

# VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ HEMATOPOETICKÝCH KRVETVORNÝCH BUNĚK V LÉČBĚ DĚTSKÝCH SOLIDNÍCH NÁDORŮ

## HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PEDIATRIC SOLID TUMORS

KABÍČKOVÁ E.

**Souhrn:** Vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk je významnou složkou komplexní protinádorové léčby. V Evropském registru pro transplantaci krve a kostní dřeně se ročně eviduje více než 10 000 dalších transplantací. Megaterapie přináší vyšší naděje na vyléčení některých vysoce rizikových dětských nádorů, které jsou konvenční léčbou prakticky nevyléčitelné. Od roku 1992 do roku 2001 jsme transplantovali celkem 215 dětí a dospívajících (57 nemocných neuroblastomem, 54 Ewingovým sarkomem, 47 maligními lymfomy, 20 pokročilými germinálními nádory, 25 sarkomy měkkých tkání, 6 nádory CNS, 4 nefroblastomem a 2 osteosarkomem). Bez známek aktivity onemocnění přežívá 99 dětí (46%), nejlepšího výsledku dosahujeme u pacientů s germinálními nádory (75%), Hodgkinovou chorobou (65%) a Ewingovým sarkomem (48%). Sedmnáct dětí zemřelo na léčebné komplikace (8% peritransplantační mortalita). Signifikantně lepší výsledky přežívání mají děti transplantované v kompletní remisi onemocnění, megaterapie u dětí s chemorezistentním nádorem pouze prodlouží dobu trvání remise. Naše zkušenosti potvrzují, že megaterapie zařazená na závěr konvenční léčby představuje neúčinnější léčebnou strategii pro vysoce rizikové pacienty s germinálními nádory, Ewingovým sarkomem, neuroblastomem a některými typy maligních lymfomů a sarkomů měkkých tkání. Význam má pouze u dětí s prokazatelně chemosenzitivním onemocněním. Mnohé otázky týkající se optimálního zařazení megaterapie do léčebné strategie dětských solidních nádorů však zůstávají stále nezodpovězené. V nejbližším období je nutné v rámci mezinárodních prospektivních randomizovaných studií posoudit význam tandemových transplantací, nových kombinací cytostatik a potransplantační imunoterapie.

**Summary:** Megatherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is now an established treatment modality in oncology. The European register has more than 10 000 entries in recent years. During the 1980s and early 1990s high-dose chemotherapy (HDC) with AHSCT has become a treatment choice for children with high-risk or relapsed malignancies. During the period from 1992 to 2001 we transplanted 215 children and adolescents with poor prognosis cancer. There were 57 children with neuroblastoma, 54 with Ewing's sarcoma, 47 with malignant lymphomas, 20 with advanced germ cell tumors, 25 with soft tissue sarcoma, 6 with recurrent medulloblastoma, 4 with nephroblastoma and two with relapsed osteosarcoma. A total of 46% of patients are alive in complete remission. The most favourable outcome had children with extracranial germ cell tumors (75%), Hodgkin's lymphoma (65%) and Ewing's sarcoma (48%). Peritransplant mortality was 8%. Our experience confirms that megatherapy with AHSCT is effective therapeutic modality for selected children with high-risk chemosensitive solid tumors. Unfortunately, relapse of the original malignancy remains the main problem after transplantation. Future studies will focus on developing novel drug combinations, and post-transplant immunotherapy. Advances in cytokine therapy, tumor specific vaccines, and gene therapy may decrease recurrence of the malignancy after HDC. Many important questions about the optimal usage of megatherapy and bone marrow transplantation in pediatric solid tumors remain unanswered and more effort is needed in order to include larger numbers of children in important phase III clinical trials.

### Úvod

Většina dětských maligních nádorů odpovídá s vysokou citlivostí na podanou cytostatickou léčbu. Systémová chemoterapie se nejčastěji kombinuje s léčbou lokální (radioterapií a operací). Touto strategií je dnes možné vyléčit přibližně 75% dětských pacientů s maligním nádorem<sup>1</sup>. Přes výrazné zlepšení léčebných výsledků zůstává prognóza dětí s generalizovanými nebo recidivujícími nádory vysoce nepříznivá. Pětileté přežívání se pohybuje při konvenční léčbě mezi 18-30%. Jednou z možností jak prognózu těchto nemocných dále zlepšit je zařazení vysokodávkované chemoterapie (megaterapie)<sup>2</sup>. Nejčastěji ji zařazujeme na závěr léčby u dětí s prognosticky nepříznivým neuroblastomem, Ewingovým sarkomem, maligními lymfomy, pokročilými germinálními nádory a generalizovanými sarkomy měkkých tkání (tabulka 1)<sup>3</sup>. Megaterapie je myeloablativní a musí být doprovázena následnou transplantací autologních hematopoetických kmenových buněk (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). Autologní transplantace zajišťuje obnovu kostní dřeně zničené intenzivní protinádorovou léčbou. Na rozdíl od alogenní transplantace nemá kurativní účinek, chybí reakce štěpu proti nádoru (GVT, graft versus tumor effect). S výjimkou dětské akutní

lymfoblastické leukemie a leukemizovaného lymfoblastického lymfomu nebyl tento efekt u dětských solidních nádorů pozorován. Při autologní transplantaci jsou v současnosti častěji než kostní dřeň převáděny periferní progenitorové buňky (PBSC, peripheral blood stem cell). Jejich odběr nevyžaduje celkovou anestezii, odběry je možné opakovat. Kontaminace

**Tabulka 1. Autologní transplantace u solidních nádorů uskutečněné v roce 2001 v Evropě (podle European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)**

Indikace	Autologní HSCT
Hodgkinova choroba	1310
nehodgkinské lymfomy	4111
neuroblastom	277
gliomy	62
sarkomy měkkých tkání	104
germinální nádory	292
Ewingův sarkom	224
jiné	467

PBSC nádorovými buňkami je méně pravděpodobná a obnova krvetvorby je rychlejší. Zkracuje se tím doba hospitalizace, nižší je i riziko časných potransplantačních komplikací<sup>4</sup>. První zkušenosti s použitím myeloablativní léčby s autologní HSCT u dětí publikovali v roce 1982 Pritchard a spol., kteří na závěr indukční léčby pacientů s neuroblastomem vysokého rizika zařadili podání vysokodávkovaného melfalanu. V průběhu osmdesátých a devadesátých let se vysokodávkovaná chemoterapie stala součástí léčebných protokolů pro děti s nepříznivou prognózou determinovanou buď pokročilostí onemocnění (Ewingův sarkom, sarkomy měkkých tkání, germinální nádory, některými typy maligních lymfomů) nebo biologicko-genetickými vlastnostmi (neuroblastom). Megaterapii lze použít jako léčbu první volby, jako zakončení iniciální konvenční cytoredukční chemoterapie, nebo až pro léčbu prvního anebo dalšího relapsu po remisi navozené záchrannou chemoterapií. Cílem přípravného vysokodávkovaného režimu je likvidace zbytkové nádorové populace. Přehled předtransplantačních režimů používaných na našem pracovišti uvádí tabulka 2.

**Tabulka 2. Přípravné režimy používané před autologní HSCT u dětských solidních nádorů.**

Přípravný režim	Onemocnění
karboplatina, melfalan, etopozid	neuroblastom, Ewingův sarkom, maligní mezenchymální nádory, nefroblastom, osteosarkom, retinoblastom
busulfan, melfalan	neuroblastom, Ewingův sarkom
busulfan, melfalan, cyklofosamid	maligní mezenchymální nádory
busulfan, cyklofosamid, etopozid	nehodgkinské lymfomy
celotělové ozáření, cyklofosamid, etopozid	nehodgkinské lymfomy
cyklofosamid, BCNU, etopozid	Hodgkinova choroba
karboplatina, cyklofosamid, etopozid	germinální nádory extrakraniální
cisplatina, cyklofosamid	embryonální nádory CNS, germinální nádory CNS
melfalan, cyklofosamid	osteosarkom

### Klinické zkušenosti s vysokodávkovanou chemoterapií u dětí se solidními nádory

Program transplantace kostní dřeně jsme zahájili na klinice dětské onkologie v roce 1992 ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfúze. Od roku 1992 do roku 2001 jsme transplantovali celkem 215 dětí a mladistvých (57 nemocných

neuroblastomem, 54 Ewingovým sarkomem, 47 maligními lymfomy, 20 pokročilými germinálními nádory, 25 sarkomy měkkých tkání, 6 nádory CNS, 4 nefroblastomem a 2 osteosarkomem) (graf 1).

### Peritransplantační průběh

Všichni pacienti s výjimkou osmi, kteří zemřeli na časné peritransplantační komplikace, přijeli transplantovaný štěp a plně obnovili krvetvorbu. Signifikantní zkrácení doby hospitalizace, období do rekonstituce hematopoézy i průvodních komplikací jsme prokázali při převodu PBSC ve srovnání s převodem kostní dřeně. V časném období po transplantaci byly nejzávažnější komplikace infekční. Osm pacientů zemřelo časně po převodu autologního štěpu na multiorganové selhání v důsledku rychle postupující bakteriální nebo mykotické infekce. Z projevů závažné organové toxicity (st.3-4 SZO klasifikace) byly nejčastější mukozitida a hepatopatie. Šestnáct nemocných mělo protražované krvácení do trávicího traktu, u pěti se objevila hemoragická cystitida. Pro akutní renální selhání byla v prvním týdnu po transplantaci u sedmi pacientů nutná hemodialýza. U šesti dětí byla nezbytná několikadenní umělá plicní ventilace pro těžkou pneumopatii.

### Vyhodnocení dlouhodobého přežívání transplantovaných pacientů

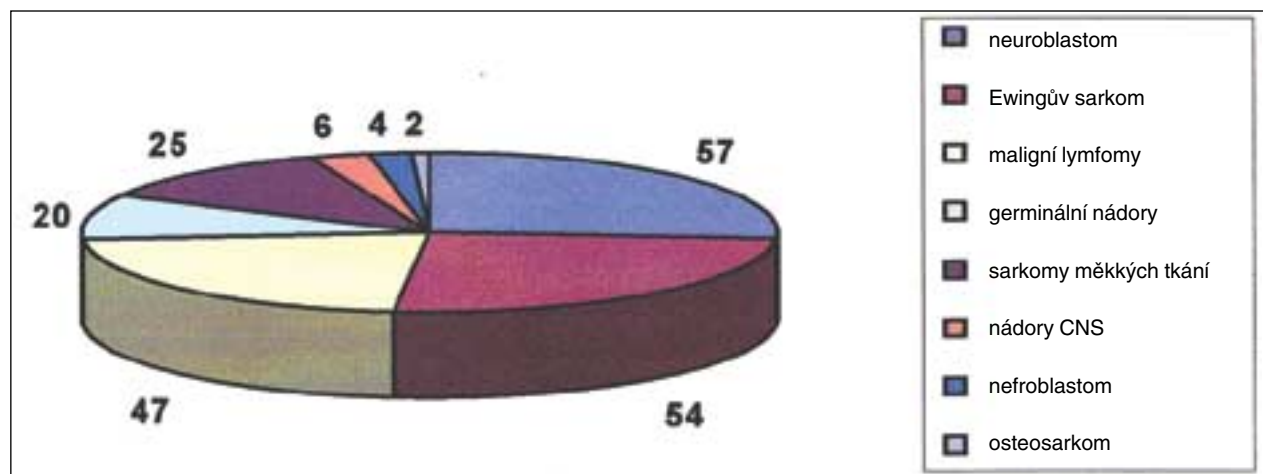
Ze souboru 215 transplantovaných přežívá k 31.12.2002 bez známek aktivity onemocnění 99 dětí (46%), medián sledování celé skupiny je 3,6 roku. Nejlepšího výsledku dosahujeme u pacientů s germinálními nádory (75%), Hodgkinovou chorobou (65%) a Ewingovým sarkomem (48%). Jako statisticky významný faktor jsme prokázali stav onemocnění v době transplantace, signifikantně lepší výsledky přežívání mají děti transplantované v kompletní remisi onemocnění (EFS 65% vs 15%,  $p=0,004$ ). Neuspokojivé jsou i nadále léčebné výsledky primárně nebo sekundárně refrakterních onemocnění, vysokodávkovaná léčba u této skupiny nemocných pouze prodloužila dobu trvání remise<sup>5-9</sup>.

Zemřelo 115 transplantovaných dětí (54%). Relaps nebo trvalá progresse onemocnění byly příčinou úmrtí 96 nemocných, sedmáct dětí zemřelo na léčebné komplikace (8% peritransplantační mortalita). U tří transplantovaných nemocných vznikl sekundární zhoubný nádor (1x myelodysplastický syndrom, 1x akutní myeloidní leukemie, 1x rhabdomyosarkom). Dvě děti na toto onemocnění zemřely, pacient se sekundárním rhabdomyosarkomem se v současné době léčí pro druhou recidivu nádoru.

### Závěr

Vysokodávkovaná chemoterapie je mimořádně náročná, vyžaduje intenzivní podpůrnou léčbu a musí ji provádět zkušený

**Graf 1. Diagnózy pacientů transplantovaných na klinice dětské onkologie v období 1992 – 2001.**



tým dětských onkologů. V časném období po transplantaci jsou nejčastější komplikace infekční, velmi závažné může být poškození sliznic, jater, ledvin, srdce a plic. Naše zkušenosti potvrzují, že megaterapie zařazená na závěr konvenční léčby představuje neúčinnější léčebnou strategii pro vysoce rizikové pacienty s germinálními nádory, Hodgkinovou chorobou, Ewingovým sarkomem, neuroblastomem a některými typy sarkomů měkkých tkání. Význam má pouze u dětí s prokazatelně chemosenzitivním onemocněním, u kterých jsme záchranou léčbou dosáhli alespoň velmi dobré parciální remise onemocnění<sup>10-12</sup>). Velmi špatné je přežití nemocných transplantovaných s rezistentním onemocněním, provedení AHST není u této skupiny vhodné.

K dalšímu zlepšení léčebných výsledků transplantovaných pacientů by měl přispět především uvážlivý výběr kandidátů. Identifikovat pacienty s nedostatečnou léčebnou odpovědí by mohla pomoci pozitronová emisní tomografie (PET). Tato neinvazivní vyšetřovací metoda využívá deoxyglukózu zna-

čenou radioaktivním fluorem (18FDG), která se hromadí v metabolicky aktivní nádorové tkáni. Umožňuje zobrazit metabolické změny dříve, než jsou patrné změny anatomické. Časná stratifikace nemocných podle léčebné odpovědi pomocí PET by mohla usnadnit výběr kandidátů pro případnou léčbu vysokodávkovanou. FDG-PET lze také využít k posouzení viability rezidua nádoru po ukončené léčbě, a tak dříve rozpoznat děti s rizikem časného relapsu maligního nádorového onemocnění<sup>13-14</sup>).

Mnohé otázky týkající se indikací a optimálního zařazení megaterapie do léčebné strategie dětských solidních nádorů však zůstávají stále nezodpovězené. V nejbližším období je nutné v rámci mezinárodních randomizovaných multicentrických studií posoudit význam nových kombinací cytostatik a zařazení časně potransplantační imunoterapie u některých typů nádorů (neuroblastom, maligní lymfomy).

### Podpořeno grantem IGA MZ ČR NC/7568-3

#### Literatura

1. Kavan P, Kabičková E. Pokroky v chemoterapii u dětí a mladistvých. *Časopis lékařů českých* 136, 514, 1997
2. Koutecký J, Kabičková E. Specifika nádorů dětského věku. *Lékařské listy*, 39, 4 - 5, 1998
3. EBMT Transplant Activity Survey 2001 on web site [www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)
4. Koutecký J, Kavan P., Šmelhaus V. Program transplantace hematopoetických kmenových buněk na Klinice dětské onkologie. Zkušenosti a výsledky za období 1992 - 1996. *Česko-Slovenská pediatrie* 1997, 52(5):267-272
5. Kavan P, Novotný J, Kabičková E. et al. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí s Ewingovým sarkomem a periferním neuroektodermálním tumorem. *Klinická onkologie* 1999, 12, 4, 120-123
6. Malíš J, Kavan P, Kabičková E et al. Léčba dětí a mladistvých s Ewingovým sarkomem vysokého stupně rizika. Zkušenost kliniky dětské onkologie FN Motol. *Česko-Slovenská pediatrie* 2000, 55(5):300-304
7. Kabičková E, Kavan P, Koutecký J et al. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí a dospívajících s maligními lymfomy. *Časopis lékařů českých* 2000, 139: 623-629
8. Kavan P, Kabickova E, Koutecky J et al. Treatment of metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma with autologous stem cell transplantation. A study of the Czech Pediatric Oncology Group. *Bone Marrow Transplantation* 1998, 21, Supplement 1: S225
9. Kavan P, Malis J, Kabickova E et al. Megatherapy with autologous stem cell rescue in children with high risk sarcoma. *Bone Marrow Transplantation* 1998, 21, Supplement 2: S88
10. Kabickova E. High-dose chemotherapy in children with malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2001, 27, Suppl. S55
11. Kabickova E, Sumerauer D, Koutecky J et al. High-dose chemotherapy in children with advanced germ-cell tumors. Single centre experience. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29, Suppl. S208
12. Malis J, Kabickova E, Koutecky J et al. Megatherapy and hematopoietic stem cell rescue in the primary bone high-risk and inoperable PNET/Ewing's sarcoma. Ten years experience. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29, Suppl. S208
13. Kabickova E, Belohlavek O, Koutecky J et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology-impact on patient management in single institution. *Med Pediatr Oncol* 2002, 39 (4), page 251, abstract No: 0 128
14. Kabickova E, Belohlavek O, Koutecky J et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in childhood non-Hodgkin's lymphomas: impact on clinical management. *Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25(4), S18, abstract No: 84