

Національний інститут раку, Київ

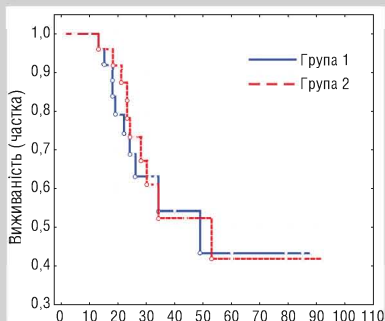
РОЛЬ ВИСОКОДОЗОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ СОЛІДНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ



С.В. Павлик, Г.І. Климнюк,
О.В. Шайда, Т.О. Лузан,
О.В. Білоконь, М.О. Стежка,
О.В. Ніколаєва, О.Й. Іжовський,
О.О. Ожиганов, Н.І. Іонкіна,
В.В. Сітько, О.В. Скачкова,
Н.М. Свергун

Адреса:

Павлик Сергій Володимирович
02033, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку МОЗ України
Тел.: (044) 259-01-85
Факс: (044) 259-02-73
E-mail: pavlykvsv@yandex.ru



Ключові слова: солідні новоутворення у дітей, високодозова хіміотерапія, стовбурові клітини периферичної крові.

Завдяки застосуванню високодозової хіміотерапії (ВХТ) з підтримкою аутологічними гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК) відсоток виліковування при злоякісних пухлинах у дітей групи високого ризику значно збільшився. Застосування підтримки кровотворення аутологічних ГСК у дітей вже стало стандартом у багатьох лікувальних програмах, кількість аутотрансплантацій в світі постійно зростає. З 2004 по 20011 рр. у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку проведено 39 курсів ВХТ з трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) у 39 пацієнтів із солідними злоякісними новоутвореннями. Серед них 25 хворих з нейробластомою високого ризику, 10 — із саркомою Юїнга, 3 — із пухлиною Вільмса, 1 — з метастатичною формою тератобластоми. Дану методику застосовували для консолідації досягнутої ремісії у хворих, які показали хорошу відповідь на індукційний курс хіміотерапії. Результати дослідження: 24 (61,5%) пацієнти з 39, які отримували ВХТ з трансплантацією СКПК в даний час живі: 20 (51,3%) із них знаходяться в повній ремісії, а 4 (10,2%) — продовжують лікування рецидиву. 2 (5%) хворих померли в ранні терміни після трансплантації від інфекційних ускладнень в період мієлоаплазії. Введення в стандарти лікування ВХТ з трансплантацією СКПК в 1-шу лінію терапії при лікуванні нейробластоми і саркоми Юїнга високого ризику дозволило досягти рівня 5-річної безрецидивної виживаності: при нейробластомі — 42%, а при саркомі Юїнга — 32%, що відповідає або наближається до показників передових клінік світу.

ВСТУП

Застосування підтримки кровотворення аутологічними гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК) у дітей уже стало стандартом у багатьох лікувальних програмах, кількість аутотрансплантацій у світі постійно росте [11, 12, 15]. Завдяки застосуванню високодозової хіміотерапії (ВХТ) з підтримкою аутологічними ГСК відсоток виліковування при злоякісних пухлинах у дітей групи високого ризику значно підвищився і становить при герміногенних пухлинах 58–85%, нефробластомі — 50–60%, нейробластомі IV стадії — 40%, саркомі Юїнга — 40–50% [1, 4, 10, 16].

ВХТ із трансплантацією ГСК у дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями можна застосовувати у таких випадках (згідно з рекомендаціями Міжнародної спілки дитячих онкологів):

- саркома Юїнга: при IV стадії захворювання, при незадовільній відповіді на лікування або при виникненні рецидиву [2, 13];
- нейробластома: при IV стадії у дітей віком старших 1 року, при будь-якій стадії захворювання за наявності n-тус ампліфікації [17, 18];

- нефробластома: при несприятливому гістологічному варіанті пухлини, при виникненні рецидиву захворювання чи прогресуванні на фоні лікування [5];
- герміногенні пухлини: при незадовільній відповіді на лікування, при виникненні рецидиву захворювання [3, 10];
- пухлини головного та спинного мозку: метастатична форма чи рецидив медулобластоми (вік до 3 років) [14];
- ретинобластома: при нерезектабельній формі захворювання, IV стадії захворювання [6].

Слід відмітити, що питання про місце ВХТ з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин у лікуванні злоякісних солідних новоутворень у дітей все ще не визначено остаточно, однак більшість лікувальних програм застосовують цю стратегію для консолідації досягнутої ремісії у пацієнтів групи високого ризику.

Доведеним стандартом застосування ВХТ з трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) у 1-й лінії лікування нейробластоми високого ризику, саркоми Юїнга високого ризику, метастатичної форми медулобластоми/при-

мітивної нейроектодермальної пухлини головного мозку у дітей до 4 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2004 по 2011 рр. у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку проведено 39 курсів ВХТ з трансплантацією СКПК у 39 пацієнтів із солідними злоякісними новоутвореннями. Серед них 25 хворих з нейробластомою високого ризику, 10 — із саркомою Юінга, 3 — із пухлиною Вільмса, 1 — із метастатичною формою тератобластоми.

Вік пацієнтів становив від 18 міс до 19 років (медіана — 5,5 року), середня маса — 35,4 кг (9–102 кг).

Дану методику застосовували для консолідації досягнутої ремісії у хворих, що показали хорошу відповідь на індукційний курс хіміотерапії (повна ремісія чи дуже добра часткова відповідь).

Стовбурові клітини отримували шляхом апаратного лейкоцитаферезу на апараті «Fresenius AS-104», «AS-204». За сеанс проводили обробку 2–4 об'ємів циркулюючої крові пацієнта.

Після обробки заготовлені стовбурові клітини зберігали у низькотемпературному холодильнику при температурі -80°C . В якості кріопротектора застосовували розчин диметилсульфоксиду (ДМСО). Життєздатність лейкоцитів перевіряли після кріоконсервування та безпосередньо перед введенням за методику із трепановим синім із застосуванням світлової мікроскопії або цитофлюориметрично в прямій реакції імуофлюорисценції за протоколом ISHAGE, розробленим CD34⁺ Haematopoietic Stem Cell Working Party для цілей трансплантації кровотворної тканини.

Основним режимом кондиціонування (ВХТ) як для пацієнтів із нейробластомою, так і з саркомою Юінга був режим «BuMeI» (бусульфан -7; -6; -5; -4; -3 у день 1 мг/кг/введення перорально кожні 6 годин 16 введень, мелфалан-2 140 мг/м² у день внутрішньовенно), оскільки він, за даними літератури, показав найбільшу ефективність при цих патологіях [7, 8]. Цей режим застосовувався у 30 дітей. У 7 хворих застосовувався режим «MEC» (мелфалан, етопозид, карбоплатина) [9]: 3 дитини з нейробластомою, 3 пацієнти з нефробластомою і 1 хворий з саркомою Юінга. У 1 пацієнта із рецидивом саркоми Юінга, беручи до уваги проведену раніше променеви терапію і неможливість застосувати бусульфан, було проведено режим «ME» (мелфалан, етопозид). У дитини із злоякісною герміногенною пухлиною було проведено ВХТ найбільш ефективним режимом для цієї нозології — карбоплатина, етопозид (таблиця).

Для попередження цитотоксичної дії цитостатика на ГСК реінфузію СКПК пацієнтам проводили через 24–48 год після закінчення курсу ВХТ. Перед введенням заготовлених клітин проводили преме-

дикацію, що включала: гіпергідратацію тривалістю 2–3 год, седативні та десенсибілізуючі засоби у вікових дозах.

Таблиця Види ВХТ, які застосовували для кондиціонування

Діагноз	Види хіміотерапії			
	«BuMeI»	«MEC»	«ME»	«Carbo/Etop»
Нейробластома	22	3		
Саркома Юінга	8	1	1	
Нефробластома		3		
Тератобластома				1
Всього	30	7	1	1

Ведення хворих у період аплазії кісткового мозку під час приживлення трансплантату проводили згідно з рекомендаціями ЕВМТ (Європейська група з трансплантації крові і кісткового мозку).

Пацієнтам дозволялося залишати стерильний бокс після досягнення стабільного лейкоцитарного енграфту (нейтрофіли $> 1 \times 10^6/\text{мл}$ протягом 3 наступних днів) за відсутності ознак інфекційного процесу, відміни антибіотиків. Випускали зі стаціонару після досягнення стабільного тромбоцитарного енграфту (тромбоцити $> 30 \times 10^9/\text{мл}$ без переливань донорських тромбоцитів > 7 днів) та за відсутності геморагічних проявів.

Для оцінки віддалених результатів лікування використовували метод Каллан — Майера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

24 (61,5%) пацієнти із 39, що отримували ВХТ з трансплантацією СКПК в даний час живі: 20 (51,3%) із них знаходяться у повній ремісії, а 4 (10,2%) — продовжують лікування рецидиву. 2 (5%) хворих померли у ранні терміни після трансплантації від інфекційних ускладнень у період мієлоплазії. Термін спостереження становить 1–70 міс.

Із 25 пацієнтів з нейробластомою наданий час живі 17 (68%). У повній ремісії знаходяться 13 (52%) хворих, а 4 (16%) дитини продовжують лікування з приводу рецидиву захворювання (рис. 1). Із 10 пацієнтів із саркомою Юінга високого ризику після трансплантації живі 4 (40%) (рис. 2). Із 3 хворих з нефробластомою, що отримували для консолідації досягнутої ремісії високодозову поліхіміотерапію, живі 2 (66,7%). Пацієнт з тератобластомою живий протягом 2,5 року після трансплантації. Тривалість спостереження становить 1–70 міс.

ВИСНОВКИ

Введення у стандарти лікування ВХТ з трансплантацією СКПК у першу лінію терапії при лікуванні нейробластоми та саркоми Юінга високого ризику дозволило досягти рівня 5-річної безрецидивної виживаності при нейробластомі — 42%, а при саркомі Юінга — 32%, що відповідає чи наближається до показників передових клінік світу.

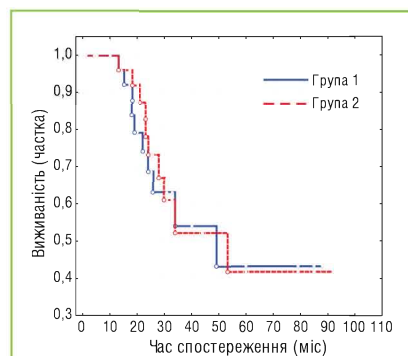


Рис. 1. Загальна (група 1), безрецидивна (група 2) виживаність пацієнтів з нейробластомою, що отримали ВХТ з трансплантацією СКПК

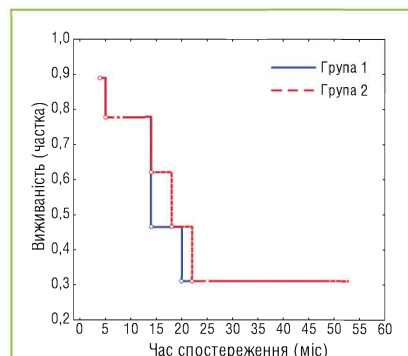


Рис. 2. Загальна (група 2) та безрецидивна (група 1) виживаність пацієнтів із саркомою Юінга, що отримали ВХТ з трансплантацією СКПК

ЛІТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. (2003) Трансплантація гемопоетических стовлових кліток у дітей: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 657–662.
2. Aleinikova O.V., Strongin I.S., Pochetukhin K.V. (2002) High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoplasms. *Vopr. Onkol.*, 3(48): 327–330.
3. Hara I., Mijake H., Yamada Y. et al. (2006) Feasibility and usefulness of high-dose chemotherapy (high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide) combined with peripheral blood stem cell transplantation for male germ cell tumor: a single-institute experience. *Anticancer Drugs*, 9(17): 1057–1066.
4. Tienghi A., Giovanis P., Rosti G. et al. (2003) High-dose busulphan-alkeran with PBSC support in relapsed Ewing's sarcoma/PNET in young adults. *Bone Marrow Transplant.*, 31(1): 273.
5. Kremens B., Gruhn B., Klingebiel T. et al. (2002) High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.*, 12(30): 893–898.
6. Kremens B., Wieland R. et al. (2003) High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant.*, 31: 281–284.
7. Zaucha-Prazmo A., Drabko K., Wojcik B. et al. (2006) High-dose therapy followed by auto HSCT in children with advanced neuroblastoma in four transplant centers in Poland. *Med. Wieku Rozwoj.*, 3(10): 775–784.
8. Tienghi A., Giovanis P., Rosti G. et al. (2003) High-dose busulphan-alkeran with PBSC support in relapsed Ewing's sarcoma/PNET in young adults. *Bone Marrow Transplant.*, 31(1): 273.
9. Kremens B., Gruhn B., Klingebiel T. et al. (2002) High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.*, 12(30): 893–898.
10. Miki T., Mizutani Y., Akaza H. et al. (2007) Long-term results of first-line sequential high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide chemotherapy with peripheral blood stem cell support for patients with advanced testicular germ cell tumor. *Int. J. Urol.*, 1(14): 54–59.
11. Lanzkowsky P. (2005) Manual of pediatric hematology and oncology, 4th ed. — Burlington, 835 p.

12. Ledenstein R., Poetschger U., Hartmann O. et al. (2004) Megatherapy/SCT activity in pediatric solid tumors in Europe. *Bone Marrow Transplant.*, 33(1): 285
 13. Drabko K., Zawitkowska-Klaczynska J., Wojcik B. et al. (2005) Megachemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in children with Ewing's sarcoma. *Pediat. Transplant.*, 5(9): 618–621.
 14. Drabko K., Wisniewska-Slusarz H., Wojcik B. et al. (2005) Megachemotherapy followed by autologous stem

cell transplantation in children with high-risk CNS tumors. *Med. Wieku Rozwoj.*, 9: 439–447.
 15. Pinkerton C.R., Plowman P.N. (2005) *Pediatric Oncology*, 4th ed. Cambridge: University Press, 799 p.
 16. Caldas G., Lacerda A.F., Neto A. et al. (2004) Survival of children with high-risk neuroblastoma after conventional treatment followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 33(1): 834.

17. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. (2001) *Bone Marrow Transplant.*, 6(28): 551–556.
 18. Matthay K.K., Villanca J.G., Seeger R.C. et al. (1999) Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N. Engl. J. Med.*, 341: 1165–1173.

Роль высокодозной химиотерапии в комплексном лечении детей со злокачественными солидными новообразованиями

С.В. Павлик, Г.И. Климяк, О.В. Шайда, Т.А. Лузан, О.В. Белокоп, М.А. Стежка, О.В. Николаева, А.Й. Ижовский, О.А. Ожиганов, Н.И. Ионкина, В.В. Ситько, О.В. Скачкова, Н.М. Свєргун

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Благодаря применению ВХТ с поддержкой аутологичными ГСК процент излечения при злокачественных опухолях у детей группы высокого риска значительно увеличился. Применение поддержки кроветворения аутологичными ГСК у детей уже стало стандартом во многих лечебных программах, количество аутотрансплантаций в мире постоянно растет. С 2004 по 20011 г. в отделении детской онкологии Национального института рака проведено 39 курсов ВХТ с трансплантацией СКПК в 39 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями. Среди них 25 больных с нейробластомой высокого риска, 10 — с саркомой Юинга, 3 — с опухолью Вильмса, 1 — с метастатической формой тератобластомы. Данную методику применяли для консолидации достигнутой ремиссии у больных, которые показали хороший ответ на индукционный курс химиотерапии. Результаты исследования: 24 (61,5%) пациента из 39, получавших ВХТ с трансплантацией СКПК в настоящее время живы: 20 (51,3%) из них находятся в полной ремиссии, а 4 (10,2%) — продолжают лечение рецидива. 2 (5%) больных умерли в ранние сроки после трансплантации от инфекционных осложнений в период миелоаплазии. Введение в стандарты лечения ВХТ с трансплантацией СКПК в 1-ю линию терапии при лечении нейробластомы и саркомы Юинга высокого риска позволило достичь уровня 5-летней безрецидивной выживаемости: при нейробластоме — 42%, а при саркоме Юинга — 32%, что соответствует или приближается к показателям передовых клиник мира.

Ключевые слова: солидные новообразования у детей, высокодозная химиотерапия, стволовые клетки периферической крови.

The role of high-dose chemotherapy in treatment of children with malignant solid tumors

S.V. Pavlyk, G.I. Klymyuk, O.V. Shaida, T.A. Luzan, O. Belokon, M.A. Stych, O. Nikolaeva, A.Y. Izhovskiy, O.A. Ozhiganov, N.I. Ionkina, V.V. Sitko, O.V. Skachkova, N.M. Svergun

National Cancer Institute, Kiev

Summary. Thanks to the HD chemotherapy with stem cells transplantation rates for malignant tumors in children at high risk has increased significantly. Application of autologous hematopoietic support GSK in children has become standard in many treatment programs, the number of autotransplantation in the world is constantly growing. From 2004 to 2011 in the Department of Pediatric Oncology of the National Cancer Institute conducted 39 courses of high dose chemotherapy with transplantation of peripheral blood stem cell (PBCS) in 39 patients with solid malignancies. Among them, 25 patients with high-risk neuroblastoma, 10 — with Ewing's sarcoma, 3 — Wilms' tumor, 1 — with metastatic teratoblastoma. This method was used to consolidate remission in patients who showed good response to induction chemotherapy. Results: 24 (61.5%) patients of 39 who received chemotherapy with transplantation currently alive: 20 (51.3%) of them are in complete remission and 4 (10.2%) — continue treatment relapse. 2 (5%) patients died early after transplantation on infectious complications. High-dose chemotherapy with transplantation of PBCS in the first line of therapy for high risk neuroblastoma and Ewing's sarcoma allowed to reach the level of a five-year disease-free survival in neuroblastoma — 42%, and Ewing's sarcoma — 32%, which meets or approaches the performance of advanced clinics around the world.

Key words: solid tumors in children, high-dose chemotherapy, peripheral blood stem cells.