

Національний інститут раку, Київ

ЗАСТОСУВАННЯ ТАНДЕМНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З НЕЙРОБЛАСТОМОЮ



Г.І. Климнюк, С.В. Павлик,
Е.В. Шайда, Н.М. Храновська,
О.В. Скачкова

Адреса:

Павлик Сергій Володимирович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 259-01-85
Факс: (044) 259-02-73
E-mail: pavlyksv@yandex.ru

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

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні декілька десятиліть у терапії дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями, результати лікування пацієнтів із нейробластомою високого ризику залишаються незадовільними. Мета роботи — вивчити можливість, безпечність та особливості застосування тандемної високодозової хіміотерапії при лікуванні дітей з нейробластомою високого ризику. З 2012 р. для інтенсифікації лікування ми використовуємо подвійну (тандемну) високодозову хіміотерапію у 9 пацієнтів. Першим етапом тандемної хіміотерапії було застосування бусульфану та мелфалану. Трансфузію стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) проводили у дозі $2,9\text{--}4,3 \times 10^6$ CD34+ клітин на 1 кг маси тіла пацієнта. Другим етапом трансплантації були топотекан та циклофосфамід. Трансфузію СКПК проводили у дозі $3,0\text{--}7,0 \times 10^6$ CD34+ клітин на 1 кг маси тіла. Другий етап був проведений з інтервалом 2,1 міс (1,8–3,0 міс). Перший етап хіміотерапії пацієнти перенесли задовільно. Фебрильну нейтропенію відзначали у 5 із 9. Лейкоцитарний енграфт досягнутий на 9–12-й день, тромбоцитарний — 12–34-й день. При проведенні другого етапу хіміотерапії у 1 пацієнтки зафіксовано нейротоксичність. Фебрильну нейтропенію відзначено у 3 із 9 пацієнтів. Лейкоцитарний енграфт досягнутий на 9–11-й день, тромбоцитарний — на 12–22-й день. Проведення подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних СКПК для лікування нейробластоми у дітей можливе. Токсичність другого етапу тандемної трансплантації була вищою, відповідала дозам отриманих препаратів, однак не перевищувала очікуваної.

ВСТУП

При застосуванні традиційного та відпрацьованого у багатьох поколіннях дослідницьких протоколів комплексного лікування нейробластоми у пацієнтів групи високого ризику (хіміотерапія, оперативне втручання, високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, променева терапія, диференційна терапія), за даними різних авторів, вдається досягти тривалої виживаності від 25 до 40%. Зважаючи на те що нейробластома належить до хіміочутливих пухлин, а також має низку генетично зумовлених біологічних особливостей, такі результати змушують вчених багатьох країн шукати нові методи лікування чи модифікувати уже існуючі. До способів підвищення ефективності комплексного лікування можна віднести введення у першу лінію терапії mIBG-терапії, застосування імунотерапії [1, 2]. Заслужує на увагу й застосування подвійної високодозової хіміотерапії

з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин [3–7].

На даний час існують лише декілька пілотних досліджень використання даної методики. Так, за результатами дослідження Chicago Pilot II Study, в якому з серпня 1995 р. по січень 2000 р. вивчали групу хворих, що включала 26 осіб, при середньому терміні спостереження 38 міс від моменту встановлення діагнозу безрецидивна виживаність становила 57% [3]. Інститут раку Дана-Фарбер і Дитяча лікарня (Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital) (Бостон, Массачусетс), Дитяча лікарня (Філадельфія), Дитячий центр Еморі (Атланта, Джорджія) і Головний дитячий медичний центр (штат Юта) спільно досліджували з 1999 по 2002 р. 97 хворих із діагнозом нейробластоми високого ризику, у 82 з яких провели тандемну трансплантацію аутологічних стовбурових клітин периферичної крові (СКПК). Загальна виживаність при спостереженні 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-мус-позитивна 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, вінкрестин). Колекцію аутологічних СКПК проводили після комбінованої стимуляції (цитостатик + колонієстимулюючий фактор) на апараті Frezenius AS104, AS TEC204. У 70% пацієнтів, яким проводили мобілізацію СКПК, отримано достатню для планування тандемної трансплантації кількість CD34+ клітин ($>6,0 \times 10^6/\text{кг}$).

Перший етап тандемної високодозової хіміотерапії у всіх пацієнтів був однаковим та стандартним: бусульфан 16 мг/кг перорально (6; 5; 4; 3-й день), мелфалан 140 мг/м² внутрішньовенно (2-й день). Як підготовку до високодозової хіміотерапії проводили деконтамінацію кишечника із застосуванням антибактеріальних, протигрибкових, протигрибкових засобів, профілактику судом та пневмоцистної інфекції. Трансфузію СКПК проводили на день «0» шляхом внутрішньовенної інфузії свіжорозмороженого лейкоконцентрату у дозі 2,9–4,3 $\times 10^6$ CD34+ клітин на 1 кг маси тіла пацієнта. Трансфузію 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/м²/добу

внутрішньовенно (8; 7; 6; 5-й день), циклофосфаміду 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 $\times 10^6$ 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 у всіх 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 $\frac{2}{3}$ дози циклофосфаміду 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, оральні мукозити 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 тромбоконтрату 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 променава 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 ($\times 10^6/\text{кг}$)		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	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 $2,9-4,3 \times 10^6$ CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента. Вторым этапом трансплантации были топотекан и циклофосфамид. Трансфузию СКПК проводили в дозе $3,0-7,0 \times 10^6$ 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. Klymnyk, 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 $2,9-4,3 \times 10^6$ CD34+ cells per kilogram of patient. The second element of transplantation was topotecan and cyclophosphamide. CPCS transfusion was performed at a dose of $3,0-7,0 \times 10^6$ 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 9–12th days, platelet — 12–34th 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 9–11th days, platelet — at 12–22nd 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.