

ОСОБЕННОСТИ РЕЖИМОВ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 5-АЗАЦИТИДИНА И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ СТАРШЕ ТРЕХ ЛЕТ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА

FEATURES OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH THE INCLUSION OF 5-AZACITIDINE AND AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF CHILDREN OLDER THAN THREE YEARS WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA

W. Dailidite
N. Subbotina
G. Mentkevich
I. Dolgopолоv
A. Levashov

Summary. Background: research in recent decades has significantly improved the effectiveness of the treatment medulloblastoma in children. Thus, the combination of chemotherapy and radiation exposure demonstrates survival rates above 90% in the middle-risk group and above 60% in the high-risk group. The study of possible improvements in existing therapy regimens is aimed at improving treatment outcomes in patients with an unfavorable tumor prognosis.

Objective: in our study, we attempted to improve the effectiveness of treatment of high-risk medulloblastoma by modifying the existing regimen of high-dose chemotherapy with demethylating agent-5-azacitidine.

Materials and methods: the study was conducted in a group of 7 patients older than 3 years who were treated for high-risk medulloblastoma in the conditions of the research Institute of ONCOLOGY. N. N. Blokhin in the period from November 2016 to December 2017 the Scheme of therapy included two courses of VDHT scheme thiotepa 600 mg/m²/dose, carboplatin 1020 mg/m²/dose with auto-TGX during the consolidation phase, enhanced by the inclusion in the conditioning regimen of 5-azacitidine in a total dose of 375 mg/m². The control group included 7 patients whose consolidation stage was carried out without modification.

Results: in both groups of patients, comparable results of 2-year relapse-free survival (BRV) were achieved: in the study group 84.3%±15.2%, in the control group 85.7%±13.2% (p=0.08), while there was a significant increase in the degree of total organ toxicity when using 5-azacitidine (p=0.04).

Дайлидите Видматне Видманто

Ильинская больница

v.dajlidite@yandex.ru

Субботина Наталья Николаевна

К.м.н

Менткевич Георгий Людомирович

Д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ онкологии им

Н. Н. Блохина; Нейровита

Долгополов Игорь Станиславович

Д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ онкологии им

Н. Н. Блохина; Нейровита

Левашов Алексей Сергеевич

К.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина

Аннотация. Актуальность: исследования последних десятилетий позволили значительно повысить эффективность лечения медуллобластом у детей. Так, сочетание химиотерапевтического и лучевого воздействия демонстрирует показатели выживаемости выше 90% в группе пациентов среднего риска и выше 60% в группе высокого риска. Изучение возможного усовершенствования существующих схем терапии направлено на улучшения результатов лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом опухоли.

Цель: в нашем исследовании мы предприняли попытку повышения эффективности лечения медуллобластомы высокой группы риска с помощью модификации существующего режима высокодозной химиотерапии демитилирующим агентом — 5-азациитидином.

Материалы и методы: исследование проведено в группе из 7 пациентов старше 3 лет, получавших лечение по поводу медуллобластомы высокого риска в условиях НИИ ДОГ ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в период с ноября 2016 по декабрь 2017 гг. Схема терапии предусматривала проведения двух курсов ВДХТ по схеме тиофосфамид 600 мг/м²/курсовая доза, карбоплатин 1020 мг/м²/курсовая доза с ауто-ТГКС на этапе консолидации, усиленная включением в режим кондиционирования 5-азациитидина в суммарной курсовой дозе 375 мг/м². В группу контроля вошли 7 пациентов, кому этап консолидации проводился без модификации.

Результаты: в обеих группах пациентов были достигнуты сравнимые результаты 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ): в исследуемой группе 84,3%±15,2%, в группе контроля 85,7%±13,2% (p=0,08), при этом отмечено достоверное нарастание степени суммарной органной токсичности при использовании 5-азациитидина (p=0,04).

Выводы: применение 5-азациитидина в режимах ВДХТ с ауто-ТГКС при лечении медуллобластомы неблагоприятного прогноза у детей старше трех лет

Conclusions: the use of 5-azacitidine in VDCT regimens with auto-THSC in the treatment of medulloblastoma of adverse prognosis in children older than three years showed no improvement in the effectiveness of treatment. Modes VDHT with vidaza showed a greater toxicity, and increase in periods of aplasia of the bone marrow.

Keywords: results, patients, treatment effectiveness, conditions, terms.

Медуллобластома наиболее распространенная злокачественная опухоль ЦНС детского возраста. Существующие схемы лечения, основанные на сочетании лучевой и химиотерапии, позволили достигнуть 80% выживаемости при локальном течении процесса. В то время как в группе пациентов с диссеминацией опухоли прогноз заболевания остается неудовлетворительным. Применение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток для таких пациентов позволило улучшить показатели выживаемости. [4, с. 197] Однако дальнейшая эскалация доз цитостатиков не представляется возможной ввиду развития фатальных токсических осложнений терапии.

Поиск новых комбинаций препаратов для лечения медуллобластомы неблагоприятного прогноза как никогда актуален в настоящее время.

Согласно современным теориям один из механизмов канцерогенеза основывается на подавлении генов-супрессоров опухолевого роста путем гиперметилования ДНК. Принимая во внимание тот факт обратимость таких эпигенетических изменений, можно рассчитывать на эффективность применения эпигенетических агентов в комплексной терапии опухоли. Один из таких агентов — 5-азациитидин (Вайдаза) — оказывает противоопухолевый эффект через гипометилирование молекул ДНК путем подавления фермента метилтрансферазы. [1, с. 216; 5, с. 62] Уже получены результаты непосредственной эффективности вайдазы при опухолях гемопоэтической природы. [2, с. 234] Возможно, включение 5-азациитидина в режимы кондиционирования позволит улучшить результаты и для пациентов с МБ высокой группы риска.

Проведен ретроспективный анализ историй заболевания 14 пациентов старше трех лет с медуллобластомой высокого риска, получавших лечение в период с ноября 2016 года по декабрь 2017 года в условиях НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Стратификация в группу неблагоприятного прогноза проводилась при условии выполнения одного из кри-

не показало улучшения эффективности лечения. Режимы ВДХТ с вайдазой продемонстрировали большую токсичность, а также увеличение сроков аплазии костного мозга.

Ключевые слова: результаты, пациенты, эффективность лечения, условия, сроки.

териев: наличие остаточной опухоли после этапа хирургического лечения (R1 статус — остаточная опухоль более 1.5 см³), диссеминация опухолевого процесса (M+ статус), неблагоприятный гистологический тип опухоли (анапластическая крупноклеточная медуллобластома). Характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Программа лечения включала хирургическое удаление опухоли, курс индуктивной полихимиотерапии с применением циклофосфана, цисплатины и этопозида, мобилизацию и сбор периферических гемопоэтических стволовых клеток и лучевую терапию в объеме КСО 23,4 Гр с локальным дооблучением ложа удаленной опухоли до СОД 54 Гр. На этапе консолидации пациентам контрольной группы проводилась тандемная ВДХТ с последующей аутологичной трансплантации ГСК.

Стандартный режим кондиционирования включал тиофосфамид в разовой дозе 300 мг/м² и карбоплатин 510 мг/м² вводились в дни -4 и -3 в виде двухчасовой и четырехчасовой инфузии соответственно. (рисунок 1) У пациентов исследуемой группы режим ВДХТ включал эпигенетическую терапию 5-азациитидином в разовой дозе 75 мг/м² в виде часовой инфузии со дня -9 по день -5. В день 0 проводилась трансфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. (рисунок 2) В качестве источника трансплантата у всех пациентов были использованы аутологичные периферические стволовые клетки. Средняя клеточность трансплантата на 1 курс ВДХТ в исследуемой группе составила 8,1 (3,2–18,8) ×10⁶/кг CD34+ клеток, в контрольной — 5,7 (3,0–9,1) ×10⁶/кг CD34+ клеток.

Отмечено достоверное увеличение длительности аплазии костного мозга у пациентов исследуемой группы, так, медиана восстановления лейкоцитов выше 1,0 ×10⁹/л в контрольной группе составила 10 дней, в исследуемой — 11,5 (p<0.05), тромбоцитов выше 20 ×10⁹/л в контрольной группе 13 дней, в исследуемой 15 (p<0.05). Пациенты исследуемой группы требовали большее количество трансфузий компонентов крови. В среднем пациентам из группы контроля было прове-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

	5-азациитидин n=7	Стандартный курс ВДХТ n=7
Средний возраст	7 лет (6–9)	5,7 лет (4–9)
М-статус перед началом лечения	М+ 100%	М+ 100%
Гистология опухоли	Классическая 100%	Классическая 100%
Средняя клеточность на курс ВДХТ (□)	8,1 (3,2–18,8)	5,7 (3,0–9,1)

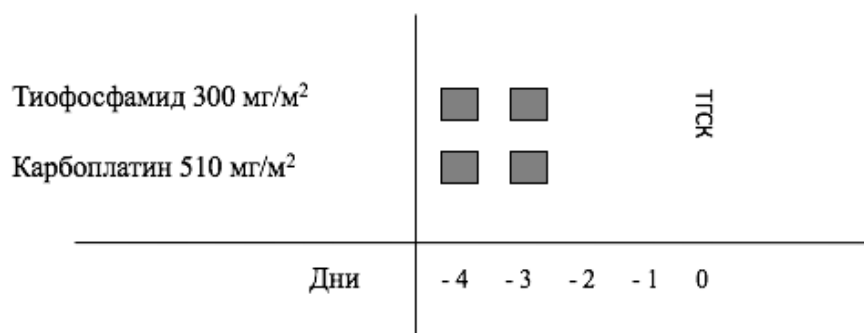


Рис. 1. Стандартный режим ВДХТ

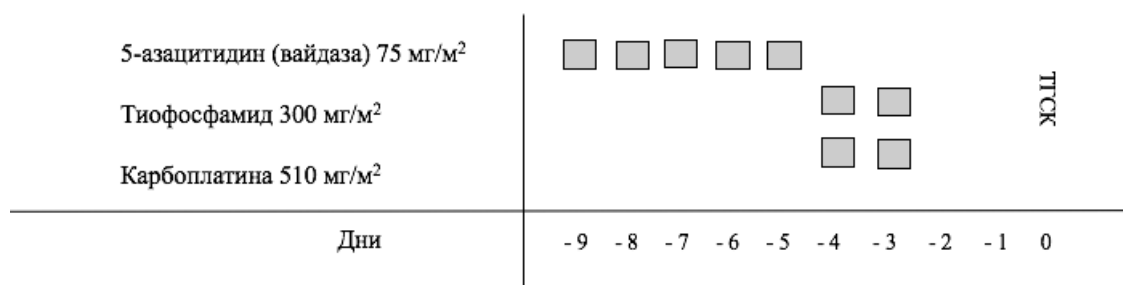


Рис. 2. Режим ВДХТ с добавлением эпигенетической терапии.

дено три трансфузий тромбоконцентрата, одна — эритроцитосодержащих сред, в исследуемой группе тромбоконцентрата — пять, эритроцитосодержащих сред — две.

В обеих группах пациентов отмечались следующие проявления токсичности (согласно шкале токсичности СТСАЕ версии 5.0 2017 года): кожная в виде гиперпигментации не выше 2 степени (100%), печеночная в виде повышения печеночных трансаминаз 1–2 степени (100%), гематологическая токсичность 4 степени у всех пациентов. Однако, выявлено усугубление геморрагической и желудочно-кишечной токсичности в исследуемой группе.

После первого курса ВДХТ в группе контроля в 71,6% отмечена геморрагическая токсичность 2 степени, 28,4% — 3 степени, у пациентов исследуемой группы в 100% случаев отмечалась геморрагическая токсич-

ность 3 степени. После второго курса ВДХТ в группе контроля геморрагическая токсичность 2 степени у 56,8% пациентов, 3 степени — у 43,2%, у пациентов исследуемой группы чаще отмечалась геморрагическая токсичность 3 степени (85,2%), у 14,8% пациентов 4 степени. Основными проявлениями геморрагической токсичности были носовые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, высокая потребность в заместительных трансфузиях тромбоцитных концентратов.

Желудочно-кишечная токсичность в виде преимущественно энтероколитов смешанной токсико-инфекционной природы в контрольной группе была преимущественно 2 степени как после первого, так и после второго курса ВДХТ. В исследуемой группе после первого курса ВДХТ отмечалась в основном токсичность 2 степени (71,4%), а также третьей степени (28,5%), после

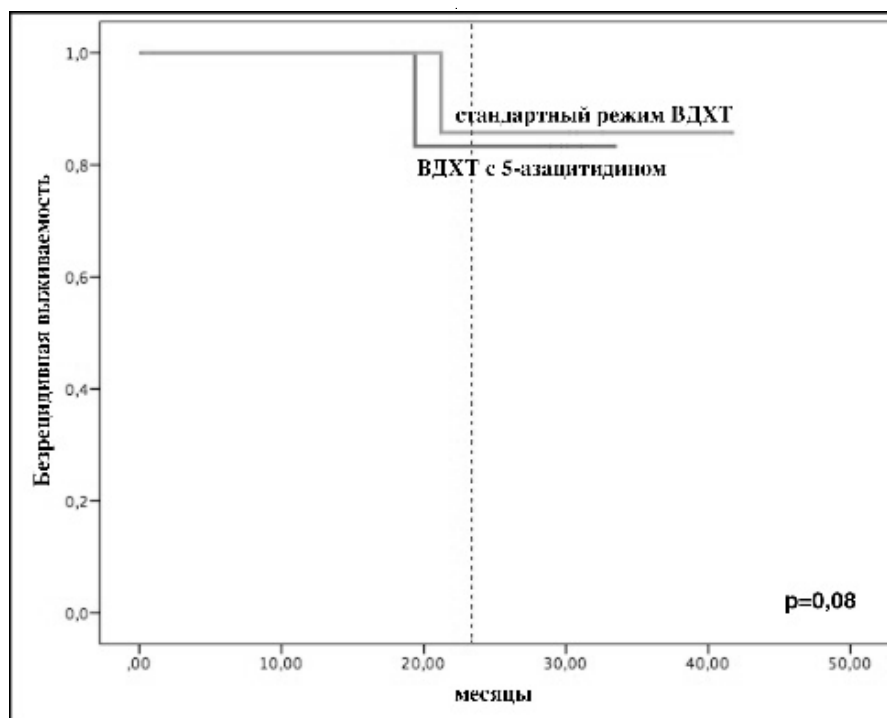


Рис. 3. 2-летняя безрецидивная выживаемость в двух группах пациентов.

второго курса 85,2% пациентов имели токсичность 3 степени, 14,2% — 4 степени.

Таким образом, кумулятивная органная токсичность в исследуемой группе была 3 степени после каждого курса ВДХТ, в группе контроля 2 и 3 степени после первого и второго курсов ВДХТ ($p=0,04$).

Непосредственная эффективность проведенного этапа консолидации оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием, проводимой на 30–35 сутки от ауто-ТГСК. В исследуемой группе трое пациентов (42,9%) достигли полного ответа по опухолевому процессу, у одного (14,2%) сохранился полный ответ, еще у троих (42,9%) — частичный ответ. В группе контроля два пациента (28,6%) сохранили полный ответ и два (28,6%) — частичный ответ, трое пациентов (42,9%) достигли полного ответа.

К моменту анализа данных в исследуемой группе 5 пациентов живы без признаков заболевания, у 1 пациента зафиксирован ранний диссеминированный рецидив болезни, 1 пациент погиб от инфекционных осложнений (сепсис) после второго курса ВДХТ.

В группе контроля также 5 пациентов живы без признаков заболевания, у 1 пациента поздний локальный рецидив заболевания, 1 пациентка погибла от инфекционных осложнений (сепсис) после второго курса ВДХТ.

Таким образом, 2-летняя БРВ в исследуемой группе составила $84,3\% \pm 15,2\%$, в группе контроля $85,7\% \pm 13,2\%$.

Повышение эффективности терапии в сочетании с минимизацией токсичности остается основным вопросом детской онкологии. За последние несколько десятилетий сформировалось представление о необходимости проведения ВХТ с ауто-ТГСК у пациентов с МБ неблагоприятного прогноза, позволяющая увеличить выживаемость с 30 до 70%. [4, с. 201; 7, с. 45] Основными препаратами, используемыми в режимах кондиционирования, являются тиофосфамид, карбоплатин, метотрексат, циклофосфамид, применение их в различных комбинациях привело к улучшению эффективности терапии. Однако дальнейшая эскалация доз не представляется возможной в связи с усугублением токсических проявлений. [8, с. 157]

Принимая во внимание один из механизмов канцерогенеза, нами была предпринята попытка введения в режим кондиционирования метилирующего агента с целью воздействия на клетки опухоли, сохранившие активность после индуктивной ПХТ и ЛТ. [5, с. 72] Полученные в ходе исследования данные оказались сопоставимы с результатами группы контроля, а также результатами крупных исследовательских групп. В то время обращает на себя внимание достоверное усугубление органной токсичности режимов с 5-азацитидином, а также увеличение длительности цитопении, что ведет к повышению риска инфекционных осложнений и не-

обходимости многократных трансфузий компонентов крови.

Полученные данные демонстрируют отсутствие улучшения показателей выживаемости при применении эпигенетической терапии на этапе консолидации медул-

лобластом высокого риска, в то время как достоверно отмечено усугубление органной токсичности режимов кондиционирования с вайдазой. Дальнейшее изучение природы опухоли, включая, молекулярные особенности могут обеспечить повышение выживаемости за счет применения новых терапевтических агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Смирнова А.Г., Гиндина Т.Л., Афанасьев Б.В. Клиническая эффективность комбинации ингибиторов тирозинкиназы 2-го поколения и 5-азацитина в терапии больного с миелоидным бластным кризом хронического миелолейкоза. Гематология и трансфузиология. 2016;61(4):215–217.
2. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Иванова В.Л., Лунин В.В., Почтарь М.Е. Азацидин в лечении миелодиспластических синдромов: клиническое наблюдение и обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2012; 3 (50): 233–238.
3. Bergthold G, El Kababri M, Varlet P, et al. High-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation followed by posterior fossa irradiation in young children with classical or incompletely resected medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):907–912. doi: 10.1002/pbc.24954.
4. Dunkel IJ, Finlay JL. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;41(2):197–204. doi: 10.1016/s1040-8428(01)00156-1.
5. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358(11): 1148–59.
6. Gudrunardottir T., Lannering B., Remke M., Taylor M. D., Wells E. M., Keating R. F., Packer R. J. Treatment developments and the unfolding of the quality of life discussion in childhood medulloblastoma: a review. *Childs Nerv. Syst*. 2014;30(6):979–990.
7. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:35–51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.012.
8. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009. *J Neurooncol*. 2013;115(2):153–160.

© Дайлидите Видматне Видманто (v.dajlidite@yandex.ru), Субботина Наталья Николаевна, Менткевич Георгий Людомирович, Долгополов Игорь Станиславович, Левашов Алексей Сергеевич.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

