 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство охорони здоров’я України**

**Національний інститут раку**

**Павлик Сергій Володимирович**

УДК 616 – 066 – 053.2 – 085.361 – 089.843

**Оптимізація інтенсивної та високодозової хіміотерапії**

**з трансплантацією автологічних стовбурових клітин периферичної крові в комплексному лікуванні дітей,**

**хворих на злоякісні солідні новоутворення**

14.01.07 – онкологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ** – **2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

**Наукові керівники:**

кандидат медичних наук

**Климнюк Григорій Іванович**,

Національний інститут раку,

завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології

доктор медичних наук

**Долгополов Ігор Станіславович,**

Інститут дитячої онкології,

Онкологічний науковий центр РАМН,

провідний науковий співробітник відділення інтенсивної хіміотерапії та трансплантації кісткового мозку

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук

**Крячок Ірина Анатоліївна,**

Національний інститут раку,

завідувач науково-дослідного відділу консервативних методів лікування

доктор медичних наук, професор

**Бебешко Володимир Григорович,**

Науковий центр радіаційної медицини АМН України,

завідувач відділу гематології і трансплантології Інституту клінічної радіології

Захист відбудеться «16» грудня 2009 р. о \_\_\_ год \_\_\_ хв

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при

Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43)

Автореферат розісланий « \_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради С.О. Родзаєвський

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Солідні новоутворення посідають значне місце (54 %) у структурі злоякісних новоутворень у дітей. За даними Національного канцер-реєстру в Україні (І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко, 2008) захворюваність на нейробластому становить 8–10 випадків (щорічно діагностується нейробластома у 60–90 дітей), на нефробластому 5–7 випадків (50–70 дітей), на саркому Юїнга 1–3 випадки (30–40 дітей), на саркому м’яких тканин 8–10 випадків на 1 млн дитячого населення (60–90 дітей).

Рівень виліковування дітей у розвинених країнах складає при: нейробластомі – 50–70 % (G. Caldas et al., 2004; H.S. Ahn et al., 2004), нефробластомі – 70–80 % (B. Kremens et al., 2002; M.F. Tournade et al., 1993), саркомі Юїнга – 45–55 % (B. Frohlich et al., 1999; А.Г. Румянцев, А.А.Масчан, 2003), саркомі м’яких тканин – 50–60 % (R. Ledenstein et al., 2004), герміногенних пухлинах – 80–85 % (U. De Giorgi et al., 2004).

Найскладнішою проблемою сучасної дитячої онкології залишається лікування дітей з прогностично несприятливими формами злоякісних новоутворень (ЗН), до яких відносять первинно метастатичні, резистентні форми та рецидиви захворювання. Основною причиною незадовільних результатів лікування є недостатня чутливість пухлини до стандартних режимів першої лінії хіміотерапії. Поліпшення результатів лікування даної категорії хворих пов’язують з переходом на більш інтенсивні режими хіміотерапії (A. Campos et al., 2003; A. Tienghi et al., 2003). Застосування високодозової або інтенсивної цитостатичної терапії дає змогу реалізувати феномен „доза – ефект” і таким чином покращити результати лікування цієї групи хворих (I. Hara et al., 2006; T. Miki et al., 2007; K. W.Sung et al., 2007).

Інфекційні ускладнення, тромбоцитопенія, що виникають при застосуванні високодозової хіміотерапії, крім потенційної для життя небезпеки, спричиняють порушення термінів проведення поліхіміотерапії (ПХТ), що призводить до зниження її ефективності, а також до значного збільшення витрат коштів для проведення організаційних заходів та медикаментозного забезпечення (V. Mishra et al., 2005).

Одним з методів підвищення ефективності хіміотерапії без збільшення її гематологічної токсичності є застосування підтримки гемопоезу автологічними стовбуровими клітинами периферичної крові (СКПК), що скорочує період нейтропенії та тромбоцитопенії після проведення інтенсивної чи високодозової хіміотерапії і, відповідно, зменшує кількість інфекційних та геморагічних ускладнень (C. Fruchart et al., 2004; А.Г.Румянцев, А.А. Масчан, 2003). Застосування цього методу забезпечує відновлення гемопоезу після проведення високозової хіміотерапії.

Отримання достатньої кількості стовбурових клітин для підтримки гемопоезу є найважливішим завданням підготовки до проведення високодозової терапії. Для клінічного застосування джерелом гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) у людини може бути кістковий мозок, периферична кров, кордова/плацентарна кров (Е.Б. Владимирская и соавт., 2005). Кожне з цих джерел має свої переваги і недоліки.

На думку більшості вчених, найбільш ефективним, безпечним та доступним методом отримання необхідної кількості якісного матеріалу є СКПК шляхом апаратного лейкоцитаферезу (J. Sevilla, 2004). Цей спосіб практично повністю витіснив метод отримання ГСК з кісткового мозку.

У 1971 р. було доведено наявність у периферичній крові клітин, що можуть створювати гемопоетичні колонії. Їх кількість невелика – 0,1–1 клітина в 1 мкл крові, проте вона може різко збільшуватись при використанні колонієстимулюючих факторів (КСФ) або у період відновлення гемопоезу після застосування цитостатичних засобів. Але найбільш ефективним методом мобілізації СКПК вважають комбінацію цих підходів (C.S.Rosenfeld, 1992; L. Schwartzberg, 1993).

У світовій літературі багато уваги приділяється вивченню нових засобів для проведення мобілізації ГСК, пошуку критеріїв оцінки її ефективності. Однак на сьогодні не вирішена проблема оптимальних режимів мобілізації гемопоетичних клітин. Недостатньо вивчено вплив підтримки гемопоезу на безпечність проведення високодозової та інтенсивної хіміотерапії, тобто на зменшення інфекційних та геморагічних ускладнень при лікуванні дітей із злоякісними солідними новоутвореннями.

Усі зазначені проблеми потребують подальшого вивчення та свідчать про актуальність даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконувалась у межах планових науково-дослідних робіт відділення дитячої онкології Національного інституту раку: „Розробка методів лікування рефрактерних солідних новоутворень у дітей”, державний реєстраційний № 0104U003211 та „Розробка програми комплексного лікування злоякісних новоутворень м’яких тканин у дітей з урахуванням прогностичних факторів клінічного перебігу захворювання”, державний реєстраційний № 0106U012514.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування дітей із злоякісними солідними новоутвореннями шляхом оптимізації методу підтримки гемопоезу автологічними СКПК після проведення високодозової та інтенсивної хіміотерапії.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити фактори, що впливають на ефективність мобілізації та колекції СКПК у дітей, хворих на злоякісні солідні новоутворення.
2. Розробити оптимальні режими мобілізації та параметри колекції СКПК для певних груп дітей, хворих на злоякісні солідні новоутворення.
3. Провести аналіз ускладнень хіміотерапії із застосуванням СКПК та без підтримки гемопоезу у дітей із злоякісними солідними новоутвореннями.
4. Вивчити ефективність застосування підтримки гемопоезу СКПК після високодозової та інтенсивної хіміотерапії при лікуванні дітей із прогностично несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень.

*Об’єкт дослідження***:** процес мобілізації та колекції СКПК, трансплантація автологічних СКПК, інтенсивна немієлоаблятивна та високодозова хіміотерапія з підтримкою СКПК у дітей із солідними злоякісними новоутвореннями.

*Предмет дослідження***:** 186 дітей, хворих на злоякісні солідні новоутворення.

*Методи дослідження***:** клінічні, лабораторні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проаналізовано та систематизовано результати мобілізації автологічних СКПК у дітей, у тому числі молодшого віку, із злоякісними солідними новоутвореннями.

Вперше вивчено вплив клініко-гематологічних показників на ефективність мобілізації СКПК у дітей із злоякісними солідними новоутвореннями та розроблено прогностичний комплекс факторів.

Розроблено оптимальний режим мобілізації та параметри проведення лейкоцитаферезу у дітей.

Вперше в Україні проаналізовано ефективність та доцільність застосування підтримки гемопоезу СКПК після проведення високодозової та інтенсивної хіміотерапії в комплексному лікуванні дітей із прогностично несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень.

**Практичне значення отриманих результатів.** У результаті проведеної роботи визначено комплекс факторів, які впливають на ефективність мобілізації автологічних СКПК. Доведено, що вік пацієнта, мобілізаційний режим хіміотерапії, час та тривалість призначення КСФ, кількість лейкоцитів у день лейкоцитаферезу, об’єм опрацьованої крові за один сеанс лейкоцитаферезу є факторами, які достовірно впливають на ефективність проведення мобілізації СКПК. Також встановлено, що поєднання алкілуючих агентів та етопозиду із введенням КСФ у дозі ≥ 10 мкг/кг маси тіла на 7–10 день після завершення хіміотерапії є найбільш ефективним мобілізуючим режимом. Оптимальними параметрами проведення лейкоцитаферезу визнано проведення обробки крові ≥ 250 мл/кг маси тіла не пізніше 10 дня стимуляції при рівні лейкоцитів ≥ 10 х 109/л. У роботі підтверджена ефективність методу підтримки кровотворення СКПК після проведення високодозової та інтенсивної ХТ у дітей з прогностично несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень. За результатами роботи запропоновано алгоритм застосування оптимальної схеми мобілізації автологічних СКПК для дітей із злоякісними солідними новоутвореннями, особливо з нейробластомою, нефробластомою та саркомою Юїнга.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено патентно-інфомаційний пошук, аналіз наукової вітчизняної та зарубіжної літератури з цієї проблеми, планування та створення дизайну дослідження. Самостійно здійснено добір, обстеження та лікування хворих, підготовка та проведення процедури мобілізації, колекції та кріоконсервації СКПК пацієнтів, що перебували на лікуванні у відділенні дитячої онкології. Проаналізовано та систематизовано результати мобілізації СКПК у дітей із злоякісними солідними новоутвореннями, що перебували лікуванні у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку (м. Київ) та у відділенні інтенсивної хіміотерапії та трансплантації кісткового мозку Інституту дитячої онкології ОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН (Москва). Виконана математична обробка та науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. Авторські права дисертанта захищені патентом на корисну модель «Спосіб отримання стовбурових клітин периферичної крові у дітей».

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи оприлюднені на ХХΙΙ конференції молодих вчених Інституту онкології АМН України (Київ, 2003); науково-практичних конференціях «Сучасні засоби супроводу в комплексному лікуванні онкологічних хворих» (Тернопіль, 2004); «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень у дітей» (Київ, 2005); «Терапія супроводу в лікуванні онкологічних хворих» (Анталія, 2007); ΙХ міжнародній конференції молодих онкологів «Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології» (Київ, 2008).

**Публікації.** Основний зміст дисертаціївикладений у 7 публікаціях, у т. ч. статей у журналах, затверджених ВАКом України, – 3, матеріали і тези наукових конференцій та з’їздів – 2, патент на корисну модель – 1, видано методичні рекомендації.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертацію викладено українською мовою на 127 сторінках машинопису. Робота складається з таких розділів: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 48 таблицями, 3 рисунками. Список використаної літератури налічує 195 джерела (18 кирилицею та 177 латиницею).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження включено 186 пацієнтів (89 хлопчиків та 97 дівчаток) із прогностично несприятливими формами солідних ЗН, віком від 13 місяців до 19 років, що перебували на лікуванні з 1996 до 2007 року включно. Обстеження та лікування пацієнтів проводили на двох клінічних базах: відділенні дитячої онкології Національного інституту раку і відділенні трансплантації кісткового мозку та інтенсивної хіміотерапії Інституту дитячої онкології ОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН. Добір, ініціальне обстеження та лікування дітей проводили за однаковими принципами.

Згідно з планом дослідження, опрацьовано медичні карти стаціонарних та амбулаторних хворих, матеріали Національного канцер-реєстру України. Для оцінки ефективності мобілізації та колекції автологічних СКПК, визначення факторів, що впливають на її ефективність, проведено розподіл пацієнтів на підгрупи залежно від віку, діагнозу, інтенсивності попереднього лікування, типу мобілізації, мобілізаційного режиму хіміотерапії, дози, тривалості та режиму введення КСФ, рівня лейкоцитів крові у день проведення лейкоцитаферезу, кількості крові, опрацьованої за один сеанс лейкоцитаферезу.

Як критерій оцінки ефективності мобілізації та колекції СКПК використовували кількість СД 34+ клітин на 1 кг маси тіла, отриманих за один сеанс лейкоцитаферезу. Визначення кількості стовбурових гемопоетичних клітин проводили методом проточної цитофлюориметрії в прямій реакції імунофлюорисценції за протоколом ISHAGE, що розроблений робочою групою «CD34+ Haematopoietic Stem Cell Working Party» для цілей трансплантації кровотворної тканини на апараті „FACScan” фірми „BD” (США).

Згідно з планом дослідження, для оцінки ефективності методу підтримки гемопоезу СКПК проаналізовано результати проведення 26 курсів інтенсивної (Група I) та 67 курсів високодозової хіміотерапії (Група II) з підтримкою автологічними СКПК у 93 пацієнтів досліджуваних груп, які представлені у табл.1.

*Таблиця 1*

**Характеристика пацієнтів, що отримали**

**високодозову чи інтенсивну хіміотерапію з підтримкою СКПК**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники, що аналізуються | Група I (n = 26) | | Група II (n = 67) | |
| n | % | n | % |
| Вік, років |  |  |  |  |
| 0 – < 5 | 2 | 7,7 | 16 | 23,9 |
| 5 – < 10 | 8 | 30,8 | 23 | 34,3 |
| ≥ 10 | 16 | 61,5 | 28 | 41,8 |
| Стать |  |  |  |  |
| Хлопці | 15 | 57,7 | 29 | 43,3 |
| Дівчата | 11 | 42,3 | 38 | 56,7 |
| Діагноз |  |  |  |  |
| Нейробластома | 3 | 11,5 | 17 | 25,4 |
| Саркома Юїнга, ПНЕТ | 9 | 34,6 | 33 | 49,3 |
| Саркома м’яких тканин | 6 | 23,2 |  | 0,0 |
| Ретинобластома |  | 0,0 | 5 | 7,5 |
| Нефробластома | 5 | 19,2 | 12 | 17,8 |
| Інші | 3 | 11,5 |  | 0,0 |

У групу «інші» увійшли по одному пацієнту з остеогенною саркомою, хондросаркомою та тератобластомою.

Для коректного порівняння ефективності та безпечності проведення інтенсивної ПХТ з підтримкою СКПК, сформована група з 6 пацієнтів, які отримували однакові субмієлотоксичні інтенсивні режими хіміотерапії з підтримкою СКПК та без використання даного методу, що підвищило достовірність результатів проведеного аналізу.

Критеріями оцінки ефективності застосування СКПК використано показники гематологічної токсичності за шкалою побічних дій препаратів ВООЗ (Н.Н.Блохин, Н.И.Переводчикова, 1984) та показник летальності, пов’язаної з лікуванням (до 100 днів після реінфузії СКПК). Як прояв гематологічної токсичності оцінювали тривалість нейтропенії та тромбоцитопенії IV ступеня у днях, кількість трансфузій свіжозамороженої плазми, еритроцитарної маси та тромбоконцентрату в терапевтичних дозах, що проводились пацієнту після курсу хіміотерапії.

Аналіз ефективності кріоконсервації СКПК при температурі ­мінус 80 0С був проведений шляхом визначення відсотка вітальних клітин у 65 зразках СКПК 22 пацієнтів.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних — кількість, частка у %; для кількісних даних — n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (ДІ)), однофакторного дисперсійного аналізу (ДА) з наступним застосуванням методу множинних порівнянь Тьюки, кореляційного аналізу (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена) порівняння даних за критерієм  Пірсона та точним критерієм Фішера. У разі виконання двох групових порівнянь було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Манна – Уїтні (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). У випадках, коли розподіл залишків ДА не узгоджувався з нормальним, дані перетворювали на ранги і виконували ДА рангів вихідних даних. Аналіз показників виживаності хворих проводили за методом Каплан-Мейера.

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за критерієм Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро – Уїлка, за рівень значущості було взято показник 0,05.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Для оцінки ефективності мобілізації СКПК проаналізовано 315 сеансів лейкоцитаферезу, проведених у 186 пацієнтів. Для отримання необхідної кількості автологічних СКПК (≥ 2,5 х106/кг маси пацієнта) проводилось 1–3 сеанси лейкоцитаферезу. Для оцінки ефективності мобілізації та колекції СКПК, визначення факторів, що впливають на ефективність, ми розподілили пацієнтів на підгрупи.

Ґрунтуючись на результатах множинних порівнянь, представлених у табл.2, зроблено висновок, що існують істотні відмінності між групами „0–< 5 років” і „≥ 10 років”.

*Таблиця 2*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД34+ клітин/кг маси)**

**залежно від віку пацієнтів**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік,  років | n | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| 0 – < 5 | 60 | 3,87 | 1,865 | 5,17 | 0,04 | 24,7 |
| 5 – < 10 | 96 | 4,43 | 2,25 | 6,36 | 0,06 | 33,7 |
| ≥ 10 | 159 | 3,04 | 1,7 | 3,70 | 0,005 | 24,3 |

Згідно з даними аналізу, значно більше СД34+ клітин на 1 кг маси можна отримати за одну процедуру лейкоцитаферезу при мобілізації СКПК у пацієнтів віком 5–10 років (р ≤ 0,05). Виявлена також тенденція (р = 0,053), що проведення мобілізаційної процедури у дітей віком до 5 років є більш ефективним, ніж у дітей віком понад 10 років.

Грунтуючись на результатах, представлених у табл.3 та ДА, можна зробити висновок, що фактор „діагноз” є неістотним (р = 0,737), а аналіз результатів лейкоцитаферезу показав, що кількість СД34+ на 1 кг маси тіла дитини, отриманих за один сеанс лейкоцитаферезу, істотно не залежить від діагнозу.

*Таблиця 3*

**Результати лейкоцитаферезу залежно від морфологічного діагнозу**

**(кількість СД 34+ клітин/кг маси)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Діагноз | n | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| Нефробластома | 28 | 4,27 | 1,5 | 6,38 | 0,04 | 33,7 |
| Нейробластома | 30 | 2,79 | 1,7 | 3,82 | 0,15 | 18,0 |
| Саркома Юїнга  і ПНЕП | 82 | 3,36 | 2,2 | 4,09 | 0,005 | 25,3 |
| Саркома м’яких тканин | 31 | 4,82 | 2,0 | 6,00 | 0,06 | 24,3 |
| Ретинобластома | 8 | 2,38 | 2,39 | 1,12 | 0,28 | 4,2 |
| Інші | 7 | 5,13 | 1,5 | 9,94 | 0,48 | 31,4 |

Подальший дисперсний аналіз, який ґрунтувався на результатах множинних порівнянь, показав відсутність істотних відмінностей (р ≥ 0,05) між підгрупами, сформованими за кількістю блоків ХТ до мобілізації (див. табл.4).

*Таблиця 4*

**Результати лейкоцитаферезу залежно від кількості курсів ПХТ до початку процедури мобілізації (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кількість курсів ХТ | n = 315 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| 1 – 3 | 151 | 3,64 | 2,2 | 4,87 | 0,005 | 31,4 |
| 4 – 6 | 80 | 3,57 | 1,8 | 4,33 | 0,04 | 18,0 |
| Більше 6 | 84 | 3,63 | 1,5 | 5,66 | 0,06 | 33,7 |

Незважаючи на помітну різницю у результатах лейкоцитаферезу (табл. 5), згідно з результатами ДА рангів, ефект фактора „тип мобілізації” та відмінності між підгрупами, сформованими за типом мобілізації, є неістотними.

*Таблиця 5*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від типу мобілізації**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип мобілізації | n = 315 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| КСФ | 50 | 2,99 | 1,71 | 3,06 | 0,4 | 11,9 |
| КСФ+ПХТ | 265 | 3,92 | 2,19 | 5,26 | 0,005 | 33,7 |

При застосуванні режимів ХТ з етопозидом та алкілуючими агентами (див. табл.6), за один сеанс отримували 2,43 х 106 СД34+ клітини на 1 кг маси (95% ДІ: 1,9–3,1 х 106/кг), що достовірно (р = 0,006) більше, ніж при застосуванні режимів на основі антрациклінів та алкілуючих агентів – 1,05 х 106/кг (95% ДІ: 0,64–1,6 х 106/кг), але не достовірно, порівняно із застосуванням багатокомпонентних режимів – 2,1 х 106/кг (95% ДІ: 1,2– 4,4 х 106/кг), чи «інших» режимів – 2,0 х 106/кг (95% ДІ: 1,7–2,9 х 106/кг). Виявлена достовірно вища (р = 0,033) ефективність режимів «інші» порівняно з режимами на основі антрациклінів та алкілуючих агентів.

*Таблиця 6*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від режиму хіміотерапії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Режими хіміотерапії | n=265 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| Алкілуючі з антрациклінами | 42 | 2,40 | 1,05 | 4,14 | 0,005 | 25,3 |
| Алкілуючі з етопозидом | 168 | 3,95 | 2,43 | 5,01 | 0,04 | 33,7 |
| Багатокомпонентні | 21 | 3,53 | 2,1 | 3,62 | 0,4 | 12,0 |
| Інші | 34 | 4,98 | 2,0 | 6,60 | 0,15 | 31,4 |

Ґрунтуючись на результатах множинних порівнянь даних, представлених у табл.7 та табл.8, зроблено висновок про відсутність істотних відмінностей між підгрупами, які сформовані залежно від дози введеного в/в КСФ.

*Таблиця 7*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від дози КСФ при підшкірному введенні 1 раз на добу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза КСФ (мкг/кг) | n = 56 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| До 5 | 6 |  |  |  |  |  |
| 5 – 9,9 | 32 | 3,96 | 1,3 | 4,99 | 0,15 | 20,0 |
| 10 і більше | 18 | 7,22 | 2,19 | 7,25 | 0,7 | 18,0 |

*Таблиця 8*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від дози КСФ при внутрішньовенному введенні 1 раз на добу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза КСФ (мкг/кг) | n = 249 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| До 5 | 56 | 3,12 | 1,75 | 3,28 | 0,05 | 18,0 |
| 5–9,9 | 168 | 4,42 | 2,4 | 6,41 | 0,06 | 33,7 |
| 10 і більше | 25 | 3,05 | 1,915 | 3,78 | 0,005 | 19,7 |

Для перевірки істотності відмінностей між підгрупами, сформованими за шляхом введення КСФ, проведено ДА. Встановлено, що статистично істотні відмінності кількості СД34+ у підгрупах з підшкірним та внутрішньовенним введенням КСФ відсутні (р = 0,168).

Беручи до уваги дані, представлені у табл.9 та за результатом множинних порівнянь зроблено висновок, що призначення КСФ для стимуляції гранулоцитопоезу в ранні терміни (до 7 дня після завершення ХТ) дає достовірно нижчу ефективність порівняно із призначенням КСФ на 7 – 10 день (р = 0,020), чи призначенням КСФ пізніше 10 дня від завершення ХТ (р = 0,044).

*Таблиця 9*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від режиму мобілізації (початок введення КСФ)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Початок введення КСФ, дні | n = 265 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| 1–6 | 95 | 2,87 | 1,7 | 3,56 | 0,005 | 18,0 |
| 7–10 | 71 | 5,04 | 2,28 | 6,69 | 0,3 | 33,7 |
| Після 10 | 99 | 3,92 | 2,32 | 5,14 | 0,09 | 31,4 |

У табл. 10 приведено підрахунок показників ефективності мобілізаційної процедури в залежності від тривалості призначення КСФ після курсу ХТ.

*Таблиця 10*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від режиму мобілізації (тривалість застосування КСФ)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тривалість призначення КСФ, дні | n = 265 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| 1–5 | 140 | 3,87 | 2,1 | 5,58 | 0,005 | 33,7 |
| 6–7 | 45 | 3,40 | 2,0 | 3,68 | 0,09 | 18,0 |
| 8–10 | 35 | 3,25 | 1,0 | 4,52 | 0,04 | 18,0 |
| Більше 10 | 45 | 3,24 | 1,1 | 4,34 | 0,28 | 16,8 |

Ґрунтуючись на результатах множинних порівнянь, зроблено висновок про відсутність істотних відмінностей між підгрупами, сформованими за тривалістю призначення КСФ. Але беручи до уваги результати кореляційного аналізу Спірмена, можна зробити висновок, що існує достовірний (р = 0,049) обернений (r = –0,111) коре­ляційний зв’язок між показниками „тривалість призначення КСФ” і „кількість СД34+ (× 106/кг)”. На основі цього показника можна констатувати, що зі збільшенням „тривалості призначення КСФ” зменшується „кількість СД34+ (× 106/кг)” при проведенні лейкоцитаферезу.

Для вивчення прогностичної значущості рівня лейкоцитів у крові напередодні лейкоцитаферезу на ефективність мобілізації, було проведено розподіл пацієнтів на групи в залежності від показників крові (табл.11).

*Таблиця 11*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від рівня лейкоцитів периферичної крові у день проведення процедури**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень лейкоцитів  у день лейкоцитаферезу  (х 109/л) | n = 315 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| Менше 5,0 | 44 | 1,58 | 0,88 | 1,68 | 0,005 | 7,0 |
| 5–10 | 59 | 3,01 | 1,85 | 4,01 | 0,05 | 24,3 |
| 10–20 | 86 | 4,11 | 2,41 | 5,67 | 0,15 | 33,7 |
| Більше 20 | 126 | 4,29 | 2,19 | 5,39 | 0,09 | 25,3 |

За результатами множинних порівнянь виявлена достовірно нижча ефективність проведення лейкоцитаферезу при рівні лейкоцитів менше 5,0 х 109/л порівняно із проведенням при рівні 10–20 х 109/л (р = 0,001), а також при рівні лейкоцитів понад 20 х 109/л (р < 0,001). Хоча ефективність лейкоцитаферезу при рівні лейкоцитів 10–20 х 109/л вища, ніж при лейкоцитах більше 20 х 109/л ( 2,41 х 106/кг (95% ДІ: 1,5–3,2 х 106/кг) та 2,19 х 106/кг (95% ДІ: 1,7–2,7 х 106/кг) відповідно), але ця різниця недостовірна (р = 0,99).

Для того, щоб вивчити вплив об’єму опрацьованої за сеанс крові пацієнта на кінцеву ефективність мобілізаційної процедури, проведено розподіл пацієнтів дослідної групи на підгрупи. Ефективність мобілізації у кожній підгрупі представлено у табл.12.

*Таблиця 12*

**Результати лейкоцитаферезу (кількість СД 34+клітин/кг маси)**

**залежно від кількості опрацьованої крові**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кількість опрацьованої крові  (мл/кг маси) | n = 315 | Середнє арифметичне | Медіана | Стандартне відхилення | Мінімум | Максимум |
| Менше 150 | 114 | 3,00 | 1,6 | 4,24 | 0,005 | 24,8 |
| 150–250 | 159 | 3,66 | 1,96 | 5,12 | 0,04 | 33,7 |
| Більше 250 | 42 | 5,16 | 2,9 | 5,82 | 0,2 | 24,7 |

Оцінюючи результати множинних порівнянь, зроблено висновок, що існують істотні відмінності між підгрупами з кількістю опрацьованої крові „менше 150 мл” і „більше 250 мл” (р = 0,012). Тобто, ефективність процедури лейкоцитаферезу, при якій обробляється більш ніж 250 мл крові на 1 кг маси пацієнта, буде достовірно вища, ніж при обробці у того самого пацієнта крові менш ніж 150 мл/кг його ваги.

**Результати застосування інтенсивної немієлоаблятивної хіміотерапії з підтримкою стовбуровими клітинами периферичної крові** оцінювали на основі аналізу проведення 34 курсів інтенсивної немієлоаблятивної хіміотерапії з підтримкою СКПК у 26 пацієнтів та 8 блоків ПХТ без підтримки кровотворення СКПК і 7 таких самих блоків ПХТ з підтримкою у 6 хворих, які отримували один і той самий режим ПХТ як з підтримкою СКПК, так і без використання даного методу.

Підтверджено, що застосування підтримки гемопоезу СКПК дає можливість проводити інтенсивну ХТ у дітей безпечно та в рекомендовані терміни. Результати дослідження свідчать, що підтримка гемопоезу СКПК забезпечує значне (майже вдвічі) скорочення періоду нейтропенії, а також зменшення кількості епізодів фебрильної нейтропенії. Зменшення кількості трансфузій тромбоконцентрату, а також скорочення періоду нейтропенії і, відповідно, строків призначення високовартісних антибіотиків під час проведення ПХТ з підтримкою гемопоезу СКПК свідчить і про економічну доцільність застосування даного методу. Лише орієнтовний підрахунок вартості антибактеріальної терапії та застосування КСФ показує, що скорочення періоду нейтропенії у дитини на один день, дає можливість скоротити витрати на лікування від 1200 до 2150 гривень.

**Результати застосування високодозової хіміотерапії з трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові** (див. табл.13)оцінювали на основі аналізу застосування 69 курсів високодозової хіміотерапії з трансплантацією СКПК, проведених у 67 пацієнтів.

*Таблиця 13*

**Прояви гематологічної токсичності високодозової хіміотерапії**

**залежно від кількості введених СКПК**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прояви гематологічної токсичності | Кількість введених СКПК | Середнє арифметичне | Меді­ана | Стандартне від­хилення | Міні­мум | Макси­мум |
| Тривалість нейтропенії,  дні | Менше 2,0 | 15,20 | 12 | 8,29 | 11 | 30 |
| 2,0–5,0 | 12,20 | 11 | 5,62 | 5 | 32 |
| Більше 5,0 | 9,77 | 10 | 2,66 | 0 | 16 |
| Тривалість тромбоцитопенії,  дні | Менше 2,0 | 27,80 | 23 | 15,87 | 11 | 51 |
| 2,0–5,0 | 24,48 | 15 | 34,76 | 0 | 180 |
| Більше 5,0 | 14,57 | 12 | 14,15 | 0 | 64 |
| Кількість переливань плазми | Менше 2,0 | 2,60 | 2 | 2,19 | 0 | 6 |
| 2,0–5,0 | 1,36 | 1 | 1,73 | 0 | 6 |
| Більше 5,0 | 1,97 | 1 | 2,37 | 0 | 9 |
| Кількість пере­ли­вань тромбоконцентрату | Менше 2,0 | 8,20 | 10 | 4,09 | 1 | 11 |
| 2,0–5,0 | 4,24 | 3 | 3,65 | 1 | 15 |
| Більше 5,0 | 4,13 | 3 | 3,07 | 0 | 13 |
| Кількість перели­вань еритроцитарної маси | Менше 2,0 | 4,60 | 4 | 2,97 | 2 | 9 |
| 2,0–5,0 | 2,76 | 2 | 2,20 | 0 | 9 |
| Більше 5,0 | 2,60 | 2 | 2,09 | 0 | 8 |

За результатами кореляційного аналізу зроблено висновок, що кількість введених для підтримки гемопоезу СКПК після застосування високодозової ХТ та тривалість нейтропенії мають високодостовірну обернену кореляцію (r = –0,437; р < 0,01). Отже, можна констатувати, що зі збільшенням кількості введених для відновлення гемопоезу СКПК, зменшується тривалість нейтропенії. Також встановлено, що кількість введених СКПК та тривалість тромбоцитопенії також мають достовірну обернену кореляцію (ρ = –0,372; р < 0,01). Тобто, при введенні більшої кількості СКПК після застосування високодозової ХТ, достовірно зменшується тривалість тромбоцитопенії. Під час проведення аналізу встановлено, що кількість введених СКПК після застосування високодозової ХТ та кількість переливань еритроцитарної маси мають коефіцієнт кореляції r = –0,237, який близький до того, щоб бути істотним при рівні значущості 0,05 (р = 0,053). Можна констатувати існування певної тенденції, що із збільшенням кількості введених СКПК, зменшується також потреба у переливаннях еритроцитарної маси.

Для оцінки ефективності застосування СКПК після високодозової ХТ проаналізовано однорічну та п’ятирічну (тривалу) загальну виживаність залежно від нозологічної форми. Загальна однорічна виживаність пацієнтів групи високого ризику, що отримали високодозову ХТ з трансплантацією СКПК складає при: нефробластомі – 35,7 % (95 % ДІ: 10,61–60,81 %), нейробластомі – 58,8 % (95 % ДІ: 35,43–82,22 %), саркомі Юїнга – 81,8 % (95% ДІ: 68,66–94,98 %). П’ятирічна виживаність дітей з нефробластомою високого ризику становить 20–22 %, при нейробластомі високого ризику – 30–32 %, а при саркомі Юїнга високого ризику – 45 %.

Отже, застосування високодозової ХТ з трансплантацією СКПК дає змогу отримати результати лікування такі самі, як і в провідних клініках світу.

**ВИСНОВКИ**

У ході дисертаційної роботи розроблено алгоритм мобілізації стовбурових клітин периферичної крові, оптимальний режим мобілізації та протокол забору автологічних СКПК, які дозволяють оптимізувати застосування методу підтримки гемопоезу СКПК при високодозовій та інтенсивній хіміотерапії та підвищити ефективність лікування дітей, в тому числі і молодшого віку із несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень.

1. Факторами, що достовірно впливають на результативність мобілізаційної процедури, є вік пацієнта, мобілізаційний режим хіміотерапії, час та тривалість призначення КСФ, кількість лейкоцитів у день лейкоцитаферезу, об’єм опрацьованої крові за один сеанс.
2. Найбільш оптимальними для мобілізації автологічних СКПК є режими, у яких поєднуються алкілуючі агенти та етопозид із введенням КСФ у дозі ≥ 10 мкг/кг маси тіла на 7–10 день після завершення хіміотерапії. Найкращий результат лейкоцитаферезу отримано при обробці крові ≥ 250 мл/кг маси тіла при рівні лейкоцитів ≥ 10 х 109/л не пізніше 10 дня стимуляції.
3. Використання підтримки гемопоезу після проведення інтенсивної немієлоаблятивної хіміотерапії СКПК у дозі ≤ 2,0 х 106/кг СД34+ клітин достовірно знижує прояви гематологічної токсичності, дає можливість проводити заплановану ХТ вчасно та безпечно для дитини.
4. Використання підтримки гемопоезу СКПК після високодозової хіміотерапії забезпечує можливість проведення лікування у запланованому обсязі, а введення СКПК у кількості більш ніж 2,0 х 106/кг маси пацієнта зменшує тривалість нейтропенії, тромбоцитопенії та потребу в переливаннях компонентів крові.
5. Рівень п’ятирічної виживаності дітей при проведенні високодозової та інтенсивної ХТ з підтримкою гемопоезу СКПК складає: при саркомі Юїнга високого ризику – 45 %, нейробластомі високого ризику – 30–32 %, нефробластомі високого ризику – 20–22 %.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Розроблено алгоритм мобілізації стовбурових клітин периферичної крові, який дозволяє оптимізувати застосування методу підтримки гемопоезу після високодозової та інтенсивної ХТ у дітей із злоякісними солідними новоутвореннями.

У дітей з прогностично несприятливими факторами (діти віком понад 10 років, що отримали більше 6 циклів хіміотерапії) необхідно застосовувати найбільш ефективну мобілізаційну процедуру, якою є застосування режиму ХТ з використанням алкілуючих агентів, етопозиду та призначення КСФ у дозі ≥ 10 мкг/кг маси тіла на 7–10 день після завершення хіміотерапії. Лейкоцитаферез рекомендовано проводити на фоні зростання рівня лейкоцитів ≥ 10 х109/л не пізніше 10 дня стимуляції. За одну процедуру лейкоцитаферезу, за умови задовільного стану дитини, слід проводити обробку крові ≥ 250 мл/кг маси тіла дитини (3–4 ОЦК).

Дітям з прогностично несприятливими формами нейробластоми, нефробластоми та саркоми Юїнга для досягнення найкращих результатів комплексного лікування слід рекомендувати застосування високодозової ХТ для консолідації досягнутої ремісії.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Профілактика інфекційних ускладнень при застосуванні високодозової хіміотерапії з підтримкою стовбуровими клітинами периферичної крові для лікування рефрактерних солідних новоутворень у дітей / С.В. Павлик, О.В. Балицька, Г.І. Климнюк, О.В. Шайда, В.Л. Кобись, В.М. Жукова, Н.М. Храновська // Вісник наукових досліджень.— 2004.— №3(36).— С.29–31. *(Особистий внесок дисертанта: безпосередня курація пацієнтів, добір наукової літератури, аналіз ефективності підтримки кровотворення за результатами власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
2. Підтримка кровотворення автологічними стовбуровими клітинами при лікуванні дітей із рефрактерними солідними пухлинами / С.В. Павлик, Г.І. Климнюк, О.В.Балицька, О.В. Шайда, В.Л. Кобись, В.М. Жукова // Онкология.— 2005.— Т.7, №4.— С.354–356. *(Особистий внесок дисертанта: курація пацієнтів, аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження стосовно ефективності підтримки кровотворення після використання високодозової хіміотерапії, підготовка статті до друку.)*
3. Сучасний погляд на діагностику та лікування нейробластоми / С.В. Павлик // Онкология. — 2005. — Т.7, №4. — С.354–356. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження стосовно доцільності та ефективності високодозової хіміотерапії з підтримкою кровотворення у пацієнтів з нейробластомою.)*
4. Павлик С.В. Використання підтримки гемопоезу автологічними стовбуровими клітинами периферичної крові при застосуванні високодозової хіміотерапії для лікування дітей з солідними новоутвореннями / С.В. Павлик, Г.І. Климнюк, О.В. Балицька, О.В. Шайда // Терапія супроводу в лікуванні онкологічних хворих : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8 – 9 жовтня 2007 р., Анталія. – Опубл .: Онкология. — 2007. — Т.9, №3. — С.284.
5. Павлик С.В. Застосування стовбурових клітин периферичної крові для підтримки гемопоезу при лікуванні пухлин м’яких тканин у дітей. Досвід відділення дитячої онкології / С.В. Павлик // Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології : тези ΙX міжнар. конф. молодих онкологів, 23 – 24 квітня 2008 р., Київ. – К., 2008. – С. 86.
6. Отримання стовбурових клітин периферичної крові шляхом апаратного лейкоцитаферезу, їх ідентифікація та використання при лікуванні злоякісних солідних новоутворень у дітей : метод. рекомендації / авт.-розробник : Г.І. Климнюк, О.В. Балицька, Н.М. Храновська, С.В. Павлик. — К. : Знання України, 2007. — 23 с. *(Особистий внесок дисертанта: особиста курація пацієнтів, добір наукової літератури, аналіз літературних джерел та результатів власного дослідження стосовно методики проведення мобілізації стовбурових клітин периферичної крові та проведення процедури лейкоцитаферезу у дітей, підготовка до друку.)*
7. Патент на корисну модель 18039 Україна, МПК7 Ф61 М 1/38. Спосіб отримання стовбурових клітин периферичної крові у дітей / Павлик С.В., Климнюк Г.І., Балицька О.В. ; Інститут онкології АМН України.— № и200605193 ; опубл. 16.10.2006, Бюл.10. *(Особистий внесок дисертанта: патентний пошук, реалізація ідеї, оформлення патенту, розподіл інтелектуальної власності – 34%.)*

**АНОТАЦІЯ**

**Павлик С.В. Оптимізація інтенсивної та високодозової хіміотерапії з трансплантацією автологічних стовбурових клітин периферичної крові в комплексному лікуванні дітей, хворих на злоякісні солідні новоутворення.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. ­– Національний інститут раку, Київ, 2009.

Дисертація присвячена дослідженню факторів, що впливають на ефективність мобілізації та колекції автологічних СКПК у дітей, хворих на злоякісні солідні новоутворення, а також вивченню ефективності застосування підтримки гемопоезу СКПК після високодозової і інтенсивної хіміотерапії при лікуванні дітей із прогностично несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень.

У результаті проведеної роботи визначено комплекс факторів, які впливають на ефективність мобілізації. Встановлено, що вік пацієнта, мобілізаційний режим хіміотерапії, час та тривалість призначення КСФ, кількість лейкоцитів у день лейкоцитаферезу, об’єм опрацьованої крові за один сеанс лейкоцитаферезу є факторами, які достовірно впливають на ефективність проведення мобілізації СКПК. Також встановлено, що найбільш ефективним мобілізуючим режимом є поєднання алкілуючих агентів та етопозиду із введенням КСФ у дозі ≥ 10 мкг/кг маси тіла на 7–10 день після завершення хіміотерапії. Оптимальними параметрами проведення лейкоцитаферезу визнано проведення обробки крові ≥ 250 мл/кг маси тіла не пізніше 10 дня стимуляції при рівні лейкоцитів ≥ 10 х 109/л. У роботі підтверджена ефективність методу підтримки кровотворення СКПК після проведення високодозової та інтенсивної ХТ у дітей з прогностично несприятливими формами злоякісних солідних новоутворень. За результатами роботи запропоновано алгоритм застосування оптимальної схеми мобілізації для певних груп дітей із злоякісними солідними новоутвореннями.

**Ключові слова:** злоякісні солідні новоутворення у дітей, комплексне лікування, високодозова хіміотерапія, стовбурові клітини периферичної крові.

**АННОТАЦИЯ**

**Павлик С.В. Оптимизация интенсивной и высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток периферической крови в комплексном лечении детей со злокачественными солидными новообразованиями.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2009.

Диссертация посвящена изучению факторов, влияющих на эффективность мобилизации и коллекции аутологичных стволовых клеток периферической крови (СКПК) у детей со злокачественными солидными новообразованиями, а также изучению эффективности использования поддержки гемопоэза СКПК после высокодозовой и интенсивной химиотерапии при лечении детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных солидных новообразований.

Для оценки эффективности мобилизации аутологичных СКПК проанализировано 315 сеансов лейкоцитафереза, которые проводились у 186 пациентов, включенных в исследование. Проанализирована зависимость эффективности мобилизации и коллекции СКПК у детей от возраста, диагноза, количества проведенных курсов ХТ, вида мобилизации, мобилизационного режима ХТ, режима введения КСФ, уровня лейкоцитов в день проведения лейкоцитафереза, количества крови, обработанного за один сеанс лейкоцитафереза.

В результате проведенной работы определен комплекс факторов, влияющих на эффективность мобилизации. Показано, что возраст пациента, мобилизационный режим химиотерапии, время и длительность назначения КСФ, количество лейкоцитов в день лейкоцитафереза, объём обработанной крови за один сеанс лейкоцитафереза – это факторы, которые достоверно влияют на эффективность проведения мобилизации СКПК. Также установлено, что сочетание алкилирующих агентов и этопозида с введением КСФ в дозе ≥ 10 мкг/кг массы тела на 7–10 день после завершения химиотерапии – это наиболее эффективный мобилизирующий режим. Оптимальными параметрами проведения лейкоцитафереза признано обработку крови ≥ 250 мл/кг массы тела не позже 10 дня стимуляции при уровне лейкоцитов ≥ 10 х109/л. По результатам работы предложен алгоритм применения оптимальной схемы мобилизации для конкретных групп детей со злокачественными солидными новообразованиями.

В исследовании проведен анализ применения 34 курсов интенсивной немиелоаблятивной химиотерапии с поддержкой СКПК у 26 пациентов. Проанализировано 8 курсов ПХТ без поддержки кроветворения СКПК и 7 таких же курсов ПХТ с поддержкой у 6 больных, которые получали один и тот же режим ПХТ, как с поддержкой СКПК, так и без использования данного метода. А также проведен анализ применения 69 курсов высокодозной химиотерапии с трансплантацией СКПК у 67 пациентов.

В работе подтверждена эффективность метода поддержки кроветворения аутологичными СКПК после проведения высокодозной и интенсивной ХТ у детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных солидных новообразований. Общая годовая выживаемость пациентов группы с нефробластомой высокого риска, которые получили высокодозную ХТ с трансплантацией СКПК, составляет 35,7 % (95 % ДИ: 10,61–60,81 %), у пациентов группы с нейробластомой высокого риска – 58,8 % (95 % ДИ: 35,43– 82,22 %), а пациентов с саркомою Юинга – 81,8 % (95 % ДИ: 68,66–94,98 %). Длительная безрецидивная выживаемость пациентов группы высокого риска с нефробластомой составляет 20–22 %, при нейробластоме – 30–32 %, а при саркоме Юинга – 45 %.

**Ключевые слова:** злокачественные солидные новообразования у детей, комплексное лечение, высокодозная химиотерапия, стволовые клетки периферической крови.

**SUMMARY**

**Pavlyk S.V. Optimization of intensive and high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cells transplantation in multiple treatment of children with malignant solid tumours.** – Manuscript.

Thesis for the Degree of candidate of medical sciences in the speciality 14.01.07 – oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2009.

The thesis is devoted to investigation of factors having influence upon the autologous peripheral blood stem cells mobilization and collection efficiency in children with malignant solid tumours, as well as studying of efficiency of application of peripheral blood stem cells haematopoiesis support upon high-dose and intensive chemotherapy in treatment of children with prognostically unfavourable forms of malignant solid tumours.

The performed work resulted in definition of a number of factors having influence upon the mobilization efficiency. It has been established that patient’s age, mobilization regimen of chemotherapy, time and duration of colony stimulating factor administration, number of white blood cells as of the date of leucopheresis, volume of blood treated for one session of leucopheresis are the factors that have a proved effect on the peripheral blood stem cells mobilization efficiency. Thereto, it has been established that combination of alkylating agents and etoposide with administration of CSF in the dose > 10 μg/kg of body mass on the 7th/10th day upon completion of chemotherapy is the most effective mobilization regimen. Treatment of blood > 250 ml/kg of body mass not later than on the 10th day of stimulation at > 10 x 109/l rate of white blood cells is an optimal parameter of leucopheresis. The paper proves efficiency of the peripheral blood stem cells haematogenesis support method upon high-dose and intensive chemotherapy in children with prognostically unfavourable forms of malignant solid tumours. Based on the results of work, an algorithm of the optimal mobilization scheme application for the specific groups of children, who suffer from malignant solid tumours, has been proposed.

**Key words:** malignant solid tumours in children, multiple treatment, high-dose therapy, peripheral blood stem cells.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

в/в – внутрішньовенно

ГСК – гемопоетичні стовбурові клітини

ДА – дисперсійний аналіз

ДІ – довірчий інтервал

ЗН – злоякісні новоутворення

клітин/мкл – клітини в 1 мікролітрі

КСФ – колонієстимулюючий фактор

ОЦК – об’єм циркулюючої крові

ПНЕП – примітивна нейроектодермальна пухлина

ПХТ – поліхіміотерапія

СД34+ клітини – клітини з позитивною експресією антигену

СКПК – стовбурові клітини периферичної крові

ХТ – хіміотерапія

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>