

Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: info@fnkc.ru

Острые лейкозы (ОЛЛ и ОМЛ) составляют более трети онкологических заболеваний у детей. У 20% детей с ОЛЛ (больные групп высокого риска и рецидивы) и у 40% детей с ОМЛ (резистентные больные и рецидивы) результаты лечения химиопрепаратами остаются неутешительными, несмотря на то что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) способна улучшить прогноз у 40–50% резистентных и рецидивных пациентов. Новые данные об aberrантной активации сигнальных путей и эпигенетических расстройствах, сопровождающих лейкемогенез, привели к разработке новых препаратов, точно воздействующих на механизм трансформации. В представленном обзоре коротко описаны основные виды таргетной терапии острых лейкозов у детей, дана оценка эффективности ферментных препаратов и их модификаций, показаны возможности ингибирования тирозинкиназ, протеасом, эпигенетических регуляторов экспрессии генов, гистондеацетилазы, дисраптора теломерной передачи сигнала-1, моноклональных антител и конъюгированных иммунотоксинов, биспецифических активирующих Т-клетки антител и Т-клеток с модифицированным химерным антигенным рецептором.

Ключевые слова: ОЛЛ, ОМЛ, противоопухолевые ферменты, ингибиторы сигнальных путей лейкемогенеза, протеасом, ДНК-метилтрансферазы, гистондеацетилазы, DOTLL, моноклональные антитела, иммунотоксины, активированные Т-клетки.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74

Prospects of targeted therapy of acute leukemias in children

A.G. Rumyantsev

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Correspondence:

Alexander G. Rumyantsev, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, General Director of National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: info@fnkc.ru

Acute leukemias (ALL and AML) amount to more than one third of all malignant diseases in children. Even modern intensive risk-adapted chemotherapy fails (non-responses and relapses) in 20% of children with ALL and in 40–50% of children with AML, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can salvage only 40–50% of resistant and relapsed patients. New data on aberrant activation of signaling pathways and aberrant epigenetic events in malignant cells lead to invent of new drugs that selectively affect different mechanisms of leukemic transformation. The presented review briefly describes the main types of targeted therapy of AL in children. It includes the assessment of the efficacy of enzymatic agents and their modifications, the possibility of inhibition of tyrosine kinases, proteasomes, epigenetic regulators of gene expression, histone deacetylase, disruptor of telomeric signaling-1, monoclonal antibodies and conjugated immunotoxins, bispecific antibodies activating T-cells and T-cells with modified chimeric antigen receptor.

Key words: ALL, AML, antitumor enzymes, inhibitors of signaling pathways of leukemogenesis, proteasome, DNA-methyltransferases, histone deacetylases, DOTLL, monoclonal antibodies, immunotoxins, activated T-cells.

За последние несколько десятилетий в лечении детского острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) был совершен значительный прорыв, показатели 5-летней выживаемости в лучших протоколах приближаются к 90% [1, 2]. Такой успех достигнут с помощью дифференцированных схем лечения больных различных групп риска, внедрения оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), оптимизации тайминга применения L-аспарагиназы, решения проблемы оккультной нейрорлейкемии, интенсификации цитотоксической химиотерапии и использования ТГСК для пациентов группы наиболее высокого риска. Однако и сегодня примерно у 20% детей с ОЛЛ не удается получить ремиссии, или у них происходит рецидив после проведенного лечения, а показатели выживаемости в случае рецидива ОЛЛ остаются низкими. Среди детей с острым миелоидным лейко-

зом (ОМЛ) менее 60% достигают показателей долгосрочной выживаемости [3]. Интенсификация цитотоксической терапии при лечении ОМЛ доведена до максимума, поэтому на первый план выдвигается необходимость поиска новых видов таргетной терапии для лечения данного заболевания. Таргетная терапия при лечении детских лейкозов на данный момент носит экспериментальный характер, за исключением применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) при Ph¹ (bcr-abl)-позитивном ОЛЛ и транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ) транслокацией t(15;17) с формированием химерного гена PML/RARA [4]. В данном обзоре представлена информация об уже используемых, недавно открытых и находящихся в разработке инновационных препаратах для лечения острого лейкоза у детей.

Ферментный препарат

Л-аспарагиназа – фермент бактериального происхождения со специфическим противоопухолевым действием, связанным с гидролизом аспарагина и образованием аспарагиновой кислоты и аммиака в плазме крови. Наиболее чувствительными к аспарагиназе оказались лимфобласты, лишенные аспарагинсинтетазы и, соответственно, не способные, в отличие от здоровых клеток, к самостоятельному синтезу Л-аспарагина. Начиная с 1970-х годов [5] и до настоящего времени Л-аспарагиназа в обязательном порядке входит в схемы индукционной и консолидирующей терапии ОЛЛ у детей [6] и молодых взрослых [7]. Имеются данные о ее активности при НК/Т-клеточных, в том числе кожных, лимфомах [8]. Препарат обладает побочными проявлениями в виде гепато-, нейротоксичности и нарушения свертывания крови, что связано с дезаминированием Л-глутамина, снижение концентрации которого в плазме крови нарушает работу нормальных клеток [9]. Кроме того, повышение концентрации аммиака в 7 раз в плазме крови в первые два дня применения Л-аспарагиназы также может быть причиной нейротоксичности [10], и это совпадает с длительностью циркуляции нативной Л-аспарагиназы.

Попытки увеличить противоопухолевую активность и снизить токсичность Л-аспарагиназы привели к созданию различных модификаций препарата за счет пегилирования (период полувыведения из плазмы крови увеличивается с $1,24 \pm 0,17$ до $5,73 \pm 3,24$ суток), инкапсулирования в липосомы, иммобилизации на гидрогеле ПЭГ-альбумина, инкапсулирования фермента в наночастицы и эритроциты [11]. Расширен круг аспарагиназ, полученных из 12 бактериальных источников, сравнительные экспериментальные исследования которых с нативной Л-аспарагиназой *E. coli* выявили ряд преимуществ, но ни один из этих новых препаратов не вошел в широкую клиническую практику. Перспективы связывают с возможностью использования рекомбинантного препарата, получение которого не будет зависеть от бактериальных источников, способов очистки и примесей других ферментов, способных повлиять на качество препарата. Рекомбинантная Л-аспарагиназа (*Spectrila*), производимая *Wackez Biotech GmbH* (Германия), в 2013 году получила одобрение Европейского медицинского агентства для применения у детей при лечении ОЛЛ и НХЛ на основании пяти многоцентровых клинических исследований при первичном ОЛЛ, ОЛЛ у младенцев, у подростков и взрослых, при рецидивах ОЛЛ и НХЛ (данные исследований не опубликованы).

Л-аргининдезаминаза – фермент, разрушающий аргинин, циркулирующий в плазме крови с образованием цитруллина и аммиака. В эксперименте и клинике гемопозитических и солидных опухолей может

использоваться в нативной и пегилированной форме по аналогии с Л-аспарагиназой. В моно- и комбинированной химиотерапии солидных опухолей препарат демонстрирует эффективность в лечении гепатоцеллярного рака, меланомы, рака поджелудочной железы, почки, простаты и ретинобластомы человека [12]. Среди гемопозитических опухолей эффект получен при Т-клеточной кожной лимфоме (синдром Сезари), фолликулярной лимфоме, лимфомах Беркитта и Ходжкина, причем прямым биохимическим маркером, позволяющим прогнозировать эффективность фермента, служит дефицит аргинино-сукцинат синтетазы-1 (*ASS1*). Как оказалось, для опухолей гемопозитической системы характерно выключение гена *ASS1*. Метилирование промотора гена *ASS1* сопровождается активацией каспазозависимой гибели клеток после воздействия фермента [13].

Ранпирназа (онконаза) – рибонуклеаза панкреатического происхождения, разрушающая фосфодиэфирные связи рибосомной РНК, что приводит к угнетению синтеза белка опухолевыми клетками. Фермент также потенцирует действие фактора некроза опухолей и апоптоз опухолевых клеток. Среди опухолей кроветворной системы к ранпирназе оказались чувствительными клетки промиелоцитарного лейкоза RPMI-8228 [14]. Применение фермента не сопровождается гематологической, кардио- и гепатотоксичностью.

Ингибиторы тирозинкиназы

BCR-ABL

Одним из примеров успешного применения таргетной терапии при лечении детского острого лейкоза у детей является введение иматиниба в первую линию терапии пациентов с Ph^1 +ОЛЛ. Результаты исследования эффективности ИТК продемонстрировали 3-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) в 88% случаев, что минимум в два раза выше, чем в группах исторического контроля. Кроме того, пациенты с Ph^1 +ОЛЛ, получающие химиотерапию с постоянным приемом иматиниба, имели такие же показатели 5-летней БСВ, что и пациенты, перенесшие трансплантацию гемопозитических стволовых клеток от родственных или неродственных доноров (соответственно 71; 64 и 63%; $p=0,77$). Ретроспективный анализ пациентов, получивших ИТК и развивших рецидив после лечения, показал, что частота рецидивов у них не отличается от показателей у пациентов с не Ph^1 + ОЛЛ высокого риска, получавших лечение в ходе одновременно проводимых исследований, что позволяет им рассчитывать на ТГСК в качестве терапии спасения [15]. Иматиниб был разрешен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США в 2013 году как средство для лечения Ph^1 +ОЛЛ у детей.

Тем не менее известным механизмом резистентности к терапии ИТК являются точечные мутации в киназном домене гена *ABL*. В недавнем метаанализе молекулярных характеристик из 272 взрослых пациентов с рецидивом Ph⁺ОЛЛ 70% имели точечные мутации киназного домена, которые в 75% случаев были представлены *T315I*, *E255K* и *Y253H* [16]. Интересно, что точечные мутации в киназных доменах при рецидивах Ph⁺ОЛЛ у детей, похоже, встречаются реже, хотя, как было доказано, они также возможны [17].

В более позднем исследовании COG AALL1122 с участием пациентов с Ph⁺ОЛЛ иматиниб был заменен на ИТК второго поколения дазатиниб. Результаты лабораторных исследований демонстрируют луч-

шее проникновение в центральную нервную систему (ЦНС) дазатиниба в сравнении с иматинибом. Исследование COG AALL0622 фазы I/II продемонстрировало хорошую переносимость и быстро наступающую эффективность дазатиниба в сочетании с химиотерапией у исследованных больных [18].

Нилотиниб – еще один ИТК второго поколения, который менее изучен как при лечении взрослых, так и при лечении детей с ОЛЛ, однако некоторые исследования показывают его эффективность при наличии определенных мутаций, устойчивых к дазатинибу [19]. Продолжаются исследования эффективности нилотиниба в лечении у детей хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и ХМЛ или рецидивирующего/рефрактерного Ph⁺ОЛЛ (табл.).

Таблица

Перспективные препараты таргетной терапии у детей с острыми лейкозами [21]

Препарат	Мишень	Заболевание	Фаза клинических исследований
Дазатиниб	BCR-ABL	ОЛЛ (Ph ⁺)	II
Нилотиниб	BCR-ABL	ОЛЛ, ХМЛ (Ph ⁺)	I
Лестауртиниб	FLT3	ОМЛ у младенцев	III
		ОМЛ	I
Мидостаурин	FLT3	ОЛЛ у младенцев, ОМЛ	I/II
Квизартиниб	FLT3	ОЛЛ, ОМЛ	I
Сорафениб	FLT3, другие RTK	ОМЛ	III
		ОЛЛ у младенцев, ОМЛ, МДС	I
		ОЛЛ, ОМЛ	I
Рапамицин	mTOR	ОЛЛ, НХЛ	I
		ОЛЛ	III
Темсиролиму	mTOR	ОЛЛ, НХЛ	I
Эверолиму	mTOR	ОЛЛ	I
		ОЛЛ	I/II
Руксолитиниб	JAK 1/2	ОЛЛ, ОМЛ	I
Бортезомиб	Протеасома	ОЛЛ, ОМЛ	I
		ОМЛ	II
Азациитидин	DNMT	ОЛЛ, ОМЛ	I
Вориностат	HDAC	ОЛЛ	I/II
Панобиноностат	HDAC	ОЛЛ, ОМЛ, ЛГМ, НХЛ	I
EPZ-5676	DOT 1L	ОЛЛ, ОМЛ (с <i>MLL-r</i>)	IIb
Гемтузумаб	CD33	ОМЛ	III
Эпратузумаб	CD22	CD22+ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ	II
Инотузумаб	CD22	ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ или НХЛ, ОЛЛ	I
Моксетумаб	CD22		II
Блинатумаб	CD3, CD19	ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ	III
CAR T-клетки	CD 19	CD19+	I/IIa
		ОЛЛ/лимфома	II
		CD19+	I
		ОЛЛ/лимфома	
		CD19+ОЛЛ	I
		CD19+ОЛЛ	I
		CD19+ОЛЛ	I/II

Сокращения: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; Ph⁺ – положительный по филадельфийской хромосоме; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; НХЛ – неходжкинская лимфома; ХЛ – ходжкинская лимфома; *MLL-r* – перестройка гена *MLL*; DNMT – ДНК-метилтрансферазы; HDAC – гистондеацетилаза; DOT1L – дисраптор теломерной передачи сигнала-1; CAR T-клетки – химерный антигенный рецептор.

ИТК третьего поколения – понатиниб – активен в отношении мутации T315I, что отличает его от ИТК первого и второго поколений, однако при его применении был зафиксирован повышенный риск артериального тромбоза [20], что временно остановило его клиническое исследование. По состоянию на январь 2014 года понатиниб является препаратом, разрешенным FDA для лечения взрослых пациентов с Ph¹-положительным лейкозом, устойчивым к другим ИТК, в его инструкцию по медицинскому применению добавлено предупреждение о возможном возникновении тромбоза. Другие классы ингибиторов киназы изучают при Ph¹-лейкозе у взрослых с целью предотвращения развития резистентности: например, ингибитор Янус-киназы (*JAK*), руксолитиниб, в сочетании с нилотинибом [идентификаторы *ClinicalTrials.gov*: NCT01702064 и NCT01914484].

JAK/STAT

При некоторых видах лейкемии высокого риска отмечено повышение активности сигнальной системы Янус-киназы (*JAK*)/сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (*STAT*). Активирующие мутации гена *JAK2* выявлены при ОМЛ [22]. Аберрантная активация сигнального пути *JAK* также была описана при ОЛЛ Ph¹(+)-подобном варианте, недавно выявленном подтипе ОЛЛ с паттернами генной экспрессии, сходными с паттернами при Ph¹-ОЛЛ, но без формирования химерного гена *BCR-ABL* [23]. Ксенотрансплантатные модели восьми случаев ОЛЛ Ph¹(+)-подобного варианта показали снижение массы лейкемических клеток при лечении селективным *JAK1/2* ингибитором, руксолитинибом, и шесть из этих моделей ксенотрансплантатов содержали либо мутации гена *JAK2*, либо перестройку *CRLF2* [24]. Оставшиеся два образца пациентов с Ph¹(+)-подобным ОЛЛ демонстрировали некоторые другие профили активации гиперактивной сигнальной системы *JAK/STAT*, несмотря на отсутствие точечных мутаций. Это говорит о том, что с точки зрения прогнозирования ответа на *JAK2* ингибирование *JAK2* активации может иметь большее значение, чем наличие мутации. Интересно, что путь *mTOR* у пациентов с пре-B формой Ph¹(+)-подобного ОЛЛ варианта также часто аберрантно активируется, и применение рапамицина в качестве монотерапии продемонстрировало активность препарата во всех восьми моделях ксенотрансплантатов [24].

Лечение детских лейкозов с помощью сочетания ингибиторов *mTOR* и *JAK2* или ингибиторов *JAK2* с химиотерапией пока не изучено. Недавно в рамках исследования фазы I COG ADVL1011 началось изучение безопасности и эффективности различных доз при монотерапии руксолитинибом у детей с рецидивирующими/рефрактерными онкогемато-

логическими заболеваниями и солидными опухолями. Результаты этих исследований ожидаются к 2018 году. Кроме того, недавно появились сведения о подробном геномном анализе у 154 пациентов, был поставлен диагноз Ph¹(+)-подобного варианта ОЛЛ при исследовании профиля генной экспрессии [25]. Более чем у 90% пациентов в этой группе было обнаружено поражение, активирующее какую-либо из ключевых для гемопоэза тирозинкиназ. Одними из наиболее распространенных изменений были перестройки, затрагивающие гены *ABL1*, *ABL2* и *JAK2*, а экспрессия гибридного белка вызвала пролиферацию клеток и активацию *STAT5*-зависимого сигнального пути. Важно отметить, что Ph¹(+)-подобные лейкозные клетки в сочетании со слияниями, затрагивающими *ABL1/2*, в лабораторных условиях были чувствительны к дазатинибу, а клетки с перестройками гена *JAK2* были чувствительны к руксолитинибу. Необходимы клинические исследования для того, чтобы определить, позволит ли идентификация пациентов с Ph¹(+)-подобным вариантом и включение таргетных ИТК в режим терапии улучшить результаты лечения в данной популяции пациентов.

Ингибиторы *JAK2* с помощью скрининга с высокой пропускной способностью (*high throughput*) были также выделены из класса ингибиторов киназ в качестве потенциальных терапевтических препаратов для лечения резистентного ОМЛ с мутациями гена *FLT3* [26]. Сочетание ингибиторов *JAK* с ингибитором *PKC412* в клеточных линиях ОМЛ продемонстрировало синергетическую цитотоксичность и ингибирование нисходящего сигнального пути, в частности, преодолевая резистентность к *PKC412* в присутствии стромы. Исследование фазы III среди взрослых пациентов изучает пакритиниб – двойной ингибитор *JAK2/FLT3* – при лечении миелофиброза (*ClinicalTrials.gov* идентификатор: NCT02055781).

Ингибиторы протеасом

Бортезомиб ингибирует активность ядерного фактора NF-κB, транскрипционного активатора с антиапоптотическими свойствами, в качестве монопрепарата и безопасен в сочетании с химиотерапией ОМЛ, хотя возможны редкие случаи развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в сочетании с высокими дозами цитарабина [27]. По предварительным результатам исследования AAML07P1 COG (фаза II) при использовании бортезомиба совместно со стандартной химиотерапией при лечении ОМЛ ни у одного из детей ОРДС не развился. Несмотря на то что данные об эффективности и безопасности бортезомиба при терапии детского ОМЛ ограничены, результаты исследований, проведенных *in vitro* и с участием взрослых пациентов, свидетельствуют о возможности совместного применения бортезомиба

и химиотерапии ОМЛ, что может повысить эффективность стандартной терапии ОМЛ. Проводится рандомизированное многоцентровое исследование (COG AAML1031, фаза III) для оценки эффективности бортезомиба в сочетании со стандартной химиотерапией при лечении впервые диагностированного детского ОМЛ.

Бортезомиб использовали в сочетании с четырьмя препаратами индукционной химиотерапии при рецидивирующем/рефрактерном детском ОЛЛ. В расширенной фазе II данного исследования оценке подверглись 22 пациента детского возраста с рецидивирующим ОЛЛ: частота общего ответа – 73%, включая 14 случаев с полным и два случая с неполным ответом [28]. В рамках недавно завершеного исследования фазы II AALL07P1 COG бортезомиб был объединен с индукционной химиотерапией для лечения рецидива ОЛЛ. На момент окончания индукции положительный результат был достигнут у 42 (68%) из 61 пациента с пре-В-ОЛЛ, а также у 11 (65%) из 17 пациентов с Т-клеточным ОЛЛ, что послужило толчком к осуществлению рандомизированного многоцентрового исследования AALL1231 COG фазы III бортезомиба в составе индукционной терапии для впервые диагностированного Т-клеточного ОЛЛ.

Карфилзомиб – это еще один ингибитор протеасом, который по структуре и механизму действия отличается от бортезомиба, проявляя меньшую активность против непротеосомальной протеазы и достигая более высоких степеней ингибирования протеасом, чем бортезомиб на доклинических моделях [29]. На ранних фазах клинического исследования среди взрослых с множественной миеломой карфилзомиб показал хорошую переносимость как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией, а клинические ответы были достигнуты и у тех пациентов, которые ранее не получали бортезомиба, и у пациентов, предварительно прошедших лечение бортезомибом. Карфилзомиб вызвал апоптоз в ряде различных линий детских опухолевых клеток и проявил синергизм с этопозидом и циклофосфамидом [30]. Основываясь на таких обнадеживающих доклинических данных, начато исследование фазы I, которое будет оценивать переносимость карфилзомиба в сочетании с циклофосфамидом и этопозидом при рецидивирующем/рефрактерном детском лейкозе и солидных опухолях. Планируется исследование UKALLR3 фазы I/II для детей с рецидивирующим/рефрактерным лейкозом, которое будет изучать действие карфилзомиба в сочетании с индукционной химиотерапией.

FMS-подобная тирозинкиназа 3

FMS-подобная тирозинкиназа 3 (*FLT3*) – рецепторная, она экспрессируется на поверхности гемо-

поэтических стволовых клеток CD34+ и ранних клеток-предшественников, сигнальный путь *FLT3* играет ключевую роль в процессе клеточной пролиферации и дифференциации. *FLT3* aberrантно экспрессируется на поверхности большинства лейкозных бластов вне зависимости от экспрессии CD34, причем наиболее постоянно *FLT3* дикого типа экспрессируется при ОЛЛ с перестройкой *MLL* (*MLL-r*) у младенцев [31]. Мутации в гене *FLT3* происходят также у 20–25% пациентов первого года жизни с ОМЛ и приводят к лиганд-независимой активации рецептора. Примерно две трети таких мутаций – это внутренние tandemные дупликации (ВТД) околомембранного домена, а одна треть – точечные мутации тирозинкиназного домена (ТКД). Отмечено снижение общей выживаемости (OS), бессобытийной выживаемости (EFS) и увеличение частоты рецидивов при наличии мутаций ВТД при ОМЛ (8-летняя OS и EFS – соответственно 13 и 7%; у детей без ВТД мутаций OS составила 50%, а EFS – 44%). Ретроспективный метаанализ выявил, что при аллельном соотношении ВТД, равном 0,4 и более, определяется группа наиболее высокого риска с наихудшим прогнозом; дети с соотношением < 0,4 демонстрировали результаты, аналогичные тем, что были у пациентов, имеющих *FLT3* дикого типа [32].

Ингибитор *FLT3* лестауртиниб в ходе исследований среди взрослых пациентов, получавших его в сочетании с химиотерапией [33], продемонстрировал незначительную эффективность. В педиатрии было завершено исследование лестауртиниба фазы I в сочетании с химиотерапией для лечения рецидивирующего/рефрактерного ОМЛ. Известно, что пять из шести включенных в исследование пациентов демонстрировали > 80% ингибирование фосфорилирования *FLT3* в большинстве временных точек с минимальной концентрацией лестауртиниба. В рамках недавно завершеного исследования COG AALL0631 фазы III проводилось изучение лестауртиниба в сочетании с химиотерапией у детей первого года жизни с впервые диагностированным детским ОЛЛ. Младенцы групп промежуточного риска (*MLL-r* + возраст > 90 дней) и высокого риска (*MLL-r* + возраст < 90 дней) были рандомизированы для получения лестауртиниба после индукционной химиотерапии. Результаты исследования относительно эффективности препарата пока не опубликованы.

Мидостаурин – это мультитаргетный ИТК, который демонстрирует активность в отношении *FLT3*. На ранних фазах клинических исследований среди взрослых больных с мутациями гена *FLT3* наблюдался выраженный гематологический ответ [34]. Планируется клиническое исследование фазы I/II в Европе и некоторых медицинских центрах Америки с включением пациентов с младенческим ОЛЛ с *MLL-r* и пациентов с ОМЛ с мутациями гена *FLT3*, которые

будут получать мидостаурин в виде монотерапии. В ходе исследования оценят фосфорилирование *FLT3* до и после приема препарата.

Квизартиниб – гораздо более мощный и селективный ингибитор *FLT3*, чем лестауртиниб и мидостаурин. В исследовании фазы II изучали применение квизартиниба в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ с мутациями *FLT3-ITD*: полный ответ (CR) или полный ответ с неполной нормализацией показателей крови (CRi) был получен у 9 (53%) из 17 пациентов [33]. В педиатрии недавно завершено пилотное исследование эффективности применения квизартиниба в сочетании с цитарабином и этопозидом при лечении больных с ОМЛ с *MLL-г* или рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ. Лабораторные данные показали почти полное ингибирование фосфорилирования *FLT3*: четыре из шести пациентов с ОМЛ с мутациями *FLT3-ITD* достигли полной ремиссии, а у двух других пациентов наблюдалась стабилизация заболевания [35].

Сорафениб – мультитаргетный ИТК с активностью против *FLT3*. В исследовании фазы I/II при впервые диагностированном ОМЛ у взрослых в сочетании с цитарабином и идарубицином было показано, что 38 (75%) из 51 пациента достигли CR, в том числе 14 из 15 пациентов – с *FLT3-ITD* [36]. Среди 12 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ пять из пяти пациентов с *FLT3-ITD* и трое из семи пациентов с *FLT3* дикого типа достигли полной ремиссии, получая сорафениб в сочетании с клофарabiном и цитарабином. Учитывая такие обнадеживающие результаты, в рамках текущего исследования COG фазы III для впервые диагностированного детского ОМЛ пациентам с мутациями *ITD* с высокими соотношениями аллелей ($> 0,4$) в нерандомизированном порядке назначили прием сорафениба в сочетании с химиотерапией, а также включили в исследование поддерживающую фазу с приемом сорафениба в качестве монотерапии в течение 1 года. Еще два исследования фазы I начаты в научно-исследовательской детской больнице *St. Jude*, где применяют сочетание сорафениба с химиотерапией при лечении пациентов с рефрактерными злокачественными гематологическими заболеваниями.

Серин/треонин киназа mTOR

Мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) – это серин/треонин киназа, интегрированная в «точке схождения» нескольких ключевых путей сигнальной трансдукции опухолевых клеток, которые имеют критически важное значение для клеточного роста и пролиферации. Многие виды опухолей демонстрируют aberrантную активацию пути mTOR; ингибитор mTOR **рапамицин** (сиролимус) или его аналоги (темсироли-

мус, эверолимус) продемонстрировали противоопухолевую активность в доклинических моделях и в ходе ранних фаз клинических исследований.

В эксперименте на ксенотрансплантатных моделях Ph+–подобных пре-B клеточных ОЛЛ было показано снижение количества бластных клеток под действием рапамицина [24].

Исследование фазы I ADVL1114, проводимое COG, изучает темсиролимуc в сочетании с индукционной химиотерапией при лечении пациентов детского возраста с рецидивирующим ОЛЛ. Многоцентровое исследование фазы I комбинирует эверолимус с четырьмя препаратами индукции для пациентов детского возраста с ОЛЛ при первом рецидиве в костном мозге. И наконец, одноцентровое исследование фазы I/II, рассматривающее эверолимус в сочетании с химиотерапией по схеме *hyper-CVAD*, открыто для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ в возрасте 10 лет и старше [21].

Исследование фазы I/II монотерапии эверолимусом среди взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ выявило хорошую переносимость, но имеет скромный клинический ответ. В настоящее время не ведется никаких исследований по применению ингибиторов mTOR при лечении детского ОМЛ. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин (сиролимус), эффективны при лечении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В недавно завершеном исследовании фазы III COG, ASCT0431, изучали вопрос, позволит ли добавление сиролимуса для профилактики РТПХ у детей с ОЛЛ снизить частоту рецидивов, а также частоту возникновения острой РТПХ (oРТПХ). Результаты показали, что, хотя сиролимус снизил частоту развития oРТПХ, показатели выживаемости не улучшились [37].

Эпигенетическое таргетирование

Эпигенетические модификации, в том числе метилирование островков CpG в промоторных областях генов и модификации хроматина с помощью ацетилирования гистонов, играют решающую роль в процессах экспрессии генов. Транскрипционное подавление экспрессии генов-супрессоров опухоли может привести к злокачественной трансформации при многих видах рака, включая лейкемию. Эти модификации могут быть изменены посредством ингибирования ДНК-метилтрансферазы (DNMT) или ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) для того, чтобы повернуть вспять эпигенетическое подавление ключевых регуляторных генов и модифицировать злокачественный фенотип [38].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. 5-азациитидин (**азацитидин**) и 5-аза-2'-дезоксцитидин (**децитабин**) – аналоги цитозина, которые встраива-

ются в нуклеиновые кислоты, влияя тем самым на многочисленные молекулярные пути. После того как они встраиваются в ДНК, оба препарата ковалентно «захватывают» ДНК-метилтрансферазы (DNMT), что приводит к деградации. И азацитидин, и децитабин эффективны при лечении взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и одобрены FDA для лечения данного заболевания. Децитабин также был одобрен в Европе для лечения ОМЛ у взрослых. В России проведены пилотные исследования сочетания децитабина с химиотерапией у 26 детей с ОМЛ [39], получены обнадеживающие результаты.

Экспериментальные исследования сочетания децитабина с ингибитором HDAC вориностатом показали, что при этом восстановилась экспрессия генов, которые во время рецидива были преимущественно подавлены, был как бы «перепрограммирован» аномальный при рецидиве профиль экспрессии генов. Более того, эти препараты продемонстрировали синергический цитотоксический эффект при введении до химиотерапии [40]. Недавно завершена фаза I исследований по применению азацитидина в комбинации с химиотерапией для рецидивирующего/рефрактерного ОЛЛ или ОМЛ; начата фаза I/II испытаний, оценивающих эффективность эпигенетической терапии с использованием децитабина и вориностата с последующей реиндукционной химиотерапией при детском рецидивирующем/рефрактерном ОЛЛ [21].

Ингибиторы гистондеацетилазы удаляют ацетильные группы из остатков лизина в гистонах, уменьшая доступность хроматина и, следовательно, транскрипционную репрессию и эпигенетическое подавление экспрессии генов, ликвидируя гибридные белки AML1-ETO и PML-RAR α при ОМЛ. Интересно, что лечение с помощью ингибиторов HDAC усиливает цитотоксичность в клетках младенческого ОЛЛ с MLL-перестройкой с транслокацией t(4;11) и нейтрализует гибридный белок MLL-AF4 [41]. Эти и другие данные дали основание для изучения применения ингибиторов HDAC при остром лейкозе.

Исследование фазы I среди взрослых пациентов по изучению монотерапии вориностатом продемонстрировало некоторый антилейкемический эффект и хорошую переносимость [42]. Вслед за этим было проведено исследование фазы I среди детей, в котором рассматривалось применение вориностата для лечения солидных опухолей и лейкоза. Продемонстрирована удовлетворительная переносимость, хотя пациентам с рефрактерным лейкозом требовались более низкие дозы [43]. На данный момент вориностат тестируют в рамках детского клинического исследования фазы II в сочетании с децитабином при лечении рецидивов ОЛЛ в попытке «перепрограмми-

ровать» профиль экспрессии генов и восстановить их чувствительность к химиотерапии. Недавно было начато исследование TACL фазы I по изучению переносимости более нового HDAC ингибитора – панобиностата – при лечении детских рефрактерных злокачественных гематологических заболеваний.

Ингибиторы метилтрансферазы DOT1L. DOT1L (дисраптор теломерной передачи сигнала-1) метилтрансфераза метилирует лизин в позиции 79 гистона H3 (H3K79) промотора *HOXA9*, вызывая транскрипционную активацию. Известно, что 60–80% младенческих лейкозов содержат перестройки гена *MLL* (*MLL-r*) и при стандартных химиотерапевтических подходах имеют неблагоприятный общий прогноз. Было доказано, что различные *MLL*-гибридные белки взаимодействуют с DOT1L. При *MLL-r* образуются гибридные белки, которые не имеют H3K4 метилтрансферазного домена, но сохраняют способность взаимодействовать с генами *HOX* и промоторными областями других генов, приводя к усилению экспрессии генов, что, вероятно, играет важную роль в лейкемогенезе [44, 45].

Низкомолекулярный ингибитор DOT1L, EPZ004777, избирательно уничтожал клетки с *MLL-r*, однако почти не воздействовал на клетки с не-*MLL* транслокациями и приводил к увеличению выживаемости в *MLL*-AF9 ксенотрансплантатных моделях [46]. Похожие результаты были получены в клетках *MLL*-AF10 и *MLL*-AF6 [47]. Более того, лечение с помощью EPZ004777 привело к снижению экспрессии *HOXA9* и *Meis1* во всех лейкозных клетках с перестройками *MLL*. Эти данные обеспечивают надежное обоснование для таргетирования DOT1L при лейкозе с *MLL-r*. На данный момент полным ходом идет исследование ингибитора DOT1L EPZ-5676, фаза I/II, для лечения взрослых пациентов со злокачественными заболеваниями крови с перестройкой *MLL* на поздней стадии [идентификатор *ClinicalTrials.gov*: NCT01684150], а также многоцентровое исследование фазы I EPZ-5676, которое недавно было инициировано для лечения детей с рецидивирующим/рефрактерным лейкозом с *MLL-r*.

Иммунотерапия, основанная на действии антител CD33

Поверхностный антиген клеток CD33 экспрессируется на поверхности бластных клеток у 90% детей с ОМЛ. CD33 присутствует также на поверхности здоровых созревающих гемопоэтических клеток-предшественников, но отсутствует на гемопоэтических стволовых клетках и в других здоровых тканях, делая его выгодной мишенью для таргетной терапии [48].

Гемтузумаб-озогамицин (GO) – моноклональное анти-CD33 антитело, соединенное с калишеамици-

ном, сильнодействующим противоопухолевым антибиотиком, который расщепляет двухцепочечную ДНК, приводя к апоптозу опухолевых клеток. Исследование COG AAML0531 фазы III включило GO, который использовался в сочетании со стандартной химиотерапией для лечения впервые диагностированного ОМЛ. Полученные результаты показали небольшое увеличение 3-летней EFS в группе больных, получающих GO (53% против 47%, $p=0,05$), и тенденцию к улучшению OS [49]. Тем не менее в 2010 году GO был выведен с рынка в США после того, как применение этого препарата в рамках индукционной терапии взрослых с ОМЛ повысило смертность.

Несмотря на это, недавно опубликованы результаты исследований применения GO у детей [50] и взрослых [51], демонстрирующие, что дозы, равные 3 мг/м², больные переносят хорошо. Более того, использование GO в качестве консолидационной терапии после ТГСК у пациентов с ОМЛ или в составе режима кондиционирования для ТГСК [52] на ранних фазах исследований продемонстрировало полную его безопасность в обоих случаях. Имеются также доказательства снижения МОБ при лечении с применением GO пациентов с детским ОМЛ, рефрактерным к другим видам лечения, тем самым оптимизируется статус заболевания перед проведением ТГСК. Это обосновывает возможность «возвращения» GO в клиническую практику [53].

CD22

CD22 экспрессируется у 96% пациентов с В-линейным ОЛЛ как минимум на 90% бластных клетках. Эпратузумаб – это гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело, после связывания с которым клетки демонстрируют быструю интернализацию комплекса антитело/рецептор. Исследование COG фазы I/II ADVL04P2 изучало сочетание эпратузумаба с индукционной химиотерапией для лечения детей с рецидивом CD22+ ОЛЛ; ответ оценивали после проведения блока 1. Во время фазы II данного исследования у 65% из 98 оцениваемых пациентов был достигнут полный ответ, а 46% из них имели отрицательный результат анализа на наличие МОБ [54]. Эти показатели были существенно выше, чем у 25% пациентов, достигших отрицательного результата МОБ в результате одной только химиотерапии в предыдущем исследовании AALL01P2 ($p=0,001$). В настоящее время инициировано европейское исследование IntReALL фазы III, которое будет рандомизировать пациентов детского возраста с ОЛЛ в группу стандартного риска с первым рецидивом для получения эпратузумаба.

Эпратузумаб – привлекательная мишень для направленной доставки иммунотоксина, так как интернализация CD22 происходит в результате связывания

с моноклональным антителом. Инотузумаб-озогамицин (IO) является анти-CD22 гуманизированным моноклональным антителом, соединенным с калишеамицином, похожим на анти-CD33 GO. Изначально IO был синтезирован для использования при лечении экспрессирующей CD22 неходжкинской лимфомы. На ранних фазах два исследования у 10 взрослых с рефрактерными НХЛ показали многообещающие клинические результаты при использовании его в качестве единственного препарата или в сочетании с ритуксимабом [55]. Клиническую активность IO продемонстрировал в исследовании фазы II у взрослых и детей с рецидивирующим/рефрактерным CD22+ В-линейным ОЛЛ при дозировке 1,3–1,8 мг/м² каждые 3–4 недели. Из 49 пациентов 28 (57%) достигли полного ответа или ответа с неполным восстановлением тромбоцитов (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/л$). В исследование были дополнительно включены 40 пациентов, которые получили дозу в 1,8 мг/м², разбитую на еженедельно принимаемые по определенной схеме дозы (0,8; 0,5 и 0,5 мг/м² в неделю). Продemonстрирован аналогичный показатель общего ответа, равный 59% [56]. Наиболее распространенными токсическими эффектами были лихорадка, гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз и гипербилирубинемия. Ретроспективный анализ пяти детей, включенных в это исследование, показал хорошую переносимость и активность препарата при обоих режимах дозирования [57]. Трое из пяти детей достигли полной ремиссии и были готовы к ТГСК, в их числе один пациент, который достиг отрицательного статуса МОБ после двух циклов еженедельной схемы лечения. Текущие исследования IO проводятся среди взрослых больных с ОЛЛ при рецидивирующем заболевании (исследование фазы III [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01564784]), в популяции пожилых пациентов (исследование фазы I/II [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01371630]) и перед аллогенной ТГСК (исследование фазы I/II [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01664910]). На момент написания настоящего обзора текущие исследования IO для лечения пациентов детского возраста не проводятся.

Моксетумаб-пасудотокс (MP) – это анти-CD22 иммунотоксин второго поколения, состоящий из вариабельного участка антитела (Fv), объединенного с производным белка (PE38) экзотоксина А синегнойной палочки. Препарат показал хорошую активность *in vitro* против образцов рецидивирующего, устойчивого к глюкокортикостероидам и впервые диагностированного детского В-линейного ОЛЛ [58]. На данный момент проводится исследование фазы I моксетумаба при лечении детских CD22+ гемобластозов. По предварительным результатам, полученным

в группе из 17 подлежащих оценке пациентов, у 4 (24%) отмечен полный ответ, у 1 (6%) – частичный ответ и у 7 (41%) пациентов – сокращение числа бластных клеток в периферической крови более чем на 50% [59]. В целом наблюдаемые токсические эффекты были слабыми и обратимыми, правда, у нескольких пациентов наблюдался синдром гиперцитокинемии, который оказался дозолимитирующим. У 14% пациентов выработались нейтрализующие антитела, что не исключает возможных проблем в применении данного препарата. В 2014 году было открыто многоцентровое исследование фазы II для изучения применения моксетумомаба при рецидивирующем/рефрактерном В-линейном ОЛЛ или В-линейной лимфобластной лимфоме.

CD19

Моноклональные антитела, направленные против CD19, представлены широким кругом экспериментальных препаратов гуманизированных мышиных антител (XmAb5574), иммуноконъюгатов с ризином, изорубицином, липосомальным даунорубицином, экзотоксином синегнойной палочки, TNF апоптоззависимым лигандом и биспецифическими антителами – CD19/CD22, CD19/CD16, CD19/CD3. Одно из них – блинатумомаб, одноцепочечное биспецифическое антитело CD19/CD3 – успешно прошло I–II фазы клинических испытаний (см. табл.).

Блинатумомаб является CD19/CD3 биспецифическим активирующим Т-клетки антителом, которое связывается с CD3 Т-клетками и локализует их с В-клетками CD 19+, активируя таким образом Т-клетки и вызывая с помощью перфоринов гибель этих В-клеток [60, 61]. После того как в ходе I фазы исследования у взрослых пациентов с НХЛ были получены многообещающие результаты, блинатумомаб был исследован во II фазе лечения В-клеточного ОЛЛ у взрослых. Это исследование принесло поразительные результаты: из 20 пациентов с МОБ у 16 (у 12 – с первичным рефрактерным заболеванием и у 4 – с рецидивом) была достигнута ремиссия без МОБ. Восемь из этих 16 пациентов прошли процедуру ТГСК, после которой состояние ремиссии сохранялось. При последующем наблюдении длительностью 33 месяца основными нежелательными явлениями были пирексия, озноб и лимфопения с гипогаммаглобулинемией; безрецидивная выживаемость у этих пациентов в целом составила 61%. Отмечены шесть случаев рецидива: из четырех более ранних рецидивов (на 3–7-м месяцах наблюдения) в двух случаях – CD19-отрицательный статус бластов костного мозга, у одного пациента – изолированный рецидив ЦНС и еще у одного – тестикулярный рецидив. Интересно, что ЦНС и яички – отделы с относительно скудным содержанием Т-клеток. Оба более поздних рецидива

(на 19-м и 31-м месяцах) были CD19+ [61]. Важно отметить, что четыре пациента с терапевтическим эффектом не получали никакой последующей терапии, но остались в состоянии ремиссии, а значит, блинатумомаб в качестве монотерапии способен обеспечивать длительное безрецидивное течение заболевания, вызывать продолжительную ремиссию при МОБ-положительной ремиссии. Примечательно, что у всех пациентов, находящихся в длительной ремиссии, произошла экспансия субпопуляции эффекторных Т-клеток памяти, хотя экспансия наблюдалась и у пациентов без терапевтического эффекта [62]. Восточная объединенная онкологическая группа США (ECOG) в настоящее время исследует блинатумомаб при лечении первичного взрослого В-линейного ОЛЛ в рамках клинического исследования фазы III [*ClinicalTrials.gov* идентификатор: NCT02003222].

Что касается пациентов детского возраста, *Handgretinger* с коллегами рассматривали монотерапию блинатумомабом в рамках небольшого исследования серии случаев детей с ОЛЛ, прошедших интенсивное лечение после ТГСК [62]. Все три ребенка достигли отрицательной МОБ со схожим профилем переносимой токсичности; у двоих детей в конечном итоге развился рецидив (у одного – после второй ТГСК, а у второго – после четырех курсов блинатумомаба); третий пациент перенес вторую ТГСК, на 23-м месяце у него сохранялась полная ремиссия [63].

В рамках многоцентрового исследования фазы I блинатумомаб применяли у 34 детей с рецидивирующим/рефрактерным В-линейным ОЛЛ в виде непрерывной 4-недельной инфузии; была установлена максимальная переносимая доза (МПД) – 15 мкг/м²/сут. Дозолимитирующей токсичностью был гиперцитокиновый синдром. При всех дозовых режимах общий ответ составил 41% [64]. Рандомизированное исследование COG фазы III для детей с В-линейным ОЛЛ на стадии первого рецидива начато в 2015 году. В рамках данного исследования блинатумомаб будет применяться совместно с UKALLR3 индукционной химиотерапией.

Клеточная иммунотерапия

Использование Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR Т-клетки), специфичным к CD19, вызывает большой интерес как принципиально новый вид терапии В-клеточных злокачественных заболеваний. CAR Т-клетки – это Т-клетки, полученные от пациента, трансдуцированные для экспрессии химерного антигенного рецептора, который включает фрагмент анти-CD19 антител, слитый с Т-клеточным внутриклеточным сигнальным доменом [65]. CAR Т-клетки второго поколения включают также костимулирующий домен, например, цитоплазматический фрагмент CD28 или члены се-

мейства рецепторов фактора некроза опухоли, такие как CD27, CD137 (4-1BB) и CD134 (OX40). Костимулирующий домен активирует CAR T-клетки, создавая возможность для таргетирования и лизиса CD19+ клеток. Клинические исследования применения CD19 CAR T-клеток второго поколения для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у взрослых продемонстрировали массивную экспансию Т-клеток *in vivo*, лизис CD19+ опухолевых клеток и аплазию здоровых CD19+ В-клеток [66]. Важно отметить, что после инфузий CD19 CAR T-клеток данные пациенты с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ достигли стойкой ремиссии.

В нескольких медицинских центрах США были начаты исследования с участием детей, в которых изучали CD19 CAR T-клетки при пре-В-клеточном ОЛЛ. Первые два пациента детского возраста с резистентным/рефрактерным пре-В ОЛЛ, проходившие лечение в детском госпитале Филадельфии (CHOP), достигли полного ответа в течение одного месяца инфузий CAR T-клеток [67]. У обоих пациентов была зафиксирована значительная экспансия CAR T-клеток в периферической крови, достигшая пика примерно на 10-й день. Что удивительно, у обоих пациентов CAR T-клетки были обнаружены в ЦНС. После проведения инфузий CAR T-клеток наблюдается существенная токсичность, связанная с синдромом высвобождения цитокинов. В тяжелых случаях она идентична синдрому активации макрофагов. Тем не менее своевременная антицитокиновая терапия с использованием моноклонального антитела к рецептору IL-6 тоцилизумаба в данной ситуации ведет к быстрому клиническому улучшению [67]. Как ожидалось, происходит полная аплазия В-клеток, требующая заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, но длительность этого эффекта может быть вариабельной. Из первых двух пациентов детского возраста один остается в стадии ремиссии без какой-либо последующей терапии, а у другого через два месяца развился рецидив с CD19-отрицательным клоном, указывающий на возможность селекции CD19 (-) негативной лейкоэмической популяции. В 2013 году группа, представляющая CHOP, озвучила обновленные результаты исследования, в которое на момент доклада были включены 16 детей и четыре взрослых пациента с CD19(+) лейкоемией. В общей сложности 14 (82%) из 17 пациентов достигли полного ответа за один месяц. У троих из этих 14 пациентов с полной ремиссией позднее развился рецидив. Все пациенты продемонстрировали наличие синдрома высвобождения цитокинов, совпадающего по времени с пиком экспансии Т-клеток *in vivo* [68]. Семерым из 20 пациентов потребовалось лечение респираторной или гемодинамической нестабильности; все они продемонстрировали быстрое улучшение после

введения тоцилизумаба в сочетании с глюкокортико-стероидами или без них. У всех пациентов с долгосрочными ответами CAR T-клетки выявляли в течение 1–15 месяцев с помощью проточной цитометрии. В связи со столь обнадеживающими результатами начато многоцентровое исследование с участием детей с целью изучения CD19 CAR T-клеток (исследование фазы II). На данный момент в разработке находится фаза I клинического исследования CD22 CAR T-клеток для пациентов детского возраста с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ, которая основывается на многообещающих доклинических данных [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня существуют убедительные научные обоснования для внедрения таргетных препаратов для лечения детской лейкемии. Перспективы лечения детского ОЛЛ и ОМЛ, как и других форм рака, заключаются в персонализации лечения, основанного на диагностике конкретных молекулярных аберраций, вызвавших заболевание, выборе точечного воздействия на обнаруженные молекулярные дефекты с одновременным снижением интенсивности и токсичности стандартных схем химиотерапии.

Детский лейкоз – уникальная модель заболевания для проведения междисциплинарных и клинических исследований, учитывая относительно меньшее, чем у взрослых, число кумулятивных причин, необходимых для злокачественной трансформации. Тем не менее имеются значительные трудности на пути внедрения новых препаратов в клиническую практику. Набор достаточного числа пациентов для проведения клинических испытаний особенно сложен в тех случаях, когда для исследования каждого нового препарата подходят подгруппы пациентов только с определенными генными дефектами. Ранее предполагалось, что включение нового препарата в существующие режимы химиотерапии – это наиболее безопасный и действенный способ проверки его эффективности. Но на практике оказалось, что этот подход сложно реализовать: новой проблемой стало развитие резистентности, происходящее при сильном селективном воздействии на опухолевые клетки, связанное с применением таргетных препаратов. Наконец, в целях эффективного предотвращения рецидива и улучшения показателей долгосрочной выживаемости новые таргетные препараты должны эффективно устранять не только основную массу лейкозных клеток, но и трудные для обнаружения и часто митотически и метаболически не активные популяции лейкозных стволовых клеток.

Несмотря на все эти трудности, продолжающийся процесс обнаружения новых драйверных онкогенных событий при лейкозе у детей и парал-

тельная разработка разнообразных перспективных инновационных терапевтических средств позволяют обоснованно надеяться на улучшение прогноза при лейкозах инициального высокого риска, а также рецидивах и рефрактерных к химиотерапии формах заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Г. Румянцев <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения ОЛЛ у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2011; 10 (2): 15–32.
2. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. 2016; 4: 7–14.
3. De Rooij J.D.E., Zwan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From biology to Clinical management. J Clin Med 2015; 4: 127–49.
4. Saletta F., Wadham C., Ziegler D.S., Marshall G.M., Haber M., Mc Cowage G., et al. Molecular profiling of childhood cancer: Biomarkers and novel therapies. BBA clinical 2014; 1: 59–77.
5. Махонова Л.А., Маякова С.А., Румянцев А.Г. Применение L-аспарагиназы у детей с острым лейкозом при повторных обострениях заболевания // Проблемы гематологии и переливания крови, 1973; 1: 53–55.
6. Горошкова М.Ю., Румянцева Ю.В., Алейникова О.В. и др. Оптимизация терапии нативной E. coli-аспарагиназой в протоколе ALL-MB 2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска // Онкогематология, 2008; 3: 25–33.
7. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В. и др. Лечение ОЛЛ у подростков и молодых взрослых: опыт Москва – Берлин // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (1): 35–43.
8. Jaccard A., Petit B., Girault S., et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. Ann Oncol 2009; 20 (1): 110–6.
9. Reinert R.B., Oberle L.M., Wek S.A., et al. Role of glutamine depletion in directing tissue-specific nutrient stress responses to L-asparaginase. J Biol Chem 2006; 281: 3122–33.
10. Steiner M., Attarbaschi A., Kastner U., et al. Distinct fluctuations of ammonia levels during asparaginase therapy for childhood acute leukemia. Pediatr Blood Cancer 2007; 9 (5): 640–2.
11. Avramis V.I., Tiwari P.N. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Int J Nanomed 2006; 1 (3): 241–54.
12. Покровский В.С., Трещалина Е.М. Ферментные препараты в онкогематологии: актуальные направления экспериментальных исследований и перспективы клинического применения // Клиническая онкогематология, 2014; 7 (1): 28–38.
13. Delage B., Luong P., Maharaj L., O'Riain C., Syed N., Crook T., et al. Promoter methylation of argininosuccinate synthetase-1 sensitises lymphomas to arginine deiminase treatment, autophagy and caspase-dependent apoptosis. Cell Death Dis 2012; 3: e342.
14. Ita M., Halicka H.D., Tanaka T., Kurose A., Ardelt B., Shogen K., Darzynkiewicz Z. Remarkable enhancement of cytotoxicity of onconase and cepharanthine when used in combination on various tumor cell lines. Cancer Biol Ther 2008; 7: 1104–8.
15. Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., Bowman W., Aledo A., Slayton W., et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014; 28 (7): 1467–71.
16. Soverini S., Benedittis C., Papayannidis C., Paolini S., Venturi C., Jacobucci I., et al. Drug resistance and BCR-ABL Kinase domain mutations in Rh⁺ ALL imatinib to the second-generation tyrosine Kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. Cancer 2014; 120: 1002–9.
17. Chang B., Willis S., Stork L., Hunger S., Carro W., Camitta B., et al. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph⁺AL: a Children's Oncology Group (COG) study. Br J Haematol 2012; 157: 507–10.
18. Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T., Rimpilainen J., Mustjoki S., Smykla R., et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Ph⁺ALL. Blood 2012; 112: 1005–12.
19. Sekimizu M., Yamashita V., Ueki H., Akita N., Hattori H., Maeda N., et al. Nilotinib monotherapy induced complete remission in pediatric Ph⁺ALL resistant to imatinib and dasatinib. Leukemia Lymphoma 2013; 55: 1652–3.
20. Cortes J., Kim D., Pinilla-Ibazz J., le Coutre, Paquette R., Chuah C., et al. A phase 2 trial of Ph⁺ALL. N Engl J Med 2013; 369: 1783–96.
21. Annesley C.E., Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. Ther Adv Hematol 2015; 6 (2): 61–79.
22. Davenport N., Cortes J. Molecular targeted therapy in AML. Hematology 2012; 17 (Suppl. 1): 59–63.
23. Mullighan C., Zhang J., Harvey R. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc. Natl Acad Sci USA 2009; 106: 9414–8.
24. Maude S., Tasian S., Vincent T., Hall J., Sheen C., Roberts K., et al. Targeting JAK

- 1/2 and mTOR in murin Xenograft models of Ph-like ALL. *Blood* 2011; 120: 3510–8.
25. Roberts K., Li Y., Payne-Turner D., Harvej R., Jang J., Pei D., et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like ALL. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 1005–15.
 26. Weisberg E., Liu Q., Nelson E., Kung A., Christie A., Bronson R., et al. Using combination therapy to override stromal-mediated chemoresistance in mutant FLT-positive AML: synergism between FLT-3 inhibitors dasatinib/multi-targeted inhibitors and JAK inhibitors. *Leukemia* 2012; 26: 2233–44.
 27. Attar E., De Angelo D., Supko J., D'Amato F., Zahrieh D., Sirulnik A., et al. Phase I and pharmacokinetic study of bortezomib in combination with idarubicin and cytarabine in patients with AML. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1446–54.
 28. Messinger Y., Gaynon P., Sposto B., van der Giessen J., Eckroth E., Malvar J., et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study *Blood* 2012; 120: 285–90.
 29. Yang J., Wang Z., Fang Y., Jiang J., Zhao F., Wong H., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics metabolism, distribution and excretion of carfilzomib in rats. *Drug Metab Disposition* 2011; 3a: 1873–82.
 30. Jayanthan A., Ruan Y., Hagerty M., Shah R., Truong T., Lewis V., et al. In Vitro Growth Inhibition, Target Modulation and Drug Synergy In Pediatric Leukemia By The Novel Proteasome Inhibitor Carfilzomib. *Blood* 2013; 122: 2673–81.
 31. Armstrong S., Staunton J., Silverman L., Pieters R., den Boer M.L., Minden M.D., et al. MLL-translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Gen* 2002; 30: 41–7.
 32. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of FLT3 mutation in pediatric AML. *Blood* 2006; 108: 3654–61.
 33. Levis M., Perl A., Dombret H., Döhner H., Steffen B., Rousselot P., et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients with FLT3- ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia after second-line chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012, 120 (21): 673.
 34. Fischer T., Stone R., Deangelo D., Galinsky I., Estey E., Lanza C., et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin, the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4339–46.
 35. Cooper T., Malvar J., Cassar J., Eckroth E., Malvar J., Gaynon P., et al. A phase I study of A Phase I study of Quizartinib in combined with cytarabine and etoposide in relapsed/refractory childhood ALL and AML: a therapeutic advances in Childhood Leukemia & lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2013; 122: 624–34.
 36. Ravandi F., Cortes J., Jones D., Faderl S., Garcia-Manero G., Jabbour E., Konopleva M., et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (11): 1856–62.
 37. Pulsipher M., Langholz B., Wall D., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W.L., et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014; 124: 2017–25.
 38. Gore S., Baylin S., Sugar E., Carraway H., Miller C.B., Carducci M., et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 2006; 66 (12): 6361–9.
 39. Попа А.В., Немировченко В.С., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Субботина Н.Н., Серебрякова И.Н. и др. Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелобластным лейкозом, их эффективность и место в терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (4): 48–54.
 40. Bhatla T., Wang J., Morrison D., Raetz E.A., Burke M.J., Brown P., et al. Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 119: 5201–10.
 41. Stumpel D., Schneider P., Seslija L., Osaki H., Williams O., Pieters R., et al. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11)-positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 682–92.
 42. Garcia-Manero G., Assouline S., Cortes J., Estrov Z., Kantarjian H., Yang H., et al. Phase I study of the oral isotype specific histone deacetylase inhibitor MGC0103 in leukemia. *Blood* 2008; 112 (4): 981–9.
 43. Fouladi M., Park J., Stewart C., Gilbertson R.J., Schaquevich P., Sun J., et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: a COG phase I consortium report. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3623–9.
 44. Krivtsov A., Feng Z., Lemieux M., et al. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell* 2008; 14 (5): 355–68.
 45. Yokoyama A., Lin M., Naresh A., Faber J., Vempati S., Sinha A., et al. A higher-order complex containing AF4 and ENL family proteins with P-TEFb facilitates oncogenic and physiologic MLL-dependent transcription. *Cancer Cell* 2010; 17: 198–212.
 46. Daigle S., Olhava E., Theriksen C., Majer C., Sneeringer C., Song J., et al. Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. *Cancer Cell* 2011; 20 (1): 53–65.
 47. Deshpande A., Chen L., Fazio M., Sinha A.U., Bernt K.M., Banka D., et al. Leukemic transformation by the MLL-AF6 fusion oncogene requires the H3K79 methyltransferase Dot1l. *Blood* 2013; 121 (13): 2533–4.
 48. Sievers E., Larson R., Stadfmauer E., Estey E., Löwenberg B., Dombret H., et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with

- CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3244–54.
49. Aplenc R., Alonzo T., Sung L., Meshinchi S., Gerbing R., Raimondi S., et al. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in children with de novo AML improves EFS by reducing relapse risk-results from the randomized phase III CO G trial AAML0531. *Blood* 2013; 122: 355–65.
 50. Hasle H., Abrahamsson J., Forestier E., Ha S., Heldrup J., Jahnukainen K., et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 2012; 120: 978–84.
 51. Castaigne S., Pantas C., Terre C., Raffoux E., Bordessoule D., Bastie J.N., et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379 (9825): 1508–16.
 52. Satwani P., Bhatia M., Garvin J., George D., Dela Cruz H., Le Gall J., et al. A phase I study of gemtuzumab ozogamicin (GO) in combination with busulfan and cyclophosphamide and allogeneic stem cell transplantation in children with poor-risk CD33+ AML: a new targeted immunochemotherapy myeloablative conditioning (MAC) regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (2): 324–9.
 53. Ravandi F., Estey E., Appelbaum F., Lo-Coco F., Schiffer C.A., Larson R.A., et al. Gemtuzumab ozogamicin: time of resurrector. *J Clin Oncol* 2012; 30 (32): 3921–3.
 54. Raetz E., Cairi M., Borowitz M., Lu X., Devidas M., Reid J., et al. Reinduction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from children's oncology group (COG) study ADVL04P2. *Blood* 2011; 118 (21): 573.
 55. Fayad L., Offner F., Smith M., Verhoef G., Johnson P., Kaufman J.L., et al. Safety and clinical activity of a combination therapy comprising two antibody-based targeting agents for the treatment of non-hodgkin lymphoma: results of a phase I/II study evaluating the immunoconjugate inotuzumab ozogamicin with rituximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 573–83.
 56. Kantarjian H., Thomas D., Jorgensen J., Kebriaei P., Jabbour E., Rytting M., et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119 (15): 2728–36.
 57. Rytting M., Triche L., Thomas D., O'Brien S., Kantarjian H., et al. Initial experience with inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer* 2014; 61 (2): 369–72.
 58. Mussai F., Campana D., Bhojwani D., Stetler-Stevenson M., Steinberg S.M., Wayne A.S., et al. Cytotoxicity of the anti-CD22 immunotoxin HA22 (CAT-8015) against paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150: 352–8.
 59. Waine A., Btojwani D., Silverman L., Richards K., Stetler-Stevenson M., Shah N., et al. A novel anti-CD22 immunotoxin, moxetumomab pasudotox: phase I study in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Meeting Abstracts* 2011; 118 (21).
 60. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. Анти-CD19 моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (4): 60–72.
 61. Topp M., Gokburget N., Zugmaier G., Degenhard E., Goebeler M.E., Klinger M., et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120: 5185–7.
 62. Klinger M., Brande C., Zugmaier G., Hijazi Y., Bargou R.C., Topp M.S., et al. Immunopharmacology response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012; 119 (26): 6226–33.
 63. Handgretinger R., Zugmaier G., Henze G., Kreyenberg H., Lang P., von Stackelberg A., et al. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leucemia* 2011; 25 (1): 181–4.
 64. Zugmaier G., Handgretinger R., Locatelli F., Rizzari C., Trippett T., Borkhardt A., et al. A phase 1/2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 122 (21): 70–5.
 65. Barrett D., Singh N., Porter D., Grupp S.A., June C.H. Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Ann Rev Med* 2014; 65: 333–47.
 66. Kalos M., Levine B., Porter D., Katz S., Grupp S., Bagg A., et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 95–7.
 67. Grupp S., Kalos M., Barrett D., Aplenc R., Porter D.L., Rheingold S.R., et al. Chimeric antigen receptor-modified T -cells for ALL. *N Engl J Med* 2013; 368:1509–18.
 68. Frey N., Aplenc R., Barret D., Chew A., Kalos M., Levine B., et al. T-cell engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 produce significant in vivo proliferation, complete responses an long-term persistence with out GVHD in children and adults with relapsed refractory ALL. *Blood* 2013; 122: 67–77.
 69. Haso W., Lee D., Shah N., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pastan I.H., et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 12: 1165–74.