

Т.В. Горбунова¹, И.В. Березовская², В.Г. Поляков^{1, 3}

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ Минобрнауки России, пос. Старая Купавна, Московская область, Российская Федерация

³ ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Применение дактиномицина при солидных опухолях у детей

Дактиномицин стали применять для лечения солидных опухолей у детей с 1954 г. Действие препарата, а также его побочные эффекты всесторонне изучаются научными группами всего мира. В ходе международных исследований при опухоли Вильмса были обнаружены прогностически значимые факторы; разработаны неоадьювантные режимы химиотерапии с включением дактиномицина и винкристина; предложена пульс-терапия дактиномицином в предоперационный период. Пятилетняя выживаемость при солидных опухолях локализованных стадий достигла 90%. Лечебная тактика при рабдомиосаркоме изучалась в европейских и североамериканских исследованиях. В ходе работы удалось разделить пациентов на группы риска, установить эффективность комбинации VAC (винкристин + дактиномицин + Циклофосфан) и лучевой терапии. Благодаря проведенным исследованиям удалось добиться увеличения общей выживаемости с 25% в 70-е гг. XX в. до 70% в настоящее время. Эффективность дактиномицина при опухолях семейства саркомы Юинга изучена в ходе крупных исследований, таких как REN-1, 2, 3 (Италия), IESS-I и IESS-II (Германия). Уровень общей выживаемости при локализованных стадиях повысился до 75%. Фармакокинетика дактиномицина оценивалась по совокупности данных 6 клинических исследований (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4, NWTS-5), при этом определена кумулятивная доза дактиномицина, доказаны высокий риск токсичности у детей в возрасте до 1 года, а также повышенный риск развития печеночной токсичности при рабдомиосаркоме по сравнению с опухолью Вильмса. Таким образом, дактиномицин является важнейшим препаратом при лечении солидных опухолей у детей, и дальнейшие исследования его эффектов до сих пор остаются актуальными.

Ключевые слова: дактиномицин, токсичность, дети, солидные опухоли.

T.V. Gorbunova¹, I.V. Berezovskaya², V.G. Polyakov^{1, 3}

¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of biologically active substances of the Russian Ministry, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The use of Dactinomycin in Solid Tumors in Children

Dactinomycin has been used for the treatment of solid tumors in children since 1954. The effect of the drug and its side effects are comprehensively studied by international research groups. As a part of conducting research significant factors for Wilms tumor prognosis were identified, neoadjuvant chemotherapy regimens using dactinomycin and vincristine were designed and dactinomycin pulse therapy in the preoperative period was proposed. The overall 5-year survival rate for localized stage is 90%. Therapeutic tactics in the rhabdomyosarcoma was conducted in European and North American studies. As a part of the study the patients were divided into risk groups and the combination efficacy of VAC (vincristine + dactinomycin + cyclophosphamide) and radiation therapy was determined. Due to the studies, the level of overall survival rate increased from 25% in the 70s of the 20th century up to 70% currently. The efficacy of dactinomycin in Ewing family of tumors was investigated in major studies, such as REN-1, 2, 3 (Italy), IESS-I and IESS-II (Germany). Assessment of dactinomycin pharmacokinetics was based on the data set of the 6 clinical studies (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4 and NWTS-5); in the process cumulated dactinomycin dose was detected, high toxicity risk in toddlers and high risk of liver toxicity compared with Wilms tumor under rhabdomyosarcoma was approved. Thus, dactinomycin is the most essential drug in the treatment of solid tumors in children and further study of its effects is still relevant.

Keywords: dactinomycin, toxicity in children, solid tumors.

ВВЕДЕНИЕ

История применения противоопухолевых антибиотиков началась в XIX в., когда в 1896 г. Gosio выделил из культуры микроорганизмов вещество, названное микофеноловой кислотой (Mycophenolic acid). Первым противоопухолевым антибиотиком стал актиномицин С, который был получен в 1950 г. Н. Brockman и N. Crubhofer. В 1952 г. С. Hackman наблюдал противоопухолевую активность этого антибиотика в опытах на животных. G. Schulte успешно применил препарат у пациента с лимфомой Ходжкина. Позднее были испытаны другие актиномицины, получаемые из этой культуры. Наиболее пригодным для клинического применения оказался актиномицин D (дактиномицин), обладающий оптимальным соотношением активность/токсичность [1].

История дактиномицина ведет отсчет с 1954 г., когда S. Waksman и S. Farber обнаружили высокую противоопухолевую активность на ряде штаммов перевиваемых опухолей. Первой пациенткой, получившей препарат, стала девочка с большой опухолью Вильмса и генерализованным метастазированием. Вскоре после начала лечения актиномицином D было отмечено полное исчезновение метастазов в легких. Очень скоро выяснилось, что помимо опухоли Вильмса к актиномицину D высокочувствительны также саркома Юинга, рабдомиосаркома, меланома, хориокарцинома и др. [1, 2].

СТРАТЕГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАКТИНОМИЦИНА У ДЕТЕЙ

Опухоль Вильмса — одна из распространенных опухолей у детей, ее частота — 7 случаев на 1 млн детского контингента. В России заболеваемость составила 7,3% всех злокачественных опухолей у детей. Чаще болеют дети в возрасте до 4 лет (17,7%) [4]. Несмотря на то, что химиотерапия дактиномицином в сочетании с винкристином проводится с конца 50-х гг. XX в., первая работа на эту тему была опубликована в 1960 г. S. Farber (США). В ней убедительно продемонстрирован эффект от сочетанного применения дактиномицина, винкристина, лучевой терапии и радикального хирургического лечения. В Европе E.V. Ledlie (1970) провел масштабное исследование различных режимов введения дактиномицина в пред- и послеоперационный период, а также в комбинации с лучевой терапией. Проведение химиотерапии с дактиномицином увеличило 3-летнюю общую выживаемость до 40% по сравнению с группой пациентов, отказавшихся от такого лечения (29%). Последние три десятилетия изучением опухоли Вильмса занимаются Национальная исследовательская группа по изучению опухоли Вильмса (National Research Group for the Study of Wilms Tumor, NTWS; США), Международное общество детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) и британская группа детских онкологов (UKCCSG). Патогистологические исследования в рамках NTWS идентифицировали

факторы, коррелирующие с прогнозом так же, как и с отдельными разновидностями патологии, ранее расцениваемой как опухоль Вильмса [5]. Работы по систематизации и анализу возможности проведения химиотерапии с дактиномицином начаты NTWS с 1968 г. В первых двух исследованиях стадирование опухоли проводилось по данным хирургического вмешательства. Результатом проведенного исследования NTWS 1–2 стало увеличение общей 3-летней выживаемости до 50%, что было достигнуто благодаря локальному облучению и химиотерапии. В исследовании NTWS-3 (1979–1986) стадирование основано на наличии прогностически значимых признаков опухоли, что привело к замене системы «групп» на систему «стадий». Установлено отрицательное влияние поражения лимфатических узлов на риск рецидивирования. Добавление к терапии доксорубина позволило улучшить общую выживаемость до 80% для пациентов с 4-й стадией и благоприятным гистологическим вариантом [3, 6]. В исследовании NTWS-4 (1986–1994) проведено изучение токсичности при различных режимах введения химиопрепаратов. Впервые было продемонстрировано преимущество однократного введения дактиномицина (пульс-терапия), что не ухудшало показателей общей и безрецидивной выживаемости для всех групп пациентов по сравнению со стандартной терапией, но удалось снизить токсичность химиотерапии и количество госпитальных инфекций. Эти данные позволили рекомендовать пульс-интенсивную терапию как новый стандарт в лечении опухоли Вильмса [7, 8]. По данным С. Mitchell и соавт., M. Pavis и соавт., которые исследовали эффективность предоперационной химиотерапии на большой группе пациентов (525 детей) за период с 1991 по 2001 г., установлено, что проведение неoadьювантной химиотерапии повышает возможность выполнения радикальной операции с 1 до 20,4% ($p < 0,001$) [9, 10]. В исследовании NTWS-5 проводилось изучение результатов терапии для пациентов с неблагоприятным гистологическим вариантом (диффузная анаплазия) и метастазами в легкие. Уровень общей выживаемости в этой группе пациентов составил 33% [5].

Стратегия исследователей SIOP была направлена на изучение роли лучевой терапии и химиотерапии в предоперационный период. Впоследствии лечение строилось на данных о распространенности опухоли, выявленной при операции. Достоинство такой тактики заключалось в уменьшении риска диссеминации и разрыва опухоли во время операции. Недостатком служили риски ошибочной диагностики и, как следствие, лечения. В исследовании SIOP-1 (1971–1974) были зарегистрированы 442 пациента. Целью было выяснить, имеется ли преимущество при проведении пред- и послеоперационной химиотерапии. Результаты исследования продемонстрировали улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших предоперационную химиотерапию (51 про-

тив 27%; $p = 0,01$), без разницы в показателе общей выживаемости (66 против 61%). При сопоставлении групп пациентов, получивших один или семь курсов дактиномицина, разницы в показателях также не было установлено. Оценка эффективности предоперационной химиотерапии проведена в исследовании SIOP-5 (1977–1979), и обнаружено, что гистологические изменения в опухоли (массивный некроз) более выражены при проведении предоперационной химиолучевой терапии (53 против 17%; $p = 0,001$). При этом показатель общей 3-летней выживаемости существенно не менялся [5].

Рабдомиосаркома — самая частая (4–8% всех злокачественных опухолей) патология мягких тканей у детей младше 15 лет. Особенности гистологических вариантов рабдомиосаркомы, факторы риска и прогноза, а также лечебная тактика изучались в европейских (SIOP) и североамериканских исследованиях (Union Internationale Controle Cancer stage; Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG). Международной исследовательской группой по изучению рабдомиосаркомы (IRSG) IRS-I (1972–1978) была показана эффективность комбинации VAC (винкристин + дактиномицин + Циклофосфан) и лучевой терапии. В исследовании IRS-II (1978–1984) использовались повторные курсы VAC и альтернирующие режимы химиотерапии с доксорубицином, что позволило достигнуть полного эффекта у пациентов с 4-й стадией в 53% случаев. В исследовании IRS-III (1984–1991) проведено разделение пациентов на группы риска в соответствии с гистологическим вариантом опухоли. Назначение химиотерапии в этих группах стратифицировалось в зависимости от локализации опухоли. При этом к предшествующим режимам химиотерапии были добавлены цисплатин и этопозид в группе пациентов высокого риска, что позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 27%. В исследовании IRS-IV использовалась система предлечебного стадирования для обоснования химиотерапии и дозы облучения [11, 12]. В исследовании IRS-V (1997–1999) проводилось изучение микрометастазов в костный мозг, гистологическая оценка результатов «second look» операций, а также эффективности топотекана в сочетании со схемой VAC у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, в том числе при метастазах альвеолярной рабдомиосаркомы. Таким образом, каждое последующее исследование основывалось на достижениях предыдущего, что позволило собрать базу данных более чем о 3000 пациентов.

Другие кооперативные исследования также содержат важную информацию. Особенно ценны данные SIOP. В период с 1984 по 1989 г. проведено исследование SIOP-84 по изучению злокачественных мезенхимальных опухолей (Malignant Mesenchymal Tumour, MMT), в которое было включено 34 пациента детского возраста с локализованными стадиями рабдомиосаркомы. В этом

исследовании показана возможность использования схемы без проведения лучевой терапии, которая не ухудшила отдаленных результатов: ифосфамид — по 3 г/м² в 1-й и 2-й дни, винкристин — по 1,5 мг/м² в 1-й и 14-й дни, дактиномицин — по 0,9 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Благодаря проведенным исследованиям установлено, что уровень общей выживаемости повысился с 25% в 70-е гг. XX в. до 70% в настоящее время [3]. Дальнейшие исследования направлены на минимизацию терапии в группе пациентов с локализованными стадиями и благоприятными гистологическими вариантами.

Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) в детском возрасте — вторая по частоте встречаемости (3%) группа патологии костных и мягких тканей [13, 14]. Эта группа мелко-круглоклеточных опухолей нейроэктодермального происхождения, которая включает классическую саркому Юинга кости, внескелетную саркому Юинга, периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль и опухоль Аскина [13]. В 30% случаев опухоль встречается у детей до 10 лет, в 5% — у лиц старше 20, пик заболеваемости — в 10–19 лет [14]. Средний возраст установления диагноза — 14 лет [15]. Внескелетная саркома Юинга по сравнению с классической формой встречается в более старшем возрасте ($p = 0,03$), и при этом чаще обнаруживаются метастазы ($p = 0,12$) [16].

Первые результаты успешного лечения ОССЮ связаны с использованием лучевой терапии. Вплоть до 70-х гг. XX в. попытки лечения сводились к модификации доз и способов лучевой терапии, при этом 5-летняя общая выживаемость не превышала $10,2 \pm 7,9\%$ [13, 17].

История применения химиопрепаратов при ОССЮ у детей началась в 60-е гг. прошлого века, когда использовалась монотерапия дактиномицином, а уровень общей выживаемости был менее 20%. В 70-е начали использовать схему VAC. С 1973 по 1978 г. проведено рандомизированное межгрупповое исследование саркомы Юинга (Intergroup Ewing's Sarcoma Study, IESS-I), которое изучало влияние доксорубицина на общую выживаемость по сравнению со стандартной схемой VAC. Пациенты с локализованными стадиями, получившие дополнительно со стандартной химиотерапией дозу доксорубицина, имели достоверно лучшие показатели выживаемости. Результаты IESS-II исследования оказались достоверно выше при использовании полихимиотерапии с винкристином, Циклофосфаном, дактиномицином и Адриамицином по сравнению с данными, полученными в IESS-I: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 63 против 35% ($p = 0,002$) и 55 против 23% ($p = 0,006$) [18]. В landmark исследовании (1988–1992) было показано улучшение показателей общей выживаемости до 73% у пациентов с локализованными стадиями при добавлении к схеме лечения ифосфамида.

В 1989 г. J. Matejovsky на основании опыта лечения 88 больных сообщил об улучшении результатов при применении предоперационной лучевой и индукционной химиотерапии, которые позволяют в последующем выполнить радикальные операции в сочетании с эндопротезированием конечности [19]. В крупных исследованиях, таких как REN-1, 2, 3 (Италия), CESS-81 и CESS-86 (Германия), выявлено, что степень некроза опухоли, вызванная химиотерапией, является единственным прогностически значимым фактором, предопределяющим исход заболевания. Так, 5-летняя общая выживаемость при некрозе опухоли более 90% составила 81,1%, а при некрозе менее 90% — 20% [13, 20]. В современных протоколах лечения ОССЮ действие химиотерапии направлено, прежде всего, на уменьшение размеров первичной опухоли, профилактику метастазирования, что облегчает в дальнейшем проведение оперативного лечения.

Таким образом, дактиномицин является важнейшим препаратом при лечении опухолей у детей. При этом становится очевидной важность снижения риска побочных эффектов при его применении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ДАКТИНОМИЦИНА

Изучение фармакокинетики дактиномицина основано на регистрации неблагоприятных эффектов препарата и анализе влияния типа опухоли, режима введения и возраста пациента на их возникновение. Результаты оценивались по совокупности данных 6 клинических исследований (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4 и NWTS-5), проведенных в период с 1986 по 2002 г., которые включали 4567 пациентов, среди которых зарегистрировано 286 (6%) случаев неблагоприятных эффектов дактиномицина (табл. 1). Кумулятивная доза дактиномицина у пациентов без признаков токсичности составила от 0,34 до 8,7 мг/кг, в целом была выше у пациентов при рабдомиосаркоме по сравнению с опухолью Вильмса. У детей до 1 года риск возникновения токсичности достоверно выше по сравнению с детьми старшего возраста ($p = 0,005$), причем между пациентами других возрастных категорий токсичность фактически не менялась ($p = 0,84$). Особенно необходимо отметить повышение риска неблагоприятных эффектов у детей в воз-

Таблица 1. Количество пациентов и зарегистрированные случаи токсичности дактиномицина [21]

Показатель	Количество пациентов	Количество случаев токсичности	Случаи токсичности, %
Исследования			
IRS-IV	525	58	11
D9602	394	48	12
D9802	62	15	24
D9803	607	86	14
NWTS-4	636	40	6
NWTS-5	2343	39	2
Пол			
Мужской	2331	162	7
Женский	2184	119	5
Неизвестен	52	5	10
Раса			
Азиатская	306	10	3
Негроидная	686	29	4
Европеоидная	2739	170	6
Другие	69	2	3
Неизвестна	767	75	10
Возраст, годы			
< 1	396	24	6
1–2	1287	63	5
3–11	2454	151	6
12–15	259	28	11
≥ 16	171	20	12

Таблица 2. Риск возникновения гепатотоксичности дактиномицина в зависимости от вида опухоли, веса пациента и кумулятивной дозы препарата [21]

Возраст	Вес пациента, кг	Опухоль Вильмса		Рабдомиосаркома	
		Кумулятивная доза, мг/кг	Риск возникновения гепатотоксичности, %	Кумулятивная доза, мг/кг	Риск возникновения гепатотоксичности, %
0,5	–	0,115	9	0,48	25
1–2	< 55	0,225	11	0,54	14
3–11	< 55	0,225	9	0,54	16
12–15	< 55	0,225	10	0,54	17
12–15	80	0,156	6	0,38	14
≥ 16	< 55	0,225	11	0,54	18
≥ 16	70	0,179	10	0,43	15
≥ 16	90	0,139	8	0,33	15

расте до 1 года при введении дозы дактиномицина выше 0,1 мг/кг — 8,6%. Не выявлено влияния пола, расы и этнической принадлежности на этот показатель. Риск развития печеночной токсичности был несколько выше у пациентов при рабдомиосаркоме, чем при опухоли Вильмса (15 против 10%) [21]. Риск возникновения гепатотоксичности дактиномицина в зависимости от вида опухоли, веса пациента и кумулятивной дозы препарата представлен в табл. 2.

Во всех исследованиях неблагоприятные эффекты дактиномицина изучались при применении препарата Космеген (Cosmegen, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды), одобренного Федерацией пищевых продуктов и медикаментов США 10 декабря 1964 г. На территории Российской Федерации 1 апреля 2013 г. прошел регистрацию лекарственный препарат Акномид Д (ООО «Адиком», Россия),

содержащий в качестве активной субстанции дактиномицин. На базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ было проведено сравнительное изучение общетоксического действия препаратов Акномид Д и Космеген (H. Lundbeck A/S, Великобритания). В ходе исследования установлено отсутствие значимых различий LD16, LD50 и LD84, хотя эти значения были несколько выше (т.е. токсичность была несколько ниже) у Акномида Д. Результаты исследования общетоксического действия изучаемых препаратов представлены в журнале «Онкопедиатрия» 1/2014 [22]. На основании данного исследования был сделан вывод, что отечественный препарат Акномид Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами детского возраста и может быть рекомендован для лечения опухолей у детей на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина. 2006. С. 146–148.
2. Hong W., Bast R., Hait W. et al. *Cancer Medicine*. 2010. P. 651.
3. Jagt T., Zuckermann M., Kate F., Taminiau J., Dijkstra M., Heig H., Kraker J., Verchuur A. Veno-Occlusive Disease as a Complication of preoperative chemotherapy for Wilms Tumor: a clinic-pathological analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 1211–1215.
4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 7–12.
5. Гальперин Э., Констайн Л., Тарбел Н., Кан Л. Лучевая терапия в детской онкологии. М.: Медицина. 1999. 748 с.
6. Perkins S., Shinohara E., DeWees T., Frangoul H. Outcome for children with metastatic solid tumors over the last four decades. *Plos One*. 2014; 9.
7. Reinhard H., Semler O., Burger D., Bode U., Flentje M., Gobel U. et al. Result of the SIOP 93-01? GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Pediatr*. 2004; 216: 132–140.
8. Green D.M. The evolution of treatment for Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2012; 48 (1): 14–19.
9. Mitchell C., Pritchard-Jones K., Shannon R., Hutton C., Stevens S., Machin D., Imeson J. et al. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumor: results of a randomize trial (UKW3) by the UK children's cancer study group. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2554–2562.
10. Powis M., Messahel B., Hobson R., Gornall P., Walker J., Pritchard-Jones K. Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991–2001 United Kingdom children's cancer study group UKW3 trial. *J Pediatr Surg*. 2013; 48: 2181–2186.
11. Raney R., Anderson J., Barr F. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosar-

- coma study group experience and rationale for intergroup Rhabdomyosarcoma. Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23 (4): 215–220.
12. Raney R., Mauer H., Anderson J. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V. *Treatment Protocols Sarcomas*. 2001; 5: 9–15.
 13. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncologist*. 2006; 11 (5): 503–519.
 14. Ash S., Luria D., Cohen I. Excellent prognosis in subset of patients with Ewing sarcoma identified at diagnosis by CD56 using flow cytometry. *Clin Cancer Res*. 2011. Abstract.
 15. Koscielniak E., Jurgens H., Winkler K. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer*. 1992; 70 (10): 2557–2567.
 16. Lee J.A., Kim J.S., Koh J.S. Soft-tissue Ewing sarcoma in a low-incidence population: comparison to skeletal Ewing sarcoma for clinical characteristics and treatment outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40 (1): 1060–1067.
 17. Cecchetto G., Bisogno G., De Corti F. Biopsy or debulking surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children? *Cancer*. 2007; 110: 2561–2567.
 18. Evans R., Nesbit M.E., Gehan E.A., Garnsey L.A., Burgert O., Vietti T.J., Cangir A., Tefft M., Thomas P., Askin F.B. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and bones: a report from the second intergroup study. *J Clin Oncol*. 1991; 9 (7): 1173–1180.
 19. Matejovsky Z.J., Kofranek I. Massive allografts in tumor surgery. *Int Orthop*. 2006; 30: 478–483.
 20. Bacci G., Ferrari F., Rimondini S. Prognostic factor in non-metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (1): 4–11.
 21. Langholz B., Skolnik J., Barret J., Renbarger J., Seibel N., Zajicek A. Dactinomycin and Vincristine toxicity in treatment of children cancer a retrospective study from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 252–257.
 22. Горбунова Т.В., Березовская И.В., Постникова Т.В. Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы дактиномицинов при лечении солидных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 20–24.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник хирургического отделения № 1 НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vgp-04@mail.ru