

# Results of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in treatment of pediatric brain tumors

Asmik G. Gevorgian<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>, Ilya V. Kazantsev<sup>1</sup>, Tatiana V. Iukhta<sup>1</sup>, Svetlana A. Safonova<sup>1</sup>, Yury A. Punanov<sup>1</sup>, Ludmila S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, Olga G. Zheludkova<sup>2</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia <sup>2</sup> Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Asmik G. Gevorgian,  
E-mail: asmikgevorgian@gmail.com

## Aim

Central nervous system (CNS) tumors are the second most common pediatric malignancies, with a ca. 30% rates of 5-year overall survival in the high-risk group. The aim of this study was to assess effectiveness of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem-cell transplantation (auto-HSCT) in this patient group.

## Methods

From 2008 to 2015, 54 pediatric patients with high-risk or relapsed medulloblastoma (N=32), supratentorial PNET (N=8), germinoma (N=6), pineoblastoma (N=3), atypical teratoid rhabdoid tumor (N=3), choriocarcinoma (N=), ETANTR (N=1) received single or tandem HDCT with auto-HSCT after induction chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment. At the moment of HDCT 25 patients were in complete remission (CR), 24 patients were in partial remission (PR) and 5 patients had stable disease (SD). The conditioning regimen for single auto-HDCT (N=47) consisted of Cisplatin, Etoposide, and Ifosfamide, or Carboplatin, Etoposide and Thiotepa +/- intraventricular etoposide, or Thiotepa and Temozolomide. In tandem HDCT (N=7), the first conditioning regimen included carboplatin and etoposide with intraventricular/intrathecal Methotrexate, the second was Thiotepa and Cyclophosphamide with intraventricular/intrathecal Methotrexate.

## Results

The median follow-up was 48 months (range, 5–173). The median time to engraftment was day +17 (range, 8–86) after

auto-HSCT. Four of 5 patients with SD by the moment of auto-HSCT had disease progression within 8 months after HDCT. Twenty-two of 49 patients with CR or PR relapsed 1 to 24 months after HDCT, the other 27 patients are currently in CR or PR on the maintenance therapy. Cumulative incidence of relapse in 4 years accounted 45% (95% CI 21%–60%). The conditioning regimens had acceptable toxicity. Grade 4 complications (according to COMMON TOXICITY CRITERIA 2014) were observed in 14% of the cases. Four-year overall survival (OS) in the total patient's group was 67% and disease free survival (DFS), 55%. MB and germ cell tumors were associated with better survival rate (OS 74% and 66%, respectively) in compared to other embryonal tumors (DFS 54%, p=0,18).

## Conclusions

HDCT with auto-HSCT in pediatric patients with high-risk CNS tumors may be a feasible option for patients in CR or PR after induction chemotherapy. It is ineffective as a salvage therapy in refractory patients. Keywords: medulloblastoma, PNET, germinoma, pineoblastoma, high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation.

## Keywords

Medulloblastoma, PNET, germinoma, pineoblastoma, high dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

# Роль высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга в лечении злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей и молодых взрослых

Асмик Г. Геворгян<sup>1</sup>, Елена В. Морозова<sup>1</sup>, Илья В. Казанцев<sup>1</sup>, Татьяна В. Юхта<sup>1</sup>, Светлана А. Сафонова<sup>1</sup>, Юрий А. Пунанов<sup>1</sup>, Людмила С. Зубаровская<sup>1</sup>, Ольга Г. Желудкова<sup>2</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>.

Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова<sup>1</sup> Санкт-Петербург, Россия  
Российский научный центр рентгенорадиологии<sup>2</sup>, Москва, Россия

## Введение

Опухоли центральной нервной системы занимают второе место по частоте среди онкологических заболеваний у детей и подростков. В группе неблагоприятного прогноза 5-летняя общая выживаемость не превышает 30%.

## Цель

Исследование эффективности использования высокодозной полихимиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных высокой группы риска.

## Материалы и методы

С 2008 по 2015 гг. в Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой 54 пациентам с опухолями ЦНС была проведена однократная или тандемная ВДХТ с ауто-ТГСК, получивших инициально операцию и индукционную химиолучевую терапию, со следующими диагнозами: медуллобластомой (N=32), супратенториальной PNET (N=8), герминомой (N=6), пинеобластомой (N=3), атипичной тератоид-рабдоидной опухолью (N=3), хориокарциномой (N=1), эмбриональной опухолью с обилием нейропиля и эпендимобластическими розетками, ETANTR (N=1). На момент проведения ВДХТ 25 пациентов находились в ПР, 24 – в ЧР, у 5 отмечалась стабилизация заболевания. При однократной ауто-ТГСК (N=47) использовался режим кондиционирования: цисплатин, ифосфамид, этопозид; тиотепа, карбоплатин и этопозид или тиотепа, темозоломид. При тандемной трансплантации (N=7): карбоплатин, этопозид с интравентрикулярным/интратекальным введением метотрексата; и тиотепа, циклофосфамид с интравентрикулярным/интратекальным введением метотрексата.

## Результаты

Средний срок наблюдения составил 48 (5-173) месяцев. Средний день приживления трансплантата – Д+17 (8-86). У 4-х из 5-ти пациентов, находившихся в стабилизации заболевания на момент ВДХТ, было отмечено прогрессирование в течение 8 месяцев после ауто-ТГСК. У 22 из 49 больных, находившихся на момент ауто-ТГСК в ПР или ЧР развился рецидив заболевания в срок от 1 до 24 месяцев после ВДХТ. Остальные 27 пациентов сохраняют ПР и ЧР на фоне поддерживающего лечения. Кумулятивная частота рецидива за 4 года составила 45% (95% CI 21%-60%). Использованные режимы ВДХТ характеризовались приемлемой токсичностью. Осложнения 4 степени (классификация COMMON TOXICITY CRITERIA 2014) по различным органам и системам наблюдались в 14% случаев. Кумулятивная частота трансплантационной летальности – 18% (95% CI 8%-32%). Четырехлетняя общая выживаемость (ОВ) в обеих группах пациентов составила 67%, безрецидивная (БРВ) – 55%. Пациенты старшей возрастной группы имели ОВ 78%, младшей возрастной группы – 24% (p=0,00). ОВ у больных с медуллобластомой (74%) и герминомой (66%) была выше, чем у пациентов с другими эмбриональными опухолями (54%), p=0,18.

## Выводы

ВДПХТ с ауто-ТГСК для пациентов группы высокого риска с опухолями ЦНС обладает приемлемой токсичностью и потенциально способна улучшить результаты лечения детей, находящихся в полной или частичной ремиссии. Применение ВДПХТ в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах заболевания неэффективно.

## Ключевые слова

Медуллобластома, ПНЭО, герминома, пинеобластома, высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.