

С.В. Павлик
Г.І. Климяк
О.В. Балицька
О.В. Шайда
В.Л. Кобись
В.М. Жукова

Інститут онкології
АМН України

ПІДТРИМКА КРОВОТВОРЕННЯ АУТОЛОГІЧНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ РЕФРАКТЕРНИМИ СОЛІДНИМИ ПУХЛИНАМИ

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

Резюме. Мета роботи — визначити доцільність використання методу підтримки гемопоезу стовбуровими клітинами периферичної крові (СКПК) при проведенні високодозової поліхіміотерапії (ПХТ). З 2002 до квітня 2005 р. проведено 26 блоків ПХТ з підтримкою гемопоезу СКПК у 13 хворих. У 5 із 17 хворих діагностували нейробластому, у 3 — саркому м'яких тканин, у 4 — саркому Юїнга, в 1 — тератобластому та в 1 — остеогенну саркому. З 17 хворих в даний час живі 12. Повна ремісія відзначена у 8 з них, рецидив — у 4. Померли від прогресування пухлинного процесу 3, 2 — від ускладнень, пов'язаних із лікуванням. Загальна виживаність в описаній групі хворих становить 69%, повна ремісія на даний час зафіксована у 38% пацієнтів, кількість ускладнень не перевищувала такої при будь-якій salvage-терапії. За попередніми даними застосування підтримки гемопоезу СКПК під час проведення salvage-терапії при лікуванні солідних пухлин у дітей є доцільним, ефективним та безпечним.

ВСТУП

За останні десятиліття результати лікування дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями значно покращились. Видужання настає у 65–75 % пацієнтів [1]. Загальна виживаність дітей із нейробластомою становить 49–55%, саркомою м'яких тканин — 50–70%, пухлиною Вільмса — 70–80%, саркомою Юїнга — 60–70%, остеогенною саркомою — 45–60%. Проблемою залишається низька результативність стандартних схем у пацієнтів груп високого ризику. Основною причиною розвитку рецидивів є нечутливість пухлини до хіміотерапевтичних засобів. Виживання у групах високого ризику при нейробластомі становить 10–20%, саркомі м'яких тканин — 30–40%, пухлині Вільмса — 55%, саркомі Юїнга — 10–15%, остеогенній саркомі — 17%.

Застосування режимів високодозової та мегадозової хіміотерапії (ХТ) дає можливість частково подолати первинну чи набуту рефрактерність та покращити загальну результативність лікування [1–7]. Ескалація доз цитостатиків, у свою чергу, веде до посилення проявів гематологічної токсичності. Смертність унаслідок інфекційних ускладнень на фоні значної мієлосупресії займає перше місце в структурі смертності при застосуванні високо- та мегадозової ХТ при злоякісних новоутвореннях як у дітей, так і у дорослих [8–10]. Виникнення тривалої та глибокої мієлосупресії, крім потенційної небезпеки для життя, спричиняє і значні фінансові витрати. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень, тромбоцитопенії вимагають ізоляційних заходів, призначення тривалого курсу антибіотиків, протигрибкових та противірусних препаратів, колонієстимулюючих факторів, препаратів крові. Застосування підтримки гемопоезу стовбуровими клітинами перифе-

ричної крові (СКПК) — інструмент, який дозволяє знизити ризик розвитку тяжких, смертельно небезпечних ускладнень, знизити загальну вартість лікування (за рахунок зменшення витрат на підтримувальну терапію).

Мета роботи — визначити доцільність та ефективність використання методу підтримки гемопоезу СКПК при проведенні високодозової поліхіміотерапії (ПХТ) у дітей із солідними новоутвореннями.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З 2002 до квітня 2005 р. проведено 26 блоків ПХТ з підтримкою кровотворення СКПК у 17 хворих. У 5 із 17 хворих діагностована нейробластома, у 3 — саркома м'яких тканин, у 4 — саркома Юїнга, у 3 — нефробластома, в 1 — тератобластома та в 1 — остеогенна саркома. Вік пацієнтів — 4–19 років (медіана — 11,5), середня маса тіла — 35,4 кг (14–102 кг). Показанням до застосування методики було використання другої лінії терапії при неефективності стандартних схем лікування чи консолідація досягнутої ремісії у пацієнтів групи високого ризику, які тривалий час отримували ХТ, що зумовлювало виснаження потенційних можливостей кісткового мозку до відновлення кровотворення.

У 17 хворих проведено 21 мобілізаційну процедуру. З метою мобілізації використовували блоки ХТ зі стимуляцією гранулоцитопоезу колонієстимулювальними факторами (КСФ) або тільки КСФ. Стимуляцію тільки за допомогою КСФ використовували у 4 випадках. Забір стовбурових клітин проводили при рівні CD34⁺-клітин у периферичній крові >15/мкл або, якщо визначення рівня не проводили, при стрімкому підвищенні рівня лейкоцитів на 5–6-й день стимуляції.

Гранулоцитарні КСФ (філграстим, ленограстим) використовували у 19 випадках у дозі 5–10 мкг/кг маси тіла на добу підшкірно, гранулоцитарно-макрофагальний КСФ (молграмостим) — в 1 випадку у дозі 150 мкг/м² поверхні тіла на добу підшкірно.

Венозний доступ забезпечували катетеризацією верхньої порожнистої вени у 19 випадках, нижньої порожнистої вени — у 1.

Колекцію стовбурових клітин проводили шляхом апаратного лейкоцитозферезу на апараті «Fresenius AS-104», «AS-204», «Haemonetics». Проведено 21 сеанс лейкоцитозферезу у 17 хворих (у 4 пацієнтів виконали по 2 процедури). За сеанс проводили обробку 3–4 об'ємів циркулюючої крові. За одну процедуру отримано в середньому $5,0 \cdot 10^6$ /кг CD34⁺-клітин ($0,7$ – $20 \cdot 10^6$ /кг).

Після програмованого охолодження заготовлені стовбурові клітини зберігали при температурі –80 °С. Як криопротектор застосовували диметилсульфоксид. Життєздатність лейкоцитів перевіряли після колекціонування та безпосередньо перед введенням за стандартною методикою з трепановим синім. Режими, які використовували для мобілізації, та режими кондиціонування наведено в таблиці.

Таблиця

Хіміотерапевтичні режими: мобілізуючі та кондиціонуючі

Режим	Дози препаратів	Використовувався як мобілізуючий	Використовувався як кондиціонуючий
ICE	Іфосфамід – 1800 мг/м ² (1–5)* Карбоплатин – 500 мг/м ² (5) Етопозид – 100 мг/м ² (1–5)	3	5
CCE	Циклофосфамід – 360 мг/м ² (1–5) Карбоплатин – 500 мг/м ² (5) Етопозид – 100 мг/м ² (1–5)	1	6
HD Cy	Циклофосфамід – 2000 мг/м ² (1–3)	1	2
Etop+Cy	Циклофосфамід – 4000 мг/м ² (1) Етопозид – 200 мг/м ² (2–4)	2	–
Ifo + Vp-16	Іфосфамід – 2000 мг/м ² (1–4) Етопозид – 150 мг/м ² (1–4)	1	–
VIDE	Вінкрестин – 1,5 мг/м ² (1) Іфосфамід – 3000 мг/м ² (1–3) Доксорубіцин – 20 мг/м ² (1–3) Етопозид – 150 мг/м ² (1–3)	3	–
N5 (NB-97)	Цисплатин – 40 мг/м ² (1–4) Етопозид – 100 мг/м ² (1–4) Вінбластин – 3 мг/м ² (1)	1	–
B (COJAK)	Цисплатин – 80 мг/м ² (1) Вінкрестин – 1,5 мг/м ² (1)	1	–
C (COJAK)	Етопозид – 175 мг/м ² Циклофосфамід – 1500 мг/м ² (1) Вінкрестин – 1,5 мг/м ² (1)	1	–
HD Carbo	Карбоплатин – 350 мг/м ² (1–4)	–	2
HD Etop	Етопозид – 800 мг/м ² (1–3)	–	1
Carbo + Etop	Карбоплатин – 150 мг/м ² (1–4) Етопозид – 150 мг/м ² (1–4)	–	1
Гіпер-VAC	Циклофосфамід – 1500 мг/м ² (1–2) Доксорубіцин – 35 мг/м ² (1–2) Вінкрестин – 1,5 мг/м ² (1)	–	3
MEC	Мелфалан – 50 мг/м ² (1–2) Етопозид – 170 мг/м ² (1–4) Карбоплатин – 4,1AUC (1–4)	–	4
CEB	Циклофосфамід – 1330 мг/м ² (1–3) Етопозид – 300 мг/м ² (1–3) Блеоміцин – 10 мг/м ² (1)	–	2

*У дужках зазначено дні введення препарату.

Реінфузію СКПК проводили через 24–48 год після закінчення курсу ПХТ. Перед введенням

заготовлених клітин проводили премедикацію, що включала гіпергідратацію протягом 2–3 год, седативні та десенсибілізуючі засоби. Введення КСФ розпочинали через 3–6 год після реінфузії, 1 раз на добу підшкірно у дозі 5 мкг/кг на добу, а завершували на 3-й день після досягнення рівня гранулоцитів вище $1 \cdot 10^6$ /л. У 2 хворих відзначали гіпертермію до 38 °С, у 1 — гемоглобінурію.

Ведення хворих у період відновлення гематологічних показників здійснювали відповідно до загальноприйнятих алгоритмів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнтів після проведення високодозової ХТ виявляли лейкопенію IV ступеня (фебрильна — у 7 хворих), тромбоцитопенію IV ступеня — у 16. Відновлення рівня гранулоцитів понад 1000 клітин (енграфт) тривало 13 (8–20), а тромбоцитів понад $20 \cdot 10^9$ /л — 14,9 днів (0–45). Лейкопенію IV ступеня фіксували протягом 8,1 (2–20), тромбоцитопенію IV ступеня — 7,8 днів (0–28). Оральний мукозит IV ступеня виявлено у 4 хворих.

3 17 хворих живі 12. З них у стані повної ремісії перебувають 8 пацієнтів, 4 живуть з рецидивом. 3 дітей померли від прогресування захворювання, 2 — від ускладнень, пов'язаних із лікуванням (поширений інфаркт легень на фоні тромбоцитопенії, тотальна двобічна пневмонія). Медіана спостереження для всієї групи хворих становить 19 міс (2–36 міс).

ВИСНОВКИ

1. За попередніми даними застосування підтримки гемопоезу СКПК під час проведення ХТ при лікуванні у дітей із солідними пухлинами є доцільним, ефективним та безпечним.

2. Загальна виживаність в описаній групі хворих становить 71%, у стані повної ремісії перебувають на даний час 47% пацієнтів.

3. Економічна доцільність широкого застосування описаного методу потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pinkerton CR, Plowman PN. Paediatric Oncology. Fours edition.
2. Berthold F, Kremens B, Simon T, *et al.* Stem cell transplantation vs. maintenance chemotherapy in neuroblastoma: a randomized trial of the GPOH group. *Med Pediatr Oncol* 2003; **41**: O118.
3. Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; **30** (12): 893–8.
4. Sarosiek T, Zolnierok J, Langiewicz P, *et al.* High-dose chemotherapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation in patients with poor-prognosis germ cell tumors—single center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2003; **31** (suppl 1): Abstract: P685.
5. Aleinikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoplasms. *Вопр онкол* 2002; **48** (3): 327–30.
6. Ke X, Yang Y, Zhao X, Wang L. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the patients with hematologic malignancies and solid tumors. *Chin Med J (Engl)* 2001; **114** (2): 196–9.

7. **Garcia B, Clavero E.** Follow-up of children with non-Hodgkin's lymphoma after transplantation: results from a single institution. *Med Pediatr Oncol* 2003; **41**: PD040.

8. **Leda M, Wachowiak J, Boruckowski D, Pieczonka A.** Antimicrobial prophylaxis and microbial flora in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched sibling — 11-year experience. *Bone Marrow Transplantation* 2003; **31** (suppl 1): Abstract: P782.

9. **Begent J, Foot G, Brock B, Veys P.** UK audit of the toxicity of myeloablative busulfan/melphalan in neuroblastoma prior to starting the new ESIOP-HR-NBL-1 study. *Med Pediatric Oncol* 2003; **41** (4): PD042.

10. **Atkinson K.** Clinical Bone marrow and blood stem cell transplantation. second edition. Cambridge University Press, 2000. 1500 p.

AUTOLOGICAL STEM CELLS AS A MEANS TO SUPPORT HAEMATOGENESIS IN TREATMENT OF REFRACTORY SOLID TUMORS IN CHILDREN

S.V. Pavlyk, G.I. Klimnyuk, O.V. Balitskaya, O.V. Shajda, V.L. Kobys, V.M. Zhukova

Summary. *The study was aimed to define the appropriateness of using the methods supporting haematogenesis with peripheral blood stem cells (PBSC) in high-dose polychemotherapy (PCT). Between 2002 and April 2005, 21 blocks of PCT with PBSC support were per-*

formed in 13 patients, including 4 patients with neuroblastoma, 3 with soft-tissue sarcoma, 3 with Ewing's sarcoma, 1 with nephroblastoma, 1 with teratoblastoma, and 1 with osteogenous sarcoma. Out of 13 patients, 9 are still alive now, including 5 patients with full remission and 4 patients with relapse. Three patients died as a result of tumor progression and 1 patient died for reasons associated with treatment. No one death occurred as a result of the procedure. Total survival rate in this group of patients is 69%; 38% patients are in full remission; the number of complications is comparable with any salvage therapy. According to preliminary data, supporting of haematogenesis with peripheral blood stem cells during a salvage therapy in the treatment of solid tumors in children is appropriate, efficient, and safe approach.

Key Words: solid neoplasm in children, high-dose chemotherapy, peripheral blood stem cells.

Адреса для листування:

Павлик С.В.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України,

дитяче відділення

E-mail: pavlyksv@yandex.ru