

Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии

Т.Т.Валиев^{✉1}, А.С.Левашов¹, Н.А.Батманова¹, Э.Р.Сенжапова¹, К.А.Турупаев², У.В.Томчик³, Г.А.Алескерова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 127273, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉timurvaliev@mail.ru

Актуальность. В настоящее время таргетные препараты стали одним из компонентов терапии злокачественных опухолей взрослых больных и вошли в клинические терапевтические рекомендации. В детской онкологии таргетные препараты используются в течение последних 10–15 лет, и опыт по их применению находится на этапе систематизации и анализа.

Материалы и результаты. Представлен 12-летний опыт применения таргетных препаратов в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». Авторы оценили эффективность и побочные эффекты при использовании ритуксимаба, бортезомиба, сорафениба и эверолимуса у 108 пациентов с поздними стадиями неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ), рецидивами/рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза и рефрактерным течением остеосаркомы. Включение ритуксимаба в стандартную программу терапии поздних стадий В-НХЛ позволило увеличить 10-летнюю бессобытийную выживаемость до 93,8±3%. Бортезомиб в сочетании с противорецидивной программой полихимиотерапии (COG AALL07P1) позволил получить минимальную остаточную болезнь – негативный статус у 64,3% больных, но безрецидивная выживаемость тем не менее составила лишь 24,5±19,4% (средняя продолжительность наблюдения – 28±3,3 мес). Сорафениб и эверолимус назначались при рефрактерном течении остеосаркомы, и объективный противоопухолевый эффект был отмечен у всех больных, но выживаемость без прогрессирования заболевания более 6 мес – 46% (средняя продолжительность наблюдения – 7±1,2 мес). Профиль токсичности проводимой терапии оказался приемлемым.

Заключение. Полученные данные позволяют констатировать факт существенного увеличения эффективности терапии поздних стадий В-НХЛ у детей за счет включения ритуксимаба, тогда как при рецидивах/рефрактерном течении острого лимфобластного лейкоза и остеосаркомы требуется дальнейшее совершенствование терапевтических подходов.

Ключевые слова: таргетная терапия, неходжкинские лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, остеосаркома, дети.

Для цитирования: Валиев Т.Т., Левашов А.С., Батманова Н.А. и др. Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 54–60.

Original article

Targeted therapy in pediatric malignancies treatment: Pediatric Oncology and Haematology Research Institute experience

T.T.Valiev^{✉1}, A.S.Levashov¹, N.A.Batmanova¹, E.R.Senzhapova¹, K.A.Turupaev², U.V.Tomchik³, G.A.Aleskerova¹

¹Pediatric Oncology and Haematology Research Institute of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127273, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉timurvaliev@mail.ru

Abstract

Actually targeted drugs became a therapeutic component for adult patients with malignancies and merge into clinical therapeutic recommendations. Targeted drugs in pediatric oncology had been using for 10–15 years and this experience under systematization and analysis. In the current issue 12-year experience of targeted therapy of Pediatric Oncology and Haematology Research Institute of N.N.Blokhin National Cancer Research Center is presented. Authors estimated efficacy and toxicity of rituximab, bortezomib, sorafenib and everolimus in 108 patients with advanced stages of mature B-cell non-Hodgkins lymphomas (B-NHL), relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) and refractory osteosarcoma. Rituximab plus standard chemotherapy of advanced stages of B-NHL increased 10-years event-free survival up to 93.8±3%. Bortezomib plus anti-relapsed chemotherapy protocol (COG AALL07P1) reached minimal residual disease – negative status in 64.3% patients, but relapse-free survival was 24.5±19.4% (median 28±3.3 months). Sorafenib and everoli-

mus were used for refractory osteosarcoma treatment, response rate was 100%, progression-free survival more than 6 months was 46% (median follow up 7 ± 1.2 months). Toxicity profile was acceptable. Our data demonstrate a fact of significant improvement of advanced stages B-NHL treatment results by rituximab use, but relapsed/refractory ALL and osteosarcoma need treatment improvement.

Key words: targeted therapy, non-Hodgkins lymphomas, acute lymphoblastic leukemia, osteosarcoma, children.

For citation: Valiev T.T., Levashov A.S., Batmanova N.A. et al. Targeted therapy in pediatric malignancies treatment: Pediatric Oncology and Haematology Research Institute experience. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 54–60.

Современные программы терапии злокачественных опухолей включают препараты молекулярно-направленного (таргетного) действия, которые блокируют ключевые этапы молекулярно-биологического онкогенеза. Включение в схемы химиотерапии препаратов нового механизма действия наряду с совершенствованием сопроводительной терапии существенно повысило показатели выживаемости и привело к снижению смертности онкологических больных [1–3]. Так, показатель летальности взрослых больных при опухолях гемопоэтической природы в 2005 г. составлял 29,2%, а в 2015 г. – 21,6%. Одновременно со снижением летальности прослеживается тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов с данными заболеваниями: так, доля больных с опухолями лимфоидной и кроветворной тканей, находившихся под наблюдением онколога в течение 5 лет и более, составляла в 2005 г. 49,9% (от числа всех онкобольных, состоявших на учете на конец отчетного периода), а к 2015 г. возросла до 56,1% [4].

В детской онкологии появление новых препаратов – редкое явление, что связано с меньшей популяцией пациентов детского возраста, другим спектром онкологических заболеваний у детей (преобладание гемобластозов, практически отсутствие случаев рака легкого, кишечника, желудка, матки, молочной железы, яичников), возможностью применения нового препарата только после его доказанной эффективности у взрослой группы больных, этическими нормами проведения клинических исследований в педиатрии и др. [5]. Одним из первых таргетных препаратов, успешно используемых в детской онкологии, стал ритуксимаб, позволивший получить 3-летнюю общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) при III/IV стадиях неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) у 95% больных на терапии по протоколу FAB/LMB с ритуксимабом [6].

Но подобных результатов терапии В-НХЛ при рецидивном/рефрактерном течении даже при включении ритуксимаба получено не было. Наиболее высокие показатели 5-летней ОВ пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы Беркитта (ЛБ) были достигнуты в Японии. Авторы проводили лечение по схеме R-ICE с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), 5-летняя ОВ составила 48,5% [7].

Результаты терапии рецидивов В-НХЛ, полученные во Франции, оказались ниже. Так, при использовании в качестве программы терапии 2-й линии схем R-ICE, R-CYVE с последующей аутологичной/аллогенной трансплантацией ГСК 3-летняя ОВ составила 37,6% [8]. В основе рецидива/рефрактерного течения лежит формирование химиоиммунорезистентности к проводимому лечению, что требует поиска новых терапевтических подходов. Обинутумаб – новое поколение анти-CD20-моноклональных антител, обладающее высокой противоопухолевой активностью при В-НХЛ [9].

Задачей терапии В-НХЛ у детей является не только получение высоких показателей выживаемости больных, но и приемлемый профиль токсичности проводимого лечения, а также низкая частота отдаленных побочных эффектов терапии ритуксимабом. Исследований, посвященных вопросам отдаленных побочных эффектов при терапии ритуксимабом детей с В-НХЛ, крайне мало. В одной из работ приводятся данные, что в ходе 2-летнего наблюдения из 12 пациентов у 3 отмечалась нейтропения без инфекционных осложнений; 3 – сепсис без нейтропении; гипогаммаглобулинемия в течение 9 мес (от 4 до 24 мес) была у 9 из 12 больных. Не было отмечено анемии, тромбоцитопении, ревма-

тических симптомов, васкулита, отдаленных эффектов со стороны нервной, дыхательной и пищеварительной системы [10].

Не менее важным направлением развития детской онкологии является совершенствование программ лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Несмотря на высокие показатели ОВ первичных больных ОЛЛ (10-летняя ОВ составляет $90,4\pm 2,6\%$), частота рецидивов составляет 11,9–20% [11–13]. Одним из направлений в лечении рецидивов ОЛЛ стало включение в противорецидивные схемы терапии препаратов, повышающих чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии. Данными свойствами обладает ингибитор протеасом – бортезомиб, применяемый в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$ в сутки вместе с дексаметазоном, доксорубином, ПЕГ-аспарагиназой и винкристином – протокол COG AALL07P1. Терапия переносилась больными удовлетворительно, профиль токсичности был приемлемым, но 2-летняя ОВ составила 31,3% [14, 15].

В лечении рефрактерной остеосаркомы у детей ведется поиск новых препаратов с учетом биологических особенностей опухоли. Предпринимаются попытки использования мультиткиназного ингибитора сорафениба, ингибитора mTOR эверолимуса; изучается эффективность моноклональных антител – трастузумаба, лексатумумаба; изучаются способы активации опухоли-ассоциированных макрофагов препаратами интерферон- $\alpha 2a$, мифамуртид [5, 16].

Отечественные работы, в которых анализируется собственный опыт таргетной терапии в детской онкологии, весьма немногочисленны [17], в связи с чем в настоящем труде приведен обобщенный материал НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» по эффективности и переносимости таргетных препаратов при лечении злокачественных опухолей у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 108 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, которым с февраля 2005 по февраль 2017 г. проводилась терапия злокачественного новообразования с включением таргетных препаратов. Диагноз был установлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2008 г.). Стадия и распространенность опухолевого процесса оценивались с привлечением методов ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. Стратификация на прогностические группы риска проводилась в соответствии с рекомендациями группы BFM [18].

Из 108 пациентов, включенных в исследование, у 65 диагностирована поздняя (III/IV) стадия В-НХЛ, ЛБ – у 52 (80%), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – у 8 (12,3%) или первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома – ПМВКЛ – у 5 (7,7%), 28 – рецидив ОЛЛ и 15 – рефрактерное течение остеосаркомы.

Терапия В-НХЛ в течение 12 лет проводилась по модифицированным протоколам В-NHL-BFM95: R-B-NHL-BFM95 – добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 внутривенно в 0-й день каждого блока химиотерапии (20 больных); R-B-NHL-BFM95red (добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 внутривенно в 0-й день каждого блока химиотерапии, но количество блоков в 4-й группе риска уменьшено с 6 до 5 при раннем – после 2-го блока терапии – полном эффекте; 21 больной) и r-B-NHL-BFM95red (добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 внутривенно в 0-й день 1–2-го блоков химиотерапии и уменьшение количества блоков в 4-й группе риска при достижении раннего – после 2 блоков – полного эффекта с 6 до 5; 24 пациента).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в протокол R-B-NHL-BFM95

Признак	Число больных (n=20)	
	абс.	%
ЛБ	11	55
ДВКЛ	4	20
ПМВКЛ	5	25
III стадия	12	60
IV стадия	8	40
3-я группа риска	6	30
4-я группа риска	14	70
Поражение костного мозга	4	20
Поражение ЦНС	2	10

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в протокол R-B-NHL-BFM95red

Признак	Число больных (n=21)	
	абс.	%
ЛБ	19	90,5
ДВКЛ	2	9,5
III стадия	10	47,6
IV стадия	11	52,4
3-я группа риска	8	38,1
4-я группа риска	13	61,9
Поражение костного мозга	4	19,0
Поражение ЦНС	1	4,8

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа следующих показателей:

- полная ремиссия (ПР) – отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед после достижения полного эффекта (отсутствие признаков опухоли по данным ультразвукового исследования/рентгеновской компьютерной томографии в зонах на момент диагностики, при изначальном поражении костного мозга – его полная санация);
- частичный эффект – констатируется при уменьшении всех измеряемых поражений более чем на 50%, отсутствии новых;
- прогрессирование – появление нового поражения и/или любой рост первичных поражений более чем на 25%;
- безрецидивная выживаемость (БРВ) – от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива оценивалась у больных с ПР;
- БСВ – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней, кроме того к «событию» относили отсутствие ПР, смерть в индукции ремиссии или в ПР от любой причины, а также отказ родителей от лечения;
- ОВ – от начала лечения до окончания исследования (28.02.2017) или смерти больного.

При рецидиве ОЛЛ лечение проводилось по протоколу COG AALL07P1, включавшему бортезомиб, винкристин, преднизолон, доксорубин, ПЕГ-аспарагиназу, циклофосфамид, этопозид, метотрексат, цитарабин. МОБ (минимальная остаточная болезнь) – негативный статус констатировали при количестве бластных клеток, несущих аберрантный фенотип, менее 0,01% при иммунологическом исследовании костного мозга методом проточной цитофлуориметрии.

Пациентам с рефрактерным течением остесаркомы (после терапии доксорубином, цисплатином, высокодозным метотрексатом, ифосфамидом, гемцитабином и доцетакселом) назначался сорафениб перорально в стартовой дозе 150 мг/м² (с последующей возможностью эскалации

дозы до 200 мг/м²) 2 раза в сутки, эверолимус – перорально в стартовой дозе 2,5 мг/м² (с последующей возможностью эскалации дозы до 5 мг/м²) 1 раз в сутки в течение 28-дневных курсов до прогрессирования заболевания или выраженных токсических эффектов.

Токсичность проводимой терапии оценивали по шкале NCI [19].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана–Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда, 95% доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости разных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Высокую эффективность современных программ терапии ранних (I/II) стадий В-НХЛ подтверждают результаты лечения данной группы больных: ОВ составляет 95–100% при многолетнем периоде наблюдения, тогда как при поздних (III/IV) стадиях результаты ОВ составляют 75% и нуждаются в улучшении. С целью повышения эффективности терапии больных с поздними стадиями В-НХЛ в стандартный протокол R-B-NHL-BFM95 был включен ритуксимаб. Терапия по модифицированному протоколу R-B-NHL-BFM95 проведена 20 больным (табл. 1).

Частота ПР при проведении протокола R-B-NHL-BFM95 составила 95%. Восемилетняя ОВ и БСВ оказались одинаковыми – 91,2±5,1%. Событий было два: 1 – первично рефрактерное течение ЛБ и 1 – летальная, обусловленная инфекционными осложнениями у пациента в ПР ПМВКЛ. Случаев рецидивов В-НХЛ не было. Отмеченный в исследовании случай первично рефрактерного течения ЛБ заставил пересмотреть гистологические препараты, провести цитогенетическое исследование, в результате чего методом FISH не было выявлено характерных для ЛБ транслокаций с вовлечением протоонкогена c-MYC – t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11), но была обнаружена альтернативная перестройка c-MYC в нетипичный локус (метод FISH не позволил четко ее идентифицировать). По данным пересмотра гистологических препаратов выявлены участки клеточного атипизма и полиморфизма, характерные для ДВКЛ. В результате полученных данных первоначальный диагноз был изменен в пользу неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между ДВКЛ и ЛБ, результаты лечения которой остаются неудовлетворительными, и заболевание часто протекает рефрактерно к проводимой полихимиотерапии [20, 21].

Полученные высокие показатели выживаемости больных с поздними стадиями и группами риска позволили провести дальнейшую модификацию терапии: при получении раннего (после 2 курсов лечения) полного эффекта общее количество курсов терапии уменьшено с 6 до 5. Подобная редукция химиотерапии оказалась возможной при раннем полном эффекте в работе C.Patte и соавт., где 3-летняя БСВ в группе больных, получивших лечение по редуцированной программе, составила 91,9%, а при проведении полной программы – 92,5%.

В модифицированный протокол R-B-NHL-BFM95red вошел 21 больной (табл. 2).

Среди больных, у которых был получен ранний полный эффект в виде полной регрессии опухоли, 8-летняя БСВ составила 94,7±5,4%, средняя продолжительность наблюдения за больными – 148,04±7,9 мес. Следует отметить, что случаев потери полного эффекта после его достижения в нашем исследовании не было. Единственным событием, отмеченным при проведении протокола терапии R-B-NHL-BFM95red, стала вторая опухоль (острый миелоидный лейкоз), развившаяся через 12 мес после окончания терапии. Больному бы-

Таблица 3. Характеристика больных, включенных в протокол R-B-NHL-BFM95red

Признак	Число больных (n=24)	
	абс.	%
ЛБ	22	91,7
ДВКЛ	2	8,3
III стадия	13	54,2
IV стадия	11	45,8
3-я группа риска	12	50
4-я группа риска	12	50
Поражение костного мозга	4	16,7
Поражение ЦНС	1	4,2

ла осуществлена противорецидивная терапия с последующей аллогенной трансплантацией ГСК. В течение 18 мес после проведенной трансплантации больной находится в ПР по острому миелоидному лейкозу и ЛБ. Таким образом, ОВ при проведении протокола R-B-NHL-BFM95red составила 100% (все больные живы, период наблюдения – 8 лет).

Полученные в нашем исследовании высокие результаты химиотерапии с ритуксимабом и редукцией количества блоков химиотерапии при длительном периоде наблюдения за больными позволили провести дальнейшую модификацию лечения, исключив ритуксимаб из 3 последующих (после достижения раннего полного эффекта) блоков химиотерапии – модификация R-B-NHL-BFM95red: при раннем полном эффекте, полученном после 2 блоков химиотерапии с ритуксимабом, дальнейшая химиотерапия проводится без ритуксимаба с уменьшением общего числа ее блоков с 6 до 5 при 4-й группе риска.

Терапию по модификации R-B-NHL-BFM95red получили 24 пациента (табл. 3).

БСВ при терапии по модифицированному протоколу R-B-NHL-BFM95red составила $91,7 \pm 5,8\%$ (средняя продолжительность наблюдения за больными – $123,4 \pm 3,2$ мес). Событий при проведении данного протокола было два: 1 – рецидив ЛБ через 1,5 года после окончания лечения (больной жив в течение 8 мес после проведения 2-й линии терапии по схеме R-ICE) и 2 – первично рефрактерное течение ЛБ (терапия по схеме R-ICE с включением бортезомиба и высокодозного метотрексата – $10\,000\text{ мг/м}^2$ – оказалась неэффективной, опухоль прогрессировала на лечении).

Следовательно, включение в программу B-NHL-BFM95 ритуксимаба существенно повысило показатели выживаемости больных с III–IV стадией и 3–4-й группой риска. Результаты БСВ при проведении стандартного протокола B-NHL-BFM95 при III/IV стадии и 3–4-й прогностической группе риска оказались $75,0 \pm 6,5\%$ (средняя продолжительность наблюдения – $166,4 \pm 13,9$ мес), тогда как при включении в схему терапии ритуксимаба (модификации R-B-NHL-BFM95, R-B-NHL-BFM95red, R-B-NHL-BFM95red) – $93,8 \pm 3\%$ (средняя продолжительность наблюдения – $123,6 \pm 3,8$ мес); см. рисунок.

Химиотерапия по протоколу B-NHL-BFM95 с включением ритуксимаба была проведена 65 больным. Общее число введений ритуксимаба составило 265. Побочные эффекты отмечались у 62 (95,4%) пациентов при первом введении ритуксимаба (табл. 4).

Наиболее часто при введении ритуксимаба (за счет структуры препарата – химерное моноклональное антитело) у детей отмечались аллергические высыпания по типу крапивницы (66,1%) и озноб (64,6%), боли в области опухолевого конгломерата (47,7%) и слабость/сонливость (36,9%). Степень выраженности побочных эффектов была различной, но у 61 (93,8%) потребовались прекращение введения ритуксимаба и назначение анальгетиков/антипиретиков (в случаях лихорадки, боли в области опухолевого конгломерата и головной боли), антигистаминных препаратов (при возникновении аллергических реакций) или глюкокортикостероидов при неэффективности антигистаминных препаратов или появлении бронхоспазма.

Вероятность БСВ больных с поздними стадиями В-НХЛ в зависимости от включения в программу лечения ритуксимаба.

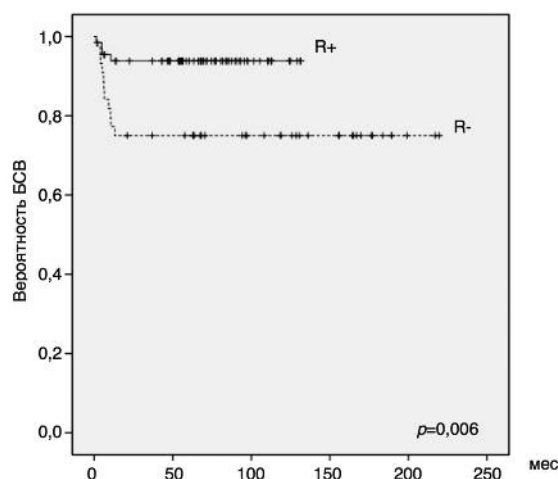


Таблица 4. Побочные эффекты при введении ритуксимаба

Побочный эффект	Число больных (n=65)	
	абс.	%
Слабость/сонливость	24	36,9
Головная боль	11	16,9
Боль в области опухолевого конгломерата	31	47,7
Тошнота	12	18,5
Аллергическая сыпь	43	66,1
Озноб	42	64,6
Гипотензия	1	1,5
Брадикардия	2	3,1
Бронхоспазм	4	6,1

Подобная терапия успешно купировала побочные эффекты, и введение препарата было продолжено. Отмеченные в нашем исследовании побочные реакции были только на фоне введения ритуксимаба (инфузионные реакции) и после окончания инфузии препарата не повторялись. Летальных исходов, обусловленных введением ритуксимаба, не было.

Изменение биохимических показателей крови, отражающих почечную/печеночную функцию, при введении ритуксимаба оказалось невозможно оценить и дифференцировать с проявлениями синдрома острого лизиса опухоли, который характеризовался повышением креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора и трансаминаз. Тем не менее значительного увеличения (более чем в 2 раза по сравнению с исходным значением) показателей азотистого обмена и трансаминаз после введения ритуксимаба не наблюдалось.

Следует отметить, что при втором введении ритуксимаба нежелательные и побочные эффекты были отмечены у 5 (7,7%) пациентов, в 2 (3,1%) случаях требовались прекращение введения препарата и медикаментозная коррекция: у одного больного появилась аллергическая сыпь на коже (как и при первом введении), купированная введением антигистаминных препаратов; у второго – бронхоспазм, по поводу которого назначался дексаметазон.

Гематологическая и инфекционная токсичности в группе больных, получавших лечение с ритуксимабом и без, оказались одинаковыми. Не было увеличения частоты инфекционных эпизодов, длительности лейко- и тромбоцитопении, анемии.

Включение еще одного таргетного препарата – бортезомида в программную химиотерапию рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ позволило получить высокий процент повторных ПР. Так, МОБ-негативный статус был отмечен у 18 из 28 больных, что составило 64,3%. Тем не менее показа-

тель БРВ оказался достаточно низким – $24,5 \pm 19,4\%$ (средняя продолжительность наблюдения – $28 \pm 3,3$ мес). Основными проявлениями терапевтической токсичности стали побочные эффекты со стороны нервной системы. Так, нейротоксичность 4-й степени отмечена у 14,3% больных и проявлялась судорожным синдромом с развитием правостороннего гемипареза, отеком головного мозга, острой недостаточностью мозгового кровообращения по геморрагическому типу и субарахноидальным кровоизлиянием. Следует отметить, что указанные осложнения развились у больных с рецидивом ОЛЛ, которые получали терапию 1-й линии, включавшую нейротоксичные препараты (например, винкристин). Отмеченные неврологические осложнения развились на фоне нейтропении и тромбоцитопении 4-й степени.

При лечении по протоколу COG AALL07P1 наиболее частыми осложнениями первого индуктивного курса химиотерапии были лейкопения 4-й степени (71,4%), нейтропения 4-й степени (75% больных). Восстановление нейтрофилов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось к $24,0 \pm 5,2$ дня терапии. Тромбоцитопения 4-й степени отмечена у 46,4%, 3-й степени – у 42,9% пациентов. Восстановление тромбоцитов выше $75 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось к $24,0 \pm 9,3$ дня 1-го курса химиотерапии.

Проявления печеночной токсичности были невыраженными – гепатотоксичность 2-й степени была у 7 (25,0%) детей. В одном случае печеночная токсичность 3–4-й степени была вызвана реактивацией вирусного гепатита G. Гипоальбуминемия отмечалась во всех случаях (100%). Из других проявлений органной токсичности диспепсия 2-й степени была у 39,3% больных, мукозит 1–2-й степени – у 19 (67,8%) больных.

Инфекционная токсичность 2-й степени зафиксирована у 19 (67,9%) пациентов, у всех этих больных проявлением инфекции была фебрильная нейтропения.

Оценка токсичности 2-го курса химиотерапии реиндукции программы COG AALL07P1 проведена 21 (75,0%) больному. Во всех случаях после осуществленной химиотерапии отмечалась гематологическая токсичность – лейкопения, нейтропения 4-й степени. В 35,7% случаев тромбоцитопения 3-й степени, в 17,9% – 4-й степени. Восстановление гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось к $20,7 \pm 6,9$ дня от начала курса лечения, тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$ – к $22,5 \pm 8,0$ дня от начала химиотерапии.

Следует сказать об удовлетворительной переносимости 2-го курса реиндукции. Повышение трансаминаз 2–3-й степени без повышения уровня билирубина отмечено только у 6 (21,4%), гипоальбуминемия – 13 (46,4%) больных; диспептический синдром 1–2-й степени – у 10 (35,8%) пациентов, мукозит 1–2-й степени – 7 (25,0%); мукозит 3–4-й степени наблюдался в единичных случаях, как во время проведения 1-го, так и 2-го курса реиндукции.

Инфекционная токсичность зафиксирована у 16 (57,1%) больных, из них у большинства 2-й степени – 32,1% (фебрильная нейтропения).

Оценка токсичности после 3-го курса химиотерапии проведена 10 (35,7%) больным. У всех пациентов отмечались глубокая нейтропения и тромбоцитопения 4-й степени (35,7%). Восстановление гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось к $24,7 \pm 4,9$ дня, тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$ – к $28,6 \pm 3,0$ дня. Инфекционные осложнения в данной группе больных были представлены фебрильной нейтропенией в 9 (32,1%) случаях, в одном случае больной погиб от сепсиса на фоне развившейся инфекции мягких тканей левого плеча.

Аллергическая реакция на введение L-аспарагиназы была зафиксирована только у одного пациента с рефрактерным ОЛЛ, в связи с чем дальнейшее введение препарата отменено. Этому ребенку в дальнейшем была проведена аллогенная трансплантация ГСК, в настоящее время больной жив и наблюдается без признаков рецидива и прогрессирования.

Следовательно, наиболее токсичным оказался 1-й курс химиотерапии протокола COG AALL07P1 при рецидивах и рефрактерном течении ОЛЛ, после которого отмечены небольшая частота и степень выраженности гематологической, инфекционной и гепатотоксичности.

Еще одной нозологической формой, при которой проводилась терапия таргетными препаратами, стала остеосаркома рефрактерного течения. Назначению сорафениба и эверолимуса предшествовала безуспешная терапия доксорубицином, цисплатином, высокодозным метотрексатом, ифосфамидом, гемцитабином и доцетакселом. Количество курсов терапии сорафенибом и эверолимусом составило от 2 до 13. Общая частота ответа оказалась 100%: частичный ответ был достигнут у 5 (30%) из 15 пациентов, у 10 (70%) – стабилизация заболевания. Выживаемость без прогрессирования заболевания более 6 мес отмечена у 7 (46%) из 15 больных (средняя продолжительность наблюдения $7\pm 1,2$ мес). Максимальный период до прогрессирования заболевания оказался 13,4 мес.

Токсичность проводимой терапии сорафенибом и эверолимусом оказалась приемлемой: кожная эритема (100%); гематологическая токсичность 1–2-й степени (100%); транзиторное повышение трансаминаз до 5 норм (100%); мукозит (26,6%) и ладонно-подошвенный синдром (6%).

Таким образом, представленные результаты лечения злокачественных опухолей у детей с включением таргетных препаратов и анализ токсичности проведенной терапии позволяют сделать заключение, что таргетные стратегии терапии активно внедряются в существующие стандартные программы лечения. Включение таргетных препаратов является обоснованным с точки зрения молекулярного патогенеза злокачественных опухолей. Профиль токсичности при использовании данных препаратов оказался приемлемым. Не было отмечено фатальных реакций во время или непосредственно после их введения. Успешный опыт терапии поздних стадий В-НХЛ с включением ритуксимаба поз-

волил не только достоверно и существенно повысить результаты БСВ до $93,8\pm 3\%$ (средняя продолжительность наблюдения – $123,6\pm 3,8$ мес), но и уменьшить общее количество блоков химиотерапии при наличии раннего полного эффекта.

В лечении рецидивов/рефрактерных форм ОЛЛ у детей повышение частоты МОБ-негативных ремиссий (до 64,3%) стало возможным за счет включения в программу противорецидивной терапии бортезомиба, но показатель БРВ составил $24,5\pm 19,4\%$ (средняя продолжительность наблюдения – $28\pm 3,3$ мес). Встает вопрос о способе консолидации полученной МОБ-негативной ремиссии, одним из которых может стать аллогенная трансплантация ГСК.

При лечении рефрактерных форм остеосаркомы применение сорафениба и эверолимуса позволяет увеличить продолжительность жизни 46% больных до прогрессирования заболевания на $7\pm 1,2$ мес.

Представленный в настоящей статье собственный и международный опыт формулирует важный вопрос в детской онкологии – определение места таргетных препаратов в лечении злокачественных опухолей: рецидив/рефрактерное течение или первичные больные с наличием неблагоприятных факторов прогноза? Проанализированные данные свидетельствуют, скорее, о более эффективной стратегии терапии с включением таргетных препаратов у больных с имеющимися факторами неблагоприятного прогноза, чем в случаях рецидивов и рефрактерного течения опухоли. Но, возможно, результаты изменятся по мере дальнейшего изучения молекулярных основ онкогенеза и создания таргетных препаратов последующих поколений.

Литература/References

1. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г.Савченко. М., 2012. / *Programmnoe lechenie zabolevanii sistemy krovi. Pod red. V.G.Savchenko. M., 2012. [in Russian]*
2. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. / *Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva meditsinskoi onkologii (ESMO). M., 2010. [in Russian]*
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 2011. / *Rukovodstvo po khimioterapii opukbolevykh zabolevanii. Pod red. N.I.Perevodchikovo. M., 2011. [in Russian]*
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2016. / *Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2015 godu. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M., 2016. [in Russian]*
5. Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2016; 3 (1): 8–15. / *Valiev T.T., Levashev A.S., Senzhapova E.R. Targetnye preparaty v detskoj onkologii. Onkopediatriia. 2016; 3 (1): 8–15. [in Russian]*
6. Goldman S, Smith L, Anderson JR et al. Outcome of advanced stage (III/IV) intermediate-risk patients with mature B-NHL using rituximab plus FAB group B4 chemotherapy: A Children's Oncology Group report. *Brit J Haematol* 2012; 159 (Suppl. 1) (24).
7. Osumi T, Mori T, Fujita N et al. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1794–9.
8. Minard-Colin V, Auferin A, Jourdain A et al. Outcome of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in the Rituximab Era: A study of the Société Française des Cancers de l'Enfant. *Brit J Haematol* 2015; 171 Suppl. 1 (6).
9. Awasthi A, Ayello J, van de Ven C et al. Obinutuzumab versus rituximab significantly enhances apoptosis and ADCC in vitro and overall survival in vivo of rituximab sensitive/resistant Burkitt Lymphoma (BL). *Brit J Haematol* 2015; 171 Suppl. 1 (83).
10. Corongiu F, Mura R, Pillon M. Late effects of Rituximab in combination with chemotherapy in patients with Bcell NHL or BAL. *Brit J Haematol* 2015; 171 Suppl. 1 (66).
11. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия. 2016; 3 (4): 302–8. / *Aleskerova GA, Shervashidze MA, Popa AV. i dr. Rezultaty lechenia ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei po protokolu ALL IC-BFM 2002. Onkopediatriia. 2016; 3 (4): 302–8. [in Russian]*
12. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 2005; 131: 579–87.
13. Kob KN, Im HJ, Kim H et al. Outcome of Reinduction Chemotherapy with a Modified Dose of Idarubicin for Children with Marrow-Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (CALL)-0603 Study. *J Korean Med Sci* 2017; 32 (4): 642–9. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.4.642.
14. Bertina A, Vinti L, Strocchio L et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2017; 176 (4): 629–36.
15. Junk S, Cario G, Wittner N et al. Bortezomib Treatment can Overcome Glucocorticoid Resistance in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines. *Klin Padiatr* 2015; 227 (3): 123–30.
16. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 (9861): 125–32.
17. Fouladi M, Laningham F, Wu J. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4806–12.
18. Woessmann W, Seideman K, Mann G et al. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105: 948–58.
19. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events. CTCAE 2009. Version 4. https://www.cancer.gov/publications/presentations/2009/summer_group/cra_committee/04_CTCAE-Chen_062009.pdf
20. Miyamoto KI, Kobayashi Y, Maeshima AM et al. Clinicopathological prognostic factors of 24 patients with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol* 2016; 103 (6): 693–702.
21. Sverdlow SH, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008; p. 439.
22. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белозерова М.Б. и др. Комбинированная химиоиммунотерапия больных неходжкинскими

лимфомами из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НКЛ 2004м с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ БФМ 90. Онкогематология. 2009; 3: 4–14. / Samochatova E.V., Shelikova L.N., Belogurova M.B. i dr. Kombinirovannaya kbi-

mioimmunoterapiia bol'nykh nekbodzhkinskimi limfomami iz zre-lykh V-kletok vozrastnoi gruppy do 18 let: rezul'taty mnogotsentro-vogo issledovaniia NKbL 2004m s primeneniem rituksimaba i modi-fitsirovannogo protokola V-NKbL BFM 90. Onkogematologiya. 2009; 3: 4–14. [in Russian]

Сведения об авторах

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru

Левашов Андрей Сергеевич – науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Батманова Наталья Андреевна – врач отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Сенжапова Эльмира Рифатовна – науч. сотр. отд-ния опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Турупаев Кирилл Андреевич – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kir-turupaev@yandex.ru

Томчик Ульяна Вячеславовна – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: vip_uv@mail.ru

Алескерова Гюнель Аликовна – аспирантка отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»