

ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ФАКТОРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ СОЛІДНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ (досвід відділення)

62



Г.І. Климнюк, О.Й. Іжовський,
С.В. Павлик, Е.В. Шайда,
О.В. Білоконь, М.О. Стежка,
О.О. Ожиганов, О.А. Ротар,
М.В. Велимчаниця, І.О. Приходько

Адреса:

Іжовський Олексій Йозефович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 259-01-85
E-mail: alex11121979@ukr.net

Ключові слова: клінічні фактори несприятливого прогнозу, високодозова поліхіміотерапія з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові, результати лікування дітей із солідними злоякісними новоутвореннями групи високого ризику.

Найбільш складною проблемою в дитячій онкології залишається лікування пацієнтів із прогностично несприятливими формами солідних злоякісних новоутворень групи високого ризику. Успіхи терапії цієї категорії хворих пов'язують із переходом на більш інтенсивні режими хіміотерапії, використання високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (у тому числі тандемної високодозової поліхіміотерапії), що дає змогу реалізувати феномен «доза — ефект» і таким чином покращити результати лікування і досягти виживаності 45–50%. У науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку за період з 2004 по 2015 р. отримали високодозову поліхіміотерапію з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові 144 хворих дитячого віку із прогностично несприятливими солідними злоякісними новоутвореннями. Загальна трирічна виживаність у дітей із саркомою Юїнга групи високого ризику із проведенням високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові становила 58%, а у дітей з нейробластою групи високого ризику — майже 50%.

ВСТУП

Найбільш складною проблемою в дитячій онкології залишається лікування пацієнтів із прогностично несприятливими формами солідних злоякісних новоутворень групи високого ризику. Успіхи терапії цієї категорії хворих пов'язують із переходом на більш інтенсивні режими хіміотерапії, використання високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (у тому числі тандемної високодозової поліхіміотерапії), що дає змогу реалізувати феномен «доза — ефект» і таким чином покращити результати лікування і досягти виживаності 45–50% [1–7].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку за період з 2004 по 2015 р. отримали високодозову поліхіміотера-

пію з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові 144 хворих дитячого віку із прогностично несприятливими солідними злоякісними новоутвореннями. Загалом у досліджуваній групі виконано 168 сеансів високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові, із них 24 хворим проведено подвійну тандемну високодозову поліхіміотерапію.

Критерієм відбору хворих для проведення високодозової поліхіміотерапії першої лінії як консолідуючого етапу лікування є (згідно з рекомендаціями Міжнародної спілки дитячих онкологів — International Society of Paediatric Oncology) такі патології, як:

- нейробластома, група високого ризику: N-тус-позитивна форма захворювання, IV стадія пухлинного процесу у дітей віком старше 18 міс на момент закінчення базової хіміотерапії;

- медулобластома та примітивна нейроектодермальна пухлина головного мозку у дітей віком до 4 років на момент встановлення діагнозу із доведеною M1–M4 формою;
- саркома Юїнга/примітивна нейроектодермальна пухлина IV стадії у дітей, із первинним об'ємом пухлини >200 см³ та низьким лікувальним патоморфозом злоякісного утворення після неoad'ювантної поліхіміотерапії;
- ретинобластома IV стадії у дітей та нерезектабельна форма пухлини [1, 4, 7].

Високодозову поліхіміотерапію за аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові також проводили при:

- хіміочутливій (після 4 блоків протицидивної поліхіміотерапії) рецидивній нейробластомі із первинно-локальним чи місцево-розповсюдженим пухлинним процесом, групи стандартного ризику;
- хіміочутливій рецидивній нефробластомі у дітей;
- хіміочутливій (після 4 блоків протицидивної поліхіміотерапії) рецидивній саркомі Юїнга у дітей із первинно-локальною чи місцево-розповсюдженою хворобою, групи стандартного ризику;
- хіміочутливій (після 4 блоків протицидивної поліхіміотерапії) рецидивній герміногенній пухлині у дітей [1, 4, 7].

Під хіміочутливістю пухлини чи її рецидивної форми вважали об'єктивну відповідь у вигляді часткової, дуже доброї часткової та повної відповіді, за даними променевих методів діагностики: комп'ютерної

чи магнітно-резонансної томографії (критерії оцінки за системою RECIST — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors та INRC — International Neuroblastoma Response Criteria) [2, 6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл за морфологічним діагнозом дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями, яким проводили високодозову поліхіміотерапію, такий: 80 (56%) пацієнтів із нейробластомою, із них — 7 хворих із рецидивом; 43 (30%) дитини із саркомою Юїнга/примітивною нейроектодермальною пухлиною, із них — 8 хворих із рецидивом; 6 (4%) пацієнтів із рецидивом герміногенної пухлини; 6 (4%) — із медулоблосто-

мою, M1–M3 формою захворювання та 9 (6%) — із рецидивом нефробластоми (рис. 1).

При визначенні груп ризику в різних нозологічних групах, окрім інших (у тому числі морфологічних, молекулярно-генетичних), виділяли клінічні ознаки несприятливого прогнозу. Зокрема, при нейробластомі: вік на момент встановлення діагнозу, наявність та локалізація метастазів, поширення первинної пухлини та можливість її хірургічного лікування, хіміочутливість пухлини; при саркомі Юїнга/примітивній нейроектодермальній пухлині: локалізація та поширення первинної пухлини (первинне ураження кісток таза та паравертебральні пухлини з інтраспінальним поширенням),

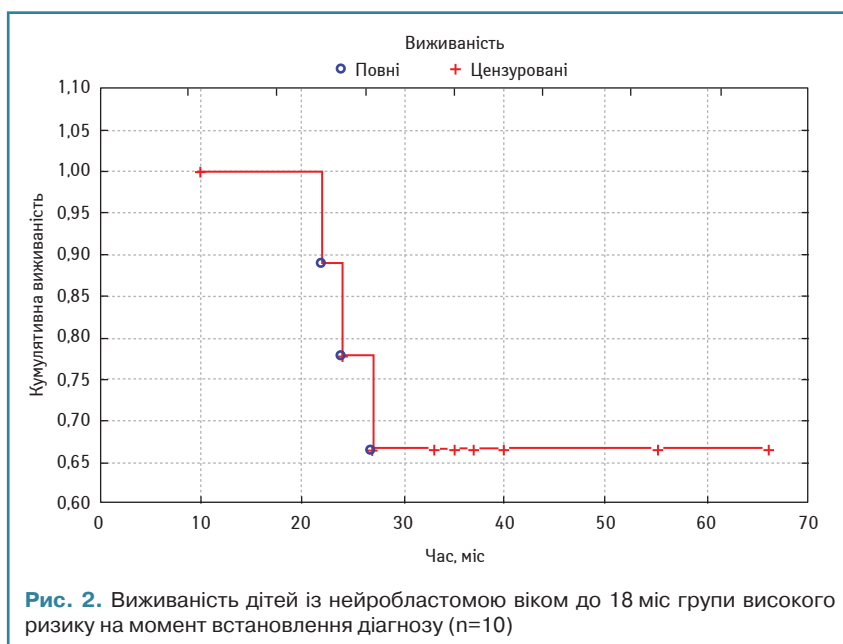


Рис. 2. Виживаність дітей із нейробластомою віком до 18 міс групи високого ризику на момент встановлення діагнозу (n=10)

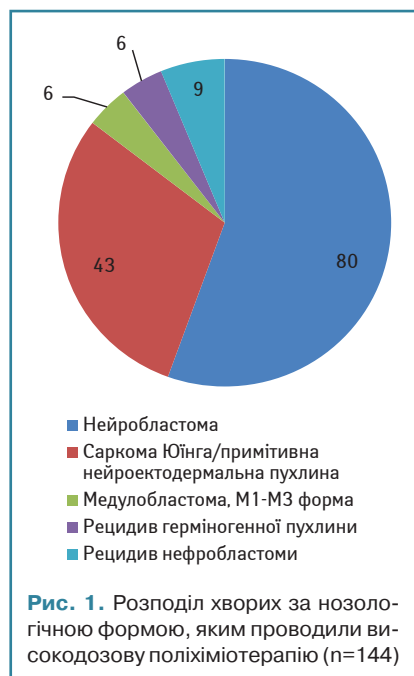


Рис. 1. Розподіл хворих за нозологічною формою, яким проводили високодозову поліхіміотерапію (n=144)

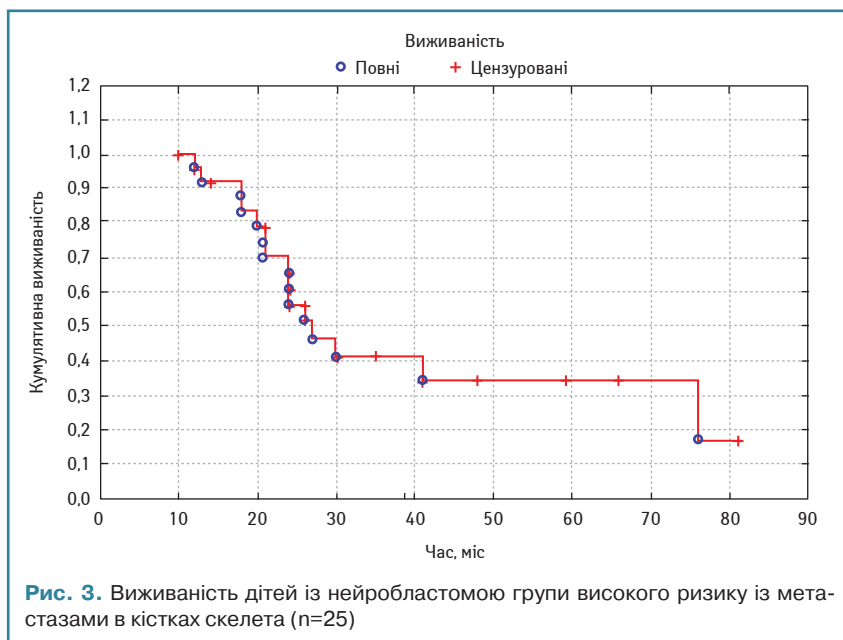


Рис. 3. Виживаність дітей із нейробластомою групи високого ризику із метастазами в кістках скелета (n=25)

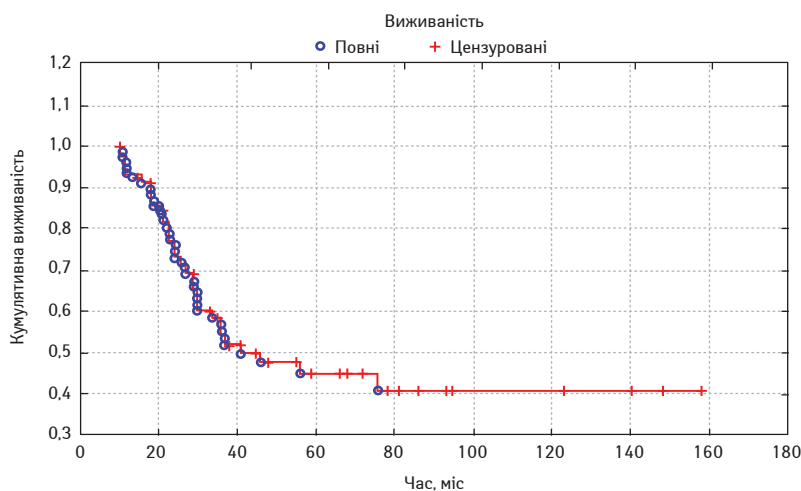


Рис. 4. Загальна виживаність дітей із нейробластою групи високого ризику із рецидивом захворювання (n=80)

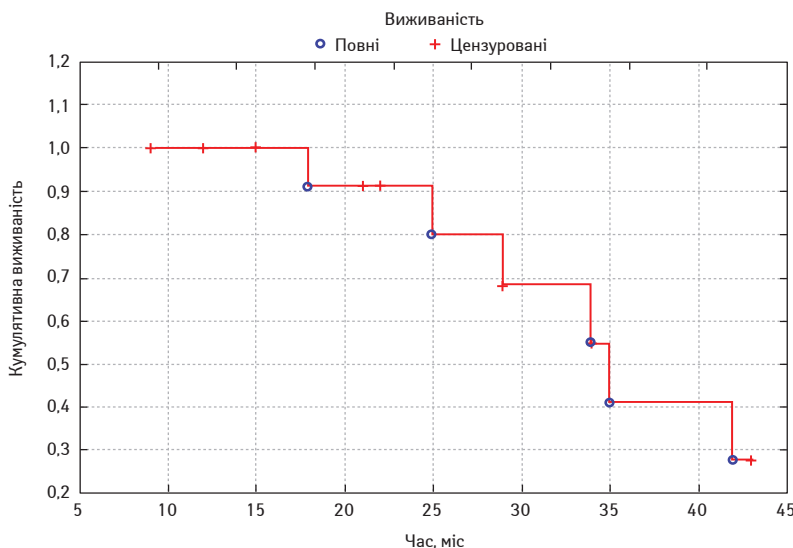


Рис. 5. Виживаність дітей із саркомою Юїнга групи високого ризику із локалізацією первинної пухлини: первинне ураження кісток таза та паравертебральні пухлини з інтраспінальним розповсюдженням (n=15)

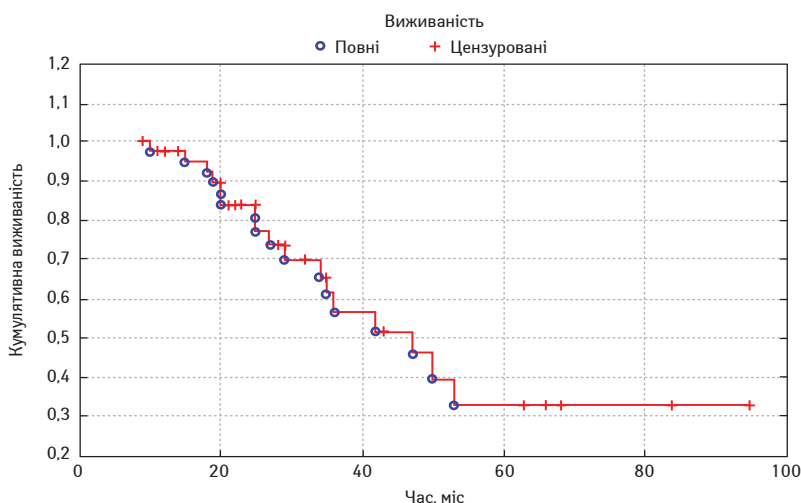


Рис. 6. Загальна виживаність дітей із саркомою Юїнга групи високого ризику із рецидивом захворювання (n=43)

об'єм первинної пухлини (>200 см³); хіміочутливість пухлини (рентгенологічна динаміка лікування) та ін.

Проведено ретроспективний аналіз віддалених результатів лікування дітей з нейробластомами групи високого ризику, яким проводили високодозову поліхіміотерапію, віком до 18 міс на момент встановлення діагнозу. Аналіз віддалених результатів лікування проводили за допомогою методу Каплана — Мейера.

Як видно на рис. 2, трирічна виживаність у зазначеній групі становить 67%.

За даними рис. 3, трирічна виживаність дітей з метастазами нейробластоми в кістках скелета сягала 40%, а п'ятирічна — тільки 34%.

Провівши аналіз результатів лікування з приводу нейробластом у дітей групи високого ризику, рецидивом захворювання із застосуванням високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (у тому числі тандемною високодозовою поліхіміотерапією), ми виявили, що загальна трирічна виживаність становила майже 50% (рис. 4).

Як свідчать дані рис. 5, трирічна виживаність дітей із саркомою Юїнга групи високого ризику із такою локалізацією первинної пухлини, як первинне ураження кісток таза та паравертебральні пухлини з інтраспінальним розповсюдженням, сягала тільки 40%.

Загальна трирічна виживаність дітей із саркомою Юїнга групи високого ризику із рецидивом захворювання і проведенням високодозової поліхіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові становила 58% (рис. 6).

Таким чином, вказані клінічні ознаки впливають на віддалені результати лікування і є важливими при проведенні стратифікації хворих на групи ризику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fraser C.J., Weigel B.J., Perentesis J.P. et al. (2006) Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant.*, 37: 175–181.
2. London W.B., Castel V., Monclair T. et al. (2011) Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J. Clin. Oncol.*, 29(24): 3286–3292.
3. Meyers P.A. (2004) High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.*, 16: 120–125.
4. Rosenthal J., Bolotin E., Shakhnovits M. et al. (2008) High-dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with poor prognosis Ewing family tumors. *Bone Marrow Transplant.*, 42: 311–318.
5. Simon T., Berthold F., Borkhardt A. et al. (2011) Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr. Blood Cancer*, 56(4): 578–583.
6. Schmidt M.L., Lukens J.N., Seeger R.C. et al. (2000) Genetic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J. Clin. Oncol.*, 18(6): 1260–1268.
7. George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C. 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.

Влияние клинических факторов неблагоприятного прогноза на результаты лечения детей со злокачественными солидными новообразованиями группы высокого риска (опыт отделения)

Г.И. Климнюк, А.Й. Ижовский, С.В. Павлик, Э.В. Шайда, А.В. Белоконь, М.А. Стежка, О.А. Ожиганов, А.А. Ротарь, М.В. Велимчаница, И.А. Приходько

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Наиболее сложной проблемой в детской онкологии остается лечение пациентов с прогностически неблагоприятными формами солидных злокачественных новообразований группы высокого риска. Успехи терапии данной категории больных связывают с переходом на более интенсивные режимы химиотерапии, использование высокодозовой полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток периферической крови (в том числе «тандемной» высокодозовой полихимиотерапии), что позволяет реализовать феномен «доза — эффект» и таким образом улучшить результаты лечения и достичь выживаемости 45–50%. В научно-исследовательском отделении детской онкологии Национального института рака за период с 2004 по 2015 г. высокодозовую полихимиотерапию с аутологической трансплантацией стволовых клеток периферической крови провели у 144 больных детского возраста с прогностически неблагоприятными солидными злокачественными новообразованиями. Общая трехлетняя выживаемость у детей с саркомой Юинга группы высокого риска с проведением высокодозовой полихимиотерапии с аутологической трансплантацией стволовых клеток периферической крови составила 58%, а у детей с нейробластомой группы высокого риска — почти 50%.

Ключевые слова: клинические факторы неблагоприятного прогноза, высокодозовая полихимиотерапия с аутологической трансплантацией стволовых клеток периферической крови, результаты лечения детей с солидными злокачественными новообразованиями группы высокого риска.

Influence of clinical factors of unfavorable prognosis on the results of treatment of children with malignant solid neoplasms of high-risk groups (department's experience)

G.I. Klymnyuk, O.Y. Izhovskiy, S.V. Pavlyk, E.V. Shaida, O.V. Bilokon, M.O. Stezhka, O.O. Ozhyganov, O.A. Rotar, M.V. Velymchanytsa, I.O. Prykhodko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The most difficult problem in pediatric oncology treatment is prognostically unfavorable forms of solid malignancies at high risk. Achieving the best results of treatment of patients associated with the transition to a more intensive chemotherapy regimens, the use of high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation, which allows to realize the phenomenon of «dose — effect» and thus improve results treating this group of patients and achieve 45–50% survival rate. In the research department of pediatric oncology at National Cancer Institute from 2004 to 2015 received high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation 144 pediatric patients with unfavorable prognostic solid malignant tumors. The total three-year survival rate for children with Ewing's sarcoma in a high risk group of carrying high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation was 58%, and in the treatment of children with neuroblastoma of high-risk group — nearly 50%.

Key words: clinical factors of unfavorable prognosis, high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation, results of treatment of children with high risk solid malignant tumors.