

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 06.03.2024
Принята к печати 08.04.2024



EDN: RTHJKL

Контактная информация:

Смирнова Дарья Сергеевна,
врач-детский онколог отделения детской
трансплантации костного мозга
и гемопоэтических стволовых клеток НИИ
детской онкологии и гематологии им. акад.
РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115522, Москва,
Каширское шоссе, 23
E-mail: d.smirnova@ronc.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPO»

Received 06.03.2024

Accepted 08.04.2024

Correspondence:

Daria S. Smirnova,
a pediatric oncologist at the Department
of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic
Stem Cell Transplantation of the L.A. Durnov
Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of the N.N. Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoe Highway,
Moscow 115522, Russia
E-mail: d.smirnova@ronc.ru

Нейробластома (НБ) является самым часто встречающимся экстракраниальным солидным злокачественным новообразованием (ЗНО) детского возраста, на долю которого приходится 7–8% всех ЗНО у детей, а в группу высокого риска стратифицируются около 45–50% пациентов с НБ [1]. В Российской Федерации ежегодно НБ заболевают до 300 детей [2, 3]. Улучшение результатов лечения детей с НБ группы высокого риска является актуальной задачей современной детской онкологии-гематологии.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-174-181

Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в тандемном режиме у детей с нейробластомой группы высокого риска

Д.С. Смирнова

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

Улучшение результатов лечения детей с нейробластомой группы высокого риска является одной из самых актуальных задач детской онкологии-гематологии на современном этапе. Результаты лечения у данных пациентов требуют улучшения как с точки зрения эффективности достижения ремиссии, так и с точки зрения оптимизации профиля токсичности. На современном этапе принят ряд концепций достижения приемлемых результатов, в том числе интенсификация лечения с использованием высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в тандемном режиме как один из этапов программной терапии. Применение тандемной высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток показало в ряде исследований эффективность и безопасность. Целью данного обзора литературы является представление данных исследований, показывающих возможность применения данного метода на практике и его безопасность.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейробластома, группа высокого риска, дети

Смирнова Д.С. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 174–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-174-181

Tandem high-dose multiagent chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in children with high-risk neuroblastoma

D.S. Smirnova

The L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The improvement of treatment outcomes for children with high-risk neuroblastoma is one of the most significant challenges in current pediatric oncology/hematology practice. Treatment outcomes in these patients need to be improved, both in terms of achieving remission and in terms of toxicity profile. At the present time, a number of approaches have been adopted to achieve better outcomes, including the intensification of treatment by using tandem high-dose multiagent chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation as a part of treatment. Tandem high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation has been shown to be effective and safe in several studies. The purpose of this literature review is to present research data showing the feasibility and safety of this treatment strategy in practice.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, neuroblastoma, high-risk group, children

Smirnova D.S. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 174–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-174-181

На современном этапе стандартом терапии НБ является программное лечение, включающее своевременную инструментальную и лабораторную диагностику, индукционную полихимиотерапию, хирургическое лечение, этап консолидации в виде высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию и постконсолидирующую иммунотерапию [2, 4].

Данный подход позволил улучшить результаты общей выживаемости (ОВ) – в ведущих исследова-

ниях 5-летняя ОВ составляет $51,2 \pm 1,4\%$, а бессобытийная выживаемость (БСВ) – $62,5 \pm 1,3\%$ [5]. Однако эти результаты требуют дальнейшего улучшения.

Рост числа ВДПХТ с ауто-ТГСК для пациентов с НБ [6] позволил улучшить результаты терапии. Сбор и хранение гемопоэтических стволовых клеток для последующего осуществления клеточной поддержки в целях полного восстановления гемопоэза позволили интенсифицировать дозы и режимы полихимиотерапии и улучшить исход у пациентов с НБ группы высокого риска [7]. Приемлемый профиль токсичности проводимых сегодня ауто-ТГСК позволяет вовремя начинать иммунотерапию анти-GD2-антителами [8].

По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), включение в лечение ВДПХТ с ауто-ТГСК при ЗНО оправдано при выполнении следующих критериев:

- 1) высокая химиочувствительность опухоли при низком уровне 3- или 5-летней выживаемости;
- 2) возможность использования схемы ВДПХТ, дозу которой можно безопасно повышать сверх уровня толерантности костного мозга;
- 3) возможность применения такого режима ВДПХТ, в состав которого входят активные против данного ЗНО цитотоксические агенты, но отличные от тех, которые применяются на этапе индукции;
- 4) использование оптимальной поддерживающей терапии.

НБ группы высокого риска соответствует данным критериям и является тем заболеванием, для которого применение в программе терапии ауто-ТГСК позволяет улучшить исходы [9, 10]. Кроме того, в современных исследованиях сформулированы предпосылки по возможности интенсификации терапии.

На современном этапе обсуждается вопрос изменения стратегии лечения пациентов с НБ группы высокого риска с исключением этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК. Так, в Мемориальном онкологическом центре Слоан-Кеттеринг (США) с 2003 г. стандарт терапии пациентов с НБ группы высокого риска включал индукционную полихимиотерапию с последующей иммунотерапией анти-GD2-антителами с введением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, локальную лучевую терапию [11, 12]. Подход был основан на ретроспективных данных об отсутствии преимущества в выживаемости после применения ВДПХТ с ауто-ТГСК по сравнению с поддерживающей химиоиммунотерапией [13, 14]. В нерандомизированном исследовании не было выявлено значимой разницы в 5-летней БСВ и 5-летней ОВ между пациентами, получившими ВДПХТ с ауто-ТГСК, и теми, кому проведена индукционная полихимиотерапия с последующим использованием антител

к GD2 [11]. Позднее целесообразность применения ВДПХТ с ауто-ТГСК, эффективность и безопасность данного метода лечения были оспорены в работах В. Kushner [15] и J. Mora [16]. В 2020 г. J. Mora и соавт. представлены результаты 2 разных клинических исследований с использованием антител против GD2 (динутуксимаб и накситамаб), в которые были включены пациенты, получавшие терапию первой линии, у которых либо был получен полный ответ, либо констатирована рефрактерность заболевания. Не было выявлено существенной разницы в 2-летней БСВ ($64,1\%$ против $54,2\%$; $p = 0,28$) и ОВ ($66,7\%$ против $84,1\%$; $p = 0,81$) для обеих групп пациентов: с включением в программу терапии этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК и без него соответственно. В рамках исследования пациентам проводилось до 10 курсов иммунотерапии, хотя разница в результатах не была статистически значимой у пациентов, получивших больше или меньше 5 курсов [17]. Однако данные исследования не позволили сделать достоверные выводы об эффективности ВДПХТ с ауто-ТГСК, поскольку число пациентов в исследовании было относительно небольшим, а группы гетерогенны.

С учетом того, что современные стратегии сопроводительной терапии, например с активной профилактикой и лечением синдрома синусоидальной обструкции (ССО) [18], являются эффективными, на текущем этапе определены необходимость и возможность интенсификации терапии НБ группы высокого риска.

Целью данного обзора литературы является изучение возможности улучшения результатов лечения НБ с использованием ВДПХ с ауто-ТГСК в тандемном режиме.

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

На современном этапе данные систематических обзоров демонстрируют эффективность и безопасность ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей с НБ группы высокого риска. Так, В. Yalçın и соавт. была установлена статистически значимая разница в показателях БСВ в пользу ВДПХТ с использованием миелоаблативного режима с ауто-ТГСК по сравнению с полихимиотерапией или отсутствием дальнейшего лечения (на основании 3 рандомизированных контролируемых исследований с включением 739 детей). С учетом дополнительных данных последующих наблюдений статистически значимой разницы в показателях ОВ не выявлено [19]. Важно отметить, что данные исследования не включали пациентов, получавших иммунотерапию анти-GD2-антителами на этапе постконсолидации.

В систематическом обзоре U. Żebrowska и соавт. (2024 г.) представлен анализ 34 исследований (в том числе 4 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследования), среди которых 22 посвящены одноэтапной ВДПХТ с ауто-ТГСК без последующей иммунотерапии анти-GD2-агентами, 4 нерандомизированных исследования – одноэтапной ауто-ТГСК с последующей иммунотерапией анти-GD2, 7 – сравнению одноэтапной и tandemной ВДПХТ с ауто-ТГСК, 1 нерандомизированное клиническое исследование – популяции с рецидивами. Данные метаанализа подтверждают опубликованные ранее результаты B. Yalçın и соавт. Что касается tandemной ВДПХТ с ауто-ТГСК, преимущества данного метода консолидирующей терапии статистически значимы в подгруппе пациентов, получавших иммунотерапию анти-GD2 в постконсолидации, в которой отмечается улучшение показателей БСВ, но без значимой разницы в показателях ОВ [20].

Внедрению ВДПХТ с миелоаблативным режимом с последующей ауто-ТГСК в стандарт терапии пациентов с НБ группы высокого риска способствовали результаты крупного рандомизированного исследования CCG-3891, опубликованные в 1999 г. [21]. В данном исследовании пациенты с полным ответом после этапа индукционной терапии были рандомизированы на 2 группы: 189 пациентам был проведен этап консолидации с кондиционированием в составе карбоплатина, этопозид, мелфалана и тотального облучения тела (TOT) с последующей реинфузией аутологичных стволовых клеток, остальным 190 пациентам было проведено 3 цикла полихимиотерапии в режиме цисплатин, этопозид, доксорубин, ифосфамид. Результаты 3-летней БСВ составили $34 \pm 4\%$ и $22 \pm 4\%$ соответственно. Долгосрочное наблюдение пациентов, включенных в рандомизированное исследование CCG-3891, показало значительно лучший результат 5-летней БСВ у пациентов, получивших миелоаблативное кондиционирование с ауто-ТГСК по сравнению с пациентами, получившими 3 курса немиелоаблативной полихимиотерапии, однако статистически значимого различия в ОВ выявлено не было [22].

Преимущества tandemного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Ранние исследования с применением tandemного режима консолидирующей терапии показали переносимость данного метода лечения у пациентов с НБ высокого риска без ухудшения исходов терапии, однако продемонстрировали различный профиль токсичности в зависимости от схемы кондиционирования, не всегда сопоста-

вимый с токсичностью одноэтапной ауто-ТГСК (таблица) [23].

Одними из первых результаты исследования эффективности и безопасности tandemной ВДПХТ с ауто-ТГСК представили S. Grupp и соавт. в 2000 г. В рамках исследования 39 пациентам с НБ группы высокого риска проведена tandemная ВДПХТ с ауто-ТГСК. У 19 пациентов была 4-я стадия заболевания по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) с амплификацией *NMYC*, у 14 пациентов – 4-я стадия без амплификации, у 4 пациентов – 3-я стадия с амплификацией *NMYC*, у 2 пациентов статус *NMYC* неизвестен. Индукционная терапия включала 5 курсов полихимиотерапии, хирургическое лечение и локальную лучевую терапию. На этапе консолидации 3 пациента умерли вследствие развития токсичности (в одном случае на этапе кондиционирования развился сепсис, приведший к полиорганной недостаточности и смерти, в другом – на 14-й день после второй трансплантации отмечалось развитие ССО с последующим развитием дыхательной недостаточности и смерти, у третьего пациента к летальному исходу привело течение генерализованной аденовирусной инфекции). Трехлетняя БСВ составила 58% [24].

В еще 1 исследование, результаты которого были опубликованы M. Qayed и соавт. в 2012 г., были включены 84 пациента с НБ группы высокого риска: 28 пациентов получили одноэтапную ВДПХТ с ауто-ТГСК, 56 – проведена tandemная ВДПХТ с ауто-ТГСК. Получена значимая разница результатов терапии между 2 исследуемыми группами: 4-летняя БСВ в группе tandemной трансплантации составила $59,3 \pm 6,7\%$ против $26,8 \pm 9,2\%$ – в группе одноэтапной ($p = 0,01$). ОВ пациентов, получивших tandemную ауто-ТГСК, также превосходила группу одноэтапной трансплантации, однако разница не достигла статистической значимости ($70,6 \pm 9,2\%$ против $44,7 \pm 11,2\%$; $p = 0,06$). Что касается токсичности данного метода лечения, в группе tandemной трансплантации ССО от легкой до тяжелой степени развилась у 17% пациентов ($n = 9$), в то время как развитие данного осложнения не наблюдалось в группе одноэтапной трансплантации. Частота других токсических осложнений была сходной в обеих группах [25].

В ряде исследований в качестве компонента кондиционирования использовалась лучевая терапия в формате TOT или таргетной лучевой терапии с метилдбензилгуанидином (МИБГ). Так, в публикации K. Sung и соавт. представлены результаты лечения 50 пациентов с НБ группы высокого риска, которым на этапе консолидации была проведена tandemная ауто-ТГСК с применением в рамках кондиционирования карбоплатина/этопозид/цикло-

фосфамида перед первой ауто-ТГСК и тиотепы/мелфалана + TOT перед второй. В группу высокого риска включены пациенты с 4-й стадией заболевания по INSS ($n = 45$; 90%), с 3-й стадией НБ при наличии амплификации *NMYC* ($n = 5$; 10%). Среди всех пациентов амплификация *NMYC* обнаружена в 22 (44%) случаях. Перед этапом консолидации пациентам проведена индукционная терапия в объеме 9 курсов полихимиотерапии и хирургического лечения. К этапу консолидации у 24 пациентов зафиксирован полный ответ, у 13 – очень хороший частичный ответ, у 11 – частичный ответ, у 1 – смешанный ответ. Медиана наблюдения составила 37,5 (4–129) мес. Получены высокие показатели выживаемости – 5-летняя ОВ составила 58,3%, однако данный режим был ассоциирован с высоким уровнем острой и отдаленной токсичности. Среди наиболее частых поздних осложнений отмечались аномалии зубов, потеря слуха, нефропатия и низкорослость [26].

В настоящее время не существует рандомизированных исследований, оценивающих результаты терапии с применением TOT как компонента режима кондиционирования при НБ. Проблема отдаленных последствий TOT у детей ставит под вопрос оправданность данного метода в рамках кондиционирования на этапе консолидации [27–29].

Применение МЙБГ-терапии в режиме кондиционирования в рамках тандемной ауто-ТГСК у детей с НБ группы высокого риска продемонстрировано в публикации J. Lee [30]. Клетки НБ в 90% случаев экспрессируют переносчик норадреналина, который обеспечивает захват радиоактивно меченного МЙБГ. На этом свойстве основано применение МЙБГ-терапии. Данное исследование II фазы включило 54 пациентов с НБ группы высокого риска: 49 (90,7%) – с 4-й стадией заболевания по INSS, 2 (3,7%) – с 3-й стадией, 3 (5,6%) – со стадией 4S. У 25 (48,1%) пациентов были *NMYC*-позитивные опухоли. Все пациенты получили 9 курсов индукционной полихимиотерапии. Полного ответа на индукционную терапию достигли 29 (53,7%) пациентов, очень хорошего частичного ответа – 10 (18,5%), частичного ответа – 11 (20,4%), смешанного ответа – 1 (1,9%), у 1 (1,9%) пациента зафиксирована стабилизация заболевания. После первой ауто-ТГСК умерли 5 пациентов: 3 вследствие развития миокардита, в 1 случае отмечалось развитие ССО, еще у 1 пациента к летальному исходу привело внутричерепное кровоизлияние. Из оставшихся 47 пациентов 43 проведен второй этап трансплантации с МЙБГ-терапией, 4 – без МЙБГ-терапии (2 пациента с локализованными опухолями, 2 – с МЙБГ-негативными опухолями). Внедрение МЙБГ-терапии на этапе консолидации позволило снизить частоту токсических проявлений и отдаленных последствий

тандемной ауто-ТГСК с сохранением показателей выживаемости (5-летняя БСВ $67,5 \pm 6,7\%$) [30].

Тандемная высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: режимы кондиционирования

В настоящее время используются 2 основные стратегии тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК. Согласно подходу детской онкологической группы (Children Oncology Group, COG), кондиционирование перед первой ауто-ТГСК включает циклофосфамид и тиотепу, перед второй ауто-ТГСК – карбоплатин, этопозид, мелфалан [8, 31]. Стратегия Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) предполагает применение перед первой ауто-ТГСК высокодозной тиотепы, на втором этапе – ВДПХТ по схеме бусульфана/мелфалана.

Мультицентровое рандомизированное исследование COG ANBL0532 под руководством J. Park обобщает опыт проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей с НБ [8]. В исследование были включены 652 пациента, у которых была диагностирована НБ группы высокого риска в период с ноября 2007 г. по февраль 2012 г. Группа высокого риска была установлена согласно критериям COG и включала пациентов с НБ 3-й стадии по INSS старше 18 месяцев с неблагоприятной гистологией по Международной гистологической классификации НБ (International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC); с НБ стадий 2, 3, 4 или 4S по INSS с амплификацией *NMYC*; с НБ 4-й стадии по INSS, диагностированной в возрасте от 12 до 18 месяцев, при наличии неблагоприятных факторов (амплификация *NMYC*, неблагоприятная гистология, диплоидия). Этап индукции включал 6 курсов полихимиотерапии и хирургическое лечение. Из рандомизации были исключены 270 пациентов, 355 – были рандомизированы на 2 группы: 179 детям проведена одноэтапная ВДПХТ с ауто-ТГСК, 176 пациентов получили на этапе консолидации тандемную ВДПХТ с ауто-ТГСК. Пациенты в группе одноэтапной ауто-ТГСК получали ВДПХТ в составе карбоплатина, этопозиды, мелфалана. В группе тандемной ауто-ТГСК на первом этапе проводилась ВДПХТ в составе циклофосфамида, тиотепы, на втором этапе – карбоплатина, этопозиды, мелфалана. Трехлетняя ОВ существенно не отличалась в группе тандемной трансплантации (74,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 67,5–80,7)) по сравнению с группой с одноэтапной трансплантацией (69,1% (95% ДИ 62,3–75,9%); $p = 0,25$). Трехлетняя БСВ в группе пациентов, получивших тандемную ВДПХТ с ауто-ТГСК, составила 61,6% по сравнению с 48,4% в группе пациентов, получивших одноэтапную ВДПХТ с ауто-ТГСК. После завершения консолидации

250 из 355 рандомизированных пациентов (121 – в группе тандемной трансплантации, 129 – в группе одноэтапной трансплантации) получили постконсолидационную терапию в объеме изотретиноина, препаратов анти-GD2 и цитокинов. Трехлетняя БСВ и ОВ с момента начала иммунотерапии были выше в группе тандемной трансплантации по сравнению с группой одноэтапной трансплантации и составили: БСВ 73,3% (95% ДИ 65,2–81,3) против 54,7% (95% ДИ 46,1–63,3%) соответственно; $p = 0,004$, ОВ 84,0% (95% ДИ 77,3–90,7) против 73,5% (95% ДИ 65,8–81,1) соответственно; $p = 0,04$ [4]. Всего зарегистрировано 17 смертей, связанных с токсич-

ностью: 7 на этапе индукционной терапии, 10 на этапе консолидации. На этапе индукционной терапии 3 случая смерти связаны с развитием инфекционных осложнений, 2 – с развитием осложнений хирургического лечения, 1 – с развитием ССО, 1 – с развитием сердечной недостаточности. В группе одноэтапной трансплантации зафиксировано 7 случаев смерти: 4 в связи с развитием ССО, 2 в результате сепсиса, 1 в исходе синдрома полиорганной недостаточности, 1 из-за развития тромботической микроангиопатии. В группе тандемной ауто-ТГСК зарегистрировано 2 случая смерти: 1 в результате развития тромботической микроангиопатии, 1 из-за развития дыха-

Таблица
Результаты применения тандемной ауто-ТГСК в различных клинических исследованиях
Tables
The results of tandem auto-HSCT in different clinical trials

Автор, год Author, year	Тип исследования Clinical trial type	Число пациентов Number of patients	Клеточность продукта Cell count	Режимы кондиционирования Conditioning regimens	Результаты Results
S. Grupp, 2000 [24]	Исследование II фазы Phase II trial	39	Средняя клеточность на 2 трансплантации – $7,2 \times 10^6$ CD34 ⁺ /кг The mean number of CD34 ⁺ cells for 2 transplantations: 7.2×10^6 CD34 ⁺ cells/kg	1. Карбоплатин 667 мг/м ² + этопозид 2400 мг/м ² + циклофосфамид 1800 мг/м ² 2. Мелфалан 60 мг/м ² + TOT 12 Гр 1. Carboplatin 667 mg/m ² + etoposide 2400 mg/m ² + cyclophosphamide 1800 mg/m ² 2. Melphalan 60 mg/m ² + TBI 12 Gy	3-летняя БСВ – 58% The 3-year EFS rate: 58%
K. Sung, 2012 [26]	Исследование II фазы Phase II trial	50	Средняя клеточность: $2,1 \times 10^6$ CD34 ⁺ /кг и $1,9 \times 10^6$ CD34 ⁺ /кг для первой и второй трансплантаций соответственно The mean number of CD34 ⁺ cells infused: 2.1×10^6 CD34 ⁺ cells/kg and 1.9×10^6 CD34 ⁺ cells/kg for the first and second transplantation, respectively	1. Карбоплатин 1950 мг/м ² + этопозид 1950 мг/м ² + циклофосфамид 5200 мг/м ² 2. Тиотепа 600–900 мг/м ² + мелфалан 120 мг/м ² ± TOT 10 Гр 1. Carboplatin 1950 mg/m ² + etoposide 1950 mg/m ² + cyclophosphamide 5200 mg/m ² 2. Thiotepa 600–900 mg/m ² + melphalan 120 mg/m ² ± TBI 10 Gy	5-летняя ОВ – 58,3% The 5-year OS rate: 58.3%
M. Qayed, 2012 [25]	Ретроспективное исследование Retrospective study	56	Медиана клеточности: $5,18 \times 10^6$ CD34 ⁺ /кг и $5,29 \times 10^6$ CD34 ⁺ /кг для первой и второй трансплантаций соответственно The median number of CD34 ⁺ cells infused: 5.18×10^6 CD34 ⁺ cells/kg and 5.29×10^6 CD34 ⁺ cells/kg for the first and second transplantation, respectively	1. Карбоплатин, этопозид, циклофосфамид/тиотепа, циклофосфамид 2. Мелфалан/мелфалан, TOT/тиотепа, мелфалан 1. Carboplatin, etoposide, cyclophosphamide/thiotepa, cyclophosphamide 2. Melphalan/melphalan, TBI/thiotepa, melphalan	4-летняя ОВ – $70,6 \pm 9,2\%$ 4-летняя БСВ – $59,3 \pm 6,7\%$ The 4-year OS: $70.6 \pm 9.2\%$ The 4-year EFS: $59.3 \pm 6.7\%$
J. Lee, 2018 [30]	Исследование II фазы Phase II trial	54	Не менее 1×10^6 CD34 ⁺ /кг At least 1×10^6 CD34 ⁺ cells/kg	1. Карбоплатин 1950 мг/м ² + этопозид 1950 мг/м ² + циклофосфамид 5400 мг/м ² 2. Тиотепа 600–900 мг/м ² + мелфалан 120 мг/м ² + ¹³¹ I-МИБГ 12 или 18 мКи/кг 1. Carboplatin 1950 mg/m ² + etoposide 1950 mg/m ² + cyclophosphamide 5400 mg/m ² 2. Thiotepa 600–900 mg/m ² + melphalan 120 mg/m ² + ¹³¹ I-MIBG 12 or 18 mCi/kg	5-летняя БСВ $67,5 \pm 6,7\%$ The 5-year EFS: $67.5 \pm 6.7\%$
J. Park, 2019 [8]	Проспективное исследование Prospective study	176	Не менее 1×10^6 CD34 ⁺ /кг At least 1×10^6 CD34 ⁺ cells/kg	1. Тиотепа 900 мг/м ² + циклофосфамид 6000 мг/м ² 2. Мелфалан 180 мг/м ² + этопозид 1200 мг/м ² + карбоплатин 1500 мг/м ² 1. Thiotepa 900 mg/m ² + cyclophosphamide 6000 mg/m ² 2. Melphalan 180 mg/m ² + etoposide 1200 mg/m ² + carboplatin 1500 mg/m ²	3-летняя ОВ – 74,1% 3-летняя БСВ – 61,6% The 3-year OS: 74.1% The 3-year EFS: 61.6%

Notes. MIBG – meta-iodobenzylguanidine; TBI – total body irradiation; OS – overall survival; EFS – event-free survival.

тельной недостаточности после первой ауто-ТГСК. Тандемная ауто-ТГСК привела к статистически значимому улучшению БСВ по сравнению с одноэтапной ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска. Использование антител к анти-CD2 в сочетании с цитокинами и изотретиноином на этапе постконсолидации направлено на устранение минимальной остаточной болезни [32]. Учитывая, что тандемная трансплантация связана с улучшением как БСВ, так и ОВ, можно предположить, что вторая ауто-ТГСК обеспечивает дальнейшее снижение уровня минимальной остаточной болезни к началу иммунотерапии.

В международном рандомизированном многогрупповом исследовании SIOPEN HR-NBL1 с включением 1347 пациентов с медианой наблюдения 7,2 (5,3–9,2) года выявлено преимущество в показателях 3-летней БСВ (50% против 38%) в группе пациентов, получивших кондиционирование в режиме бусульфана/мелфалан против режима карбоплатин/этопозид/мелфалан [33, 34].

A.V. Desai и соавт. представлен крупный сравнительный анализ эффективности и токсичности 2 схем кондиционирования: бусульфана/мелфалан и циклофосфамид/этопозид/мелфалан перед одноэтапной ауто-ТГСК. По данным исследования, пациентам, получавшим ВДПХТ в режиме циклофосфамид/этопозид/мелфалан, требовалось более продолжительное использование анальгетических, противомикробных и антигипертензивных лекарственных препаратов. ССО чаще развивалась у пациентов, получавших ВДПХТ в объеме бусульфана/мелфалан, в этой же группе общая продолжительность госпитализации была дольше [35].

Опыт применения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК отдельных исследовательских центров показывает возможность проведения и переносимость данного режима у пациентов с НБ группы высокого риска. M. Kato и соавт. представили свой опыт проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК 4 пациентам с НБ группы высокого риска. Перед первой ауто-ТГСК была проведена полихимиотерапия в режиме карбоплатин/этопозид/мелфалан, перед второй – в режиме бусульфана/мелфалан. Проявления органной токсичности выше III степени отмечены у всех пациентов после первой ауто-ТГСК, в 1 случае после второй трансплантации наблюдалось развитие мукозита желудочно-кишечного тракта, у 1 пациента после первого этапа – развитие почечной дисфункции. Все осложнения были полностью разрешены на фоне стандартной сопроводительной терапии. У 2 пациентов сохранялся статус ремиссии, у 2 – стабилизация заболевания. Медиана наблюдения составила 3,8 (2,1–5,6) года. Данный режим ВДПХТ оказался переносим и потенциально эффективен [36].

Специалисты ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России представили результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК в тандемном режиме у 4 пациентов. На этапе консолидации в рамках кондиционирования перед первой ауто-ТГСК проводилась ВДПХТ по схеме тиотепа/циклофосфамид, перед второй – по схеме карбоплатин/этопозид/мелфалан. Все пациенты прошли оба курса ВДПХТ без необходимости модификации режима и доз цитостатических агентов, медиана наблюдения составила 41 (13–62) мес. Явления токсичности выше III степени отмечались у всех пациентов, наиболее частыми из которых являлись мукозиты желудочно-кишечного тракта. У 1 пациента отмечалось развитие нефротоксичности. Все явления острой токсичности были разрешены на фоне стандартной сопроводительной терапии. У 2 пациентов в отдаленном периоде развилась тугоухость [37]. В свою очередь, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина были определены возможности применения треоосульфана у детей с НБ в рамках ВДПХТ с ауто-ТГСК [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный стандарт терапии детей с НБ группы высокого риска предусматривает обязательный этап консолидации – ВДПХТ с ауто-ТГСК. Вопрос выбора оптимального режима кондиционирования (одноэтапный или тандемный), при котором возможно улучшение результатов лечения без значимого усиления токсичности, остается дискуссионным. Данные обзора показывают возможность и ряд преимуществ реализации тандемного режима ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей с НБ без значимого увеличения токсичности, о чем свидетельствуют опубликованные результаты крупных рандомизированных исследований. Дальнейшее проведение проспективных рандомизированных исследований с широким охватом пациентов позволит оптимизировать схемы ВДПХТ с ауто-ТГСК, в том числе с использованием тандемного режима. Выбор препаратов для проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК является дискуссионным, однако комбинация тиотепа, бусульфана (треосульфана) и мелфалана представляется наиболее оптимальной, по данным литературы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Smirnova D.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

Литература / References

- Colon N.C., Chung D.H. Neuroblastoma. *Adv Pediatr* 2011; 58 (1): 297–311. DOI: 10.1016/j.yapd.2011.03.011
- Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М. и др. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (2): 65–91. DOI 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91 [Shaman-skaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Teleshova M.V., Konovalov D.M., et al. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 65–91. (In Russ.)].
- Агульник А., Киргизов К.И., Янгутова Я.А., Муфтахова Г.М., Коган С.А., Серик Г.И. и др. Ситуационный анализ проблем и перспектив в области детской гематологии-онкологии на территории стран СНГ: опыт совместной рабочей группы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (3): 36–42. DOI 10.17650/2311-1267-2018-5-3-36-42 [Agulnik A., Kirgizov K.I., Yangutova Ya.A., Muf-takhova G.M., Kogan S.A., Serik G.I., et al. Situation analysis of problems and prospects of the pediatric hematology-oncology in the CIS countries: the experience of a joint working group. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018; 5 (3): 36–42. (In Russ.)].
- Bagatell R., DuBois S.G., Naranjo A., Belle J., Goldsmith K.C., Park J.R., Irwin M.S.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatric Blood Cancer* 2023; 70 Suppl 6 (Suppl 6): e30572. DOI: 10.1002/pbc.30572
- Irwin M.S., Naranjo A., Zhang F.F., Cohn S.L., London W.B., Gastier-Foster J.M., et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021; 39 (29): 3229–41. DOI: 10.1200/JCO.21.00278
- Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., Corbacioglu S., de la Cámara R., Dolstra H., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58 (6): 647–58. DOI: 10.1038/s41409-023-01943-3
- Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 746–55. DOI: 10.1001/jama.2019.11642
- Fish J.D., Grupp S.A. Stem cell transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (2): 159–65. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705929
- Bagatell R., Irwin M.S. Tandem Transplant for High-Risk Neuroblastoma: Next Steps in the Era of Precision Medicine. *JAMA* 2019; 322 (8): 729–31. DOI: 10.1001/jama.2019.11641. PMID: 31454025
- Kushner B.H., Ostrovnaya I., Cheung I.Y., Kuk D., Modak S., Kramer K., et al. Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin. *Oncotarget* 2016; 7 (4): 4155–66. DOI: 10.18632/oncotarget.6393
- Kushner B.H., Modak S., Kramer K., Basu E.M., Iglesias-Cardenas F., Roberts S.S., et al. Immunotherapy with anti-G(D2) monoclonal antibody in infants with high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer* 2023; 152: 259–66. DOI: 10.1002/ijc.34233
- Castel V., Canete A., Navarro S., Garcia-Miguel P., Melero C., Acha T., et al. Outcome of high-risk neuroblastoma using a dose intensity approach: improvement in initial but not in long-term results. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 537–42. DOI: 10.1002/mpo.1248
- De Bernardi B., Nicolas B., Boni L., Indolfi P., Carli M., Cordero Di Montezemolo L., et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1592–601. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.191
- Kushner B.H. Re-thinking transplant for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: e28961. DOI: 10.1002/pbc.28961
- Mora J. Autologous stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma: historical and critical review. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11): 2572. DOI: 10.3390/cancers14112572
- Mora J., Castañeda A., Flores M.A., Santa-María V., Garraus M., Gorostegui M., et al. The role of autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy. Results of two consecutive studies. *Front Pharmacol* 2020; 11: 575009. DOI: 10.3389/fphar.2020.575009
- Dhir A., Wadhwa A., Haines H., Chewning J., Murthy S., Kim J., et al. Retrospective Application of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-occlusive Disease Diagnostic Criteria in a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44 (2): e343–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002267
- Yalçın B., Kremer L.C., van Dalen E.C. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (10): CD006301. DOI: 10.1002/14651858.CD006301.pub4
- Żebrowska U., Balwierz W., Wechowski J., Wiecek A. Survival Benefit of Myeloablative Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation in High-Risk Neuroblastoma: A Systematic Literature Review. *Targ Oncol* 2024; 19 (2): 143–59. DOI: 10.1007/s11523-024-01033-4
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow trans-

- plantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165–73. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601
22. Matthay K.K., Reynolds C.P., See-ger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8925. Erratum in: *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1862–3.
 23. Granger M., Grupp S.A., Kletzel M., Kretschmar C., Naranjo A., London W.B., Diller L. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 902–7. DOI: 10.1002/pbc.24207
 24. Grupp S.A., Stern J.W., Bunin N., Nancarrow C., Ross A.A., Mogul M., et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2567–75. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.13.2567
 25. Qayed M., Chiang K.Y., Ricketts R., Alazraki A., Tahvildari A., Haight A., et al. Tandem stem cell rescue as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (3): 448–52. DOI: 10.1002/pbc.23155
 26. Sung K.W., Son M.H., Lee S.H., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.Y., et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (1): 68–73. DOI: 10.1038/bmt.2012.86
 27. Hobbie W.L., Moshang T., Carlson C.A., Goldmuntz E., Sacks N., Goldfarb S.B., et al. Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (5): 679–83. DOI: 10.1002/pbc.21683
 28. George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C., Neuberg D., Marcus K., Shamberger R.C., et al. High-Risk Neuroblastoma Treated With Tandem Autologous Peripheral-Blood Stem Cell-Supported Transplantation: Long-Term Survival Update. *JCO* 2006; 24: 2891–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6986
 29. George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C., Neuberg D., Marcus K., Shamberger R.C., et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: Long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2891–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6986
 30. Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W., et al. Incorporation of high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol* 2017; 10 (1): 108. DOI: 10.1186/s13045-017-0477-0
 31. Kitko C.L., Bollard C.M., Cairo M.S., Chewning J., Fry T.J., Pulsipher M.A., et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Cellular therapy and stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70 Suppl 6 (Suppl 6): e30577. DOI: 10.1002/pbc.30577
 32. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., et al. Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123
 33. Philip T., Ladenstein R., Zucker J.M., Pinkerton R., Bouffet E., Louis D., et al. Double megatherapy and autologous bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: The LMCE2 study. *Br J Cancer* 1993; 67: 119–27. DOI: 10.1038/bjc.1993.21
 34. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30070-0
 35. Desai A.V., Seif A.E., Li Y., Getz K., Fisher B.T., Huang V., et al. Resource Utilization and Toxicities After Carboplatin/Etoposide/Melphalan and Busulfan/Melphalan for Autologous Stem Cell Rescue in High-Risk Neuroblastoma Using a National Administrative Database. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (5): 901–7. DOI: 10.1002/pbc.25893
 36. Kato S., Kubota Y., Watanabe K., Hogetsu K., Arakawa Y., Koh K., et al. Tandem high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for stage M high-risk neuroblastoma: Experience using melphalan/etoposide/carboplatin and busulfan/melphalan regimens. *Pediatr Transplant* 2020; 24 (7): e13772. DOI: 10.1111/ptr.13772
 37. Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А., Кулев М.А., Федюкова Ю.Г., Хабарова Р.И. ТанDEMная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2023; 10 (1): 25–32. DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32 [Kulyova S.A., Abadjeva A.A., Mikhailova E.A., Kulyov M.A., Fedukova Yu.G., Khabarova R.I. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2023; 10 (1): 25–32. (In Russ.)].
 38. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеев К.А., Бурлака Н.А., Кудаева Л.М. и др. Токсические осложнения высоких доз треоосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2023; 10 (3): 55–62. DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-3-55-62 [Aliev T.Z., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenkov K.A., Burlaka N.A., Kudaeva L.M., et al. Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2023; 10 (3): 55–62. (In Russ.)].