



Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

2016 / том 3 / №1



Оля И., 6 лет

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2016 / том 3 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ**
- КОЛОНКА РЕДАКТОРА**
- 7 «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В ВАКЕ!
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- 8 Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, Э.Р. Сенжапова
ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ
- 16 Г.М. Волгарева, А.В. Лебедева, В.Г. Поляков
**ПИГМЕНТНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:
В ПОИСКАХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**
- 24 А.Г. Геворгян, Е.В. Морозова, И.В. Казанцев, Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова, Т.В. Юхта,
Л.С. Зубаровская, О.Г. Желудкова, Б.В. Афанасьев
**ВЫСОКОДОЗНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ
АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- 36 М.Ю. Рыков, Т.Х. Мень, Н.А. Григорьева, А.С. Уланова, И.В. Вольхин, И.А. Турабов, В.Г. Поляков
**ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:
РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 42 Н.И. Петрикова, А.М. Ефременков, Н.А. Сниткин, Р.Б. Трунова, Т.И. Бурлуцкая
ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ У РЕБЕНКА
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- 48 Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова, И.Г. Венчикова, С.И. Минченко, М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**
- ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ**
- 54 **ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДО В РЕГИОНЫ**
- ЮБИЛЕЙ**
- 57 **ОТДЕЛЕНИЮ ХИМИОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ
НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА — 50!**
- НЕКРОЛОГ**
- 60 **АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ САЛТАНОВ**

DOI: 10.15690/onco.v3i1.1524

Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, Э.Р. Сенжапова

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Таргетные препараты в детской онкологии

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, цитогенетики и эпигенетики опухолевой клетки позволили не только определить основные молекулярные пути злокачественной трансформации, но и модифицировать их с помощью таргетных препаратов (ТП). По мере расширения наших представлений о молекулярно-биологических основах онкогенеза расширяется спектр мишеней для таргетной терапии, блокирующей ангиогенез, сигнальные пути, потенциально онкогенные белки и ферменты. В настоящее время ТП стали неотъемлемой частью стандартов терапии взрослых больных со злокачественными опухолями.

Роль и место ТП в лечении детей со злокачественными опухолями продолжают изучаться. Проводятся работы, определяющие побочные эффекты ТП у детей, анализируются результаты стандартных химиотерапевтических подходов и протоколов терапии с включением таргетных агентов. В настоящей статье обобщен современный мировой опыт применения ТП в детской онкологии, выделены показания и режимы введения ТП, определены перспективы дальнейших исследований в индивидуализации химиотерапевтического лечения детей со злокачественными новообразованиями на основании молекулярного «портрета» опухоли.

Ключевые слова: таргетная терапия, злокачественные опухоли, дети.

(Для цитирования: Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2016;3(1):8–15. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1524)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные программы химиотерапии позволили получить высокие результаты лечения многих злокачественных опухолей у детей: теперь показа-

тели общей выживаемости превышают 90% даже при поздних стадиях заболевания [1, 2]. Подобные успехи стали возможны благодаря интенсификации режимов лечения, оптимальной комбина-

Т.Т. Valiev, A.S. Levashov, E.R. Senzhapova

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Targeted Drugs in Pediatric Oncology

Fundamental studies in molecular biology, immunology, cytogenetics and epigenetics of tumour cell revealed main molecular ways of neoplastic transformation and helped to perform their modification using targeted drugs (TD). With the development of knowledge in molecular and biologic basis of oncogenesis the spectrum of targets have been increased: suppression of angiogenesis, pathways, oncogene proteins, and enzymes. Nowadays TD became an essential part of malignancies therapy standards for adult patients.

Place and role of TD in pediatric oncology are studying. Adverse events are revealing, treatment results of traditional chemotherapy protocols and programs with TD are analyzing. This review summarizes current international experience in targeted therapy, highlights indications and regimens of administration. Future perspectives in individualized chemotherapy based on tumor «molecular portrait» are demonstrated.

Key words: targeted therapy, pediatric malignances.

(For citation: Valiev TT, Levashov AS, Senzhapova ER. Targeted Drugs in Pediatric Oncology. Onkopediatria. 2016;3(1):8–15. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1524)

ции цитостатиков и сопроводительной терапии. В настоящее время интенсификация режимов терапии достигла своего максимума, и эскалация доз препаратов сопряжена с выраженными побочными эффектами. В связи с этим дальнейшее совершенствование программ химиотерапии должно включать препараты с новым механизмом действия, что позволит не только повысить эффективность лечения, но и снизить его токсичность.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Интеграция достижений фундаментальной онкологии в клиническую практику позволила создать новый класс цитостатических агентов — таргетных, молекулярно-ориентированных препаратов (ТП) для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Сигнальные пути, ферменты, кластеры дифференцировки, факторы роста клетки, нуклеотиды, эпигенетические события — вот лишь некоторые мишени, где могут проявить свои действия ТП. Следует заметить, что все эти мишени имеются и в нормальной клетке, но при опухолевой трансформации может происходить их гиперэкспрессия или гиперактивация, что и служит основанием для применения молекулярно-ориентированных препаратов [3, 4]. Следовательно, таргетная терапия позволяет влиять не на болезнь в целом, а на наиболее важные для опухоли молекулярно-биологические механизмы.

В настоящее время изучены не только механизмы действия ТП, но и определены дозы и кратность введения, спектр нежелательных и побочных эффектов. Во взрослой онкологии многие ТП вошли в стандарты лечения [5, 6].

Появление новых лекарственных препаратов в детской онкологии — редкое событие, обусловленное меньшей заболеваемостью злокачественными опухолями в детской популяции по сравнению со взрослой, более узким спектром злокачественных опухолей, а также особенностями проведения клинических исследований у детей: необходимость согласия обоих родителей для участия ребенка в клиническом исследовании; невозможность проведения клинического исследования, включающего ветвь, показавшую меньшую эффективность у взрослых; обязательное наличие в структуре клиники, проводящей данное исследование, этического комитета с педиатрической группой и др. — все это ограничивает изучение ТП в детской популяции больных.

Тем не менее ведущие научно-практические группы детских онкологов с целью улучшения результатов лечения разрабатывают протоколы терапии с включением ТП.

Лечение хронического миелолейкоза

Иматиниб (Imatinibum). Одним из первых ТП, совершивших революцию в лечении детей со зло-

качественными опухолями, стал иматиниб мезилат, существенно повысивший результаты лечения при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) и ставший стандартом терапии этого заболевания. В ходе опухолевой трансформации при ХМЛ происходит формирование транслокации $t(9;22)$, вовлекающей протоонкоген *ABL*, расположенный на коротком плече хромосомы 9, и гена *BCR* хромосомы 22, в результате образуется химерный ген *BCR-ABL*, который продуцирует белок p210. Иматиниб мезилат блокирует белок с тирозинкиназной активностью p210 при ХМЛ. Мировой опыт применения иматиниба мезилата в лечении ХМЛ у детей небольшой, поскольку заболевание составляет лишь 2–5% случаев лейкозов [7]. Тем не менее применение иматиниба мезилата в хронической фазе ХМЛ позволяет получить полный цитогенетический ответ в течение первых 6 мес терапии у 78,5–91,5% детей, что является хорошим результатом [8, 9].

Транслокация $t(9;22)$ выявляется не только при ХМЛ, но и при Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) и является фактором неблагоприятного прогноза. Включение иматиниба мезилата в программу химиотерапии пациентов группы высокого риска ОЛЛ позволило получить полную ремиссию у 100% больных, но пятилетняя безобъёмная выживаемость в данной группе больных составила лишь 52–53% [10, 11].

По мере изучения мутаций в гене *BCR-ABL*, развивающихся на фоне терапии иматинибом, было показано, что причиной резистентности к иматинибу может быть феномен опухолевой прогрессии и образование мутаций Y253H, E255K/V, T315I и F359C/V, в отношении которых иматиниб неэффективен [12]. Были созданы ингибиторы тирозинкиназ второго поколения — нилотиниб и дазатиниб [13]. Последний оказался в 325 раз эффективнее иматиниба [14]. Несмотря на большую эффективность тирозинкиназ второго поколения, препаратом первой линии в лечении ХМЛ у детей остается иматиниб [15]. Показаниями к назначению ингибиторов тирозинкиназ второго поколения следует считать резистентность/непереносимость иматиниба и/или обнаружение мутаций *BCR-ABL*, в отношении которых иматиниб неэффективен.

Лечение неходжкинских лимфом

Ритуксимаб (Rituximabum). В лечении неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) кардинальные перемены произошли при включении в схемы полихимиотерапии ритуксимаба — анти-CD20 моноклонального антитела. Мишенью ритуксимаба стал CD20, определяемый в 100% случаев при лимфоме Беркитта, диффузной В-крупноклеточной и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомах. CD20 представляет собой трансмембранный антиген, который участвует в регуляции роста и дифференцировки В-клеток, действуя, как каль-

циевый канал [16]. С учетом экспрессии CD20 при В-НХЛ одним из возможных путей модификации программ химиотерапии стало включение в них ритуксимаба. Механизм действия ритуксимаба обусловлен связыванием компонента Clq комплемента, инициирует комплементопосредованный лизис CD20-позитивных клеток [17]. Второй механизм действия реализуется за счет связывания с Fc-рецепторами макрофагов и NK клеток, обеспечивая антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность [18]. Кроме того, в работах *in vitro* было показано, что ритуксимаб усиливает цитостатический эффект винбластина, флударабина, доксорубина и кортикостероидов [19, 20]. И, наконец, ритуксимаб индуцирует апоптоз за счет повышения концентрации ионов кальция в клетке, активации тирозинкиназ (Lyc и Fyn) и каспазы 3 [21].

В настоящее время в детской онкогематологии отсутствуют рандомизированные исследования, касающиеся применения ритуксимаба при В-НХЛ, не определены кратность и дозы введения препарата (используемая доза 375 мг/м² заимствована из программ терапии взрослых больных В-НХЛ), обсуждается место ритуксимаба в режимах поддерживающего лечения. Данная ситуация обусловлена, во-первых, тем, что программы терапии В-НХЛ, применяемые в педиатрической практике, изначально более интенсивные, чем у взрослых, и включение в протокол терапии В-НХЛ ритуксимаба является дополнительной возможностью интенсификации программы лечения; во-вторых, более высокими показателями выживаемости больных В-НХЛ детского возраста по сравнению со взрослыми при проведении стандартной полихимиотерапии; в-третьих, спектр В-НХЛ у детей значительно отличается от такового у взрослых и характеризуется преобладанием агрессивных и высокоагрессивных вариантов, тогда как индолентные лимфомы у детей практически не встречаются.

Во второй фазе клинического исследования, организованного группой BFM (Берлин – Франкфурт – Мюнстер, Германия), было предложено применение ритуксимаба в режиме «терапевтического окна», когда препарат вводился за 5 дней до начала префазы протокола В-NHL-BFM04. В 41,4% случаев был получен ответ на ритуксимаб в виде сокращения размеров опухоли при приемлемом профиле токсичности [22]. В работе E. Bilic и соавт. представлен модифицированный протокол В-NHL-BFM95 с введением ритуксимаба на 5-й день каждого химиотерапевтического блока. Из 7 больных, включенных в исследование, полные ремиссии достигнуты у всех, из них в 6 случаях сохраняются уже более 1 года [23].

В России был разработан протокол В-НХЛ 2004м для больных III–IV стадиями В-НХЛ, основной идеей которого стало снижение дозы метотрексата в связи с выраженными побочными явлениями, отмеченными при его введении в высоких

дозах. Авторы протокола решили деэскалировать стандартную программу В-NHL-BFM95 путем снижения дозы метотрексата с 5 до 1 г/м² в первых двух блоках и добавления ритуксимаба в первые 4 блока терапии больным с 3-й и 4-й прогностической группой риска. В результате, показатели трехлетней общей и бессобытийной выживаемости оказались одинаковыми — 89±4%. Тем не менее число неудач терапии составило 11,5% [24].

С 2007 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ терапия при поздних стадиях В-НХЛ проводится по модифицированному протоколу В-NHL-BFM95 с включением ритуксимаба. Модификация заключается в добавлении ритуксимаба в 0-й день каждого блока химиотерапии у больных с 3-й и 4-й прогностической группой риска без снижения дозы метотрексата. Подобный подход позволил повысить результаты лечения крайне неблагоприятной группы больных за счет включения в блокковую программу дополнительного препарата с молекулярно-направленным действием. В результате шестилетняя общая выживаемость составила 95,7±6,8%, рецидивов и первично рефрактерного течения В-НХЛ не отмечено [25].

Кризотиниб (Crizotinib). Не только В-НХЛ отличаются специфической мишенью для действия ТП, но и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), характеризующаяся перестройками гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*), который играет ведущую роль в лимфогенезе АККЛ. Отличительной особенностью АККЛ у детей является преобладание *ALK*-позитивного варианта опухоли (88%). Принимая во внимание данный факт, был создан препарат кризотиниб, относящийся к классу малых молекул мультикиназных ингибиторов. Препарат блокирует онкогенные события, реализуемые через активацию *NPM-ALK*-позитивного гена: не происходит фосфорилирование сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3), в связи с чем активируются процессы апоптоза через каспазу 3, и опухолевая клетка гибнет [26]. Кризотиниб показал высокую эффективность в лечении взрослых больных с резистентной и рефрактерной формой *ALK*-позитивной АККЛ: число положительных ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) составило 90,9%, двухлетняя общая выживаемость — 72,7%, двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания — 63,7% [27]. В детской популяции больных проводится активное изучение препарата, определена доза кризотиниба для детей — 280 мг/м² 2 раза/сут [28].

Брентуксимаб ведотин (Brentuximab Vedotin). В патогенезе АККЛ наряду с активацией *ALK* большую роль играет CD30, который обнаруживается в 100% случаев АККЛ. Данный маркер активирует опухолевую клетку и индуцирует апоптоз. Анти-CD30 иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин, применяемый в монорежиме, позволил получить полные ремис-

сии у 57% взрослых пациентов с рецидивным/рефрактерным течением АККЛ [29]. Опыт применения брентуксимаба ведотина в лечении детей с рецидивами АККЛ в мировой литературе ограничен описанием нескольких клинических случаев: так, имеются данные о возможности достижения полной ремиссии АККЛ при ее повторном рецидиве, развившемся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [30].

Учитывая одновременную экспрессию на опухолевой клетке ALK и CD30 у больных АККЛ, обсуждается возможность комбинированной терапии кризотинибом и брентуксимабом ведотином [31, 32].

Лечение лимфомы Ходжкина

Экспрессия CD30 определяется и при лимфоме Ходжкина (ЛХ), что обуславливает возможность включения брентуксимаба ведотина в лечение больных с рецидивами и рефрактерными формами данной патологии. Международная Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group, COG) при рецидивах ЛХ проводит исследовательский протокол брентуксимаб ведотин + гемцитабин [33].

Бортезомиб (Bortezomibum). Не менее важной мишенью для действия ТП являются сигнальные пути в опухолевой клетке, один из них — активация неконтролируемого клеточного роста, индукция ангиогенеза, подавление апоптоза и формирование резистентности к химиопрепаратам (NF-κB), активность которого блокирует ингибитор протеасом бортезомиб [34–36].

Бортезомиб в комбинации с ифосфамидом и винорелбином стали применять при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ. По данным COG, число ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) составило 83% [37]. Еще одной нозологической формой, при резистентном и рефрактерном течении которой предпринимаются попытки применения бортезомиба, стал ОЛЛ [38]. Схема лечения, включающая бортезомиб в дозе 1,3 мг/м², винкристин, дексаметазон, доксорубин и PEG-аспарагиназу, хорошо переносится. Число ответов на лечение (полные и частичные ремиссии) достигает 73%, число полных ремиссий — 67% [39, 40]. Новое поколение ингибиторов протеасом — карфилзомиб и иксазомиб — в настоящее время активно изучается [34].

Лечение солидных опухолей

Совершенствуются терапевтические подходы с включением ТП у больных солидными опухолями. Как известно, результаты лечения пациентов с первично метастатической остеосаркомой остаются крайне неудовлетворительными, и оптимальная программа лечения до сих пор не определена. В соответствии с результатами исследований COG, Итальянско-скандинавской (Italian and Scandinavian Sarcoma Group, ISS/SSG II) и Европейско-американской группы по изучению сарком (European and American Osteosarcoma

Study Group, EURAMOS), пятилетняя бессобытийная выживаемость не превышает 30% [41–43]. В связи с этим разрабатываются новые подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток и опухолевого микроокружения.

Сорафениб (Sorafenib), **эверолимус** (Everolimus). Изучение инновационных терапевтических подходов проводится при метастатическом варианте остеосаркомы, рецидивах и рефрактерном течении заболевания. Одним из ключевых направлений является применение препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназный ингибитор сорафениб, mTOR-ингибитор эверолимус).

С 2008 по 2009 г. Итальянской группой по изучению сарком (Italian Sarcoma Group, ISG) проведена вторая фаза клинических испытаний сорафениба у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Препарат представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, ERK, RET, PDGFRα, PDGFRβ. В исследование было включено 35 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 14 лет. Частичный ответ был достигнут у 5 (14%) пациентов, стабилизация заболевания — у 12 (34%). Общая частота ответов — 48%. Четырехмесячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% [44, 45].

В 2013 г. ISG опубликованы результаты доклинического исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние обоих препаратов на mTORC1/mTORC2 проявляется в уменьшении экспрессии mTORC1 и в увеличении экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффект [46].

С 2012 по 2013 г. ISG проведено исследование комбинированного применения препаратов сорафениб и эверолимус у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. В исследование было включено 38 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 18 лет: частичный ответ был достигнут у 4 (10%), стабилизация заболевания — у 20 (53%). Общая частота ответов — 63%. В сравнении с предыдущим исследованием шестимесячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% (17 из 38) [47].

С 2006 по 2010 г. COG проведена первая фаза клинических испытаний по применению сорафениба у детей с рефрактерным течением солидных опухолей и лейкозов. В исследование было включено 65 детей. Установлена максимальная переносимая доза препарата — 150 мг/м² для пациентов с лейкозом и 200 мг/м² для пациентов с солидными опухолями [48].