

A.V. Kiselev, g. A. Goprina, V. V. Iljašenko, T. E. Sviridov, O. V. Korotkova, N. A. Košečkina, B. V. Pinegin

## ONCOLOGICAL DISEASES

### **Skúsenosti klinického použitia imunomodulátora Polyoxidonia u detí s Hodgkinovým lymfómom a histiocytózou z Langerhanzových buniek**

Ústav imunológie Ministerstva zdravotníctva RF, Moskva

Polyoxidonium je derivát N-oxidu poly-1,4-etylénpiperazínu a je preparátom, ktorý má imunomodulačný účinok prejavujúci sa pôsobením na fagocytujúce bunky, prirodzené killery, ako aj stimuláciou tvorby protilátok. Polyoxidonium obnovuje imunitné reakcie pri sekundárnych imunodeficitoch, vyvolaných zhubnými ochoreniami a komplikáciami po použití cytostatickej terapie. V komplexnej terapii umožňuje zvýšiť efektívnosť a skrátiť dobu liečenia.

Je známe, že základom Hodgkinovej choroby (lymfogranulematózy) je patológia bunecnej imunity. Podľa mienky celého radu výskumníkov, pacienti s histiocytózou z Langerhanzových buniek (HLB) majú porušené imunitné reakcie. Väčšina výskumníkov upozorňuje na prítomnosť defektu súčinnosti (interakcie) T-buniek a makrofágov, ktorá vedie k poruche produkcie cytokínov u tejto kategórie pacientov. Preto štúdium vplyvu používania imunomodulátora polyoxidonia na imunitné reakcie u pacientov s horeuvedenými systémovými ochoreniami u detí bolo cieľom tohoto výskumu.

#### **Materiály a metódy.**

Od roku 2001 do výskumu bolo zapojených 14 pacientov vo veku od 5 do 14 rokov: 7 chorých na Hodgkinový lymfóm (HL) a 7 chorých - histiocytóza z Langerhanzových buniek (HLB) (tab. č. 1).

V skupine chorých na histiocytózu boli iba chlapci, traja z nich vo veku do 1 roka. U 4 detí ranného veku bola zistená diseminovaná forma HLB a u troch - lokalizované napadnutie kostného tkaniva.

Všetci pacienti s HL boli pred- a pubertálneho veku, 2 dievčatá a 5 chlapcov. U piatich detí bola stanovená diagnóza primárna a u dvoch - recidíva ochorenia. V piatich prípadoch morfológia nádorovej tkáňe zodpovedala zmiešanému bunkovému variantu a v piatich prípadoch - modulárna skleróza HL. Na základe komplexného vyšetrenia ochorenia II. štádium ochorenia bolo diagnostikované u 6 pacientov a III. štádium u jedného chorého.

**Tab. č. 1** Charakteristika pacientov

Ukazovateľ	HL	HLB
Vek: do troch rokov		4
z nich - do jedného roka		3
pred- a pubertálny	7	3
Pohlavie (chlapci/dievčatá)	5/2	7/0
Prvotné ochorenie	5	6
Recidíva	2	1
Histologický variant: zmiešaný bunecný	5	
nodulárna skleróza	2	
Štádiá: II.	6	3
III.	1	4

Polyoxidonium sa predpisuje deťom vo veku do 5 rokov v dávke 3 mg/deň a deťom starším ako 5 rokov v jednorázovej dávke 6 mg/deň intravenózne. U detí s HL sa polyoxidonium používal v tomto režime: pred začiatkom liečenia každý deň v priebehu 5 dní, v priebehu prvých dvoch kúr chemoterapie 3 krát týždenne, každý druhý deň, dohromady 20 dávok.

Chorí s HLB sa polyoxidonium pred liečením používal v rovnakom režime, ako aj u pacientov s Hodgkinovou chorobou. V priebehu chemoterapie sa polyoxidonium predpisoval 3 krát týždenne v priebehu prvých 2 týždňov a potom 2 krát týždenne v nasledujúcich 6 týždňoch, dohromady 23 dávky (tab. č. 2).

U chorých s HLB sa polyoxidonium používal pred začiatkom liečenia takisto každý deň po dobu 5 dní, potom v priebehu 2 týždňov 3 krát týždenne a v nasledujúcich 6 týždňoch 2 krát za týždeň. Jeden pacient s lokalizovanou formou HLB dostával iba polyoxidonium v priebehu 1 roka. Režim požívania polyoxidonia zodpovedal horeuvedenému a počnúc od 3. mesiaca - iba 1 krát týždenne v priebehu nasledujúcich 10 mesiacov.

Hodnotenie výsledkov používania polyoxidonia sa vykonávalo na základe komplexného vyšetrenia, ktoré obsahovalo tieto metódy vyšetrenia: 1) ultrazvukové vyšetrenie napadnutých zón, 2) röntgenografia napadnutých zón, 3) skenovanie kostí, 5) imunogram, 6) určenie fagocytárnej aktivity neutrofilov, 7) hemogram.

Dynamická kontrola s cieľom zhodnotenia efektívnosti používania polyoxidonia na výsledky liečenia a jeho vplyvu na imunologickú reaktivitu sa uskutočňovala v etapách: pred liečením a po použití 5 dávok polyoxidonia, po každej kúre chemoterapie v spojení s polyoxidoniom. Imunologická kontrola obsahovala stanovenie úrovni ukazovateľov bunkovej a humorálnej imunity, fagocytárnej aktivity neutrofilov.

**Tab. č. 2** Režimy použitia polyoxidonia

1. Pred liečením: 5 dní každý deň, i.m., celková dávka (CD) 15 alebo 30 mg.	
2. V priebehu chemoterapie:	
Hodgkinova choroba	Histiocytóza
2-týždenné kúry chemoterapie	3 krát týždenne - dva týždne
3 krát týždenne, 2 kúry	2 krát týždenne - šesť týždňov
CD = 60 a 120 mg (20 dávok)	CD = 69 mg a 138 mg (23 dávky)
3. Jednorázová dávka preparátu u detí do 5 rokov - 3 mg, staršie ako 5 rokov - 6 mg	

**Výsledky a diskusia.**

V skupine pacientov s HLB boli zistené hlboké porušenia imunologickej reaktivity u 4 detí ranného veku s vrodenou diseminovanou formou ochorenia a u jedného dieťaťa vo veku 12 rokov v podobe zníženia tvorby imunoglobulínov, B-lymfocytov, spontánnej a indukovanej zymosanom chemiluminiscencie, funkčnej aktivity neutrofilov (tab. č. 3). U všetkých 7 pacientov s HL bolo možné pozorovať zníženie úrovne T-buniek, porušenie imunoregulačného indexu.

**Tab. č. 3** Ukazovatele imunogramov a fagocytárnej aktivity neutrofilov u chorých s HLB a HL (pred podávaním polyoxidonia)

HLB Zníženie tvorby imunoglobulínov, B-lymfocytov, spontánna a indukovaná zymosanom chemiluminiscencia, funkčná aktivita neutrofilov. Zníženie hladiny T-lymfocytov, porušenie pomeru imunoregulačných buniek	5 chorých (4 s vrodenou) diseminovanou formou  2 chorí predpubertálneho veku s lokalizovaným napadnutím
HL Zníženie množstva T-lymfocytov, porušenie pomeru imunoregulačných buniek	7 chorých

Pri použití polyoxidonia v priebehu 5 dní pred začiatkom liečenia bolo pozorované čiastočné vyrovnanie pomeru imunoregulačných buniek (tab. č. 4). Klinicky bolo zistené zmenšenie: komponenty mäkkej tkane u detí s HLB a lymfatických uzlov u detí s HL v priemere o 20-30%. Pri nasledujúcom predpísaní polyoxidonia spolu s chemoterapiou v horeuvedenom režime v závislosti na prvej stanovenej diagnóze (HL alebo HLB) bola pozorovaná rýchla lýza nádorových formácií. U detí s HLB po 5-dennej kúre chemoterapie (prednizol + vepezid + vinblastín) bol pozorovaný úplný regres nádoru mäkkej tkane.

**Tab. č. 4** Výsledky použitia polyoxidonia u detí s HLB a HL

Polyoxidonium 5 dní pred chemoterapiou	Čiastočné vyrovnávanie pomeru imunoregulačných buniek, zmenšenie rozmerov nádoru o 20-30%
HLB, lokalizovaný (1 chorý vo veku 14 rokov) Polyoxidonium v priebehu 5 mesiacov, CD 180 mg (30 dávok po 6 mg) Histiocytóza (6 chorých)	Remisia, obsah T-buniek je v norme Úplný regres formácie mäkkej tkáne
HL zmiešaný bunkový variant po 2 kúrach chemoterapie modulárna skleróza	Regresia lymfatických uzlín o 70-80% Úplný efekt regresie o 70-80%

U pacientov so zmiešaným bunkovým variantom HL po 1 kúre chemoterapie (prednizon + vinkristín + cyklofosfamid + natulan + doxorubicín) je zadokumentovaná regresia nádorových lymfatických uzlov o 70-80% a po 2 kúrach chemoterapie je dosiahnutý plný efekt. U dvoch chorých s variantom modulárnej sklerózy Hodgkinovej choroby bol zistený pomalší regres lymfatických uzlov.

U jedného chorého vo veku 14 rokov s lokalizovanou formou HLB bol úsek deštrukcie kostí klenby lebky v čelno-temennej oblasti, zaplnený tkáňou parenchimatóznej hustoty o rozmere 2,4 x 2,0 x 2,4 cm. V priebehu 5 mesiacov sa používal polyoxidonium v jednorázovej dávke 6 mg i.m. dvakrát týždenne, CD 180 mg (alebo 30 dávok), bol dosiahnutý úplný efekt. Ohnisko deštrukcie pri vyšetrení, podľa údajov röntgenogramov a skenovania kostného systému s technéciom nebol stanovený. V imunograme bolo pozorované vyrovnávanie pomeru imunoregulačných buniek, obsah T-buniek bol obnovený na normu.

Uvádzame kazuistiku pacienta:

Chorý N., 14 rokov, chorobopis č. 2001/115

Diagnóza: HLB čelnej kosti zľava, I. štádium. Po prvý raz sa obrátili na lekára 19. 01. 01. doba ochorenia - od novembra roku 2000, keď sa objavil novotvar z mäkkej tkáne v ľavej čelno-temennej oblasti s tendenciou zväčšovania svojich rozmerov. V punktáte novotvaru bol obraz HLB. Ultrazvukové vyšetrenie tejto oblasti zľava zo dňa 18. 01. 01: úsek deštrukcie lebečných kostí, naplnený tkanivom parenchimatálnej hustoty o rozmeroch 2,4 x 2,0 x 2,4 cm, súčasne kraniálne umiestená časť mala rozmer 2,3 x 1,0 x 2,4 cm. Skenovanie kostí s technéciom ukázalo zvýšené nahromadenie rádiofarmpreparátu (RFP) do 130%, ktoré ukazuje na špecifické zmeny v kostiach lebečnej klenby difúzne nerovnomerného rozdelenia RFP.

Myelogram z 19. 01. 01: vyskytujú sa osteoblasty a osteoklasty. Je zvýšené množstvo lymfocytov, znížený počet buniek červeného radu (8,4%). Polyoxidonium bol predpísaný po 6 mg (1 injekcia) od 30. 01. do 30. 06. 01, CD = 180 mg (30 dávok). K 02. 07. 01 v klinickom obraze ochorenia je pozorovaný regres novotvaru. Pri röntgenologickom vyšetrení čelno-temennej oblasti zľava ohnisko deštrukcie nebolo zistené.

		12 dávok	30 dávok
24. 01. 01 (onk. nemocnica)		26. 01 01	16. 03. 01 02. 07. 01
CD3 52,0	61	58	66,7
CD4 24,2	32	26	38,6
CD8 30,7	36	41	30,2
CD20 6,5	19	6,8	2,8
HLA-Dr 8,5	8,0		
CD38 40,7	48,8		
CD25 1,3			
CD16 26,3			
CD4/CD8 0,78	0,88	0,63	1,2
Imunoglobulíny:			
G 160 ME/ml	250	225	165
A 160	1412	1099	195
M 68	83	98	84
Fagocytóza St. aureus v %			
Neutrofily	86	94	
Monocyty	69	86	