамках лечения первого рецидива. В подавляющем большинстве случаев кондиционирование было представлено комбинацией тиотепы/карбоплатин/вепезид.

После ВДХТ с ауто-ТГСК развитие второго рецидива наблюдалось у 7 детей: локального у 1 (SHH), метастатического у 4 (SHH – 2, группа 4 – 2), смешанного у 2 (группа 4).

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов исследуемой группы ($n = 9$)

Tables 1

Clinical characteristics of the enrolled patients ($n = 9$)

Параметр Parameter	Всего Total	Группа SHH ($n = 3$) The SHH group ($n = 3$)	Группа 3 ($n = 1$) Group 3 ($n = 1$)	Группа 4 ($n = 5$) Group 4 ($n = 5$)
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	7 (77,8)	3 (100,0)	1 (100,0)	3 (60,0)
женский female	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Возраст: Age:				
медиана, годы the median, years	6,8	2,2	13,6	8,2
диапазон, годы range, years	0,45–13,6	0,45–3,1	13,6–13,6	5,37–9,75
≥ 4 лет, n (%) ≥ 4 years, n (%)	6 (66,7)	0 (0,0)	1 (100,0)	5 (100,0)
< 4 лет, n (%) < 4 years, n (%)	3 (33,3)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гистологический вариант, n (%): Histological type, n (%):				
классический classic	4 (44,5)	0 (0,0)	1 (100,0)	3 (60,0)
десмопластический desmoplastic	3 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
с экстенсивной нодулярностью extensive nodularity	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
анапластический anaplastic	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
M-стадия, n (%): M stage, n (%):				
M0	4 (44,5)	1 (33,3)	1 (100,0)	2 (40,0)
M1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M3	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Mx	3 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
R-стадия, n (%): R stage, n (%):				
R+	3 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)
R0	2 (22,2)	1 (33,3)	1 (100,0)	0 (0,0)
Rx	4 (44,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (60,0)
Группа риска, n (%): Risk group, n (%):				
стандартный риск standard risk	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (20,0)
высокий риск high risk	7 (77,8)	3 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
Инициальная терапия, n (%): Initial treatment, n (%):				
химиотерапия chemotherapy	6 (66,7)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
лучевая терапия radiotherapy	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (20,0)
Исход, n (%): Outcome, n (%):				
жив alive	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
умер dead	7 (77,8)	3 (100,0)	1 (100,0)	3 (60,0)

Таблица 2

Распределение типов рецидивов МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам ($n = 9$)

Tables 2

Medulloblastoma relapse types according to molecular genetic group ($n = 9$)

Генетическая группа Genetic group	Локальный, n (%) Local, n (%)	Метастатический, n (%) Metastatic, n (%)	Смешанный, n (%) Mixed, n (%)
SHH	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
4	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)

Живы в ремиссии 2 пациента (после терапии второго и третьего рецидивов).

Одному пациенту в рамках лечения первичного заболевания был назначен режим SKK с последую-

щими облучением и поддерживающей ХТ. Другому пациенту из-за установления неверного диагноза инициальная специфическая терапия не проводилась.

Скончались от прогрессии болезни (ПБ) 6 детей (в том числе с развитием в 4 случаях фатального второго или третьего рецидива). Ребенок с соматической мутацией в гене *PTCH1* скончался от прогрессии третьего метастатического рецидива, а пациент с соматической мутацией в гене *SUFU* – от прогрессии второго локального рецидива. В 1 случае летальный исход был обусловлен прогрессией второй опухоли (глиобластома), диагностированной спустя 7 лет после завершения лечения второго метастатического рецидива МБ.

Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов исследуемой группы представлены в *таблице 3*.

Результаты лечения пациентов исследуемой группы представлены в *таблице 4*. Случаев смерти от терапии в ремиссии, потери из-под наблюдения не зарегистрировано.

Медиана ОВ для исследуемой группы пациентов составила 24 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 13–NE). Показатель ОВ через 12 мес с момента констатации рецидива составил 89% (95% ДИ 71–100), после 18 мес – 56% (95% ДИ 31–100), а спустя 24 мес – 44% (95% ДИ 21–92). ОВ исследуемой группы пациентов отражена на *рисунке 1*.

Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) для исследуемой группы пациентов составила 11 мес (95% ДИ 8,3–NE). Показатель БСВ через 8 мес с момента установления рецидива составил 78% (95% ДИ 55–100), после 10 мес – 56% (95% ДИ 31–100), а спустя 12 мес – 22% (95% ДИ 6,5–75). БСВ исследуемой группы пациентов отражена на *рисунке 2*.

При анализе переносимости во всех случаях наблюдалась тяжелая гематологическая токсичность.

Более чем у половины детей ранний посттрансплантационный период протекал с инфекционными осложнениями (стоматит, эзофагит, энтероколит, сепсис). У 1 пациентки развилась нейросенсорная тугоухость.

Токсические проявления ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов исследуемой группы представлены в *таблице 5*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2009 г. М. Massimino и соавт. [3] опубликовали сообщение о применении ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ. В исследуемую группу были включены 15 пациентов детского возраста. До ВДХТ с ауто-ТГСК в 14 случаях зарегистрирован ответ на индукционную ХТ, еще в 1 случае проведена только GTR по поводу локального рецидива в задней черепной ямке. Всем пациентам были назначены 1–2 курса миелоаблативной терапии на основе ТТ. Суммарно проведено 25 процедур ВДХТ с ауто-ТГСК. Второй курс миелоаблативной терапии был пропущен у 5 пациентов (ПБ в 2 случаях, тяжелая инфекция в 1 и недо-

Таблица 3

Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов исследуемой группы ($n = 9$)

Tables 3

Relapse treatment and patient outcomes in the study group ($n = 9$)

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, годы Age, years	Генетическая группа Genetic group	Тип рецидива Relapse type	Терапия рецидива до ВДХТ с ауто-ТГСК Relapse treatment before HDCT with auto-HSCT	Статус болезни до ВДХТ с ауто-ТГСК Disease status before HDCT with auto-HSCT	Кондиционирование Conditioning	Событие после ВДХТ с ауто-ТГСК Event after HDCT with auto-HSCT	Исход Outcome
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
№1	Мужской Male	4,2	SHN	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	CARBO/VP16 (3)	ПО CR	ТТ/CARBO/VP16 (тандем) TT/CARBO/VP16 (tandemtherapy)	Второй рецидив через 6,5 мес Second relapse 6.5 months later	Умер от прогрессии третьего рецидива Died because of third relapse progression
№2	Мужской Male	4,5	SHN	Первый (локальный) First relapse (local)	GTR, CARBO/VP16 (4)	ПО CR	ТТ/CARBO/VP16	Второй рецидив через 1 мес Second relapse 1 month later	Умер (в ремиссии после терапии второго рецидива) от второй опухоли (глиобластома) Died because of a second tumor (glioblastoma) while in remission after treatment of the second relapse of the primary disease
№3	Мужской Male	1,5	SHN	Первый (локальный) First relapse (local)	CARBO/VP16 (4)	ПО CR	ТТ/CARBO/VP16	Второй рецидив через 4 мес Second relapse 4 months later	Умер от прогрессии второго рецидива Died because of second relapse progression
№4	Мужской Male	15,1	3	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	CARBO/VP16 (4)	ЧО PR	ТТ/TMZ	ПБ через 5,5 мес PD 5.5 months later	Умер от прогрессии первого рецидива Died because of first relapse progression

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
№5	Мужской Male	13,0	4	Первый (метастатический) First relapse (metastatic)	CARBO/VP16 (4)	ЧО PR	CARBO/VP16	Второй рецидив через 4 мес Second relapse 4 months later	Умер от прогрессии второго рецидива Died because of second relapse progression
№6	Мужской Male	12,7	4	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	Биопсия, CARBO/VP16 (6) Biopsy, CARBO/VP16 (6)	ПО CR	ТТ/CARBO/VP16	Второй рецидив через 10,5 мес Second relapse 10.5 months later	Жив в ремиссии после терапии второго рецидива Alive and in remission after the treatment of the second relapse
№7	Мужской Male	6,7	4	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	CARBO/VP16 (3)	ПО CR	ТТ/CARBO/VP16	Второй рецидив через 6 мес Second relapse 6 months later	Умер от прогрессии второго рецидива Died because of second relapse progression
№8	Женский Female	8,4	4	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	CARBO/VP16 (3)	ЧО PR	ТТ/CARBO/VP16	ПБ через 2,5 мес PD 2.5 months later	Умер от прогрессии первого рецидива Died because of first relapse progression
№9	Женский Female	9,1	4	Первый (смешанный) First relapse (mixed)	Биопсия, лучевая терапия Biopsy, radiotherapy	ЧО PR	CDDP/VCR/CPM (тандем) CDDP/VCR/CPM (tandem therapy)	Второй рецидив через 16 мес Second relapse 16 months later	Жив в ремиссии после терапии третьего рецидива Alive and in remission after the treatment of the third relapse

Примечание. Здесь и в таблице 4: ТТ – тиотепа; CARBO – карбоплатин; VP16 – везепид; TMZ – темозоломид; CDDP – цисплатин; VCR – винкристин; CPM – циклофосфамид.

Notes. Here and in Table 4: CR – complete response; PR – partial response; PD – progressive disease; TT – thiotepa; CARBO – carboplatin; VP16 – vepesid; TMZ – temozolomide; CDDP – cisplatin; VCR – vincristine; CPM – cyclophosphamide; GTR – gross total resection; HDCT – high-dose chemotherapy; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов исследуемой группы (n = 9)

Tables 4

Treatment results in the enrolled patients (n = 9)

Результат Result	Всего, n (%) Total, n (%)	Группа SHH (n = 3), n (%) The SHH group (n = 3), n (%)	Группа 3 (n = 1), n (%) Group 3 (n = 1), n (%)	Группа 4 (n = 5), n (%) Group 4 (n = 5), n (%)
СБ SD	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (20,0)
ЧО PR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ПО CR	5 (55,6)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (60,0)
ПБ PD	2 (22,2)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)
Смерть от ПБ Death of PD	6 (66,7)	2 (66,7)	1 (100,0)	3 (60,0)
Ранняя летальность* Early mortality*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Смерть от терапии в ремиссии Treatment-related death while in remission	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Смерть от других причин Death of other causes	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Второй рецидив The second relapse	7 (77,8)	3 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
Вторая опухоль A second tumor	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Потеря из-под наблюдения Lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание. СБ – стабилизация болезни. * – летальность в первые 2 мес от начала лечения.

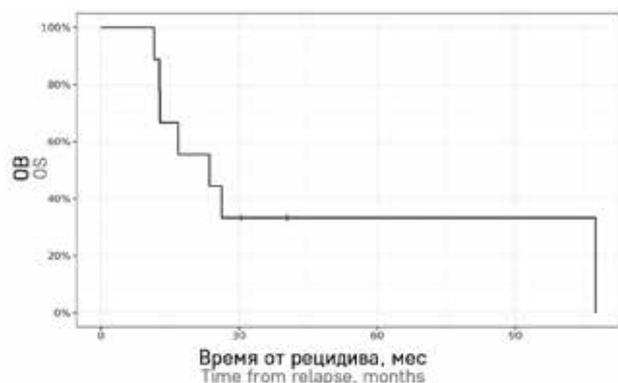
Notes. SD – stable disease, * – mortality within 2 months of treatment initiation.

Рисунок 1

ОВ исследуемой группы пациентов ($n = 9$)
ДИ – доверительный интервал

Figure 1

Overall survival (OS) of the enrolled patients ($n = 9$)
CI – confidence interval



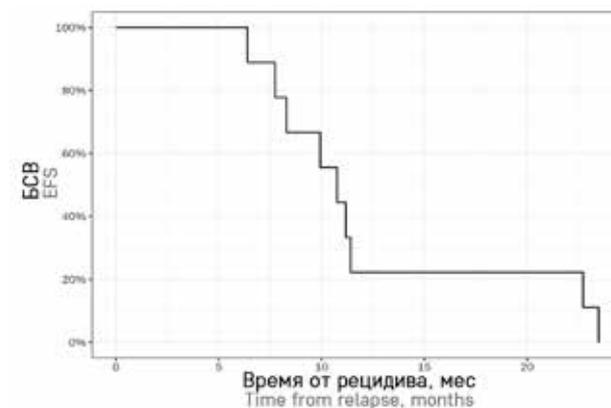
Время от рецидива, мес Time from relapse, months	12	18	24
ОВ, % OS, %	89 (95% ДИ 71–100) (95% CI 71–100)	56 (95% ДИ 31–100) (95% CI 31–100)	44 (95% ДИ 21–92) (95% CI 21–92)

Рисунок 2

БСВ исследуемой группы пациентов ($n = 9$)

Figure 2

Event-free survival (EFS) of the enrolled patients ($n = 9$)



Время от рецидива, мес Time from relapse, months	8	10	12
БСВ, % EFS, %	78 (95% ДИ 55–100) (95% CI 55–100)	56 (95% ДИ 31–100) (95% CI 31–100)	22% (95 ДИ 6,5–75) (95 CI 6,5–75)

Таблица 5

Токсические проявления ВДХТ с ауто-ТГСК у исследуемой группы пациентов ($n = 9$)

Tables 5

HDCT with auto-HSCT toxicity in the enrolled patients ($n = 9$)

Пациент Patient	Токсические проявления Toxicity
№1	Гематологическая токсичность IV степени Grade 4 hematologic toxicity
№2	Гематологическая токсичность IV степени, стоматит, эзофагит Grade 4 hematologic toxicity, stomatitis, esophagitis
№3	Гематологическая токсичность IV степени, энтероколит, стоматит, токсидермия Grade 4 hematologic toxicity, enterocolitis, stomatitis, toxicoderma
№4	Гематологическая токсичность IV степени, энтероколит, стоматит, эзофагит Grade 4 hematologic toxicity, enterocolitis, stomatitis, esophagitis
№5	Гематологическая токсичность IV степени, энтероколит, стоматит, токсидермия Grade 4 hematologic toxicity, enterocolitis, stomatitis, toxicoderma
№6	Гематологическая токсичность IV степени Grade 4 hematologic toxicity
№7	Гематологическая токсичность IV степени, энтероколит, стоматит, эзофагит Grade 4 hematologic toxicity, enterocolitis, stomatitis, esophagitis
№8	Гематологическая токсичность IV степени Grade 4 hematologic toxicity
№9	Гематологическая токсичность IV степени, энтероколит, сепсис, ототоксичность Grade 4 hematologic toxicity, enterocolitis, sepsis, ototoxicity

статочное количество периферических стволовых клеток крови в 2). В раннем посттрансплантационном периоде у всех пациентов наблюдалась гематологическая токсичность IV степени, в 10 случаях – бактериальный сепсис и в 3 – герпетическая инфекция. После запланированного противорецидивного

лечения у 13 из 15 пациентов ПО или ЧО сохранялся в среднем 16 мес. Медиана ОВ составила 41 мес для всей группы. На момент публикации только 1 пациент был жив в ремиссии более 93 мес после GTR. В 13 случаях наблюдалась ПБ с летальным исходом. Один пациент скончался через 13 мес после завершения лечения в ремиссии от пневмонии. Трехлетние БСВ и ОВ составили $19 \pm 10\%$ и $56 \pm 6\%$ соответственно. Двухлетняя БСВ составила 60% для детей, которые получили 2 курса миелоаблативной терапии, и 0% для тех, кому был проведен только 1 курс ($p = 0,004$); 2-летняя ОВ – 70% и 20% соответственно ($p = 0,009$).

В 2010 г. Ira J. Dunkel и соавт. [4] опубликовали результаты долгосрочного наблюдения за расширенной серией случаев ($n = 25$) применения ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках терапии первого рецидива МБ. В среднем через 8,5 мес (диапазон 2,3–58,5 мес) у 16 пациентов был констатирован второй рецидив (в дальнейшем все скончались от ПБ). Шесть пациентов живы без событий в среднем через 151,2 мес после ВДХТ с ауто-ТГСК (диапазон 127,2–201,6 мес). Медиана ОВ составила 26,8 мес (95% ДИ 11,9–51,1). БСВ и ОВ через 10 лет после ВДХТ с ауто-ТГСК составили 24% (95% ДИ 9,8–41,7). У большинства наблюдалась тяжелая гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения и орофарингеальный мукозит, требующий назначения опиоидов и полного парентерального питания. В первые 29 дней после ВДХТ с ауто-ТГСК в 3 (12%) случаях зарегистриро-

вана смерть от токсичности, связанная с полиорганный недостаточностью ($n = 2$) и аспергиллезной инфекцией с веноокклюзионной болезнью печени ($n = 1$).

В 2022 г. С. Gaab и соавт. [5] опубликовали результаты исследования локального и системного лечения рецидивов МБ у детей и взрослых. Среди пациентов с ПО или ЧО у 12 детей применение ВДХТ с ауто-ТГСК не сопровождалось улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана 19,9 мес (95% ДИ 15,9–24,0)) по сравнению с 11, которым данный вид терапии не проводился (медиана ВБП 15,7 мес (95% ДИ 5,7–25,6); $p = 0,509$). Медиана ОВ для группы с ВДХТ с ауто-ТГСК составила 47,8 мес (95% ДИ 11,1–84,6), а без нее – 34,6 мес ((95% ДИ 14,0–55,2); $p = 0,253$). У всех пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК задокументирована выраженная гематологическая токсичность. В большинстве случаев отмечалось развитие тяжелого орального и интестинального мукозита, фебрильной нейтропении. Другими негематологическими токсическими проявлениями были преходящая кожная и гепатотоксичность, а также необратимая нейросенсорная тугоухость. В 1 случае наблюдалось жизнеугрожающее состояние, обусловленное аденовирусной инфекцией, которая осложнилась кишечным кровотечением, септическим шоком и транзиторной острой почечной недостаточностью.

Отсутствие куративной эффективности и выраженная токсичность ставят обоснованность применения ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом МБ под сомнение. В нашей группе 6 из 9 детей погибли от дальнейшей ПБ, в том числе с развитием в 4 случаях фатального второго или третьего рецидива. Еще 1 пациент скончался от прогрессии глиобластомы, диагностированной спустя 7 лет от завершения

лечения второго метастатического рецидива МБ. Два пациента живы в ремиссии после терапии второго и третьего рецидивов, которые развились несмотря на применение ранее ВДХТ с ауто-ТГСК. Зарубежные данные и результаты проведенного нами анализа диктуют необходимость поиска терапевтических стратегий, являющихся альтернативными действующим стандартам лечения. В последние годы проводится исследование метромного режима МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial; ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01356290), токсичность которого является управляемой. В ряде случаев терапия МЕММАТ приводит к улучшению ВБП [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с отсутствием куративной эффективности и выраженной токсичностью ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ не рекомендована. В целях улучшения ВБП вместо ВДХТ с ауто-ТГСК могут быть рассмотрены метромные режимы (МЕММАТ и др.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sysoev A.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Protsvetkina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература / References

1. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., et al. SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 515–24.
2. Fleischhack G. HIT-REZ 2005 Multi-center, cooperative therapy optimization study and phase II study for the treatment of children, adolescents and young adults with therapy-resistant or recurrent primitive neuroectodermal brain tumors (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas.
3. Massimino M., Gandola L., Spreafico F., Biassoni V., Luksch R., Colini P., et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1358–63.
4. Dunkel I.J., Gardner S.L., Garvin J.H., Jr., Goldman S., Shi W., Finlay J.L. High-dose carboplatin, thiopeta, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12: 297–303.
5. Gaab C., Adolph J.E., Tippelt S., Mikasch R., Obrecht D., Mynarek M., et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers* 2022; 14: 471.
6. Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W., Azizi A.A., Prucker C., Czech T., et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 511–7.
7. Slavic I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A.A., et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (20): 5128. DOI: 10.3390/cancers14205128