

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Современные подходы к радионуклидному лечению нейробластомы (обзор литературы).

Фомин Д.К., Борисова О.А, Назаров А.А., Пятницкий И.А., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва.

Полный текст статьи в PDF: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/piatnits_v14.pdf

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/piatnits_v14.htm

Статья опубликована 30 июня 2014 года.

Контактная информация.

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Фомин Дмитрий Кириллович – д.м.н., заведующий отделом ядерной и радиационной медицины, м.т. (903)969-09-54. E-mail: dkfomin@yandex.ru.

Борисова Ольга Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела ядерной и радиационной медицины, +7(925)031-66-53, E-mail: olga250578@yandex.ru.

Назаров Андрей Александрович – научный сотрудник отдела ядерной и радиационной медицины, м.т. +7 (925)208-36-91, E-mail: andrea74@mail.ru.

Пятницкий И.А. – клинический ординатор отдела ядерной и радиационной медицины, м.т. 8(916)987-91-51, e-mail: iptg@mail.ru

Контактное лицо: Борисова Ольга Анатольевна, м.т. +7 (903)969-0954, e-mail: dkfomin@yandex.ru

Резюме

Представлен обзор литературных данных о современных подходах к тактике лечения пациентов с нейробластомой. Показана эффективность применения различных схем радионуклидной терапии с использованием ¹³¹I-МИБГ в режиме мототерапии или при сочетании с химиотерапией. Описаны основные побочные эффекты при проведении ¹³¹I-МИБГ терапии и возможные способы их лечения.

Ключевые слова: *нейробластома, ¹³¹I-МИБГ, радиойодтерапия, детская онкология, химиотерапия.*

The modern approaches to the radionuclide treatment of neuroblastoma (Literature review)

Fomin D.K., MD, PhD, Head of the Department of Nuclear and Radiation Medicine

Borisova O.A., MD, PhD, senior researcher of the Department of Nuclear and Radiation Medicine

Nazarov A.A., researcher of the Department of Nuclear and Radiation Medicine

Pyatnitskiy I.A., attending physician of the Department of Nuclear and Radiation Medicine

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health Development of Russian Federation (FSBE "RSCRR of Russian Ministry of Health and Development"), 117997, GPS-7, Moscow, Profsoyuznaya, 86

Summary

The authors present the literature review about the modern approaches to treatment for neuroblastoma. This article shows the efficiency of different schemes of radionuclide therapy with ^{131}I -MIBG, in combination with chemotherapy or as a monotherapy. The possible side effects during ^{131}I MIBG therapy and the ways of their treatment are described.

Keywords: neuroblastoma, ^{131}I MIBG, radioiodine therapy, pediatric oncology, chemotherapy.

Оглавление:

Введение

Современные подходы к тактике лечения нейробластомы

Заключение

Список литературы

Введение

Нейробластома является наиболее распространенной экстракраниальной злокачественной опухолью у детей. Пик заболеваемости приходится на раннее детство. В США каждый год диагностируется 650 новых случаев заболевания нейробластомой (Goodman et al., 1999).

Опухоль происходит из клеток симпатической нервной системы.

Клинические признаки нейробластомы разнообразны. Однако выделяют несколько основных клинических критериев, которые определяют дальнейший прогноз заболевания.

Основными из них являются возраст и стадия заболевания. Так, пациенты в возрасте до 18 месяцев имеют более низкий риск развития рецидива заболевания и, следовательно, лучшие показатели общей выживаемости (Matthay et al., 2001; Schmidt et al., 2005).

Примерно 50% пациентов с впервые установленным диагнозом имеют отдаленные гематогенные метастазы, чаще всего в кости и костный мозг (DuBois et al., 1999).

Для определения распространенности процесса при нейробластоме выполняют сцинтиграфию всего тела с ^{123}I -метайодобензилгуанидином (^{123}I -МИБГ или ^{123}I -MIBG) (Howman-Giles R. et al., 2007). Результаты данного исследования используются для оценки стадии процесса по Международной системе стадирования нейробластом (INSS—International Neuroblastoma Staging System) (Brodeur et al., 1993). Согласно данной классификации выделяются стадии 1-4S.

Стадии 1 и 2 – локализованная опухоль, которая иссекается полностью, могут быть поражены регионарные лимфатические узлы на той же стороне;

стадия 3 – опухоль прорастает за среднюю линию, не может быть удалена, регионарные лимфатические узлы могут быть поражены с обеих сторон;

стадия 4 – опухоль с отдаленными метастазами. Под стадией 4S подразумевается опухоль с метастазами в печень, кожу или костный мозг.

Наиболее важным биологическим прогностическим критерием заболевания является амплификация онкогена *MYCN*, которая выступает в качестве неблагоприятного прогностического фактора (Seeger et al., 1985). Другими биологическими прогностическими критериями являются морфологическая стадийность опухоли по системе Shimada, а также плоидность опухоли, увеличение длинного плеча хромосомы 17 (17q) и делеции участков хромосом 1p и 11q (Attiyeh et al., 2005; Look et al., 1991; Shimada et al., 1984).

Современные подходы к тактике лечения нейробластомы

Выбор тактики лечения нейробластомы основывается на определении вышеуказанных прогностических критериев. У пациентов с низкой стадией заболевания (1 и 2 по INSS) и благоприятными биологическими факторами, эффективной является хирургическая резекция опухоли. При местно-распространенных опухолях (3 по INSS), но с наличием благоприятных биологических критериев, стандартным подходом является комбинация химиотерапии и хирургического вмешательства, которая дает хороший клинический эффект (Matthay et al, 1998). У пациентов с наличием метастатического поражения, старше 18-ти месяцев и с наличием амплификации онкогена *MYCN*, используют комбинированные методы лечения, включающие химиотерапию, хирургическую резекцию опухоли, локальное облучение в сочетании с высокодозной лучевой терапией с аутогенной трансплантацией костного мозга. Данный подход позволяет улучшить

результаты лечения и у 50% пациентов способствует снижению частоты рецидивов заболевания и повышению уровня выживаемости (Matthay et al., 2008).

Оценка эффективности радиофармпрепарата ^{123}I -MIBG на доклинических моделях лечения нейробластомы проводилась в относительно небольшом количестве исследований. Большинство из них были сосредоточены на изучении механизма включения MIBG в клетки нейробластомы, хотя некоторые также оценивали механизмы его цитотоксичности в нейробластоме. Изначально было отмечено, что только определенный подкласс клеток нейробластомы активно поглощает MIBG, в то время как в другие клетки препарат попадает путем пассивной диффузии (Buck et al., 1985). Специфический захват снижается путем ингибирования Na-K-АТФазы и конкурентно ингибируется норадреналином (Buck et al., 1985; Iavarone et al., 1991). Эти результаты позволяют предположить, что MIBG активно поступает в клетки нейробластомы с помощью переносчика норадреналина. Данный факт подтверждается тем, что в присутствии имипрамина происходит ослабление включения MIBG в клетки опухоли (Montaldo et al., 1991; Iavarone et al., 1993; Smets et al., 1989). Кроме того, уровень включения MIBG в клетки нейробластомы коррелирует с уровнем экспрессии переносчика норадреналина (Carlin et al., 2003; Lode 1995, Mairs et al., 1994). Клетки нейробластомы, которые неактивно захватывают MIBG, становятся MIBG-чувствительными при трансформации гена переносчика норадреналина (Cunningham et al., 2000).

На поглощение MIBG клетками нейробластомы оказывают влияние несколько факторов, что может быть использовано для оценки возможности клинического применения данного РФП. Поглощение MIBG уменьшается при гипоксии и умеренной гипертермии (Buck et al., 1985; Armour et al., 1997). Установлено, что цисплатин или доксорубин, применяемые в качестве основных препаратов при химиотерапии, значительно увеличивают поглощение MIBG клетками нейробластомы *in vitro* и *in vivo* (Armour et al., 1997, Месо et al, 1999). Этот эффект может быть обусловлен увеличением экспрессии переносчика норадреналина после химиотерапии (Klingebl et al., 1989). Предварительное использование гамма-интерферона также повышает MIBG-поглощение (Montaldo et al., 1992; Montaldo et al., 1996). Оценка влияния ретиноевой кислоты на уровень поглощения MIBG дает спорные результаты. В ряде исследований показано, что ретиноевая кислота не оказывает никакого влияния на уровень поглощения MIBG (Montaldo et al., 1992). В то же время, отдельными авторами указывается, что предварительное использование ретиноевой кислоты позволяет улучшить захват MIBG (Iavarone et al., 1993). По данным

других исследований совместное использование ретиноевой кислоты и гамма-интерферона повышает включение MIBG в клетки нейробластомы (Montaldo et al., 1996). Группа европейских ученых проводила оценку эффективности использования ^{131}I -MIBG в сочетании с топотеканом (McCluskey et al., 2005). Эти исследования продемонстрировали, что одновременное использование данных препаратов оказывает синергическое воздействие и приводит к торможению роста опухоли.

Доказано, что только 90% больных с нейробластомой имеют MIBG-чувствительные опухоли (Carlin et al., 2003; Treuner et al., 1984). Клинические критерии MIBG-чувствительности во многом остаются неясными, хотя проводились попытки решения этой проблемы. Так в одном из исследований у 26 пациентов была предпринята попытка соотнести интенсивность захвата ^{123}I -MIBG при диагностическом сканировании с клиническими и биологическими особенностями нейробластомы (Brans et al., 1998). Исключая предположение об увеличении захвата ^{123}I -MIBG опухолями больших размеров, никакие другие факторы не коррелировали с интенсивностью захвата ^{123}I -MIBG, в том числе степень дифференцировки опухоли и амплификация онкогена *MYCN*. В другом исследовании среди 54 больных с нейробластомой у 11-ти не определялась экспрессия переносчика норадреналина методом ПЦР (Carlin et al., 2003). У шести из них отсутствовал захват MIBG опухолью при диагностическом сканировании, что демонстрирует корреляцию между экспрессией переносчика норадреналина и уровнем захвата РФП. В 5-ти наблюдениях при диагностическом сканировании отмечался захват MIBG клетками нейробластомы, при одновременном отсутствии экспрессии переносчика норадреналина. У данных пациентов механизм поглощения MIBG клетками опухоли остается неясным.

На сегодняшний день относительно мало данных об элиминации MIBG из организма у детей с нейробластомой. Так в одном исследовании шесть детей с нейробластомой получили 100-200 мКи ^{131}I -MIBG, у каждого из них был измерен уровень выведения MIBG с мочой (Wafelman et al., 1995). В среднем 57% и 70% введенной дозы экскретируется с мочой в течение 24-48 часов после инфузии. Период полувыведения в течение первых 44 часов после инфузии составил 10,6 часов, и был немного быстрее, чем у взрослых пациентов с нейроэндокринными опухолями, также включенными в данное исследование. Второе исследование, которое было проведено у семи детей с нейробластомой, подтвердило, что 70% введенной дозы выводится с мочой через 48 часов после инфузии (Ehninger et al., 1987; Klingebiel et al., 1989). При этом средний период полураспада составил 37 часов. В третьем исследовании фармакокинетические данные были получены на основе исследования 17 детей с нейробластомой, которым были даны

следовые дозы ^{123}I -MIBG или ^{131}I -MIBG (Lashford et al., 1988). Это исследование показало быстрое очищение крови от MIBG – менее 10% препарата остается в крови в течение одного часа после инъекции (Matthay et al., 2001).

Основные исследования среди пациентов с нейробластомой после MIBG-терапии ориентированы в основном на оценку токсичности лечения и целесообразности использования монотерапии.

Группой американских исследователей было пролечено 11 пациентов с рефрактерной нейробластомой, активностью 100-400 мКи/м² ^{131}I -MIBG (44). Частота ответов опухоли на лечение составила 18%, в двух наблюдениях были частичные ответы. Основным побочным эффектом являлась тромбоцитопения.

В университете Cattolica в Риме было проведено лечение 11 пациентам с рефрактерной нейробластомой активностью 70-256 мКи на каждый цикл терапии (Troncone et al., 1991). Семь пациентов получили несколько циклов терапии. Частота ответов составила 18%. Паллиативный эффект лечения, в виде снижения болевого синдрома был отмечен у всех пациентов.

В исследовании немецких ученых были включены 12 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, получавших ^{131}I -MIBG в средней дозе 10,3 мКи/кг на цикл (диапазон доз 3,6-20 мКи/кг) (Klingebiel et al., 1989). Частота ответных реакций составила 66% – два полных ответа и 6 частичных. Медиана выживаемости составила 369 дней после ^{131}I -MIBG-терапии. Переносимость лечения была хорошей, основным побочным эффектом была гематологическая токсичность.

Другая группа немецких исследователей сообщила о 15 пациентах с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, получавших ^{131}I -MIBG в дозе, рассчитанной на достижение дозы облучения всего тела равной 1 Гр (Hor et al., 1991). Однако некоторые пациенты данной группы получали сопутствующую химиотерапию, хирургическое вмешательство или аутотрансплантацию костного мозга, что затрудняет объективную оценку эффективности лечения ^{131}I -MIBG у данных больных.

В детской больнице в Филадельфии лечение получили 17 больных с рефрактерной нейробластомой ^{131}I -MIBG активностью 3,8-14,1 мКи/кг (Kang et al., 2003). Частота объективных ответов в группе составила 31%, частичные ответы были у десяти пациентов, получавших 7 мКи/кг или более. Среди пациентов с наличием болевого синдрома у 82% отмечалось субъективное уменьшение болевого синдрома после проведенного лечения.

В Итальянском Центре была пролечена группа из 21 пациента с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой (Castellani et al., 2000). На цикл терапии пациенты получали 73-148 мКи ^{131}I -MIBG. Частота ответных реакций составила 35,7%.

Группа ученых из Генуи сообщила о 42 пациентах с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, получавших 67-148 мКи ^{131}I -MIBG на каждый цикл терапии, среди которых 27 больных получили более одного цикла терапии (Claudiani et al., 1991). У 7-ми пациентов был полный или частичный ответ на лечение, частота объективных ответов составила 16,7%. Ни у одного из 8 пациентов с метастазами в кости не отмечено уменьшения или исчезновения отсеков опухоли после проведенной терапии. У пяти больных выживаемость составила минимум два года после проведения ^{131}I -MIBG-терапии.

В другом исследовании из того же Центра рассказывается о 43 пациентах с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, получавших терапию ^{131}I -MIBG в дозах 75-162 мКи. В случае положительного ответа больным проводился повторный курс терапии каждые 4 недели (Garaventa et al., 1999; Garaventa et al., 1991). Всего 37 пациентам было проведено несколько курсов лечения. Миелосупрессия была главным побочным эффектом. У 13 пациентов (30,2%) был полный или частичный ответ на лечение.

В настоящее время в литературе упоминаются несколько диапазонов доз РФП при монотерапии ^{131}I -MIBG у пациентов с нейробластомой.

Так в одном исследовании 14 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой получили ^{131}I -MIBG в дозе 50-220 мКи (Hutchinson et al., 1991; Hutchinson et al., 1992). Миелосупрессия была основным токсическим эффектом. Медиана выживаемости составила 5,6 месяцев после терапии.

В Великобритании было проведено исследование применения ^{131}I -MIBG терапии у пациентов с рефрактерной нейробластомой 3 и 4 стадии (Lashford et al., 1988). Пациенты получали пробную дозу ^{131}I -MIBG с последующей дозиметрией для расчета лечебной дозы. Двое больных получили дозу ^{131}I -MIBG эквивалентную дозе облучения всего тела 1 Гр, 13 пациентов – 2 Гр, и 10 пациентов – 2,5 Гр. Основными негематологическими побочными эффектами были скачки артериального давления, а также тошнота и рвота. Однако наиболее значимым побочным эффектом являлась миелосупрессия, которая возрастала с увеличением дозы вводимого препарата. Тромбоцитопения протекала более тяжело, чем нейтропения. Частота объективных ответов составила 33%. Дозозависимого эффекта не наблюдалось. Медиана выживаемости составила 12 месяцев.

В исследовании Matthay с соавторами 30 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой получили ^{131}I -MIBG в нарастающей дозе от 2,6 до 18,2 мКи/кг (90-819

мКи) (Matthay et al., 1998). Негематологическая токсичность проявлялась, в основном, тошнотой, рвотой, преходящими изменениями артериального давления и преходящей сухостью во рту. Миелосупрессия была наиболее значимым побочным эффектом терапии и зависела от дозы препарата. Ни у одного из пациентов, получивших дозу 12 мКи/кг или менее, не наблюдалась длительная нейтропения и, следовательно, не потребовалась аутогенная пересадка костного мозга. В отличие от этого, у 2 из 5 пациентов получивших активность 15 мКи/кг и у 4 из 9 пациентов, получивших активность 18 мКи/кг, потребовалась пересадка костного мозга. Таким образом, максимально переносимой дозой для пациентов, не требующей пересадки костного мозга была доза 12 мКи/кг. Частота объективных ответов составила 37%, причем большинство из них наблюдались у пациентов, получивших дозу 12 мКи/кг или выше. Медиана выживаемости после лечения составила 6 месяцев.

По данным французских исследователей 26 пациентов с рефрактерной нейробластомой получили в среднем 70 мКи ^{131}I -MIBG (диапазон доз составлял 30–108 мКи) (Lumbroso et al., 1991). Из них 12 пациентов получили несколько циклов терапии с интервалом в 1 месяц. Ни у одного из пациентов данной группы не было объективной ответной реакции на лечение, в то же время у 10 пациентов отмечалась стабилизация процесса на протяжении минимум 8 недель. У некоторых пациентов отмечалось снижение болевого синдрома. Основным токсическим эффектом была миелосупрессия.

В Дании были пролечены 53 пациента с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, активность вводимого ^{131}I -MIBG составила 100–200 мКи (Hoefnagel et al., 1991). У 56% больных был получен объективный ответ на проведенное лечение, причем у 7-ми пациентов он был полным. У 9-ти пациентов было отмечено прогрессирование заболевания.

Ученые из Мичиганского университета сообщают о 164 пациентах, получивших терапию ^{131}I -MIBG в дозе от 18 мКи/кг до 12 мКи/кг с пересадкой костного мозга или без нее (Matthay et al., 2007). Средняя частота ответных реакций составила 36%, у 34% пациентов была отмечена стабилизация процесса после проведенного лечения. Частота ответных реакций у 16 пациентов, получивших дозу ^{131}I -MIBG 12 мКи/кг, составила 25% по сравнению с 37% в группе пациентов, получивших дозу 18 мКи/кг, однако данное различие нельзя считать статистически достоверным. Факторами, определяющими ответную реакцию на лечение, были возраст пациентов, изолированное поражение мягких тканей, наличие метастазов в кости и костный мозг, предшествующая терапия и время с момента постановки диагноза до проведения лечения ^{131}I -MIBG. Однолетняя бессобытийная выживаемость в группе составила 18%, а общая двухлетняя – 29%.

В большинство приведенных ниже исследований были включены пациенты, которые получили несколько курсов MIBG-терапии. Представленные исследования демонстрируют возможности использования данной тактики лечения, в двух из них проводилась оценка влияния нескольких курсов лечения ^{131}I -MIBG.

В первом исследовании ретроспективно сообщается об опыте использования ^{131}I -MIBG у 28 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой (Howard et al., 2005). Пациенты в этой группе, как правило, на втором курсе радионуклидной терапии получали около 18 мКи/кг ^{131}I -MIBG через 98 дней. У 14-ти пациентов был полный или частичный ответ после первого цикла терапии. Среди 13 пациентов, у которых отмечалась стабилизация процесса после первого цикла терапии, у двух был частичный ответ и один пациент имел неоднозначную ответную реакцию после второго курса терапии. Эти результаты показывают, что основной клинический эффект после ^{131}I -MIBG-терапии отмечается после первого цикла лечения, хотя дополнительные ответные реакции могут быть выявлены и при последующих курсах.

Новый подход к терапии нейробластомы оценивался при использовании двух инфузий ^{131}I -MIBG, выполненных последовательно через 14 дней, с дополнительной пересадкой костного мозга через 14 дней (Matthay et al., 1998). 20 пациентов получили совокупную дозу ^{131}I -MIBG в диапазоне от 22 до 50 мКи/кг в течение двух инфузий. Дозоограничивающих побочных эффектов зафиксировано не было, хотя у 6 пациентов были выявлены побочные эффекты 3 класса негематологической токсичности. Всем пациентам была выполнена пересадка костного мозга. Общий уровень ответных реакций на лечение составил 10%, хотя у 5-ти из 11 (45%) пациентов был частичный ответ, основанный на КТ-критериях. У 10-ти из 21 больных был частичный ответ по данным MIBG сканирования. Общий уровень ответных реакций в 10%, обусловлен, в основном, наличием костных метастазов у 13 из 15 пациентов. Результаты данного исследования показывают, что проведение лечения с использованием двух последовательных введений высоких доз ^{131}I -MIBG, возможно, однако лечение костных метастазов с использованием монотерапии ^{131}I -MIBG остается проблематичным.

Учитывая успех монотерапии ^{131}I -MIBG при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, несколько групп ученых оценили использование ^{131}I -MIBG-терапии в сочетании с другими видами лечения.

Итальянские исследователи сообщили о своем опыте использования ^{131}I -MIBG в комбинации с цисплатином, который является активным средством против нейробластомы и радиосенсибилизатором (Mastrangelo et al., 1997; Mastrangelo et al., 1995). 5-ти пациентам с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой вводили

цисплатин в первый день терапии, затем по 100 мКи ^{131}I -MIBG на второй день лечения. Курс лечения повторили через неделю. Из 5-ти пациентов, получавших один курс терапии, у двоих был полный ответ, у двоих частичный ответ, и один пациент имел неоднозначную ответную реакцию. Основным токсическим побочным эффектом была миелосупрессия.

Данная схема лечения была оценена на большей группе пациентов (Mastrangelo et al., 2001). 16 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой получили циклофосфамид и цисплатин в сочетании /без с этопозидом и винкристином. Все пациенты также получили 200 мКи ^{131}I -MIBG на 10-й день лечения. В данном исследовании миелосупрессия также была основным токсическим эффектом. У 12-ти из 16 пациентов (75%) была зафиксирована частичная ответная реакция на лечение.

В другом исследовании оценивалось одновременное применение ^{131}I -MIBG вместе с компотетин топотеканом (Gaze et al., 2005). Как и цисплатин, топотекан также является активным препаратом против нейробластомы с наличием эффекта радиосенсибилизации. 8 пациентам с рецидивом нейробластомы вводили топотекан на 1-5 день и 15-19 дни лечения вместе с 12 мКи/кг ^{131}I -MIBG – на 1 и 15 дни лечения. Всем пациентам была проведена пересадка костного мозга на 27-й день лечения. Данная схема хорошо переносилась пациентами, непредвиденные побочные эффекты отсутствовали.

Учитывая, что кислород повышает уровень радиационной токсичности, а также увеличивает поглощение MIBG клетками нейробластомы, голландская группа ученых провела оценку использования ^{131}I -MIBG в сочетании с гипербарической оксигенацией (Voute et al., 1995). Все пациенты получали 200 мКи ^{131}I -MIBG в ходе первого цикла терапии, затем по 100 мКи в каждое последующее лечение. В контрольной группе 36 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой получали только ^{131}I -MIBG. В этой группе средняя выживаемость составила 15,4 месяцев и общая выживаемость 12% за 28 месяцев. 27 пациентов второй группы в течение 4-5 дней получали гипербарическую оксигенацию, начиная со 2-4 дня после ^{131}I -MIBG терапии. В этой группе общая выживаемость составила 32% за 28 месяцев.

В Амстердаме группой ученых была проведена оценка эффективности ^{131}I -MIBG терапии у пациентов с впервые выявленной нейробластомой. В исследование были включены пациенты с 4 стадией нейробластомы. Всем была введена фиксированная доза ^{131}I -MIBG – 200 мКи, а спустя 4-6 недель – второе введение 100 мКи (De Kraker et al., 1995; De Kraker et al., 2008). Если после двух этих курсов первичная опухоль была резектабельной, выполняли оперативное лечение. Если нет – пациенты получали дополнительные курсы ^{131}I -MIBG. После операции пациенты получали курс химиотерапии с

аутотрансплантацией костного мозга. По данному протоколу был пролечен 41 пациент с 4-й стадией заболевания. После двух циклов ^{131}I -MIBG частота объективных ответов составила 66%, в том числе один пациент с полным ответом (De kraker et al., 2008). Кроме того, у 58% пациентов с поражением костного мозга был полный ответ после двух циклов ^{131}I -MIBG. В группе из 24 пациентов, которые получали только ^{131}I -MIBG и хирургическое лечение до начала химиотерапии, у 14 пациентов (58%) был полный ответ после ^{131}I -MIBG и хирургического лечения. У 4-х пациентов (9,8%) отмечалось прогрессирование заболевания после двух курсов ^{131}I -MIBG. Еще у 7-ми пациентов отмечалось прогрессирование заболевания после хирургического вмешательства. Только 17 больных получили высокие дозы химиотерапии с пересадкой костного мозга. 5-летняя общая выживаемость для 41 пациента составила 14,6% (De kraker et al., 2008). Эти результаты демонстрируют более высокий уровень ответной реакции на ^{131}I -MIBG у пациентов с впервые выявленной нейробластомой по сравнению с пациентами, имеющих рецидивы заболевания.

Как упоминалось ранее, гематологическая токсичность, особенно тромбоцитопения, является основным видом побочных реакций почти во всех исследованиях после ^{131}I -MIBG-терапии.

В одном из исследований описана гематологическая токсичность у 53 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой, получивших лечение ^{131}I -MIBG активностью 18 мКи/кг (Dubois et al., 2004). В данной группе 36% больным потребовалась пересадка костного мозга, вследствие длительной миелосупрессии. Тем пациентам, которым не была показана пересадка костного мозга, потребовалось переливание тромбоцитов в среднем в течение 3 недель. В то же время, у пациентов с нейтропенией примерно через 1 неделю происходило восстановление уровня нейтрофилов. Гематологическая токсичность была более выражена у пациентов с поражением костного мозга, а также у тех, которые получили более высокие дозы облучения (Matthay et al., 2001; Dubois et al., 2004). Таким образом, общая поглощенная доза облучения является одним из главных критериев гематологической токсичности (Sisson et al., 1994).

Другим побочным эффектом при ^{131}I -MIBG терапии является отечность и болезненность слюнных желез. В группе из девяти пациентов с нейробластомой, получивших 12-18 мКи/кг ^{131}I -MIBG, у 5-ти пациентов был отмечен двусторонний отек слюнных желез (Dubois et al., 2004).

Еще одним значимым побочным эффектом при ^{131}I -MIBG терапии является первичный гипотиреоз, который развивается у значительного числа пациентов с нейробластомой, получавших ^{131}I -MIBG. В двух докладах указывалось, что уровень захвата РФП

щитовидной железой на посттерапевтических сканах не коррелирует со степенью дисфункции щитовидной железы (Van Santen et al., 2002, Van Santen et al., 2005). В группе пациентов из 5-ти человек, получивших несколько курсов ^{131}I -MIBG терапии в дозе от 50 до 150 мКи, у двух пациентов развился гипотиреоз (Brans et al., 2002). У данных пациентов была проведена дозиметрия, которая показала высокий уровень поглощенной дозы в щитовидной железе, несмотря на то, что у всех использовалась единая схема профилактической тиреоидной защиты.

Использование более активного режима блокировки щитовидной железы может снизить риск развития рака щитовидной железы. Стандартная схема блокировки щитовидной железы включает в себя йодид калия в течение 45 дней, а также калия перхлорат в течение 5 дней после введения ^{131}I -MIBG. Использование данной схемы у пациентов, получивших 18 мКи/кг ^{131}I -MIBG-терапии, привело к развитию гипотиреоза у 7% пациентов, что потребовало проведения у них заместительной терапии (Dubois et al, 2004).

Заключение

Подводя итог вышеприведенным литературным данным, можно сказать, что полученные клинические данные свидетельствуют о существенной активности ^{131}I -MIBG-терапии в лечении нейробластомы. Наряду с этим последние исследования в этой области говорят о том, что использование комбинации химиотерапии в сочетании с ^{131}I -MIBG-терапией, обладает большей эффективностью, нежели проведение лечения ^{131}I -MIBG в монорежиме.

Список литературы:

- 1) *Attiyeh E., London W., Mosse Y. et al.* Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. // N Engl J Med. 2005; V. 353. P.2243-2253.
- 2) *Armour A., Mairs R., Gaze M. et al.* Modification of meta-iodobenzylguanidine uptake in neuroblastoma cells by elevated temperature. // Br J Cancer. 1994. V.70. P.445-448.
- 3) *Armour A., Cunningham S., Gaze M. et al.* The effect of cisplatin pretreatment on the accumulation of MIBG by neuroblastoma cells in vitro. // Br J Cancer. 1997. V.75. P.470-476.
- 4) *Brans B., Laureys G., Schelfhout V., et al.* Activity of iodine-123 metaiodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma: lack of relation to tumour differentiation in vivo. // European Journal of Nuclear Medicine. 1998. V.25. P.144-149.
- 5) *Bown N., Cotterill S., Lastowska M. et al.* Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. // N Engl J Med. 1999. V.340. P.1954-1961.

- 6) *Brodeur G., Pritchard J., Berthold F. et al.* Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. // *Journal of Clinical Oncology*. 1993.V.11 P.1466-1477.
- 7) *Buck J., Bruchelt G., Girgert R. et al.* Specific uptake of m-[125I]iodobenzylguanidine in the human neuroblastoma cell line SK-N-SH. // *Cancer Res*. 1985. V.45. P.6366-6370.
- 8) *Castellani M., Chiti A., Seregni E. et al.* Role of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. // *Q J Nucl Med*. 2000. V.44.P.77-87.
- 9) *Carlin S., Mairs R., McCluskey A. et al.* Development of a real-time polymerase chain reaction assay for prediction of the uptake of meta-[(131)I]iodobenzylguanidine by neuroblastoma tumors. // *Clin Cancer Res*. 2003. V.9.P.3338-3344.
- 10) *Claudiani F., Garaventa A., Bertolazzi L. et al.* [131I]metaiodobenzylguanidine therapy in advanced neuroblastoma. // *J Nucl Biol Med*. 1991. V.35.P.224-227.
- 11) *De Kraker J., Hoefnagel C., Caron H. et al.* First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma. // *Eur J Cancer*. 1995. V. 31A. P.600-602.
- 12) *De Kraker J., Hoefnagel K., Verschuur A. et al.* Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. // *Eur J Cancer*. 2008. V.44. P.551-556.
- 13) *Dubois S., Messina J., Maris J. et al.* Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2004.V.22. P.2452-2460.
- 14) *DuBois S., Kalika Y., Lukens J. et al.* Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. // *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999. V.21. P.181-189.
- 15) *Ehninger G., Klingebiel T., Kumbier I. et al.* Stability and pharmacokinetics of m-[131I]iodobenzylguanidine in patients. // *Cancer Res*. 1987. V.47. P.6147-6149.
- 16) *Garaventa A., Bellagamba O., Lo Piccolo M. et al.* 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. // *Br J Cancer*. 1999. V.81. P.1378-1384.
- 17) *Garaventa A., Guerra P., Arrighini A. et al.* Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. // *Cancer*. 1991. V.67. P.922-928.
- 18) *Gaze M., Chang Y., Flux G.* Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. // *Cancer Biother Radiopharm*. 2005. V.20. P.195-199.

- 19) *Goodman M., Gurney J., Smith M et al.* Sympathetic Nervous System Tumors. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program. 1999. P. 65-72.
- 20) *Hoefnagel C., Voute P., De Kraker J. et al.* [131I]metaiodobenzylguanidine therapy after conventional therapy for neuroblastoma. // *J Nucl Biol Med.* 1991. V.35. P.202-206.
- 21) *Hor G., Maul F., Kornhuber B. et al.* Outcome of [131I]metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma: seven years after. *J Nucl Biol Med.* 1991. V.35. P.207-215.
- 22) *Howard J., Maris J., Kersun L. et al.* Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose (131)I-MIBG for refractory neuroblastoma. // *Pediatr Blood Cancer.* 2005. V.44. P.232-239.
- 23) *Howman-Giles R., Shaw P., Uren R. et al.* Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. // *Semin Nucl Med.* 2007. V.37. P.286-302.
- 24) *Hutchinson R., Sisson J., Miser J. et al.* Long-term results of [131I]metaiodobenzylguanidine treatment of refractory advanced neuroblastoma. // *J Nucl Biol Med.* 1991. V.35. P.237-240.
- 25) *Hutchinson R., Sisson J., Shapiro B. et al.* 131-I-metaiodobenzylguanidine treatment in patients with refractory advanced neuroblastoma. // *Am J Clin Oncol.* 1992. V.15. P.226-232.
- 26) *Iavarone A., Lasorella A., Servidei T. et al.* Biology of metaiodobenzylguanidine interactions with human neuroblastoma cells. // *J Nucl Biol Med.* 1991. V.35. P.186-190.
- 27) *Iavarone A., Lasorella A., Servidei T. et al.* Uptake and storage of m-iodobenzylguanidine are frequent neuronal functions of human neuroblastoma cell lines. // *Cancer Res.* 1993. V.53. P.304-309.
- 28) *Kang T., Brophy P., Hickeson M. et al.* Targeted radiotherapy with submyeloablative doses of 131I-MIBG is effective for disease palliation in highly refractory neuroblastoma. // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 V.25. P.769-773.
- 29) *Klingebiel T., Treuner J., Ehninger G., et al.* [131I]-metaiodobenzylguanidine in the treatment of metastatic neuroblastoma. Clinical, pharmacological and dosimetric aspects. // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989.V.25. P.143-148.
- 30) *Klingebiel T., Feine U., Treuner J. et al.* Treatment of neuroblastoma with [131I]metaiodobenzylguanidine: long-term results in 25 patients.// *J Nucl Biol Med.* 1991.V.35. P.216-219.
- 31) *Lashford L., Lewis I., Fielding S. et al.* Phase I/F;II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. // *Journal of Clinical Oncology.* 1992.V.10. P.1889-1896.

- 32) *Lashford L., Moyes J, Ott R. et al.* The biodistribution and pharmacokinetics of meta-iodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma. // *European Journal of Nuclear Medicine.* 1988. V.13. P.574-577.
- 33) *Lode H., Bruchelt G., Seitz G. et al.* Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis of monoamine transporters in neuroblastoma cell lines: correlations to meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake and tyrosine hydroxylase gene expression. // *Eur J Cancer.* 1995. V.31A. P.586-590.
- 34) *Matthay K., Panina C., Huberty J. et al.* Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. // *J Nucl Med.* 2001. V.42. P.1713-1721.
- 35) *Look A., Hayes F., Shuster J. et al.* Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. // *Journal of Clinical Oncology.* 1991.V.9. P.581-591.
- 36) *Lumbroso J., Hartmann O., Schlumberger M.* Therapeutic use of [131I]metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. // *J Nucl Biol Med.* 1991.V.35. P.220-223.
- 37) *Mairs R., Livingstone A., Gaze M. et al.* Prediction of accumulation of 131I-labelled meta-iodobenzylguanidine in neuroblastoma cell lines by means of reverse transcription and polymerase chain reaction.// *Br J Cancer.* 1994. V.70. P.97-101.
- 38) *Mastrangelo R., Tornesello A., Lasorella A. et al.* Optimal use of the 131-I-metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. // *J Neurooncol.* 1997. V.31. P.153-158.
- 39) *Mastrangelo R., Tornesello A., Riccardi R. et al.* A new approach in the treatment of stage IV neuroblastoma using a combination of [131I]meta-iodobenzylguanidine (MIBG) and cisplatin. // *Eur J Cancer.* 1995. V.31A. P.606-611.
- 40) *Mastrangelo R., Tornesello A.* Children's Oncology Group. // *Journal of Clinical Oncology.* 2005. V.23. P.6459-6465.
- 41) *Mastrangelo S., Tornesello A., Diociaiuti L. et al.* Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131-I-MIBG and multiple drug chemotherapy. // *Br J Cancer.* 2001. V.84. P.460-464.
- 42) *Matthay K., DeSantes K., Hasegawa B. et al.* Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. // *Journal of Clinical Oncology.* 1998. V.16. P.229-236.

- 43) *Matthay K., Quach A., Huberty J. et al.* 131I-Metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) Double Infusion with Autologous Stem Cell Rescue for Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT) Phase I study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. V.23. P.200-215.
- 44) *Matthay K., Huberty J., Hattner R. et al.* Efficacy and safety of [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with refractory neuroblastoma. // *J Nucl Biol Med*. 1991.V.35. P.244-247.
- 45) *Matthay K., Perez C., Seeger R. et al.* Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. // *Journal of Clinical Oncology*. 1998. V.16. P.1256-1264.
- 46) *Matthay K., Villablanca J., Seeger R. et al.* Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*. 1999. V.341. P.1165-1173.
- 47) *Matthay K., Reynolds C., Seeger R. et al.* Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A Children's Oncology Group study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. V.54. P.432-439.
- 48) *McCluskey A., Boyd M., Ross S. et al.* [131I]meta-iodobenzylguanidine and topotecan combination treatment of tumors expressing the noradrenaline transporter. // *Clin Cancer Res*. 2005. V.11. P.7929-7937.
- 49) *Meco D., Lasorella A., Riccardi A.* Influence of cisplatin and doxorubicin on 125I-meta-iodobenzylguanidine uptake in human neuroblastoma cell lines [see comments] *Eur J Cancer*. 1999. V.35. P.1227-1234.
- 50) *Modak S., Pandit-Taskar N., Kushner B. et al.* Transient sialoadenitis: A complication of (131)I-metaiodobenzylguanidine therapy. // *Pediatr Blood Cancer*. 2007. V.45. P.567-572.
- 51) *Montaldo P., Lanciotti M., Casalaro A. et al.* Accumulation of m-iodobenzylguanidine by neuroblastoma cells results from independent uptake and storage mechanisms. // *Cancer Res*. 1991.V.51. P.4342-4346.
- 52) *Montaldo P., Carbone R., Ponzoni M. et al.* gamma-Interferon increases metaiodobenzylguanidine incorporation and retention in human neuroblastoma cells. // *Cancer Res*. 1992. V.52. P.4960-4964.
- 53) *Montaldo P., Raffaghello L., Guarnaccia F. et al.* Increase of metaiodobenzylguanidine uptake and intracellular half-life during differentiation of human neuroblastoma cells. // *Int J Cancer*. 1996. V.67. P95-100.

- 54) *Schmidt M., Lal A., Seeger R. et al.* Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. V.23. P.6474-6480.
- 55) *Seeger R., Brodeur G., Sather H. et al.* Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. // *N Engl J Med*. 1985. V.313. P.1111-1116.
- 56) *Sisson J., Shapiro B., Hutchinson R. et al.* Predictors of toxicity in treating patients with neuroblastoma by radiolabeled metaiodobenzylguanidine. // *European Journal of Nuclear Medicine*. 1994. V.21. P.46-52.
- 57) *Shimada H., Chatten J., Newton W., Jr et al.* Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. // *J Natl Cancer Inst*. 1984. V.73. P.405-416.
- 58) *Smets L., Loesberg C, Janssen M. et al.* Active uptake and extravascular storage of metaiodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells. // *Cancer Res*. 1989. V.49. P.2941-2944.
- 59) *Treuner J., Feine U., Niethammer D. et al.* Scintigraphic imaging of neuroblastoma with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. // *Lancet*. 1984.V.1. P.333-334.
- 60) *Troncone L., Rufini V., Riccardi R.* The use of [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine in the treatment of neuroblastoma after conventional therapy. // *J Nucl Biol Med*. 1991.V.35. P.232-236.
- 61) *Voute P., van der Kleij A., De Kraker J. et al.* Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. // *Eur J Cancer*. 1995. V.31A. P.596-600.
- 62) *Wafelman A., Nortier Y., Rosing H. et al.* Renal excretion of meta-iodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. // *Nucl Med Commun*. 1995. V.16. P.767-772.
- 63) *Shimada H., Chatten J., Newton W. et al.* Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. // *J Natl Cancer Inst*. 1984. V.73. P.405-416.
- 64) *Cunningham S., Boyd M., Brown M. et al.* A gene therapy approach to enhance the targeted radiotherapy of neuroblastoma. // *Med Pediatr Oncol*. 2000. V.35 . P.708-711.
- 65) *Matthay K., Panina C., Huberty J. et al.* Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (¹³¹I)-MIBG. // *J Nucl Med*. 2001. V.42. P.1713-1721.

- 66) *Matthay K., Yanik G, Messina J. et al.* Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. V.25. P.1054-1060.
- 67) *Brans B., Monsieurs M., Laureys G. et al.* Thyroidal uptake and radiation dose after repetitive I-131-MIBG treatments: influence of potassium iodide for thyroid blocking. // *Med Pediatr Oncol*. 2002. V.38. P.41-46.
- 68) *Dubois S., Messina J., Maris J. et al.* Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. V.22. P.2452-2460.
- 69) *Van Santen H., de Kraker J., van Eck B. et al.* High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. // *Cancer*. 2002. V.94. P.2081-2089.
- 70) *Van Santen H., de Kraker J., Vulsm T.* Endocrine late effects from multi-modality treatment of neuroblastoma. // *Eur J Cancer*. 2005. V.41. P.1767-1774.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦПР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России