

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА

*В.К. Бояршинов, И.С. Долгополов, Р.С. Равшанова, Г.Л. Менткевич
НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ РАМН.*

РЕЗЮМЕ

В нашей работе проанализированы результаты проведения ВХТ больным с нейробластомой. С 1997 по 2002 гг. в исследование включено 17 пациентов. Все больные относились к группе высокого риска. Распределение больных по полу было следующим: 7 мальчиков, 10 девочек. Средний возраст составил 5,6 (1,1 — 14) лет. Больные получали лечение по протоколам NB-96 и NB-99. Индуктивная химиотерапия включала 4 курса препаратаами: винクリстин, цисплатин, адриамицин, циклофосфан, +/- этопозид, ifosfamide. Хирургическое удаление первичной опухоли было проведено 16 больным. Лучевая терапия проводилась в максимально короткий срок после операции у 15 больных. Доза ЛТ на средостение составила 20 Гр., на брюшную полость — 10,8 Гр. Оценка статуса болезни до ВХТ выявила, что у 4 больных отмечался полный эффект (ПЭ), у 13 — хороший частичный эффект. Режимы проведения ВХТ были различны. В качестве источника СК у 16 пациентов были использованы ПСК, в одном случае применялся костный мозг. Очистка материала не проводилась. Восстановление лейкоцитов у 13 выживших больных $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось в среднем к 14 дню (8 — 30), тромбоцитов $>20,0 \times 10^9/\text{л}$ — к 24 (0 — 52), тромбоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ — к 32 дню (16 — 60) соответственно. Трансплантиционная летальность составила 23%. После проведения ВХТ 5 человек получали биотерапию цисретиноидной кислотой (роаккутан). Диссеминированные рецидивы развились у 5 больных в срок от 2 до 8 месяцев. Один больной потерян из наблюдения через 6 месяцев после окончания лечения. В настоящее время живы шестеро больных. У 4 из 6 перед проведением трансплантации был отмечен ПЭ. Бессобытийная выживаемость от момента начала ВХТ составила 35% при среднем сроке наблюдения 37 месяцев (10 — 68).

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze results of high-dose chemotherapy in patients with neuroblastoma. From 1997 till 2002 17 patients were included. All of them had unfavorable prognosis neuroblastoma. It was 7 boys and 10 girls. Median age was 5,6 years (1,1 — 14). Patients were treated according NB96 and NB99 institutional protocols. Induction therapy consisted of 4 course of chemotherapy with vincristin, cisplatin, adriamicin, cyclophosphamide, +/- VP-16 and ifosfamide (only in NB99). Debulking of the primary tumor was performed in 16 patients, RT to the tumor bad in 15. Doses of RT to the mediastinum does not exceed 20Gy, to the abdomen — 10,8 Gy. Evaluation of the response before HD therapy revealed that 4 patients was in CR and 13 had VGPR. Conditioning regimens was melphalan/VP-16 based. In 16 patients PSC were used as a stem cell source in 1 patient — BM with no purging. Engraftment of WBC more than $1,0 \times 10^9/\text{l}$ and Plt more than $20,0 \times 10^9/\text{l}$ and more than $50,0 \times 10^9/\text{l}$ was reached on days 14 (8-30), 24 (0-52) and 32 (16-60) respectively. Transplant related mortality was 23%. 5 patients after HD therapy was treated with cisretinoid acids for 6 courses. Metastatic relapse occurred in 5 patients 2-8 month after transplant. One patient was lost to follow up. At present 6 patients are alive and in CR. 4 out of the 6 before transplant were in CR. Five year event free survival from the time of transplant was 35% (median follow up 37 months).

Ключевые слова: нейробластома, высокий риск, аутотрансплантация ПСК, ретиноидные кислоты.

Key words: high risk neuroblastoma, autologous PSCT, retinoid acids.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома — одна из наиболее часто встречающихся в детском возрасте опухоли. В структуре злокачественных заболеваний у детей нейробластома занимает третье место после гемобластозов и опухолей головного мозга. Наиболее часто она обнаруживается у детей в возрасте 2-3 лет [1]. Больные, у которых на момент постановки диагноза I-II стадия заболевания, имеют, как правило, благоприятный прогноз. Выживаемость у этой группы больных при проведении им операции с химиотерапией или без неё, по данным ряда авторов [3; 11; 14] составляет не менее 80%. У большинства больных (60-70%) старше 1 года выявляется IV стадия заболевания, и вероятность длительной выживаемости у таких больных за последние годы увеличилась незначительно до 30-40% [4; 5; 6]. При лечении стандартными дозами химиопрепараторов 3 — 5-летняя выживаемость больных с IV стадией нейробластомы составляет не более 10% [8; 9; 15]. Однако если на этапе консолидации используется высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутотрансплантацией костного мозга, 5-летняя безрецидивная выживаемость возрастает до 40% [13]. Несмотря на интенсивность проводимого лечения, у большинства больных остаётся минимальная резидуальная болезнь, которая приводит в 45% — 60% случаев к развитию рецидива, в течение первых 5 лет наблюдения [7; 12]. Это обстоятельство указывает на необходимость продолжения лечения, направленного на контроль за минимальной остаточной болезнью. Применение цисретиноидных кислот после окончания программы терапии увеличивает безрецидивную выживаемость с 27% до 43% — данные протокола CCG-3891 [10; 16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей работе проанализированы результаты проведения ВХТ за период с 1997 по 2002 гг. в отделении трансплантации костного мозга в НИИ ДОГ. В исследование включены 17 пациентов. Все больные относились к группе высокого риска. У 15 из 17 больных была нейробластома IV стадии. У одного больного — рецидив нейробластомы (метастаз в лёгкое). Один ребенок включён в исследование с нейробластомой III стадии. Распределение больных по полу: 7 мальчиков, 10 девочек. Средний возраст составил 5,6 (1,1 — 14) лет. Больные получали лечение по протоколам NB-96 и NB-99.

Индуктивная химиотерапия включала 4 курса следующими препаратами: винクリстин 1,5 мг/м², цисплатин 60-80 мг/м², адриамицин 10-30 мг/м², циклофосфан 2400 мг/м², +/- этопозид 200 мг/м², ifosfamid — 12000 мг/м².

У 16 больных источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) были периферические стволовые клетки (ПСК). Их сбор осуществлялся после 6-го курса

в протоколе NB-96, и после 4-го в NB-99. Основным условием было достижение санации костного мозга как минимум за 2 курса ХТ до сбора. Использовались сепараторы компонентов крови Baxter CS 3000 plus и Cobe Spectra. Фактор роста назначался в среднем на день +5 от окончания курса ХТ и начала восстановления лейкоцитов. Фактор роста вводился ежедневно до последнего сеанса сбора ПСК. Применялся Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/день или ГМ-КСФ в дозе 10 мкг/кг/день, 1 раз в день внутривенно, струйно. Одному больному была сделана эксфузия костного мозга.

Хирургическое удаление первичной опухоли было проведено у 16 больных. Один ребёнок был прооперирован до начала лечения, остальные 15 — после 4 курсов ПХТ. Данные гистологического исследования операционного материала были следующими: лечебный патоморфоз IV степени был определен у 1 больного, патоморфоз II-III степени — у 12. Лучевая терапия проводилась в максимально короткий срок после операции 15 больным. Доза определялась в зависимости от локализации опухоли и радикальности операции. Доза ЛТ на средостение составила 20 Гр. (6 человек), на брюшную полость — 10,8 Гр. (9 больных).

Оценка статуса болезни до ВХТ выявила, что у 4 больных отмечался полный эффект (ПЭ), у 13 хороший частичный эффект. Режимы проведения ВХТ были различны. Комбинации и дозы химиопрепараторов представлены в таблице.

В качестве источника СК у 16 пациентов были использованы ПСК, в одном случае применялся костный мозг. Очистка материала не проводилась. Средняя доза реинфузированных СД34+ составила $5,5 \times 10^6$ /кг веса больного. Материал размораживался непосредственно перед трансплантацией в водяной бане при температуре 38,5-39,5°C, затем вводился внутривенно с максимально возможной скоростью, учитывая объем трансплантата и реакцию пациента. После трансплантации больной переводился в бокс с ламинарным потоком воздуха (IntercleanRoom, Германия). Для ускорения процесса восстановления кроветворения применялись факторы роста. Они назначались со дня 0 в дозе 9 (5-12) мкг/кг (G-CSF — 14 больным, GM-CSF — 3). Один больной изначально факторов роста не получал, однако в дальнейшем в связи с отсутствием признаков восстановления кроветворения они ему были назначены с +18 дня.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Восстановление лейкоцитов у 13 выживших больных $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось в среднем к 14 дню (8 — 30), тромбоцитов $>20,0 \times 10^9/\text{л}$ — к 24 (0 — 52), тромбоцитов $>50,0 \times 10^9/\text{л}$ — к 32 дню (16 — 60) соответственно. В посттрансплантационном периоде с заместительной целью переливались компоненты крови: тромбоконцентрат в среднем 9 раз (2 — 20), эритро-

Режимы ВХТ, динамика восстановление показателей крови, исход лечения больных с нейробластомой неблагоприятного прогноза

№	Режим ВХТ	СД 34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)	$\Delta > 1,0 \times 10^9/\text{л}$	$\text{Tr} > 20 \times 10^9/\text{л}$	Исход (интервал в месяцах указан от 0 дня)
1	МЕТ 140,1400,600	4,7	-	-	Септический шок, смерть д.+20
2	МЕК 160,1400,1000	6,3	-	-	ВОБ, септический шок, смерть д.+10
3	ТЦ 900,6000	6,1	10	40	Ремиссия 57 месяцев
4	МЕК 140,1400,1000	5,6	-	-	Сепсис, пневмония, ИВЛ с д.+16, смерть д.+19
5	МЕТ 140,1400,600	5,4	9	15	Рецидив 8 месяцев
6	МЕТ 140,1400,600	2,7	13	35	Рецидив 2 месяца
7	МЕК 140,1400,1000	4,0	9	0	Рецидив 8 месяцев
8	МЕК 140,1400,1000	6,2	30	15	Ремиссия 29 месяцев
9	МЕК 140,1400,1000	1,03	19	23	Потерян из наблюдения
10	МЕК 140,1400,1000	2,4	13	26	Ремиссия 68 месяцев
11	МЕТ 140,1400,600	2,7	11	16	Ремиссия 46 месяцев
12	МЕК 140,1400,1000	4,7	8	16	Рецидив 6 месяцев
13	ТЦ 900,6000	4,7	-	-	Септический шок, умер д.+29
14	МЕК 140,1400,1000	16,8	12	5	Рецидив 8 месяцев
15	МЕТ 140,1400,600	5,4	16	52	Рецидив 12 месяцев
16	БуМ 16,140	КМ	22	51	Ремиссия 10 месяцев
17	МЕТ 140,1400,600	4,4	12	60	Ремиссия 15 месяцев

Примечания.

М-мелфалан; Е-этопозид; Т-тиофосфамид; Ц-циклофосфан; К-карбоплатин; Бу-бусульфан;

Курсовые дозы даны в мг/м²;

ВОБ – веноокклюзионная болезнь

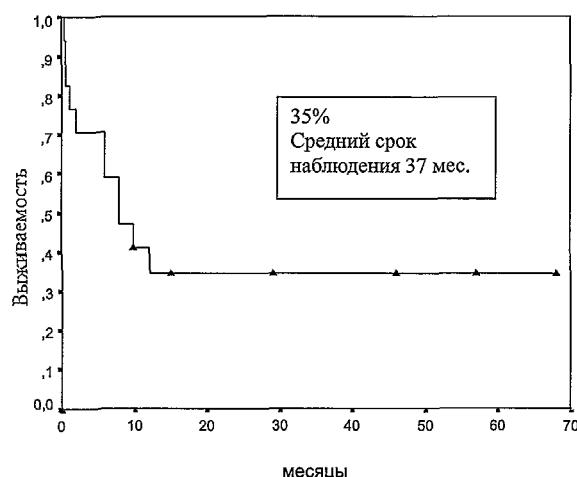
цитарная масса — 4 раза (2 — 11), свежезамороженная плазма — 2 раза (0 — 6).

Трансплантационная летальность (до 100 дней от момента трансплантации) составила 23%. Причина-

ми гибели больных явились: инфекции (сепсис) в 3 случаях (75%) (у трёх больных развилась пневмония, в 1 случае грибковая), тяжелая веноокклюзионная болезнь в 1 случае (25%). Один больной погиб через 8 месяцев после трансплантации от отека мозга не выясненной этиологии. Прочая токсичность высокодозной химиотерапии была следующей: мукозит IV ст. 100%, лихорадка 100%, веноокклюзионная болезнь 11% (n=2), массивное желудочно-кишечное кровотечение 11% (n=2), макрогематурия 6% (n=1).

После проведения высокодозной химиотерапии 5 человек получали биотерапию цисретиноидной кислотой (роаккутан). Препарат назначался в дозе 160 мг/м², с дня +84 после трансплантации, курсами по 14 дней с двухнедельными интервалами. Лечение проводилось в течение 6 месяцев.

Диссеминированные рецидивы развились у 5 больных в срок от 2 до 8 месяцев. Один больной потерян из наблюдения через 6 месяцев после окончания лечения. В настоящее время живы шестеро больных (5 с IVст. и 1 с рецидивом). У 4 из них перед проведением трансплантации был отмечен ПЭ. Бессобытийная выживаемость от момента начала высокодозной химиотерапии составила 35% при среднем сроке наблюдения 37 месяцев (10 — 68). Сказанное иллюстрирует рисунок.



Бессобытийная выживаемость больных с нейробластомой от момента проведения ВХТ с трансплантацией ГСК

ДИСКУССИЯ

Лечение больных с IV стадией начинается с индуктивной химиотерапии с — целью сокращения первичной опухоли и санации метастазов. После проведенной индуктивной фазы проводится локальное воздействие на первичную опухоль. К этому моменту на фоне проведенного лечения первичная опухоль уменьшается в размерах, что позволяет радикально удалить ее хирургическим путем. При возможности удаляются метастазы. Желательно выполнение органосохранной операция, не рекомендуется удаление почек, потому что больным в дальнейшем проводится химиотерапевтическое лечение, включая высокодозную химиотерапию [6; 7]. У большинства больных возможно радикальное удаление первичной опухоли [6]. При этом появляется возможность проведения высокодозной химиотерапии на фоне минимальной резидуальной болезни, что, несомненно, увеличивает процент и длительность ремиссии. Таков алгоритм лечения, признанный большинством детских онкологов. Нейробластома относится к группе опухолей, которые чувствительны к лучевой терапии (ЛТ), последняя широко применяется в терапии диссеминированной нейробластомы как для локального контроля, так и для облучения метастазов. При этом согласно данным группы CCG доза ЛТ на легкие не должна превышать 12 Гр., на брюшную полость 10,8 Гр., на средостение 20 Гр. Дальнейшее увеличение дозы ЛТ (30 Гр. и более) не улучшает результата [2].

Данные нашего исследования полностью совпадают с мировыми источниками. В представленной серии больных не было зарегистрировано ни одного локального рецидива, что свидетельствует о радикальности проведенного оперативного лечения. Вместе с тем наиболее эффективный режим кондиционирования еще не определен. Исследованием CCG-3921 доказано, что использование тотального облучения тела не приводит к увеличению выживаемости по сравнению с только химиотерапевтическими режимами, при этом повышая токсичность. После анализа причин гибели больных мы отказались от применения мелфалана в дозе более 140 мг/м² в режимах полихимиотерапии, так как большие дозы сопровождаются выраженной токсичностью и высокой летальностью. В качестве режима кондиционирования на сегодняшний момент, мы можем рекомендовать комбинацию мелфалан 140 мг/м², этопозид 1400 мг/м², тиотепа 600 мг/м². При использовании этого режима отмечена наименьшая токсичность. Адекватная сопроводительная терапия, грамотная трансфузиологическая политика, отказ для аутотрансплантации от использования КМ в пользу ПСК помогают снизить летальность, связанную с ВХТ. Наш небольшой материал не позволяет однозначно высказаться о целесообразности применения биотерапии после окончания программы лечения, однако среди наших больных один (с IV стадией) и выявленной при

скенировании с MIBG остаточной опухолью жив без признаков прогрессирования 15 месяцев, что может быть объяснено применением биотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по Детской онкологии под ред. Дурнова Л.А. М., «Медицина», 2003, С. 361-362.
2. D'Angio G.J., Matthay K.K., Evans A.E. Role of radiotherapy in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9:2076-2077.
3. Haase G.M., Perez C., Atkinson J.B. Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:91-104.
4. Haase G.M., Atkinson J.B., Stram D.O., Lukens J.N., Matthay K.K. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma: comparison of the Children's Cancer Group and the International staging systems. *J Pediatr Surg* 1995;30:289.
5. Haase G.M., O'Leary M.C., Ramsay N.K.C. et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991;26:1119.
6. Hartmann O., Valteau-Couanet D., Lapierre V., Couanet D., Lumbroso J., Benhamou E. Stage IV neuroblastoma over 1 year of age autografted: the combination used in the conditioning regimen is the major prognostic factor. *Med Pediatr Oncol* 1997;5:320.(abst).
7. Ikeda H., August C.S., Goldwein J.W., Ross A.J. III, D'Angio G.J., Evans A.E. Sites of relapse in patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation in relation to preparatory «debulking» treatments. *J Pediatr Surg* 1992;27:1438.
8. Kiely E.M. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994;29:128.
9. Kushner B.H., Bonilla M.A., Lindsley K., Rosenfield N., Yeh S., Eddy I., Gerald W.L., Heller G., Cheung N.K. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *I Clin Oncol* 1994;12:2607-2613.
10. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.S., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R., Stram D.O., Reynolds C.P. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999.
11. Morris J.A., Shochat S.J., Smith E.I. et al. Biological variables in thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg* 1995;30:296.
12. Seeger R.C., Moss T.J., Feid S.A., Lenarsky C., Selch M., Ramsay N., Harris R., Wells J., Sather H., Reynolds C.P. Bone marrow transplantation for poor prognosis neuroblastoma. *Prog Clin Biol Res* 1988;271:203-213.
13. Seeger R.C., Reynolds C.P. Neuroblastoma. In *Bone Marrow Transplantation*. Edited by SJ Forman, KG Blume, ED Thomas. Cambridge, England: Blacwell, 1994 pp 814-826.
14. Seeger R.C., Villablanca J.G., Matthay K.K., Harris R., Moss T.J., Feid S.A., Selch M., Ramsay N., Reynolds C.P. Intensive chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for poor prognosis neuroblastoma. *Prog Clin Biol Res* 1991;399:527-533.
15. Shamberger R.C., Allarde-Segundo A., Kozakewich H.P.W., Grier H.E. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1991;26:1113.
16. Villablanca J.G., Kahp A.A., Avramis V.I., Seeger R.C., Matthay K.K., Ramsay N.K., Reynolds C.P. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:894-901.