Національний інститут раку, Київ

МЕТРОНОМНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ САРКОМ М'ЯКИХ ТКАНИН У ДІТЕЙ (НЕ РАБДОМІОСАРКОМИ)

Е.В. Шайда, Г.І. Климнюк, С.В. Павлик

Адреса:
Шайда Елен Вікторівна
Національний інститут раку МОЗ України
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 259-01-85
E-mail shaida@i.ua

Ключові слова: *саркоми м'яких тканин, підтримуюча низькодозова метрономна хіміотерапія.*

Схема підтримуючої низькодозової хіміотерапії з використанням комбінації вінорелабіну та циклофосфаміду в метрономному режимі проявила достатню ефективність при лікуванні дітей з саркомами м'яких тканин (не рабдоміосаркоми). На даний час завершили лікування та знаходяться в ремісії 7 з 15 хворих основної групи дослідження (46,6%). Запропонована схема підтримуючої низькодозової метрономної хіміотерапії може бути рекомендована в якості консолідуючої терапії для лікування хворих з даною патологією.

ВСТУП

На даний час основним методом лікування злоякісних новоутворень у дітей залишається хіміотерапія. У 1970 році Skipper, Schabel та Wilcox була сформульована гіпотеза про дозозалежний ефект цитостатиків, яка визначила подальшу концепцію розвитку медикаментозного лікування пухлин на подальші декілька десятків років [1–3].

Згідно з цією теорією чим більше цитостатиків введено в організм та чим вища їх доза, тим сильніше вони діють на пухлину. Метою є повна ерадикація клітин пухлини. Для зниження токсичності лікування цитостатики вводили з певними інтервалами (3–4 тиж), щоб дозволити нормальним проліферуючим клітинам організму (в основному клітинам-попередникам гемопоезу) відновити свою популяцію [5, 6].

Активний розвиток експериментальної та клінічної онкології, молекулярної генетики дозволив визначити деякі причини низької ефективності класичного призначення хіміопрепаратів:

- гетерогенність пухлинної популяції (кінетична, інвазивна, метастатична) як результат множинних генетичних порушень;
- вроджена та набута медикаментозна резистентність внаслідок нестабільності геному;
- репопуляція клітин;
- мікрооточення (строма, у тому числі ангіогенез);
- захист від «імунологічного нагляду».

Вочевидь, що для поліпшення результатів лікування потрібен перегляд існуючої стратегії лікування [4]. Медикаментозний вплив має бути полівалентним, тобто спрямованим як на клітини пухлини з урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик, так і на мікрооточення. Одним із шляхів такого впливу і вважається згідно з сучасними уявленнями метрономна низькодозова хіміотерапія [7–10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 31 хворого з прогностично несприятливими саркомами м'яких тканин (СМТ) (не рабдоміосаркоми). До основної групи ввійшли 15 дітей: з первинно-резистентними пухлинами, у яких на етапі неоад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) не виявлено достатньої відповіді на проведене лікування (2 дітей); з первинно-розповсюдженими пухлинами (III та IV стадія — 10 хворих); з рецидивами захворювання (3 пацієнтів). В якості контрольної групи були обрані 16 хворих з прогностично несприятливими СМТ.

Розподіл хворих за стадією процесу, первинною локалізацією пухлини та морфологічними варіантами наведено у табл. 1, 2, 3.

Як видно з даних таблиць, контрольна група була порівнянна з основною групою за стадією захворювання, первинною локалізацією процесу та морфологічними варіантами пухлин. Однак слід зазначити, що в контрольній групі переважають пухлини кінцівок, у той час як в основній — пухлини інших локалізацій (внутрішньогрудні, інтраабдомінальні, тазові). З точки зору лікувальної стратегії, запропонованої в сучасних терапевтичних програмах, пухлини цих

Таблиця 1 Розподіл хворих з прогностично несприятливими СМТ за стадією процесу

Стадія процесу	Кількість хворих			
	Основна група n = 15		Контрольна група n = 16	
	n	%	n	%
II стадія	5	33,3	2	12,5
III стадія	9	60,0	12	75,0
IV стадія	1	6,7	2	12,5

локалізацій відносяться до групи несприятливого прогнозу і отримують ідентичну терапію. Тому вищевказані розбіжності суттєво не вплинули на отримані результати.

Враховуючи наведені у таблицях дані, слід відзначити, що 66,7% (10/15) хворих основної групи на момент встановлення діагнозу мали розповсюджений пухлинний процес, тобто III–IV стадію захворювання. Так, як і група спостереження, контрольна група складалася переважно з хворих із розповсюдженим пухлинним процесом — 87,5% (14/16).

Усі діти з прогностично несприятливими СМТ (не рабдоміосаркомами) отримували ПХТ першої лінії за протоколами CWS-96 та EpSSG NRSTS 2005 із використанням цитостатиків у середньо-високих дозах (вінкристин, іфосфамід, доксорубіцин та дактиноміцин). Після закінчення протокольного лікування пацієнти групи контролю підлягали ретельному динамічному лікарському спостереженню.

Хворі основної групи після закінчення лікування протягом 24 тиж отримували низькодозову метрономну підтримуючу терапію.

Таблиця 2 Первинна локалізація прогностично несприятливих СМТ

Локалізація пухлини	Кількість хворих			
	Основна група n = 15		Контрольна група n = 16	
	n	%	n	%
М'які тканини голови та шиї	3	20,0	–	–
М'які тканини кінцівок	4	26,7	9	56,2
М'які тканини тулуба	2	13,3	3	18,8
Інші локалізації	6	40,0	4	25,0

Таблиця 3 Морфологічні варіанти прогностично несприятливих СМТ

Морфологічний варіант СМТ	Кількість хворих			
	Основна група n = 15		Контрольна група n = 16	
	n	%	n	%
Ангіосаркома (у т.ч. гемангіоперицитома, ангіолейоміосаркома, ангіофіброcаркома)	6	40,0	5	31,1
Злоякісна мезенхімома	3	20,0	1	6,3
Злоякісна шваннома	2	13,3	–	–
Недиференційована саркома	1	6,7	3	18,8
Примітивна нейроектодермальна пухлина	3	20,0	3	18,8
Синовіальна саркома	–	–	4	25,0

Таблиця 4 Ефективність підтримуючої терапії при лікуванні СМТ у дітей (не рабдоміосаркоми)

Ефективність ПХТ	Основна група		Контрольна група	
	n	%	n	%
Загальна ефективність ПХТ	9	60,0	5	31,2
Повна ремісія	7	46,6	5	31,2
Стабілізація процесу	2	13,4	–	-
Прогресування хвороби	6	40,0	11	68,8
Всього	15	100,0	16	100,0

Примітка. Загальна ефективність ПХТ – ремісія + стабілізація.

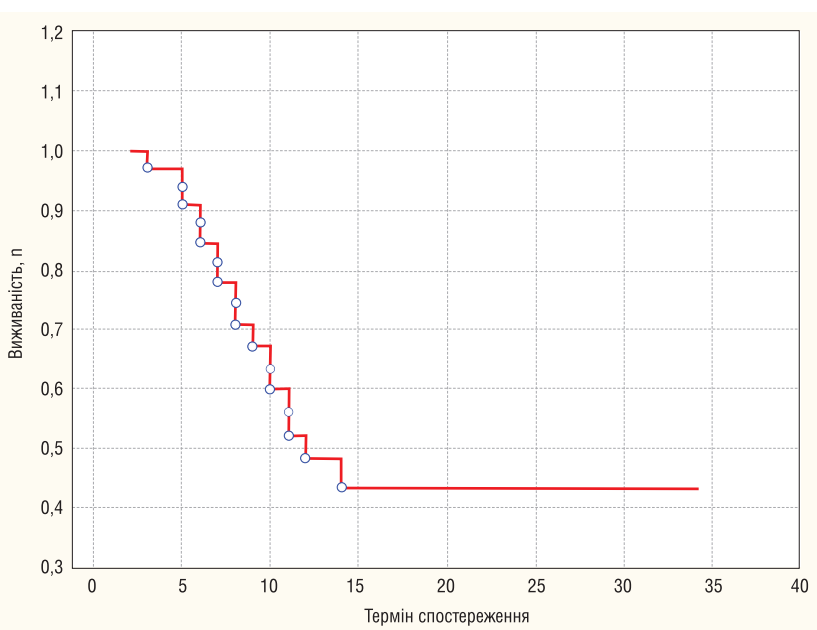

Рисунок. Загальна виживаність хворих групи дослідження

Підтримуюча терапія:

вінорелбін 25 мг/м² (1; 8-й і 15-й дні);

циклофосфамід 25 мг/м² (1–28-й день).

Побічні ефекти при безпосередньому введенні вінорелбіну мали місце у 3 хворих групи спостереження і проявлялися судинними реакціями (легке запаморочення, помірне зниження артеріального тиску), що не потребували медикаментозної корекції. У подальшому у 50% пацієнтів основної групи головним побічним ефектом виявився розвиток нейтропенії III–IV ступеня, що потребувало корекції дози вінорелбіну під час наступних введень (редукція дози до 66%), що є допустимим і не впливає на результати лікування. Інших проявів токсичності діагностовано не було.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результати використання підтримуючої терапії за запропонованою методикою наведено в табл. 4.

У контрольній групі на сьогодні живі і перебувають у повній довгостроковій ремісії 5 з 16 хворих (31,2%) із строками спостереження від 8 до 35 міс.

Таким чином, на даний час завершили лікування та знаходяться в ремісії 7 з 15 хворих основної групи (46,6%), у тому числі 4 дітей з ангіосаркомою, 2 хворих з примітивною нейроектодермальною пухлиною та пацієнт з недиференційованою саркомою. Строки спостереження — від 12 до 34 міс. Продовжують отримувати лікування без ознак прогресування хвороби 3 хворих. Двоє дітей мають прогресування хвороби і отримують симптоматичне лікування. Від прогресування хвороби померло 4 хворих. Віддалені результати лікування хворих з прогностично несприятливими СМТ (не рабдоміосаркомами), представлено на рисунку (виживаність хворих оцінювали за статистичним методом Каплан — Мейєра).

ВИСНОВКИ

Отримані результати досліджень свідчать про те, що запропонована схема підтримуючої низькодозової метрономної хіміотерапії виявила достатню безпосередню ефективність при лікуванні хворих на прогностично несприятливі СМТ (не рабдоміосаркоми) і може бути рекомендована в якості консолідуючої терапії для лікування хворих з даною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Koscielniak E., Hrms D., Henze G. et al. (1999) Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of german Co-operative Soft Tissue sarcoma Study CWS-86. J. Clin. Oncol.; 17: 3706–3719.

2. Breneman J.C., Lyden E., Pappo A.S. et al. (2003) Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescence with metastatic rhabdomyosarcoma — a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J. Clin. Oncol.; 21 (1): 78–84.

3. Meyer W.H., Spunt S.L. (2004) Soft tissue sarcoma of childhood. Cancer Treat. Rev.; 30: 269–280.

4. Paulino A.C. (2004) Treatment options for children with nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther.; 4: 247–256.

5. Ferrari A., Casanova M. (2005) Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyoarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther.; 5 (2): 283–294.

6. Ferrari A., Casanova M. (2005) New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. Expert Rev. Anticancer Ther.; 5 (2): 307–318.

7. Bisongo G., Riccardi R. (2006) Phase II study of a protracted schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther.; 106 (3): 703–707.

8. Koscielniak E., Beske F., Boos J. et al. (2003) High dose therapy versus oral maintenance: results of CWS 96 study for treatment of patients with metastasized soft tissue sarcoma (STS). Medical and Pediatric Oncology, 41 (4): 85.

9. Pincerton C.R., Plowman C.N. (2005) Cancer chemotherapy and mechanisms of resistance. Pediatric oncology. London, 159–184.

10. Casanova M., Ferrari A., Sperafico F. et al. (2002) Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas. Evidence of activity in rhabdomyosarcoma. Cancer., 12 (94): 3263–3268.

Метрономная терапия в лечении сарком мягких тканей у детей (не рабдомиосаркомы)

Е.В. Шайда, Г.И. Климнюк, С.В. Павлик

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Схема поддерживающей низкодозовой химиотерапии с использованием комбинации винорелбина и циклофосфамида в метрономом режиме достаточно эффективны при лечении детей с саркомами мягких тканей (не рабдомиосаркомы). В настоящий момент закончили лечение и находятся в ремиссии 7 из 15 больных основной группы наблюдения (46,6%). Предложенная схема поддерживающей низкодозовой метрономной химиотерапии может бать рекомендована в качестве консолидирующей терапии для лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, поддерживающая низкодозовая метрономная химиотерапия.

Metronomic chemotherapy in treatment of soft tissue sarcomas in children (non rhabdomyosarcoma)

E.V. Shaida, G.I. Klymniyk, S.V. Pavlyk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Chart of supporting low dose chemotherapy with the use of combination of vinorelbine and cyclophosphamide in the metronomic mode found out sufficient efficiency at treatment of children with the soft tissue sarcomas (non rhabdomyosarcoma). On this time made off treatment and are in remission 7 from 15 patients of basic group of research (46,6%). The offered chart of supporting low dose metronomic chemotherapy can be recommended in quality consolidating therapy for treatment of this patients.

Key Words: soft tissue sarcomas, supporting low dose metronomic chemotherapy.