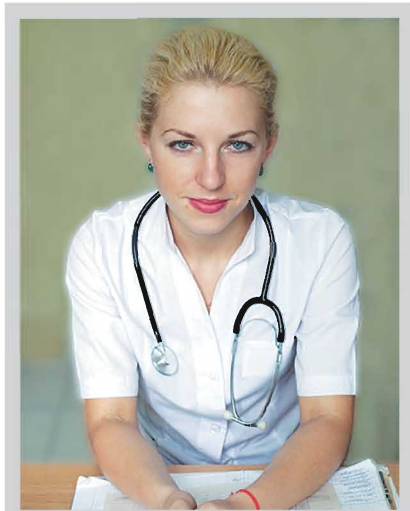


Національний інститут раку, Київ

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОЇ НЕЙРОБЛАСТОМИ У ДІТЕЙ



О. В. Ніколаєва, Г. І. Климнюк,  
С. В. Павлик, О. В. Шайда,  
О. В. Білоконь, М. О. Стежка,  
Т. О. Лузан, О. О. Ожиганов,  
О. Й. Іжовський

Автор:

Ніколаєва Оксана Володимирівна  
02033, Київ, вул. Ломоносова 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: +38 (044) 259-01-85  
Факс: +38 (044) 259-02-73  
E-mail: Nikolaevaoksana2011@yandex.ua

**Ключові слова:** рефрактерні форми нейробластоми, топотекан, доксорубіцин, вінкрістин, друга лінія терапії.

Метою роботи було визначення ефективності використання режиму TDV (топотекан, доксорубіцин та вінкрістин) у дітей з рефрактерною нейробластою. Група дітей, що отримували режим TDV, складалася з 14 хлопчиків та 7 дівчаток. Усі хворі були старші 1 року, в основному це діти 2–5 років з рефрактерною нейробластою, що проходили лікування у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку з 2004 по 2008 рік. Для досягнення ремісії у пацієнтів з рефрактерною нейробластою основної групи в якості терапії другої лінії було розроблено режим TDV. Суть запропонованого режиму полягала у застосуванні комбінації препарату з групи інгібіторів топоізомерази — топотекану, який раніше не використовували при лікуванні даної патології, з традиційними препаратами, що довели свою ефективність у терапії нейробластом, — доксорубіцином та вінкрістином. Позитивну відповідь на лікування за запропонованою схемою спостерігали у 16 (84,2%) з 21 пацієнта (повна ремісія — 42,1%, стабілізація процесу — 42,1%), у 5 пацієнтів мало місце прогресування хвороби. Розроблена схема хіміотерапії з використанням топотекану у комбінації з доксорубіцином та вінкрістином виявила високу ефективність при лікуванні дітей з рефрактерною нейробластою. Повна ремісія та стабілізація процесу досягнуті у 84,2%. Загальна 3-річна виживаність хворих становить 38%.

## ВСТУП

Покращення результатів лікування дітей з рефрактерними формами солідних злоякісних новоутворень (СЗН) становить одну з найбільш складних проблем сучасної онкопедіатрії.

Відомо, що однією з найбільш типових рис злоякісних новоутворень, характерних для дитячого віку, є їх висока чутливість до цитостатичної терапії. Саме за рахунок широкого впровадження в клінічну практику алгоритмів високодозової поліхіміотерапії (ПХТ) як основного компонента програм комплексного лікування онкології дитячого віку за останні десятиріччя досягла значних успіхів у лікуванні більшості нозологічних форм СЗН. Так, рівень виживаності дітей з такою патологією як нейробластома сьогодні досягає у середньому 60–75%, у той час як ще в 70-ті роки цей показник не перевищував 10–3% [1, 2, 5].

Разом з тим, рівень інших стійких ремісій та виживаності дітей із формами захворювання, що виявили резистентність до достатньо жорстких програм ПХТ першої лінії, і сьогодні здебільшого не перевищують 10–15% і досягають 20–35% лише при використанні трансплантаційних методик та мегадозової ПХТ [3, 4, 7].

Згідно з сучасними уявленнями підвищення рівня виживаності дітей з прогностично несприятливими формами СЗН пов'язують перш за все з розробкою та впровадженням у клінічну практику нових, більш інтенсивних програм цитостатичної терапії.

Одним з основних принципів даних програм є рання оцінка ефекту лікування та перехід на більш жорсткі схеми ПХТ вже на етапі неоад'ювантної терапії. Прикладом найбільш перспективних режимів,

ефективність яких підтверджена пілотними дослідженнями і які продовжують активно вивчатися, зокрема Міжнародною спілкою дитячих онкологів (SIOP), слід вважати режим TDV (топотекан, доксорубіцин та вінкрістин). Комбінація топотекан/доксорубіцин/вінкрістин продемонструвала високу ефективність при лікуванні рецидивних та рефрактерних форм нейробластоми — 5-річна виживаність становить 28–42% [6, 8, 9].

## МЕТА РОБОТИ

Визначити ефективність використання режиму TDV у дітей з рефрактерними формами нейробластоми.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дане дослідження включено 42 хворих з прогностично несприятливими формами нейробластоми.

У ході дослідження проведено розподіл пацієнтів на групи: основну (21 дитина) та групу контролю (21 хворий) — залежно від режиму хіміотерапії другої лінії, який використовували з метою подолання рефрактерності. У основній групі кількість хлопчиків становила 14, дівчаток — 7. Усі хворі були старшими 1 року (2–5 років). Контрольна група була подібна за віком, статтю, стадією захворювання і складалася з 12 хлопців та 9 дівчат віком від 1,5 до 18 років з рефрактерними формами нейробластоми.

Діти основної групи проходили лікування у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку (НІР) з 2004 по 2008 рік, в якості терапії другої лінії було застосовано режим TDV. Контрольна група дітей проходила лікування у відділенні дитячої онкології

НПР з 2000 по 2004 рік. Терапією другої лінії застосовували режими за протоколом NB-2004 у 5 дітей, HR-NBL-1/ESIOP — у 12 хворих, режими на основі карбоплатини та етопозиду — у 4 дітей.

У всіх хворих виявлено резистентність до стандартизованих програм лікування: у 14 дітей розвиток рецидиву на ранніх строках після закінчення лікування, що розцінено як варіант набуті (вторинної) резистентності; у 20 пацієнтів після отримання часткової відповіді на лікування (варіант набуті резистентності); у 8 — прогресування на фоні ПХТ (істинна первинна резистентність).

Усі діти, як основної так і контрольної групи, в якості терапії першої лінії отримували протокольне лікування за сучасними терапевтичними програмами (CCG 3891, NB-90, NB-97, NB-2004, HR-NBL-1/ESIOP) із використанням цитостатиків у середньовисоких дозах (вінкристин, іфосфамід, циклофосфамід, доксорубіцин, дакарбазин, препарати платини). Відмінність цих програм лікування полягає у режимах введення хіміопрепаратів та їх комбінацій.

Для досягнення ремісії у пацієнтів з рефрактерними формами нейробластоми основної групи в якості терапії другої лінії було застосовано режим TDV. Суть запропонованого режиму полягає у застосуванні комбінації препарату з групи інгібіторів топоізомерази — топотекану, який раніше не використовували при лікуванні даної патології, з традиційними препаратами, що довели свою ефективність в терапії нейробластом, — доксорубіцином та вінкрістином.

TDV: топотекан — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1–5 день); доксорубіцин — 22,5 мг/м<sup>2</sup> (6–7 день); вінкрістин — 1,0 мг/м<sup>2</sup> (6–7 день).

**Таблиця** Ефективність терапії другої лінії при лікуванні дітей з рефрактерними формами нейробластом

Ефективність ПХТ	Режим ПХТ					
	NB-2004		HR-NBL-1/ESIOP		Carbo-VP16	Topotecan-Vincristine-Doxorubicin
	n	%	n	%	n	%
Загальна ефективність ПХТ	3	58,3	7	58,3	2	84,2
Повна ремісія	—	—	4	33,3	1	42,1
Стабілізація процесу	3	25,0	3	25,0	1	42,1
Прогресування хвороби	2	41,7	5	41,7	2	15,8
Всього	5	100,0	12	100,0	4	100,0

Для досягнення ремісії у пацієнтів групи контролю застосовували лікувальні режими за протоколом NB-2004 у 4 дітей, HR-NBL-1/ESIOP — у 11 хворих, режими на основі карбоплатини та етопозиду отримували 4 дитини.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Застосування режиму хіміотерапії другої лінії TDV в основній групі показало наступні результати. Позитивна відповідь на лікування за запропонованою схемою спостерігалася у 16 (84,2%) з 21 пацієнта (повна ремісія — 42,1%, стабілізація процесу — 42,1%), у 5 пацієнтів підтверджено прогресування хвороби.

Загальна 3-річна виживаність хворих основної групи становить 38%.

Безпосередня ефективність у групі контролю (стабілізація, ремісія) була підтверджена у 12 (57%) пацієнтів. Повна ремісія була досягнута у 5 (23,8%) пацієнтів.

Загальна 3-річна виживаність хворих групи контролю становить 33,3%, 5-річна — 19%.

Результати застосування режимів хіміотерапії другої лінії у основній та контрольній групах подано у таблиці.

### ВИСНОВКИ

Застосована схема хіміотерапії з використанням топотекану у комбінації

з доксорубіцином та вінкрістином виявила високу ефективність при лікуванні дітей з рефрактерною нейробластомою. Повна ремісія та стабілізація процесу досягнуті у 84,2%. Загальна 3-річна виживаність хворих становить 38%.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белогурова И.Б. (2002) Детская онкология. СПб, 249 с.
2. Дурнов Л.А. (2003) Руководство по детской онкологии. Медицина, Москва, 361–362.
3. Caldas C.N., Lacerda A.F., Neto A. et al. (2004) Survival of children with high-risk neuroblastoma after conventional treatment followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation—P, 834.
4. Kushner B.H., Kramer K., Modak S. et al. (2010) Differential impact of high-dose cyclophosphamide, topotecan, and vincristine in clinical subsets of patients with chemoresistant neuroblastoma. Cancer, 12(116): 3054–3060.
5. Lanzkowsky P. (2005) Manual of pediatric hematology and oncology, 4th ed. Burlington, 835.
6. London W.B., Frantz C.N., Campbell L.A. et al. (2010) Phase II Randomized Comparison of Topotecan Plus Cyclophosphamide Versus Topotecan Alone in Children With Recurrent or Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study. Clin. Oncol., (1): 77–82.
7. Matthay K.K., Villanar J.G., Seeger R.C. et al. (1999) Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoid acid. N. Engl. J. Med., Vol. 341: 1165–1173.
8. Simon T., Längler A., Harnischmacher U. et al. (2007) Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. J. Cancer. Res. Clin. Oncol., 9(133): 653–661.
9. Pincerton C.R., Plowman C.N. (2005) Cancer chemotherapy and mechanisms of resistance. Pediatric oncology, 159–184.

### Эффективность лечения рефрактерной нейробластомы у детей

*О.В. Николаева, Г.И. Климнюк, С.В. Павлик, Е.В. Шайда, О.В. Белокоп, М.А. Стежка, Т.А. Лузан, О.А. Ожыганов, А.И. Изювский*  
**Национальный институт рака, Киев**

**Резюме.** Целью работы было определить эффективность использования режима TDV (топотекан, доксорубицин и вінкрістин) у детей с рефрактерной нейробластомой. Группа детей, которые получали режим TDV, состояла из 14 мальчиков и 7 девочек. Все дети были старше 1 года, чаще всего это дети 2–5 лет с рефрактерной нейробластомой, которые проходили лечение в детском отделении Национального института рака с 2004 по 2008 год. Для достижения ремиссии у пациентов с рефрактерной нейробластомой основной группы в качестве терапии второй линии был разработан режим TDV. Суть предложенного режима заключалась в применении комбинации препарата с группы ингибиторов топоізомерази — топотекана, который ранее не использовался в лечении данной патологии, с традиционными препаратами, которые доказали свою эффективность в терапии нейробластом, — доксорубіцином и вінкрістином. Позитивный ответ на лечение по предложенной схеме наблюдался у 16 (84,2%) из 21 пациента (полная ремиссия — 42,1%, стабилизация процесса — 42,1%), у 5 пациентов подтверждено прогрессирование заболевания. Примененная схема химиотерапии с использованием топотекана в комбинации с доксорубіцином и вінкрістином выявила высокую эффективность при лечении детей с рефрактерной нейробластомой. Полная ремиссия и стабилизация процесса достигнуты у 84,2%. Общая 3-летняя выживаемость больных составляет 38%.

**Ключевые слова:** рефрактерные формы нейробластомы, топотекан, доксорубіцин, вінкрістин, вторая линия терапии.

### The effectiveness of treatment refractory neuroblastoma in children

*O.V. Nikolaeva, G.I. Klymnyuk, S.V. Pavlik, O.V. Shayda, O.V. Belokon, M.O. Stezka, T.O. Luzan, O.A. Ozhhyhanov, O.J. Izhovskyy*  
**National Cancer Institute, Kyiv**

**Summary.** The aim of this work was to determine the effectiveness topotecan, doxorubicin and vinkrystyn in children with refractory neuroblastoma. In the group of children who received treatment topotecan, doxorubicin and vinkrystyn number of boys was 14, girls — 7. All patients were older than 1 year, most are children 2–5 years, with refractory neuroblastoma that were treated at the National Institute for Cancer Pediatric Oncology from 2004 to 2008. To achieve remission in patients with refractory neuroblastoma main group therapy as the second line was developed regime topotecan, doxorubicin and vinkrystyn. The essence of the proposed regime was to use a combination drug with topoіsomerase inhibitors group — topotecan, not previously used in the treatment of this pathology, the traditional medicines that have proved effective in the treatment of neuroblastoma - doxorubicin and vinkrystyn. Positive response to treatment in the proposed scheme was observed in 16 of 21 patients (84,2%) (complete remission — 42,1%, the stabilization process — 42,1%), 5 — confirmed disease progression. The chemotherapy by topotecan in combination with doxorubicin and vinkrystyn found highly effective in treating children with refractory neuroblastoma. Complete remission and stabilization process achieved in 84,2%. Overall 3-year survival is 38%.

**Key words:** refractory neuroblastoma, topotecan, doxorubicin, vincristine, second line therapy.