

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-14-21

Цитирование: Израелян Э. Р., Румянцев А. А., Петрова Г. Д., Тюляндина А. С., Трякин А. А., Федянин М. Ю. и соавт. Режим паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин в индукционной терапии пациентов с рецидивирующими и рефрактерными герминогенными опухолями перед высокодозной химиотерапией: результаты пилотного исследования. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 14–21.

РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ГЕМЦИТАБИН, ОКСАЛИПЛАТИН В ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕРЕД ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.Р. Израелян^{1,2}, А.А. Румянцев², Г.Д. Петрова², А.С. Тюляндина^{2,3}, А.А. Трякин², М.Ю. Федянин^{2,4}, И.С. Монин², Н.М. Никифорова², С.А. Тюляндин²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» Департамента Здравоохранения г. Москвы, Россия

Цель исследования: оценка эффективности применения схемы TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в качестве режима индукционной терапии для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с последующим проведением 3 курсов высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичными ГСК (аутоТГСК) у пациентов с рецидивом несеминомной герминогенной опухоли (НГО).

Материалы и методы: включались пациенты с рецидивирующими и/или рефрактерными НГО с прогрессированием опухолевого процесса после химиотерапии 1 линии. Проводилось до 3 курсов индукционной терапии в модифицированном режиме TGO (паклитаксел 100 мг/м² в день 1 + гемцитабин 1000 мг/м² в день 1 + оксалиплатин 130 мг/м² в день 1, 1 раз в 14 дней). С целью химиомобилизации ГСК с 8 дня каждого курса вводился филграстим в дозе 10 мкг/кг в день п/к. После заготовки необходимого количества ГСК было запланировано проведение 3 курсов ВДХТ в режиме SE (карбоплатин АUC8 в день 1–3 + этопозид 400 мг/м² в день 1–3) с последующей реинфузией аутологичных ГСК после каждого курса.

Результаты исследования: включено 5 пациентов с НГО с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG. Во всех случаях в качестве первоначального лечения была проведена ифосфамид-содержащая химиотерапия. У всех пациентов (100%) было собрано необходимое для проведения 3 курсов ВДХТ количество ГСК. У 4 (80%) пациентов удалось собрать необходимое количество ГСК уже после 1 курса TGO. Этап ВДХТ был начат у 4 пациентов. В одном случае лечение было досрочно прекращено вследствие бурного прогрессирования опухолевого процесса. У 1 пациента, завершившего весь объем противоопухолевой терапии, была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, сохраняющаяся на момент сбора данных (длительность наблюдения 37 мес. от начала лечения).

Заключение: режим TGO может быть использован для сбора аутологичных ГСК у пациентов с рецидивом и/или рефрактерным течением НГО. Требуется дальнейшее изучение данного подхода.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, несеминома, индукционная химиотерапия, гемопоэтические стволовые клетки, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, TGO

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи цисплатин-содержащей химиотерапии в первой линии лечения распространенных несеминомных герминогенных опухолей (НГО), у трети пациен-

тов отмечается прогрессирование опухолевого процесса, в первую очередь — в неблагоприятной прогностической группе [1]. Оптимальная стратегия лечения пациентов с рецидивами НГО остается неопределенной. Стандартный подход к лечению рецидивов НГО предполагает назначе-

ние и фосфамид-содержащих режимов химиотерапии (ХТ), в первую очередь — режима T1P (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), однако подобная тактика позволяет излечить не более 50% пациентов с рецидивами НГО [2,3].

Другая возможная опция терапии — проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Впервые эффективность аутоТГСК с использованием карбоплатина и эпопозиды в качестве режима кондиционирования у пациентов с рефрактерным течением либо рецидивом НГО продемонстрирована еще в 1989 году в небольшом исследовании (n = 33) I/II фазы Nichols и соавт. [4]. Частота объективных ответов составила 44%, в т. ч. у 24% пациентов был достигнут полный ответ. В последующем различные группы авторов докладывали о высокой эффективности высокодозной химиотерапии при лечении рецидивов герминогенных опухолей [5–8]. Однако единственное проспективное рандомизированное исследование IT-94, результаты которого опубликованы на настоящий момент, не продемонстрировало преимущество ВДХТ с аутоТГСК перед стандартной ХТ в лечении пациентов с рецидивами НГО [9].

Тем не менее, ВДХТ с аутоТГСК включена как одна из опций в действующие российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению герминогенных опухолей в следующем режиме [10,11]:

- **Индукционный этап (химиомобилизация и заготовка ГСК):** паклитаксел 200 мг/м² день 1 в/в капельно + ифосфамид 2000 мг/м² день 1–3 в/в капельно + месна 100% от дозы ифосфамида день 1–3 с последующей стимуляцией гемопоэза филграстимом в дозе 10 мкг/кг с дня 8 и лейкаферезом для сбора CD34+ клеток. Целевое количество CD34+ клеток для выполнения каждого курса аутоТГСК $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Курсы проводятся каждые 14 дней, 1–2 курса для сбора указанного количества клеток-предшественников.

- **Этап высокодозной химиотерапии:** карбоплатин АUC8 в/в капельно в дни –3–1 + эпопозид 400 мг/м² в/в капельно в дни –3–1. В день 0 трансплантация аутологичных ГСК в количестве $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Филграстим 5 мкг/кг подкожно в дни +1 до приживления трансплантата. Проводится 3 курса ВДХТ по указанной схеме с последующей аутоТГСК каждые 14–21 день.

При этом этап индукционной терапии может сопровождаться значительными трудностями, связанными с недостаточным сбором гемопоэтических клеток-предшественников. Кроме того, у пациентов, которые получили в качестве первоначального лечения ифосфамид-содержащие режимы химиотерапии (например, PEI или T1P), назначение комбинации ифосфамида и паклитаксела едва ли можно считать эффективным с точки зрения противоопухолевого эффекта и сдерживания прогрессирования опухолевого процесса.

В этой статье мы проанализировали опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» по использованию схемы TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в каче-

стве режима индукционной терапии у пациентов, имеющих показания для проведения ВДХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное проспективное исследование включались пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» по поводу рецидивирующих и/или рефрактерных НГО с прогрессированием опухолевого процесса после стандартной химиотерапии 1 линии. Основной целью исследования было оценить эффективность химиомобилизации ГСК после проведения индукционной терапии по схеме TGO. Соответственно, первичной конечной точкой исследования был процент пациентов, которым успешно проведен сбор ГСК в количестве, достаточном для проведения 3 курсов высокодозной химиотерапии.

Критерии включения

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Морфологически или клинически подтвержденный диагноз НГО яичка, забрюшинного пространства или средостения (допускалось включение пациентов без морфологической верификации, если диагноз был установлен на основании клинической картины и высокой концентрации опухолевых маркеров).
3. Прогрессирование опухолевого процесса в соответствии с одним из нижеперечисленных критериев в виде роста концентрации опухолевых маркеров и/или увеличения размеров опухолевых очагов (при нормальной концентрации опухолевых маркеров должен был быть исключен синдром растущей зрелой тератомы).
4. Ранее проведенная химиотерапия первой линии по поводу метастатического опухолевого процесса с включением препаратов платины (≥ 3 курсов химиотерапии первой линии) и ифосфамида.
5. Разрешение токсичности и нежелательных явлений до ≤ 1 степени после ранее проведенной химиотерапии и хирургического лечения за исключением алопеции и нейропатии.
6. Общий статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов.
7. Удовлетворительные показатели периферической крови (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л; концентрация гемоглобина ≥ 90 г/л, допускалось проведение гемотрансфузионной терапии).
8. Удовлетворительная функция почек, определяемая как расчетный клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин в соответствии с формулой Кокрофта-Голта.
9. Активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) $\leq 2,5$ верхних границ нормы (ВГН) у пациентов с отсутствием метастатического поражения паренхимы печени; ≤ 5 ВГН в случае наличия внутрипеченочных метастазов, концентрация общего билирубина ≤ 2 ВГН.

Собственные исследования

- Отсутствие других активных злокачественных новообразований на момент начала терапии.
- Отсутствие серологических данных за наличие вирусного гепатита В (HBV), вирусного гепатита С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Критерии исключения

- Более 1 линии предшествующей химиотерапии по поводу диссеминированной герминогенной опухоли.
- Рецидивы герминогенных опухолей, развившиеся через ≥ 2 лет после ранее проведенного лечения и подлежащие радикальному хирургическому лечению.
- Общий статус по шкале ECOG ≥ 3 баллов.
- Угнетение функции костного мозга любой этиологии до включения пациента в исследование (АЧН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; концентрация гемоглобина $< 90 \text{ г/л}$ при невозможности коррекции анемического синдрома до включения пациента в исследование).
- Почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина $< 50 \text{ мл/мин}$ в соответствии с формулой Кокрофта-Голта).
- Печеночная недостаточность с повышением активности АЛТ и/или АСТ $> 2,5 \text{ ВГН}$ ($> 5 \text{ ВГН}$ при наличии метастатического поражения паренхимы печени); повышение концентрации общего билирубина в плазме крови $> 2 \text{ ВГН}$.
- Наличие интеркуррентного злокачественного новообразования требующего лечения, наличие других злокачественных новообразований в течение 2 лет до момента включения пациента в исследование.
- Метастатическое поражение головного мозга, требующее проведения локального лечения на момент включения пациента в исследование (за исключением пациентов с бессимптомными метастазами в ЦНС, не требующими проведения локальной терапии).
- ВИЧ инфекция, хронические вирусные гепатит В и/или С при наличии вирусной нагрузки по данным ПЦР.
- Наличие любой инфекции (вирусной, бактериальной или грибковой), требующей проведения системной терапии на момент включения в исследование.
- Морфологически доказанная соматическая трансформация опухоли.
- Ранее проведенная высокодозная химиотерапия.
- Любые другие заболевания и состояния, которые могли помешать участию пациента в исследовании.

Индукционная терапия и мобилизация стволовых клеток периферической крови

Для первого этапа лечения пациентов использовался режим химиомобилизации стволовых клеток периферической крови (СКПК), проводилась противоопухолевая терапия по схеме TGO в модифицированном варианте:

- Паклитаксел 100 мг/м^2 в/в капельно день 1 в течение 2 часов на $500 \text{ мл NaCl } 0,9\%$.
- Гемцитабин 1000 мг/м^2 в/в капельно день 1 в течение 30 минут на $250 \text{ мл NaCl } 0,9\%$.
- Оксалиплатин 130 мг/м^2 день 1 в/в капельно день 1 в течение 2 часов на 500 мл раствора декстрозы 5% .
- Филграстим 10 мкг/кг/сутки подкожно, начиная с дня 8. Препарат вводился в указанной дозе ежедневно до завершения лейкоферезов. Содержание CD34+ клеток в периферической крови $\geq 8/\text{мл}$ служило показанием к началу лейкоферезов. Сбор СКПК осуществлялся с помощью специальной программы для сбора мононуклеаров на сепараторе клеток крови Amicus (Baxter). В течение одной процедуры обрабатывалось $18\text{--}20 \text{ л}$ крови. Сосудистый доступ осуществлялся путем постановки перфузионного центрального венозного катетера непосредственно перед началом лейкоферезов. Эффективность мобилизации оценивалась лабораторно — по количеству полученных CD34+ клеток и клинически — по срокам и стабильности приживления ГСК после аутоТГСК. Согласно протоколу лечения планировалась заготовка ГСК в количестве, достаточном для проведения трех последовательных аутоТГСК. Целевое значение ГСК, достаточное для проведения одной аутоТГСК, определялось для СКПК как CD34+ клеток не менее $2 \times 10^6/\text{кг}$. В случае неудачи заготовки производилась повторная мобилизация ГСК после повторных курсов химиотерапии по схеме TGO, которые проводились по вышеуказанной схеме. Максимально допускалось проведение до 3 курсов химиотерапии в данном режиме.

Этап высокодозной химиотерапии

После сбора достаточного количества ГСК проводился этап высокодозной химиотерапии. Целевое время начала данного этапа лечения — в течение $14\text{--}21$ дня с момента завершения этапа индукционной терапии. Высокодозная химиотерапия проводилась по схеме карбоплатин + этопозид в следующем режиме:

- Карбоплатин АУС8 в/в капельно в дни с -3 до -1 (расчет дозы карбоплатина — по формуле Кальверта [суммарная доза = АУС \times (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] + 25)], расчет СКФ — по формуле Кокрофта-Голта). Полученная суммарная курсовая доза вводится за 3 дня равными долями. Каждая доза разводится в $1000 \text{ мл NaCl } 0,9\%$. Продолжительность инфузии каждой дозы препарата 20 часов.
- Этопозид 400 мг/м^2 в/в капельно в дни с -3 до -1 . Приготовление препарата происходило *ex tempore* по 200 мг в $500 \text{ мл NaCl } 0,9\%$ с учетом максимально допустимой концентрации этопозида в физиологическом растворе $0,4 \text{ мг/мл}$. Каждые 500 мл готового раствора вводились в течение 1 часа.
- Проведение ВДХТ происходило на фоне гидратации в объеме 4 л/сут с поддержанием достаточного количества мочи ($500 \text{ мл NaCl } 0,9\% + \text{KCl } 4\% 30 \text{ мл}$ и $500 \text{ мл глюкозы } 5\% + \text{KCl } 4\% 30 \text{ мл}$).

По завершении ВДХТ в день 0 на фоне гидратации физиологическим раствором после премедикации хлоропирамином 2,0 проводилась реинфузия отмытых от криофилактика ГСК в дозе $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Во время трансфузии СКПК вводилось не менее 500 мл NaCl 0,9%. С дня +1 после аутоГСК назначался филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки до восстановления показателей нейтрофилов. Приживление нейтрофилов и тромбоцитов определялось в первый из трех последовательных дней, в который значение нейтрофилов достигало $\geq 0,5 \times 10^9$ /мкл, а тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9$ /мкл и было стабильным без необходимости в дополнительной заместительной терапии.

Профилактическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия, другие меры сопроводительной терапии проводились в соответствии с действующим протоколом отделения трансплантации костного мозга и по согласованию с клиническим фармакологом.

Статистическая гипотеза и формирование размера выборки

Так как работа носила пилотный характер, дизайном исследования не было предусмотрено формирования формальной статистической гипотезы. В работу планировалось включить 5 пациентов для оценки пригодности режима для дальнейшего изучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2018 по 2022 гг. в исследование были включены 5 пациентов, которым была предпринята попытка мобилизации ГСК для проведения высокодозной химиотерапии в качестве 2 линии противоопухолевой терапии по поводу рецидивирующего или рефрактерного течения НГО. Клинические характеристики пациентов суммированы в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group, во всех случаях в качестве первоначального лечения была проведена ифосфамид-содержащая химиотерапия, у 3 пациентов был произведен переход на схему противоопухолевой терапии TIP после выявления неудовлетворительного снижения концентрации опухолевых маркеров после 1 курса химиотерапии по схеме ВЕР [12].

По результатам исследования у всех пациентов было собрано количество ГСК, достаточное для проведения 3 запланированных курсов ВДХТ. Таким образом, показатель частоты успешного сбора ГСК составил 100%. При этом у 4 (80%) пациентов удалось собрать необходимое количество ГСК уже после 1 курса химиотерапии по схеме TGO.

Этап проведения высокодозной химиотерапии начали 4 пациента. У одного пациента лечение было досрочно

Таблица 1. Характеристики включенных пациентов.

Пациент	1	2	3	4	5
Возраст	28	33	31	31	22
Гистотип	Нет данных*	Смешанный	ЭК	ОЖМ	ОЖМ
Локализация	Яичко	Средостение	Забрюшинное пространство	Средостение	Средостение
Прогноз по IGCCCG	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный
АФП до 1 линии	2,13 МЕ/мл	> 10000 МЕ/мл	30023 нг/мл	Нет данных	3492 МЕ/мл
В-ХГЧ до 1 линии	314631 мМЕ/мл	> 10000 МЕ/мл	0,19 мМЕ/мл	Нет данных	0,667 мМЕ/мл
Метастазы на момент диагноза	Печень, легкие, ЛУ	Легкие, ЛУ	Печень, кости, легкие, ЛУ	Легкие	Нет
Режим I линии	PEI	PEI	TIP	TIP	TIP
Время до прогрессирования	6 мес.	2 мес.	4 мес.	2 мес.	1,5 мес.
АФП до II линии	8,1 МЕ/мл	22828 МЕ/мл	1038 МЕ/мл	1935 МЕ/мл	501 МЕ/мл
В-ХГЧ до II линии	1000 мМЕ/мл	0,5 мМЕ/мл	0,1 мМЕ/мл	0,1 мМЕ/мл	0,3 мМЕ/мл
Группа риска по IPFSG	Очень низкий	Очень высокий	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
Курсов TGO, N	1	1	2	1	1
Курсов ВДХТ, N	3	0	1**	1	1**

АФП — альфа-фетопротейн; В-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека; ЛУ — лимфатические узлы; ВГН — верхняя граница нормы; ЭК — эмбриональная карцинома; ОЖМ — опухоль желточного мешка; IGCCCG — International Germ Cell Cancer Collaborative Group; IPFSG — the International Prognostic Factors Study Group (Международная группа по изучению прогностических факторов); *пациенту было начато проведение XT 1 линии по схеме EP по жизненным показаниям до верификации процесса, в дальнейшем — полный лечебный патоморфоз; **пациенты продолжают лечение

Собственные исследования

прекращено вследствие бурного прогрессирования опухолевого процесса, сопровождавшегося ухудшением общего состояния (ECOG4). В раннем посттрансплантационном периоде во всех случаях было отмечено своевременное и стойкое приживление нейтрофилов и тромбоцитов. Показатель 100-дневной летальности, связанной с трансплантацией, составил 0%. У 1 пациента, завершившего весь объем противоопухолевой терапии, была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, сохраняющаяся на момент сбора данных (длительность наблюдения 37 мес. от начала лечения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Единственное рандомизированное исследование, не показавшее преимуществ ВДХТ в сравнении со стандартной ХТ при первом рецидиве НГО, обладает изрядным количеством недостатков: малый размер выборки, большое количество пациентов низкого риска, использование нестандартного режима ВДХТ [9]. В то же время, опыт специализированных центров свидетельствует в пользу эффективности данного подхода. Например, в одном из наиболее крупных ретроспективных исследований по сравнению стандартной химиотерапии и ВДХТ было включено 1435 пациентов из 38 центров по всему миру. Все больные классифицированы согласно риску International Prognostic Factors Study Group в группы очень низкого, низкого, промежуточного, высокого и очень высокого риска на основе таких прогностических факторов, как ответ на первую линию ХТ, гистологический подтип, первичная локализация опухоли, уровни АФП и В-ХГЧ, наличие висцеральных метастазов, поражение костей и ЦНС [8]. За исключением пациентов низкого риска, во всех остальных группах отмечено преимущество ВДХТ над стандартной химиотерапией в 5-летней общей выживаемости (ОВ), для всех включенных пациентов независимо от группы она составила 53,2% в группе ВДХТ против 40,8% в стандартной (отношение рисков (ОР) 0,65; 95% ДИ 0,56–0,95).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдгар Р. Израелян, клинический ординатор кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Галина Д. Петрова, к. м. н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: galina_petrova@bk.ru

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

Наиболее значимый результат достигнут в группе очень высокого риска (5-летняя ОВ 27% против 3% в группе стандартной ХТ). Несмотря на полученные данные, сами авторы отмечают некоторые лимитирующие факторы: селекция больных, проведение пациентам с ранним рецидивом болезни преимущественно ВДХТ, гетерогенность полученных режимов как в группе стандартной ХТ, так и ВДХТ. Несомненно, необходимо проведение рандомизированных исследований для уточнения роли данного метода лечения.

На данный момент продолжается набор в проспективное рандомизированное исследование III фазы TIGER, в котором сравниваются 4 курса ХТ в режиме T1P с ВДХТ и трансплантацией аутологичных ГСК (режим T1-CE) в качестве второй линии терапии для пациентов с рецидивами НГО [13].

В то же время, проведение индукционного этапа химиотерапии по схеме T1 сопряжено с высокими рисками прогрессирования заболевания и необратимого ухудшения общего состояния, особенно у тех пациентов, которые получили ифосфамид-содержащие режимы терапии в качестве первоначального лечения, а использование «полноценного» режима T1P с целью улучшения непосредственных результатов лечения может быть сопряжено с низкой эффективностью заготовки ГСК. Это делает особенно актуальным поиск режима, обладающего одновременно выраженным противоопухолевым эффектом и высоким потенциалом успешной заготовки гемопоэтических стволовых клеток для последующих аутоГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение режима противоопухолевой терапии TGO в качестве индукционного у пациентов с рефрактерными или рецидивирующими герминогенными опухолями является оптимальным для заготовки необходимого объема СКПК. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности и безопасности данного режима.

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; научный консультант ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Илья С. Монин, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr-monin.ilia@yandex.ru

Наталья М. Никифорова, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: natti-nikki@list.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-14-21

For citation: Israelyan E. R., Rumyantsev A. A., Petrova G. D., Tyulyandina A. S., Tryakin A. A., Fedyanin M. Yu. et al. Paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin regimen in induction therapy of patients with relapsed and refractory germ cell tumors before high-dose chemotherapy: results of a pilot study. *Malignant Tumors.* ; 12 (4) : 14–21 (In Russ.).

PACLITAXEL, GEMCITABINE, OXALIPLATIN REGIMEN IN INDUCTION THERAPY OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY GERM CELL TUMORS BEFORE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY: RESULTS OF A PILOT STUDY

E. R. Israelyan^{1,2}, A. A. Rumyantsev², G. D. Petrova², A. S. Tyulyandina^{2,3}, A. A. Tryakin², M. Yu. Fedyanin^{2,4}, I. S. Monin², N. M. Nikiforova², S. A. Tyulyandin²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

Purpose: to evaluate the efficacy of TGO (paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin) regimen as induction therapy for hematopoietic stem cells mobilization (HSC) before high-dose chemotherapy (HDCT) in patients with recurrent nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT).

Patients and methods: the study enrolled patients with relapsed and/or refractory NSGCT after frontline chemotherapy. Modified TGO regimen (paclitaxel 100 mg/m² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m² on day 1 + oxaliplatin 130 mg/m² on day 1, once every 14 days) was administered with filgrastim support 10 mcg/kg subcutaneous from day 8 and until the completion of leukapheresis. Maximum 3 cycles of TGO regimen was administered. After harvesting the required volume of CD34+ cells, HDCT was initiated which consisted of 3 cycles of the CE regimen (carboplatin AUC8 on day 1–3 + etoposide 400 mg/m² on day 1–3) with further HSC autologous stem cell transplantation (ASCT).

Results: Five patients with NSGCT with poor IGCCCG prognosis according were enrolled. All of them received ifosfamide-containing chemotherapy as initial treatment. The required HSC were collected for three cycles of HDCT in all patients (100%); in four (80%) patients the required number of cells was collected after the 1st cycle of TGO. Four (80%) patients started the HDCT phase, one patient prematurely terminated treatment due to the rapid progression.

Собственные исследования

One patient who received full planned therapy demonstrated complete and durable tumor regression at the time of data analysis (with 37 months follow-up).

Conclusions: the TGO regimen can be used to collect PBSC from patients with relapsed and/or refractory NSGCT before HDCT, further study of this approach is required.

Key words: germ cell tumors, nonseminomatous germ cell tumors, induction chemotherapy, high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, TGO

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Edgar R. Israelyan, clinical resident of Department Of Oncology Pirogov Russian National Research Medical University, clinical resident Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Aleksey A. Rumyantsev, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Galina D. Petrova, MD, PhD, Head of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: galina_petrova@bk.ru

Alexandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Ilya S. Monin, physician of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: dr-monin.ilia@yandex.ru

Nataliya M. Nikiforova, physician of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: natti-nikki@list.ru

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gillesen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT) : Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (14) : 1563–1574. DOI: 10.1200/JCO.20.03296.
- Mead G., Cullen M., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *British Journal of cancer.* 2005 ; 93 : 178–184. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602682.
- Kondagunta G., Bacik J., Donadio A., et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (27) : 6549–6555. DOI: 10.1200/JCO.2005.19.638.
- Nichols C., Tricot G., Williams S., et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I/ II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989 ; 7 (7) : 932–939. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.932.
- Beyer J., Kramar A., Mandanas R., et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14 (10) : 2638–2645. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2638.
- Einhorn L., Williams S., Chamness A., et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 (4) : 340–348. DOI: 10.1056/NEJMoa067749.
- Feldman D., Sheinfeld J., Bajorin D., et al. TI–CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 (10) : 1706–1713. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1561.

8. Lorch A, Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy in relapsed or refractory male germ-cell tumors: A retrospective study in 1,594 patients. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (16) : 2178–2184. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678.
9. Pico J., Rosti G., Kramar A., et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2005 ; 16 (7) : 1152–1159. DOI: 10.1093/annonc/mdi228.
10. Tryakin A., Fedyanin M., Matveev V. et al. Practical guidelines for the treatment of germ cell tumors in men. *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines.* 2021 ; 11 (3s2) : 556–585 (in Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Testicular cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on July 03, 2022).
12. Fizazi K., Culine S., Kramar A. et al. Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 3868–3876. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.008.
13. McHugh D., Feldman D. Conventional-Dose versus High-Dose Chemotherapy for Relapsed Germ Cell Tumors. *Adv Urol.* 2018 : 7272541. DOI: 10.1155/2018/7272541.