

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВОБОДНОГО И ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБИЦИНА

В. Е. Белецкий, проф. А. С. Дудниченко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Представлены результаты собственного опыта, анализирующего и обобщающего следствия терапии солидных опухолей у детей с использованием в схемах химиотерапии свободного и липосомального доксорубицина. Приведен сравнительный анализ нарушений в работе сердечно-сосудистой, кроветворной, пищеварительной и других систем в зависимости от использования свободной или липосомальной форм доксорубицина. Продолжительный период наблюдения за состоянием здоровья лиц, вылеченных в детстве от злокачественных новообразований, позволил сделать вывод о преобладающем использовании в терапии солидных опухолей у детей липосомальной формы доксорубицина.*

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, липосомальный доксорубицин, злокачественные опухоли у детей, полихимиотерапия, фракция выброса левого желудочка, конечный диастолический объем.

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ СОЛІДНИХ ПУХЛИН У ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ВІЛЬНОГО І ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБІЦИНУ

В. Є. Білецький, проф. О. С. Дудніченко

*Подано результати власного досвіду, який аналізує й узагальнює наслідки терапії солідних пухлин у дітей із використанням у схемах хіміотерапії вільного і ліпосомального доксорубіцину. Наведено порівняльний аналіз порушень у роботі серцево-судинної, кровотворної, травної та інших систем залежно від використання вільної або ліпосомальної форм доксорубіцину. Тривалий період спостереження за станом здоров'я осіб, вилікуваних у дитинстві від злоякісних новоутворень, дав змогу дійти висновку про переважне використання в терапії солідних пухлин у дітей ліпосомальної форми доксорубіцину.*

**Ключові слова:** кардіотоксичність, ліпосомальний доксорубіцин, злоякісні пухлини в дітей, поліхіміотерапія, фракція викиду лівого шлуночка, кінцевий діастолічний об'єм.

## THE LONG-TERM RESULTS OF USING FREE AND LIPOSOMAL DOXORUBICIN IN CHILDREN WITH SOLID TUMOURS

V. E. Biletskyi, O. S. Dudnichenko

*This article presents our experience that summarises and analyzes the effects of treatment of solid tumours in children using regimens of free and liposomal doxorubicin. The authors demonstrate the comparative analysis of disorders in cardiovascular, hematopoietic, digestive and other systems depending on using of free and liposomal forms of doxorubicin. Long-term follow-up on persons who had received treatment of malignancies in childhood has come to the conclusion that using of liposomal forms of doxorubicin in the treatment of solid tumours in children is preferential.*

**Keywords:** cardiotoxicity, liposomal doxorubicin, malignant tumours in children, polychemotherapy, left ventricular ejection fraction, diastolic filling.

Успехи современной детской онкологии заставили пересмотреть задачи терапии в пользу не только достижения максимального противоопухолевого эффекта, но и снижения неблагоприятных отдаленных последствий проводимого лечения. Антрациклиновые антибиотики, препараты платины, метотрексат, блеомицин, лучевая терапия — вот лишь немногие агенты, вызывающие серьезные отдаленные осложнения со стороны жизненно важных органов и систем организма ребенка, перенесшего противоопухолевое лечение.

Снижение уровня токсичности доксорубицина возможно за счет его селективного введения, применения протекторных лекарственных средств (в частности кардиопротекторов), колониестимулирующих факторов (гранулоцитарных или гранулоцитарно-макрофагальных). Однако соблюдение таких мер не решает в полной мере проблему профилактики побочных эффектов доксорубицина [1, 3].

Весьма актуальным является поиск различных путей снижения общетоксических проявлений [2, 4]. Среди них — повышение

избирательности действия цитостатических препаратов, что становится возможным благодаря направленному транспорту химиопрепаратов в клетку с помощью систем-переносчиков [2, 4, 5]. Практическая реализация подобного подхода позволяет получить препараты, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные ткани организма.

Одной из наиболее удачных и реализованных на практике моделей явилось включение средств в липосомальную оболочку [2, 4, 6]. Липидные везикулы нанодиапазона, получившие название «липосомы», обладают целым рядом особых свойств, позволяющих достичь искомой цели: сохранения высокой противоопухолевой активности препарата в сочетании с уменьшением выраженности токсических реакций. Они надежно защищают активное действующее вещество от преждевременного расщепления, обладают пластичностью, тем самым препятствуют травмированию сосудистой стенки и обеспечивают высокую проникающую способность действующего вещества в опухолевую клетку.

Все вышеперечисленные факты не только дали возможность признать липосомы перспективной платформой для создания новых лекарственных форм в онкологии, но и позволяют значительно расширить возможности химиотерапии больных со злокачественными новообразованиями в клинической практике [3, 7, 8, 9]. Более эффективное противоопухолевое действие липосомальных препаратов исследователи связывают с возможностью безопасного повышения концентрации цитостатических средств и длительностью их нахождения в организме [1, 3, 9, 10], а также со значительным уменьшением общетоксических проявлений [1, 5, 6].

В настоящее время уже имеется достаточно большой опыт лечения взрослых больных с гемобластомами и солидными опухолями с помощью липосомального доксорубина [4, 5, 6, 8]. Однако, судя по данным литературы, опыт клинического применения липосомальных препаратов, в частности липосомального доксорубина, в детской онкологии отсутствует.

**Цель работы** — изучение отдаленных результатов лечения солидных опухолей у детей с использованием в схемах химиотерапии свободного и липосомального доксорубина.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились пациенты с различными солидными опухолями, получавшие терапию в отделении детской онкологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Харькова.

Главным условием отбора пациента для участия в исследовании являлось наличие у ребенка местнораспространенной опухоли, требующей проведения химиотерапевтического лечения, стандартным базовым препаратом которого является доксорубин. Всего обследовано 57 пациентов в возрасте 1–18 лет.

Подход к организации лечения был индивидуальным, включая подписание родителями добровольного согласия на участие пациента в проводимом обследовании и лечении.

Больные слепым методом были разделены на 2 группы, в одной из которых в схеме полихимиотерапии (ПХТ) использовали свободную форму доксорубина (контрольная группа — 27 детей), в другой — липосомальную форму доксорубина (препарат липодокс (ЗАО «Биолек», Украина), основная группа — 30 пациентов).

Среди пациентов как контрольной, так и основной групп не было детей с ранними стадиями заболевания (I и II стадии), а также больных с IV стадией, выявленными при первичной госпитализации. Осложнений опухолевого процесса, существенно влияющих на самочувствие и общее состояние детей, не отмечалось.

Учитывая общеизвестный факт кардиотоксичности антрациклинов вообще и доксорубина в частности, важнейшей задачей при выполнении работы была регистрация изменений в сердечной мышце. С этой целью всем детям в динамике выполнялись ЭКГ и УЗИ сердца — эхокардиография (ЭСС). Ранними клиническими проявлениями кардиотоксичности являются падение артериального давления,

синусовая тахикардия, аритмия, левожелудочковая дисфункция, боль в области сердца.

Наиболее объективным исследованием, подтверждающим наличие изменений в сердечной мышце, является ЭСС сердца. Главными критериями, которые оценивались для определения степени выраженности кардиотоксического воздействия химиопрепаратов, были конечный систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО) левого желудочка, ударный объем сердца (УО) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Для проведения исследования использовался аппарат SONOLINE SL-1 фирмы Siemens (Германия) и секторный датчик с частотой 3,5 МГц. Полученные при обследовании результаты сравнивались с показателями здоровых детей, а базовые исходные данные у каждого ребенка мы регистрировали при первичной госпитализации до начала проведения ПХТ.

ЭСС сердца является наиболее точным и объективным методом оценки функционального состояния сердечной мышцы. Нами использованы нормативные показатели КСО, КДО, УО, ФВЛЖ в различных возрастных группах (табл. 1).

Таблица 1

Нормативные показатели  
в различных возрастных группах

Возрастная группа	КСО	КДО	УО	ФВЛЖ
1–3 года	16,10	49,35	33,04	0,642
4–7 лет	15,07	48,35	31,09	0,652
8–11 лет	19,10	60,52	40,05	0,570
12–14 лет	23,34	64,21	54,48	0,678
Старше 14 лет	25,78	71,01	58,85	0,698

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показателем эффективности лечения детей с различными злокачественными процессами является выживаемость пациентов в отдаленные сроки после проведения комбинированного противоопухолевого лечения. В отличие от взрослых пациентов, в случае отсутствия возникновения местного рецидива опухоли и появления отдаленных метастазов на фоне адекватного противоопухолевого лечения, уже спустя 2 года после старта терапевтических мероприятий у ребенка можно говорить о прогностически благоприятной

ситуации. Еще более значимым в плане положительной оценки прогноза исхода заболевания является безрецидивное достижение трехлетнего рубежа, а пятилетнюю выживаемость при подобном развитии сценария в подавляющем большинстве случаев злокачественных процессов у детей можно расценивать как выздоровление.

В ближайшие сроки после начала специфического противоопухолевого лечения для оценки эффективности терапевтического воздействия в основном используются разработанные единые критерии объективного эффекта, позволяющие оценить динамику изменения размеров солидной опухоли и ее метастазов или клеточного состава костного мозга и периферической крови при гемобластозах [7]. Следует помнить, что при конечном учете эффективности терапии имеет значение оценка целого ряда биохимических показателей, а при отдельных заболеваниях (хориокарцинома, герминогенные опухоли яичка, гепатобластома и др.) — иммунологических маркеров опухолей (хорионический гонадотропин,  $\alpha$ -фетопротеин и др.). Такая объективная оценка эффективности противоопухолевого воздействия позволяет своевременно осуществить коррекцию схем химиотерапии или прекратить ее при неэффективности.

Еще раз подчеркнем, что пятилетняя выживаемость больных является наиболее значимым критерием эффективности проведенного комплексного противоопухолевого лечения. С одной стороны, учитывается показатель общей выживаемости — удельный вес пациентов, просто переживших этот срок, с другой, — процент больных, у которых за весь период наблюдения не возникало признаков рецидива заболевания (безрецидивная выживаемость).

Обобщены данные о пятилетней выживаемости пациентов контрольной и основной групп (табл. 2). Показатель числителя абсолютных цифр соответствует количеству пациентов, переживших пятилетний период, а в знаменателе представлено общее количество больных с данной нозологической единицей в группе.

Если в контрольной группе ( $n = 27$ ) больным ПХТ проводилась с использованием

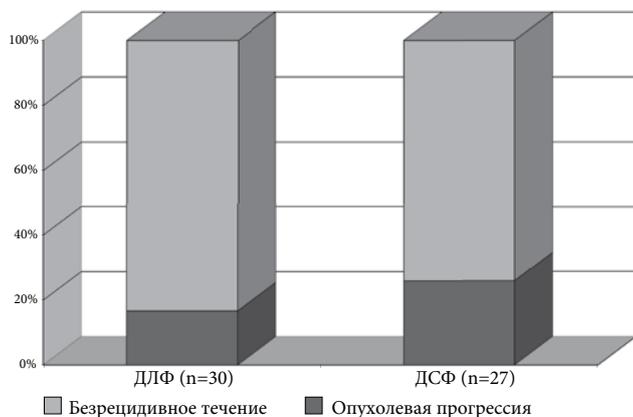
Таблиця 2

**Данные о пятилетней выживаемости пациентов в клинических группах  
в зависимости от характера нозологических единиц**

Нозологическая единица	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 27)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Нейробластомы	5 / 10	50,0	2 / 6	33,3
Опухоль Вильмса	6 / 7	85,7	5 / 7	71,0
Саркомы мягких тканей	4 / 6	66,6	3 / 7	42,8
Хондросаркома	1 / 3	33,3	0 / 3	0,0
Гепатобластома	1 / 1	100,0	1 / 2	50
Саркома Юинга	1 / 3	33,3	0 / 1	0,0
<b>Всего</b>	<b>18 / 30</b>	<b>60</b>	<b>11 / 27</b>	<b>40,74</b>

доксорубинина свободной формы (ДСФ), спустя 5 лет осталось в живых 11 детей (40,74 %), то среди пациентов (n = 30), получавших доксорубинин липосомальной формы (ДЛФ), их количество составило 18 (60 %). Различия в группах достоверны (p < 0,05). Их составляющими явились лучшие показатели пятилетней выживаемости при всех злокачественных процессах в группе пациентов, получавших ДЛФ в качестве компонента ПХТ. Однако подтвердить достоверность различий при отдельных нозологических единицах не представляется возможным из-за ограниченного количества наблюдений.

Отдельного анализа требуют данные о пациентах, у которых, несмотря на обнадеживающие результаты стартовой терапии, в течение пятилетнего периода лечения возникли рецидивы заболевания или было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса.



**Рис. 1.** Удельный вес рецидивных и прогрессирующих опухолевых процессов у больных контрольной и основной групп (%)

Во всех этих случаях потребовалось осуществление пересмотра терапевтических схем и применение второй линии химиотерапии.

Получены общие данные об удельном весе случаев опухолевой прогрессии (рис. 1).

Следует отметить, что включены все зарегистрированные в течение пятилетнего периода наблюдения случаи опухолевой прогрессии и рецидивов.

В основной группе пациентов, которые получали ДЛФ (n = 30), неблагоприятное течение опухолевого процесса отмечено у 5 больных (16,67 %), в то время как среди детей контрольной группы (n = 27) таких пациентов было 7 (25,92 %). В группе детей, получавших ДЛФ в качестве основного компонента ПХТ, рецидив и прогрессирование процесса отмечены у 2 больных с нейробластомой, у 2 — с саркомой Юинга и у 1 пациента с опухолью Вильмса. В контрольной группе больных рецидивы констатированы у 3 детей с саркомами мягких тканей, у 2 пациентов с нейробластомами и у 2 — с хондросаркомой.

Проведение курсов ПХТ второй линии далеко не во всех случаях было успешным. В частности, в основной группе пациентов не достигли пятилетнего рубежа выживаемости два пациента с саркомой Юинга и один ребенок с опухолью Вильмса. Однако паллиативная химиотерапия второй линии оказалась эффективной у двух больных с нейробластомой. То есть показатель летальности в группе больных с поздними рецидивами и опухолевой прогрессией составил 40,0 %.

Несколько более худшими были результаты лечения рецидивных процессов в контрольной группе. Как указывалось выше, количество таких пациентов в данной группе составило 7 человек. Несмотря на проводимое лечение, погибли все больные с нейробластомами и саркомами мягких тканей. Не удалось также спасти 1 (из 2) пациента с хондросаркомой, а общая летальность среди этих больных составила 71,43 %.

### ВЫВОДЫ

Полученные нами данные показали, что отдаленные результаты лечения детей с различными злокачественными процессами достоверно отличались в зависимости от вида ПХТ. В частности,

при использовании в качестве базового препарата ДЛФ у больных основной группы показатель пятилетней выживаемости в общем массиве пациентов составил 73,33 %, что в 1,65 раза выше аналогичного у детей контрольной группы (44,44 %), в схемах лечения которых использовался свободный доксорубин. Кроме того, в группе пациентов, которые получали ДЛФ, рецидивирующее и прогрессирующее неблагоприятное течение опухолевого процесса встречалось в 1,56 раза реже, чем у детей, получавших свободную форму препарата.

Анализ отдаленных результатов лечения свидетельствует о *перспективности* использования липосомальной формы доксорубина в схемах терапии солидных опухолей у детей.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями, причины инвалидности и смертности детей в России в 1996 г. / Е. М. Аксель, Н. М. Бармина, Л. А. Дурнов // Российский онкологический журнал. — 1999. — № 1. — С. 35–44.
2. Баллюзек Ф. В. Нанотехнологии для медицины / Ф. В. Баллюзек, А. С. Куркаев. — СПб, 2008. — 103 с.
3. Детская онкология / под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича [и др.]. — М.: РОНЦ; Практическая медицина, 2012. — 684 с.
4. Дія доксорубіцину, доставленого в пухлинні клітини *in vitro* та *in vivo* новим нанорозмірним олігоелектролітним носієм / Н. Н. Бойко, Ю. В. Сеньків, Е. А. Шляхтина [та ін.] // *Biotechnologia Acta*. — 2013. — № 3. — С. 53–62.
5. Значение терапевтического патоморфоза в лечении и прогнозе остеогенной саркомы у детей / Ю. В. Пашков, Н. М. Иванова, А. Н. Феденко [и др.] // *Педиатрия*. — 1991. — № 11. — С. 13–15.
6. Липосомальные наночастицы как носители лекарственных препаратов / А. Шахмаев, И. В. Волчик, Ю. М. Краснопольский [и др.] // *Фармаком*. — 2011. — № 3. — С. 88–95.
7. Терапия пациентов со злокачественными лимфомами с использованием липосомальной формы доксорубина: результаты 15-летнего наблюдения / В. М. Пивнюк, О. В. Пономарева, О. В. Юрченко [и др.] // *Онкология*. — 2013. — № 2. — С. 136–140.
8. Cardiotoxicity and oncological treatments / A. Schlitt, K. Jordan, D. Vordermark [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2014. — Vol. 7, № 111 (10). — P. 161–168.
9. *Floyd J. D. Cardiotoxicity of Cancer Therapy, Chapter 19 / J. D. Floyd, M. C. Perry; In Perry M. C. ed. // The chemotherapy source book. — 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. — 2008. — P. 179–191.*
10. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition) / ed. by Ph. Lanzkowsky. — Elsevier Inc., 2011. — 1027 p.*