

# **ZNAČAJ MEGATERAPIJE I AUTOLOGNE TRANSPLANTACIJE MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOZE KOD DECE SA SOLIDNIM TUMORIMA**

Vujić D., Jevtić D.

*Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "dr Vukan Čupić"*

Za mnoge bolesnike sa urođenim i stečenim bolestima hematopoezenog sistema ili sa hemiosenzitivnim i radiosenzitivnim malignim oboljenjima, transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) je jedina šansa za višegodišnje preživljavanje bez znakova bolesti. U periodu od 1970-2003. godine, u 420 centara u Evropi, od kojih je 105 pedijatrijskih, urađeno je 33648 TMČH kod bolesnika uzrasta do 18 godina, 20016 alogenih i 13632 autolognih. Najčešće indikacije za autolognu TMČH u proteklom periodu su solidni tumori, akutne leukemije i limfomi. (1, 2, 3)

Od ranih osamdesetih godina prošlog veka, autologna transplantacija je deo protokola za lečenje leukemija i solidnih tumora. Prvih godina jedini izvor autolognih matičnih ćelija hematopoeze bila je kostna srž, a poslednjih 15 godina i periferna krv. Danas, čak u 96% urađenih autolognih TMČH primenjene su matične ćelije hematopoeze periferne krvi, jer se lakše dobijaju nego matične ćelije iz kostne srži, nije potrebna deplecija eritrocita, nema potrebe za opštom anestezijom i brži je oporavak hematopoeze, zbog čega je kod bolesnika manja potreba za krvnim derivatima, manje febrilnih epizoda i kraće vreme boravka u bolnici. (2,4)

In vitro ispitivanja potvrdila su da bolesnici sa solidnim tumorima i limfomom imaju veći broj cirkulišućih matičnih ćelija u perifernoj krvi, što je rebound fenomen posle intenzivne hemioterapije. Broj matičnih ćelija hematopoeze u perifernoj krvi može se višestruko povećati ako posle kombinovane hemioterapije bolesnik dobije granulocitni faktor rasta u dozi 5-10 gama/kg telesne mase. Kod bolesnika koji nisu dobili velike kumulativne doze citostatika ili nisu imali zračenje abdomena i karlice, jednom procedurom separacije (odvajanje matičnih ćelija hematopoeze iz periferne krvi) može se dobiti dovoljan broj ćelija za transplantaciju. Cilj separacije je prikupiti više od  $5 \times 10^6$ /kg telesne mase CD34+ ćelije. Dobijene autologne

matične ćelije je potrebno procedurom kontrolisanog zamrzavanja kriokonzervisati i čuvati u tečnom azotu na  $-196^{\circ}\text{C}$  do upotrebe. Vijabilnost zamrznutih matičnih ćelija procenjuje se tehnikom Trepan blue (potrebno je da više od 70% bude živo) i kulturama ćelija granulocitno-monocitne loze (minimalan broj kolonija po kg telesne mase je  $1 \times 10^5$ ). (4,5,6)

Prikupljanje MČH iz periferne krvi ima određene specifičnosti kod dece. Za uspešnu separaciju neophodno je obezbediti adekvatan venski put, što je kod dece male telesne mase nekada teško. S druge strane, separatori sa diskontinuiranim protokom nisu podesni za separaciju kod dece zbog moguće hipovolemije. (5,7)

Cilj megaterapije (režim kondicioniranja) je uništiti zaostale maligne i/ili rezistentne maligne ćelije. U režimu kondicioniranja primenjuju se citostatici ili citostatici i zračenje celog tela, zavisno od vrste tumora i uzrasta bolesnika. Kod bolesnika mlađih od 2 godine zračenje celog tela je kontrainkivano zbog brojnih kasnih sekvela. (8)

Rane komplikacije autologne transplantacije su: infekcije (bakterijske, virusne ili gljivične kao posledica leukopenije i sekundarne imunodeficijencije), krvavljenje (zbog trombocitopenije), sindrom ranog prihvatanja kalema, neprihvatanje kalema, venookluzivna bolest jetre, trombotička trombocitopenijska purpura i pneumonitis.

## **Neuroblastom**

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni tumor dečijeg doba. Deca sa metastatskom bolešću i uzrastom preko godinu dana čine najveću podgrupu. Višegodišnje preživljavanje konvencionalnom hemioterapijom kod dece u IV kliničkom stadijumu bolesti postiže se kod manje od 5%. Savremenim terapijskim protokolima, koji predviđaju intenzivnu indukcionu terapiju, resekciju primarnog tumora, megaterapiju sa autolognom TMČH i terapiju održavanja (zračenje primarnog resta tumora i 13 cis-retinoična kiselina), višegodišnje preživljavanje bez znakova bolesti postiže se kod jedne trećine bolesnika. Nestanak metastatske bolesti posle indukciono terapije, verifikovano MIBG-om, jedan je od najznačajnijih prognostičkih faktora. Ukupno petogodišnje preživljavanje kod bolesnika kod kojih nema znakova metastatske bolesti pre megaterapije sa autolognom TMČH je 40%, a kod drugih bolesnika 15%. Velikom randomiziranom studijum Children's Cancer Group dokazana je superiornost megaterapije sa autolognom transplantacijom u odnosu na konvencionalnu terapiju kod bolesnika koji imaju nepovoljne biološke parametre (N-myc amplifikacija) i uzrast  $> 1$  godine. U režimu kondicioniranja najčešće primenjen citostatik je melfalan u kombinaciji sa busulfanom, odnosno carbplatinom i vepezidom ili sa zračenjem celog tela (TBI). Studija EBMT grupe o toksičnosti primenjenih režima ko-

ndicioniranja sa TBI ili bez TBI nije pokazala da postoji statistički značajna razlika u smrtnom ishodu zbog toksičnosti primenjenih protokola, ali postoji statistički značajna razlika u odnosu na kasne komplikacije. (3,4,9,10)

### **Ewing-ov sarkom**

Primenom kombinovane hemioterapije ukupno preživljavanje kod bolesnika koji imaju lokalizovanu bolest postiže se kod 55-65% bolesnika. Međutim ukupno preživljavanje kod bolesnika koji imaju primarno metastatsku bolest je 35%, a preživljavanje bez znakova bolesti postiže se kod svega 10-20%. Megaterapija sa autolognom TMČH deo je protokola EURO E.W.I.N.G. 99 za lečenje bolesnika koji imaju metastaze u kostima i/ili koštanoj srži. Petogodišnje preživljavanje kod bolesnika grupe visokog rizika, kod kojih je u prvoj kompletnoj remisiji (CRI) ili prvoj veoma dobroj parcijalnoj remisiji VGPRI primenjena megaterapija sa autolognom TMČH je  $0,53\pm 0,03$  u odnosu na grupu sa lošim odgovorom na terapiju ( $0,22\pm 0,08$ ). Najbolji rezultati su postignuti BUMEL režimom kondicioniranja (busulfan i melfalan); petogodišnje preživljavanje postignuto je kod preko 50% bolesnika. Primena dvostruke megaterapije (tkz. tandem transplantacija) nije dala očekivane rezultate, pošto je petogodišnje preživljavanje posle tandem transplantacije u odnosu na jednostruku transplantaciju lošije ( $0,30\pm 0,05$  prema  $0,41\pm 0,02$ ) kao rezultat visoke toksičnosti primenjenih režima kondicioniranja. (11,12)

### **Tumori centralnog nervnog sistema**

Loša prognoza kod pojedinih tumora centralnog nervnog sistema (CNS) i nepredvidljive kasne komplikacije radioterapije, posebno kod dece mlađe od 3,5 godine, inicirali su uvođenje novih terapijskih modaliteta - megaterapije sa autolognom TMČH. Ovim lečenjem se može odložiti ili čak isključiti radioterapiju iz protokola kod mlađih bolesnika. Danas se megaterapija sa autolognom TMČH primenjuje u lečenju meduloblastoma (deca uzrasta ispod 3 godine ili grupa visokog rizika nezavisno od uzrasta), PNET (primarno metasatska bolest, parcijalna resekcija tumora ili uzrast ispod 3). Najbolji rezultati postignuti su kod bolesnika kod kojih je megaterapija u prvoj terapijskoj liniji (petogodišnje preživljavanje je  $32\pm 0,04$ ), ako je bolesnik u prvoj kompletnoj remisiji (petogodišnje preživljavanje je  $0,57\pm 0,05$ ), bolesnici mlađi od 2 godine (petogodišnje preživljavanje je  $0,54\pm 0,06$ ) ili ima meduloblastom (petogodišnje preživljavanje je  $0,36\pm 0,04$ ). (13,14)

### **Tu Wilms**

Verovatnoća da će dete obolelo od Wilmsovog tumora biti izlečeno primenom multimodalne terapije iznosi oko 85%. Međutim kod dece koja

imaju recidiv ili nisu imala odgovor na primenjenu terapiju trogodišnje preživljavanje je 30%. Primenom megaterapije sa autolognom TMČH očekivano preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti iznosi 60% i 50%. Osnovni problem u donošenju definitivnog zaključka o značaju megaterapije i autologne TMČH u lečenju dece sa recidivom ili rezistentnim oblikom bolesti je što nema multicentrične studije, već su prikazani rezultati pojedinačnih centara u kojima je broj bolesnika mali. (15)

### **Retinoblastom**

Primenom lokalne terapije kod lokalizovanog oblika boleti postiže se desetogodišnja verovatnoća preživljavanja kod 95% obolele dece. Nasuprot tome, prognoza kod dece sa diseminovanom bolešću, uprkom dobrom odgovoru na primenjenu terapiju, je loša. Megaterapija sa autolognom TMČH bi mogla biti terapija izbora za decu sa ekstrabulbarnom ili diseminovanom bolešću. Za definitivnu procenu o značaju megaterapije sa autolognom TMČH u ovoj grupi bolesnika neophodne su multicentrične studije. (16)

### **Ostali tumori dečijeg doba**

Značaj megaterapije sa autolognom TMČH u lečenju bolesnika sa osteosarkomom ili mekotičnim sarkomima još uvek nije jasno definisan. I ako se u visokom procentu kod ovih bolesnika megaterapijom postiže kompletna remisija, preživljavanje nije statistički značajno poboljšano u odnosu na grupu bolesnika kod kojih je primenjena konvencionalna terapija. (17,18)

### **Sažetak**

Megaterapija sa reinfuzijom autolognih matičnih ćelija je deo savremenih terapijskih protokola za lečenje solidnih tumora dečijeg doba, kao što su neuroblastom, Ewingov sarkom i neki tumori centralnog nervnog sistema (meduloblastom – grupa visokog rizika nezavisno od uzrasta ili deca uzrasta ispod 3 godine, PNET – primarno metastatska bolest ili nekopletna resekcija ili uzrast ispod 3 odnosno 5 godina). Na pitanje da li je megaterapija sa reinfuzijom autolognih matičnih ćelija bolji oblik lečenja, u odnosu na konvencionalnu terapiju, za bolesnike sa recidivom ili rezistentnim oblikom rabdiosarkoma, Wilmsovim tumorom, retinoblastomom ili osteosarkomom odgovoriće multicentrične retrospektivne i prospektivne studije.

### **Literatura:**

1. Gratwohl A, Baldomero H, Labar B, Apperley J et al. Evolution of hematopoietic stem cell transplantation in Eastern and Western Europe from 1990 to 2003. A report from the EBMT activity survey. *CMJ* 2004; 45:689-694

2. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100: 2374- 2386
3. Miano M, Cancedda R, Hartmann O, Cornish J et al. Survey on haematopoietic stem cell transplantation for children in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 53-58
4. Michon J, Schleiermacher. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumours. *Bailliere's Clinical Haematology* 1999; 12: 247-259
5. Diez MA, Kanold J, Vicent MG, Halle P et al. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-the.art review. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1291-1298
6. Dreger P, Schmitz. Sources of stem cells: autografts in Apperley J, Gluckman E, Gratwohl A: *The EBMT handbook - Blood and marrow transplantation*, EBMT 1998, p72-86
7. Koristek Z, Šterba J, Havranova D, Mayer J. Technique for PBSC harvesting in children of weight under 10 k. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 57-61
8. Apperley JF, Girinsky T, Friedrich W, Goldstone A et al. Conditional regimen in Apperley J, Gluckman E, Gratwohl A: *The EBMT handbook - Blood and marrow transplantation*, EBMT 1998, p 98-115
9. Guć-Šćekić M, Đurišić M, Đokić, Vujić D et al. Relationship between clinical features, genetic factoris and prognosis in neuroblastoma patients: a single institution's experience. *Arch Biol Sci, Belgrade* 2004; 56: 15-21
10. Bradfield S, Douglas J, Hawkins D, Sanders J et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2004; 100: 1268-1275
11. Burdach S, Jurgens H. High-dose chemotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 169-189
12. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, Oberlin O et al. Treatment strategies for metastaic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 36: 511-522
13. Dallorso S, Dini G, Ladenstein R, Cama A et al. Evolving role of myeloablative chemotherapy in treatment of childhood brain tumor. *Bone Marow Transplant* 2005; 35: 531-534

14. Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, Sandri A et al. High-dose thiotepa and etoposide in children with poor-prognosis brain tumor. *Cancer* 2004; 100: 2215-2221
15. Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, Hasan C et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 893-898
16. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 281-284
17. Kasper B, Lehnert T, Bernd L, Mechttersheimer G, Goldschmidt H et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for bone and soft-tissue sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 37-41
18. Bisogno G, Carli M, Stevens M, Oberlin O et al. Intensive chemotherapy for children and young adults with metastatic primitive neuroectodermal tumors of soft tissue. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 297-302