

Г.І. Климнюк, к.м.н., завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології, С.В. Павлик, О.В. Шайда, О.В. Балицька, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Застосування аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин у лікуванні злоякісних солідних новоутворень у дітей



Г.І. Климнюк

Солідні новоутворення посідають значне місце (54%) у структурі злоякісних новоутворень у дітей. Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні щорічно діагностується близько 400 випадків захворювання у дітей. Вживаність дітей цієї групи у нашій країні становить 62%.

Однією з найбільших проблем у дитячій онкології залишається лікування прогностично несприятливих форм злоякісних новоутворень. До них належать первинно метастатичні, резистентні форми та рецидиви захворювання. Основною причиною незадовільних результатів лікування цієї групи хворих є недостатня чутливість пухлини до стандартних режимів хімотерапії першої лінії. Причиною розвитку рецидиву найчастіше є ріст пухлини із клітин, що залишились функціонуючими (мінімальна резидуальна пухлина) після дії стандартних доз препаратів. Однак просте збільшення доз цитостатиків призводить до розвитку панцитопенії, імунodefіциту, важких інфекційних і геморагічних ускладнень.

Досягнення кращих результатів лікування даної категорії хворих пов'язують з переходом на інтенсивніші режими хімотерапії з підтримкою гемопоезу гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК) [1, 2, 3]. Використання високодозової цитостатичної терапії дає змогу реалізувати феномен «доза-ефект» і таким чином покращити результати лікування цієї групи хворих [4, 5], а застосування ГСК – вижити після такої терапії, оскільки повністю відновлює втрачене кровотворення.

Джерелом ГСК у людини для клінічного застосування може бути кістковий мозок (КМ), периферична та пуповинна/плацентарна кров [6]. Кожне з цих джерел має свої переваги та недоліки. На думку більшості вчених, найбільш ефективним, безпечним і доступним методом отримання необхідної кількості якісного матеріалу є забір стовбурових клітин із периферичної крові (СКПК) шляхом апаратного лейкоцитаферезу [7, 8]. Цей спосіб практично повністю витіснив отримання ГСК із кісткового мозку.

Ще 1971 року було доведено, що в периферичній крові містяться клітини, що можуть створювати гемопоетичні колонії. Їх кількість невелика (0,1-1 клітина в 1 мкл крові), але вона може різко збільшуватись у разі використання колоніестимулювальних факторів (КСФ) або у період відновлення гемопоезу після застосування цитостатичних засобів. Однак найефективнішим методом мобілізації СКПК вважають комбінацію цих підходів [9, 10].

Отримання ГСК із периферичної крові має низку переваг. По-перше, забір СКПК проводиться без застосування загальної анестезії, поза операційним блоком, практично може проводитись амбулаторно. По-друге, процедуру можна застосовувати у пацієнтів, у яких не може бути здійснена експузія кісткового мозку (пухлини кісток таза, опромінення таза). По-третє, забір СКПК може проводитись багаторазово, після кожного курсу хімотерапії (ХТ), що дає можливість отримати практично необмежену кількість ГСК без затримки планового лікування та провести кілька курсів високодозової ХТ із підтримкою СКПК. По-четверте, використання СКПК після аутотрансплантації дає можливість скоротити (в середньому на 7-9 днів) період відновлення гемопоезу порівняно з використанням КМ [11, 12].

Апаратний лейкоцитаферез проводять під час збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, що частіше відповідає 4-5-му дню введення КСФ [13]. На думку багатьох авторів, найбільш об'єктивною ознакою, що вказує на оптимальний час забору, є рівень клітин CD34+ у периферичній крові. Лейкоцитаферез доцільно проводити за рівня CD34+ клітин в периферичній крові >10-20/мкл [14]. Достатнім вважають отримання 2-3 × 10⁶ CD34+ клітин на кг маси реципієнта, а оптимальним – >4 × 10⁶/кг маси тіла [15].

Заготовлені будь-яким методом ГСК для збереження функціональної здатності якомога більшої їх кількості утримують за низької (-80 °C) чи наднизької (-196 °C) температури із застосуванням цитопротектора. Основними етапами й важливими моментами консервації є додавання кріопротектора в певних пропорціях у суспензію клітини, заморожування зі швидкістю 1-3 °C/хв, зберігання за низької температури [16]. Розморожування клітин проводиться безпосередньо перед їх введенням дитині у водяній бані за температури 38-40 °C.

Надзвичайно важливим елементом програмної проти-пухлинної терапії дітей із злоякісними солідними новоутвореннями є високодозова ХТ (ВХТ), що проводиться для досягнення ремісії чи її консолідації. Розроблені та апробовані численні стандартизовані схеми ВХТ для лікування різних видів солідних новоутворень (частіше це режим

поліхіміотерапії з/без використання тотального опромінення тіла). Вибір препаратів, що використовуються в режимі кондиціонування, залежить від типу пухлини, передтрансплантаційного статусу, віку дитини та інших факторів [17].

Трансплантат (розморожені СКПК) вводять через 48-72 год після завершення кондиціонування. Для більш швидкого відновлення кровотворення проводять стимуляцію гемопоезу КСФ [18, 19]. Час відновлення показників крові після ВХТ значною мірою залежить від кількості введених ГСК.

ВХТ із трансплантацією ГСК у дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями рекомендована Міжнародним товариством дитячих онкологів у таких випадках:

- саркома Юїнга: у разі незадовільної відповіді на лікування, IV стадії захворювання або за умови виникнення рецидиву;
- саркома м'яких тканин: на IV стадії захворювання або в разі виникнення рецидиву;
- нейробластома: на IV стадії хвороби у дітей віком понад 1 рік, на будь-якій стадії захворювання за наявності ампліфікації N-тус;
- нефробластома: за умови несприятливого гістологічного варіанту пухлини, у разі виникнення рецидиву захворювання чи прогресування на фоні лікування;
- герміногенні пухлини: за умови незадовільної відповіді на лікування, у разі виникнення рецидиву захворювання;
- пухлини головного та спинного мозку: метастатична форма чи рецидив медулобластоми, вік дитини до 3 років; примітивна нейроектодермальна пухлина – за умови неповного видалення пухлини, метастатичної форми захворювання, віку до 3 років;
- ретинобластома: у разі нерезектабельної форми, IV стадії захворювання.

Місце ВХТ з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин у лікуванні злоякісних солідних новоутворень у дітей остаточно ще не визначено, однак більшість лікувальних програм включають цю стратегію для консолідації досягнутої ремісії у пацієнтів групи високого ризику.

Застосування аутологічних ГСК для підтримки кровотворення у дітей уже стало стандартом у багатьох лікувальних програмах: кількість аутотрансплантацій у світі постійно збільшується [20, 21]. Завдяки застосуванню ВХТ із підтримкою аутологічними ГСК частота випадків виловування в разі злоякісних пухлин у дітей групи високого ризику значно збільшилась і становить за наявності герміногенних пухлин – 58-85%, нефробластоми – 50-60%, нейробластоми IV стадії – 40%, саркоми Юїнга – 40-50%.

У відділенні дитячої онкології Національного інституту раку МОЗ України ВХТ із трансплантацією СКПК у лікуванні

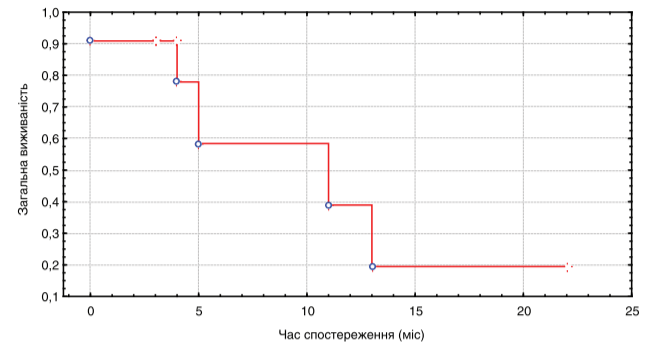


Рис. 1. Загальна виживаність пацієнтів із саркомою Юїнга та примітивною нейроектодермальною пухлиною групи високого ризику

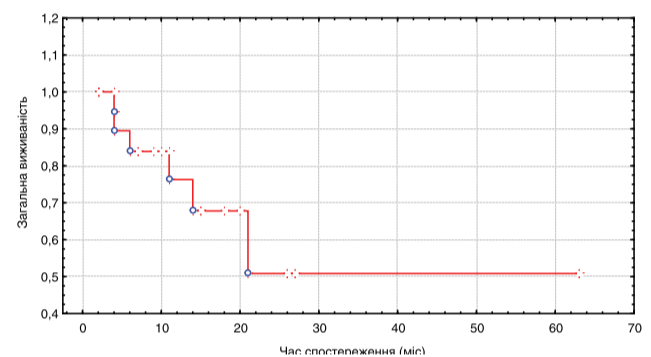


Рис. 2. Загальна виживаність пацієнтів із нейробластомою групи високого ризику

солідних злоякісних новоутворень застосовують із 2004 р. За цей час лікування за такою методикою отримали 34 пацієнти: 21 хворий із нейробластомою високого ризику, 9 – із саркомою Юїнга, 3 – з пухлиною Вільмса, 1 – із метастатичною формою тератобластоми. На сьогодні з 22 хворих, що вижили, 17 осіб перебувають у повній ремісії, 5 – продовжують лікування рецидиву. Термін спостереження становив від 2 до 77 міс (рис. 1, 2).

Висновки

1. Застосування СКПК скорочує період нейтропенії та тромбоцитопенії після проведення інтенсивної чи високодозової ХТ і, відповідно, зменшує кількість інфекційних і геморагічних ускладнень.
2. Проведення ВХТ із трансплантацією СКПК дає змогу покращити результати лікування та підвищити виживаність пацієнтів до рівня, що спостерігається в провідних клініках світу.
3. Застосування ВХТ у терапії дітей із групи високого ризику введено до переліку стандартних методик лікування цієї категорії пацієнтів.

Література

1. Topotecan combined with myeloablative doses of thiopeta and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol. 28, № 6. – P. 551-556.
2. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for paediatric patients with poor risk neuroblastoma / A. Campos, P. Madeira, C.P. Vaz et al. // *Med. Pediat. Oncol.* – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. B003.
3. High-dose busulphan-alkeran with PBSC support in relapsed Ewing's sarcoma/PNET in young adults / A. Tienghi, P. Giovanis, G. Rosti et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 273.
4. Long-term results of first-line sequential high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide chemotherapy with peripheral blood stem cell support for patients with advanced testicular germ cell tumor / T. Miki, Y. Mizutani, H. Akaza et al. // *Int. J. Urol.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 54-59.
5. Outcome for children <4 years with malignant central nervous system tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue / H.K. Thorarinsdottir, B. Rood, N. Kamani et al. // *Pediat. Blood Cancer.* – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 278-284.
6. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е.Б. Владимирская, О.А. Майорова, С.А. Румянцев и соавт. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 392 с.
7. Nichols G.L. Peripheral blood stem cell mobilization and harvesting after fludarabine therapy for low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia / G.L. Nichols, D.L. Skerrett // *Stem Cells Dev.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 3-5.
8. Sevilla J. Risks and methods for peripheral blood progenitor cell collection in small children / J. Sevilla, M.A. Diaz, S. Fernandez-Plaza // *Transfus. Apheresis Sci.* – 2004. – Vol. 31, № 3. – P. 221-231.
9. Rosenfeld C.S. The role of GM-CSF-stimulated progenitor cells in oncology / C.S. Rosenfeld, Y. Nemunaitis // *Semin. Hematol.* – 1992. – Vol. 29. – P. 19-26.
10. Mobilized Peripheral blood stem cell harvest in 1017 patients: the response technology experience / L. Schwartzberg, R. Birch, M. Heffernan, W. West // *Third International symposium on peripheral blood stem cell autograft: Bordeaux (France) October, 11-13, 1993.* – Bordeaux, France. 1993. – P. 14.
11. Lapidot T. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells / T. Lapidot, I. Potit // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30. – P. 973-981.
12. Fruehauf S. It's moving day: Factors affecting peripheral blood stem mobilization and strategies for improvement / S. Fruehauf, R. Seggewiss // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 122. – P. 360-375.
13. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the patients with hematologic malignancies and solid tumors / X. Ke, Y. Yang, X. Zhao, L. Wang // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2001. – Vol. 114, № 2. – P. 196-199.
14. Influence of preapheresis clinical factors on the efficiency of CD34+ cell collection by large-volume apheresis / C. Sarkodee-Adoo, I. Tran, C. Guo [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 31. – P. 851-855.
15. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е.Б. Владимирская, О.А. Майорова, С.А. Румянцев, А.Г. Румянцев. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 113 с.
16. Elliot C. A survey of methods of processing and storage of bone marrow and blood stem cells in the EBMT / C. Elliot, D. Mc Carthy // *BMT.* – 1994. – Vol. 14. – P. 419-423.
17. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation / Ed. Atkinson. – 2nd ed. – Cambridge: University Press, 2000. – 1500 p.
18. Satwani P. Prophylactic use of myeloepoietic growth factors in children after myelosuppressive and myeloablative therapy / P. Satwani, O. Bessmertny, M.S. Cairo // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – Vol. 2, № 6. – P. 480-490.
19. Faber E. A single dose of G-CSF after autologous stem cell transplantation in patient with malignant lymphoma – second interim analysis of multicentre randomised trial comparing standard schedule with delayed application and placebo / E. Faber, R. Pytlik, M. Trneny // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 533.
20. Manual of pediatric hematology and oncology / Philip Lanzkowsky. – 4th ed. – Burlington, 2005. – 835 p.
21. Pinkerton C.R. Pediatric Oncology / C.R. Pinkerton, P.N. Plowman. – 4th ed. – Cambridge: University Press, 2005. – 799 p.