



женні хворих, які одержали тандемну трансплантацію протягом 3; 5; 7 років, становила 74; 64; 54% відповідно. Безрецидивна виживаність протягом вказаних термінів спостереження становила 61; 54; 52% відповідно. У середньому термін спостереження — 5,3 року [4].

**Мета роботи** — вивчити можливість, безпечність та особливості застосування тандемної високодозової хіміотерапії при лікуванні дітей з нейробластою високого ризику.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Із грудня 2012 р. по сьогодні у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку проведено тандемну трансплантацію у 9 пацієнтів. Усі пацієнти — діти у віці від 2 до 13 років: 4 дівчинки та 5 хлопчиків. Показанням до проведення подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії була нейробластома групи високого ризику (IV стадія захворювання, N-тупозитивна форма, ранній рецидив нейробластоми). У 6 пацієнтів тандемну трансплантацію готували та проводили як першу лінію терапії. У 3 — тандемну трансплантацію проводили у зв'язку з раннім місцевим рецидивом нейробластоми як консолідацію на фоні вираженого клінічного ефекту (зменшення розмірів утворення за даними комп'ютерної томографії) після 4 курсів терапії другої лінії (топотекан, доксорубіцин, вінкрисдин). Колекцію аутологічних СКПК проводили після комбінованої стимуляції (цитостатик + колоніестимулюючий фактор) на апараті Fresenius AS104, AS TEC204. У 70% пацієнтів, яким проводили мобілізацію СКПК, отримано достатню для планування тандемної трансплантації кількість CD34+ клітин (>6,0×10<sup>6</sup>/кг).

Перший етап тандемної високодозової хіміотерапії у всіх пацієнтів був однаковою та стандартним: бусульфан 16 мг/кг перорально (6; 5; 4; 3-й день), мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно (2-й день). Як підготовку до високодозової хіміотерапії проводили деконтамінацію кишечника із застосуванням антибактеріальних, протівірусних, протигрибкових засобів, профілактику судом та пневмоцистної інфекції. Трансфузію СКПК проводили на день «0» шляхом внутрішньовенної інфузії свіжорозмороженого лейкоконцентрату у дозі 2,9–4,3×10<sup>6</sup> CD34+ клітин на 1 кг маси тіла пацієнта. Трансфузія аутологічних СКПК, яку проводили після премедикації із застосуванням антигістамінних препаратів та кортикостероїдів, проходила без ускладнень.

Другим етапом тандемної трансплантації було застосування у всіх пацієнтів: топотекану 2,0 мг/м<sup>2</sup>/добу

внутрішньовенно (8; 7; 6; 5-й день), циклофосаміду 60 мг/кг/добу внутрішньовенно (5; 4; 3-й день). Трансфузію СКПК проводили на день «0» шляхом внутрішньовенної інфузії свіжорозмороженого лейкоконцентрату у дозі 3,0–7,0×10<sup>6</sup> CD34+ клітин на 1 кг маси тіла пацієнта. Другий етап проведено з інтервалом 2,1 міс (1,8–3,0 міс).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Після проведення першого етапу високодозової хіміотерапії в усіх пацієнтів відзначали лейкопенію IV ступеня, тромбоцитопенію IV ступеня. Фебрильну нейтропенію реєстрували у 5 з 9 пацієнтів, вона тривала від 1 до 7 днів. Лейкоцитарний енграфт досягнутий на 9–12-й день, тромбоцитарний — на 12–34-й день.

При проведенні другого етапу високодозової хіміотерапії у однієї пацієнтки зафіксовано нейротоксичність у вигляді періодичних короткочасних клоніко-тонічних судом. Хіміотерапія була перервана достроково (отримано 2/3 дози циклофосаміду та повну дозу топотекану). У даної пацієнтки на фоні проведення хіміотерапії раніше уже відзначали короткочасні епізоди дезорієнтації та агресивної поведінки, з приводу чого їй призначено седативну терапію. Інші пацієнти перенесли високодозову хіміотерапію без особливостей. У всіх відзначали лейкопенію та тромбоцитопенію IV ступеня, оральний мукозит різного ступеня вираженості. Фебрильну нейтропенію зафіксовано у 3 із 9 пацієнтів, тривалість її становила теж від 1 до 7 днів. Лейкоцитарний енграфт досягнутий на 9–11-й день, тромбоцитарний — на 12–22-й день (таблиця).

Достовірної різниці в тривалості відновлення лейкоцитарного та тромбоцитарного ростка крові, тривалості нейтропенії, різниці у трансфузійній підтримці після першого та другого етапів високодозової хіміотерапії не виявлено. Однак слід зауважити, що після першого етапу хіміотерапії

кількість днів фебрильної нейтропенії у всіх 9 пацієнтів становила 10, а після другого — 19 днів. Кількість перелитих доз тромбоконцентрату становила 20 та 32 відповідно, перелитих доз еритроцитарної маси — 5 та 14 відповідно.

На даний час 1 пацієнт помер від прогресування захворювання. У 2 проводять лікування у зв'язку з виниклим після тандемної трансплантації рецидивом, інші без ознак рецидиву одержують терапію (заплановані променева терапія, оперативне втручання, застосування ізотретиноїну).

**ВИСНОВКИ**

Проведення подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних СКПК для лікування дітей з нейробластою можливе. Токсичність другого етапу тандемної трансплантації була вищою, відповідала дозам отриманих препаратів, однак не перевищувала очікуваної. Ефективність лікування можна буде оцінити при проведенні подальших досліджень.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Antin J.H. (2009) Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. Cambridge University Press, 188.
2. Lanzkowsky P. (2011) Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. Hardbound: 1058.
3. Kletzel M., Katzenstein H.M., Haut P.R. et al. (2002) Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago pilot II study. J. Clin. Oncol., 20(9): 2284–2292.
4. George R.E., Li Sh., Medeiros-Nancarrow Ch. et al. (2006) High-risk Neuroblastoma Treated With Tandem Autologous Peripheral-Blood Stem Cell-Supported Transplantation: Long-Term Survival Update. J. Clin. Oncol., 24(18): 2891–2896.
5. Qayed M., Chiang K.Y., Ricketts R. et al. (2012) Tandem Stem Cell Rescue as Consolidation Therapy for High-Risk Neuroblastoma. Pediatr. Blood Cancer, 58(3): 448–452.
6. Granger M., Grupp S.A., Kletzel M. et al. (2012) Feasibility of a tandem autologous peripheral 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, 59(5): 902–907.
7. Sung K.W., Son M.H., Lee S.H. et al. (2013) Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patient with high-risk Neuroblastoma: Results of SMC NB-2004 study. Bone Marrow Transplantation, 48: 68–73.

**Таблиця.** Прояви токсичності та особливості супровідної терапії курсами високодозової хіміотерапії

№ з/п	Введено СКПК (x10 <sup>6</sup> /кг)		Тривалість лейкопенії IV ступеня/відновлення рівня нейтрофілів (дні)		Тривалість тромбоцитопенії IV ступеня/відновлення рівня тромбоцитів (дні)		Фебрильна нейтропенія (дні)		Кількість переливань тромбоцитарного концентрату		Кількість переливань еритроцитарної маси	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
	1	3,6	4,5	6/11	5/9	5/16	0/12	–	–	0	0	0
2	3,6	7,0	7/11	10/9	21/29	16/22	1	–	2	3	1	2
3	3,3	3,0	8/12	11/11	28/34	16/19	–	1	7	5	0	1
4	14,0	14,0	8/12	11/10	11/14	19/20	1	7	2	5	1	2
5	10,0	10,0	5/10	10/10	4/12	20/20	1	–	0	3	1	2
6	3,0	3,1	9/9	10/9	13/15	17/17	–	–	4	3	0	0
7	2,9	3,4	6/10	11/10	11/16	18/19	6	7	2	5	0	1
8	3,8	4,0	7/11	11/10	6/13	13/13	1	0	1	3	1	3
9	4,3	4,6	8/11	9/11	6/13	15/18	–	4	2	5	1	3

### Применение тандемной трансплантации стволовых клеток периферической крови при лечении детей с нейробластомой

Г.И. Климнюк, С.В. Павлик, Э.В. Шайда, Н.Н. Храновская, О.В. Скачкова

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние несколько десятилетий в лечении детей со злокачественными солидными новообразованиями, результаты лечения пациентов с нейробластомой высокого риска остаются неудовлетворительными. Цель работы — изучить возможность, безопасность и особенности применения тандемной высокодозной химиотерапии при лечении детей с нейробластомой высокого риска. С 2012 г. для интенсификации лечения мы использовали двойную (тандемную) высокодозную химиотерапию у 9 пациентов. Первым этапом тандемной химиотерапии было применение бусульфана и мелфалана. Трансфузию стволовых клеток периферической крови (СКПК) проводили в дозе  $2,9\text{--}4,3 \times 10^6$  CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента. Вторым этапом трансплантации были топотекан и циклофосфамид. Трансфузию СКПК проводили в дозе  $3,0\text{--}7,0 \times 10^6$  CD34+ клеток на 1 кг массы тела. Второй этап был проведен с интервалом 2,1 мес (1,8–3 мес). Первый этап химиотерапии пациенты перенесли удовлетворительно. Фебрильную нейтропению отмечали у 5 из 9 пациентов. Лейкоцитарный энgraфт достигнут на 9–12-й день, тромбоцитарный — 12–34-й день. При проведении второго этапа химиотерапии у 1 пациентки зафиксировано нейротоксичность. Фебрильную нейтропению зарегистрировано у 3 из 9 пациентов. Лейкоцитарный энgraфт достигнут на 9–11-й день, тромбоцитарный — на 12–22-й день. Проведение двойной (тандемной) высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных СКПК для лечения нейробластомы у детей возможно. Токсичность второго этапа тандемной трансплантации была выше, соразмерно дозам полученных препаратов, однако не превышала ожидаемой.

**Ключевые слова:** солидные новообразования у детей, нейробластома, высокодозная химиотерапия, стволовые клетки периферической крови, тандемная трансплантация.

### Application of tandem peripheral blood stem cell transplantation in children neuroblastoma treatment

G.I. Klimniyk, S.V. Pavlyk, E.V. Shaida, N.N. Khranovskaya, O.V. Skachkova

National Institute Cancer, Kyiv

**Summary.** Despite significant advances made over the past several decades in the treatment of malignant solid tumors in children, the results of treatment of patients with high-risk neuroblastoma are few satisfactory. Purpose is to consider the possibility, safety and features of tandem high-dose chemotherapy in the treatment of children with high-risk neuroblastoma. From 2012 to intensify treatment, we used double (tandem) high-dose chemotherapy in 9 patients. The first element tandem chemotherapy was busulfan and melphalan. CPCS transfusion was performed at a dose of  $2,9\text{--}4,3 \times 10^6$  CD34+ cells per kilogram of patient. The second element of transplantation was topotecan and cyclophosphamide. CPCS transfusion was performed at a dose of  $3,0\text{--}7,0 \times 10^6$  CD34+ cells per kilogram of body weight. The second element was carried out at intervals of 2.1 months (1.8–3.0 months). The first element of chemotherapy, patients underwent satisfactorily. Febrile neutropenia was observed in 5 of 9. Leukocytic engraftment reached at 9–12<sup>th</sup> days, platelet — 12–34<sup>th</sup> days. In a second element chemotherapy in one patient was observed neurotoxicity. Febrile neutropenia was observed in 3 of 9 patients. Leukocytic engraftment reached at 9–11<sup>th</sup> days, platelet — at 12–22<sup>nd</sup> days. Holding dual (tandem) high-dose chemotherapy with autologous transplantation for the treatment of neuroblastoma CPCS children possible. Toxicity two stage tandem transplantation was higher proportionate to the dose received drugs, but not greater than expected.

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