

Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей

Э.Ф. Валиахметова¹, Л.А. Ясько², Л.И. Папуша², А.Е. Друй², А.И. Карачунский^{2,3}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1;

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

Контакты: Эндже Фаварисовна Валиахметова andgeval@gmail.com

Глиомы низкой степени злокачественности являются преобладающим большинством в структуре опухолей головного мозга у детей. Достичь локального и системного контроля над опухолью возможно при полном удалении образования. Сложная локализация глубоко расположенных и диффузно растущих опухолей ограничивает объем оперативного вмешательства и требует поиска, а также совершенствования методов консервативного лечения данной нозологической группы. Необходимы более эффективные виды лечения как для преодоления рефрактерного течения заболевания, так и для минимизации токсичности, связанной с обычной адъювантной химиотерапией и различными видами лучевой терапии. С учетом того, что в основе молекулярного патогенеза большинства глиом низкой степени злокачественности лежит активация сигнальных путей MAPK (mitogen activated protein kinase) и mTOR (мишени рапамицина млекопитающих), наиболее перспективными агентами — таргетными препаратами являются BRAF, MEK и mTOR-ингибиторы. Тем не менее целый ряд других соединений был исследован в целях поиска перспективных агентов для таргетной терапии при опухолях указанного типа. Обзор суммирует новейшие данные литературы, посвященной новым препаратам при глиоме низкой степени злокачественности.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности, таргетная терапия, слияние BRAF:K1A1549, мутация BRAFV600, субependимальная гигантоклеточная астроцитомы, mTOR, ингибитор тирозинкиназы

Для цитирования: Валиахметова Э.Ф., Ясько Л.А., Папуша Л.И. и др. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей. Успехи молекулярной онкологии 2019;6(2):28–41.

DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-28-41

Promises of targeted therapy for low grade gliomas in children

E.F. Valiakhmetova¹, L.A. Yasko², L.I. Papusha², A.E. Druy², A.I. Karachunsky^{2,3}

¹N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047 Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia

Low grade gliomas are the most common brain tumors in children. Total resection for operable lesion helps to achieve local and system control. Nevertheless, for inaccessible tumors are required more effective treatment both to overcome the refractory course of the disease, and to minimize toxicity with conventional adjuvant chemotherapy and various types of radiation therapy. In recent years, there has been an accelerated understanding of the molecular pathogenesis of some tumors in children, including low grade gliomas. Given the fact that the basis of the molecular pathogenesis of the low grade gliomas is the activation of signaling pathways MARK (mitogen activated protein kinase) and mTOR (mammalian target of rapamycin), the most promising targeted agents are BRAF, MEK and mTOR inhibitors. Nevertheless, a number of other agents have been studied to find promising targeted therapy for this tumors type. This article summarizes the latest literature evaluating new drugs in low grade glioma.

Key words: low grade gliomas, targeted therapy, BRAF:K1A1549 fusion, BRAFV600 mutation, subependymal giant cell astrocytoma, mTOR, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Valiakhmetova E.F., Yasko L.A., Papusha L.I. et al. Promises of targeted therapy for low grade gliomas in children. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2019;6(2):28–41.

Введение

К глиомам низкой степени злокачественности (ГНСЗ) относятся глиальные опухоли I и II степени злокачественности с различными гистологическими,

демографическими и рентгенологическими признаками, которые составляют 30–40 % всех новообразований головного мозга у детей и являются самой распространенной патологией в этой группе заболеваний [1].

Пилоидные астроцитомы (ПА) составляют самую большую гистологическую подгруппу, но диагностика даже этого варианта опухоли может быть затруднительной, особенно когда для анализа доступно небольшое количество опухолевой ткани. В случае смешанных глиально-нейрональных опухолей диагностика других гистопатологических вариантов может быть еще более сложной. В классификации Всемирной организации здравоохранения (2016 г.) для опухолей центральной нервной системы уже идет стыковка гистологической и молекулярно-генетической классификаций для других видов опухоли. Что касается ГНСЗ, то все еще остаются опухоли, которые нельзя систематизировать в соответствии с действующими критериями [2].

У большинства пациентов с ГНСЗ отмечены высокие показатели выживаемости, — на это влияют степень резекции опухоли, наличие диссеминации заболевания, а также дизэнцефального синдрома [3]. Для многих опухолей методом выбора остается хирургическое удаление. В случае полного удаления опухоли 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость составляют 80 и 97 % соответственно [3]. Однако при глиомах срединных структур (гипоталамуса, зрительного пути, ствола головного мозга) полное удаление опухоли редкодостижимо. Для локального и системного контроля над этими опухолями используются лучевая и химиотерапия, последняя из которых стала 1-й линией лечения для большинства детей, особенно младшего возраста и детей с нейрофиброматозом 1-го типа (НФ-1), с целью отсрочить лучевую терапию или ее избежать [4]. Изучение наследственных, генетически детерминированных заболеваний, таких как НФ-1 и туберозный склероз, привело к идентификации дисрегуляции сигнальных путей, лежащих в основе формирования ГНСЗ, а открытие того, что в большинстве педиатрических ГНСЗ происходят различные изменения в гене *BRAF*, привело к изменению концепции самого заболевания [5, 6]. Эти новые знания уже ставят под сомнение пригодность применяемого в настоящее время подхода единой тактики для всех доброкачественных глиом. Развитие молекулярно-целевых методов лечения может увеличить эффективность и уменьшить токсичность на нормальное развитие детского организма.

Цель работы — освещение литературы, посвященной таргетной терапии при ГНСЗ у детей.

Ингибиторы митогенактивированной протеинкиназы — *BRAF* и *MEK*-ингибиторы

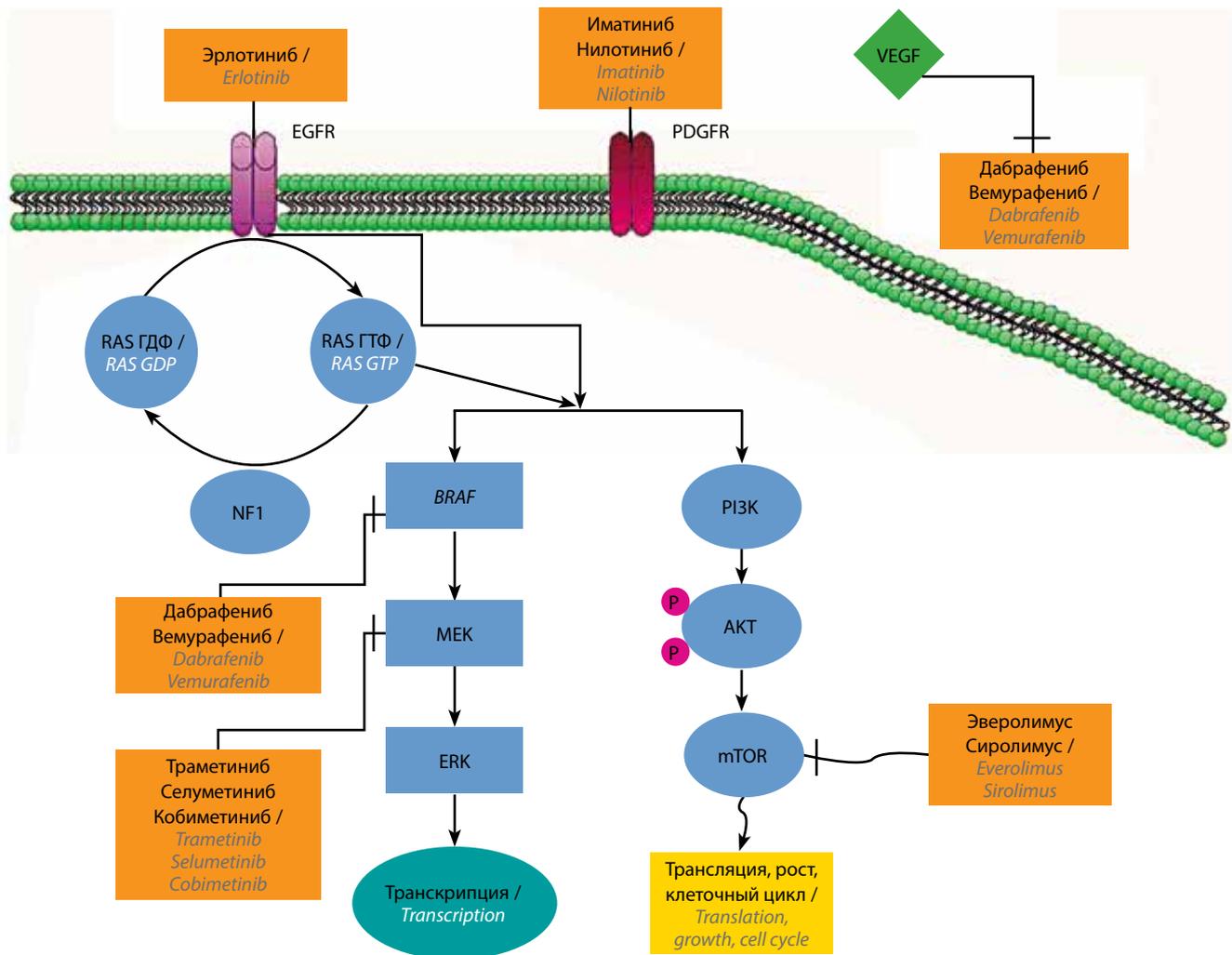
Наиболее частые генетические изменения, выявленные в педиатрических ГНСЗ на сегодняшний день, включают изменения в гене *BRAF* (*v-ras* murine sarcoma viral oncogene homolog B1). Это нижележащий член семейства *RAF* серин-треониновых киназ и ключевой регулятор пути митогенактивированной протеинкиназы (МАРК), ответственный за контроль над делением клеток, дифференцировку и инвазию (см. рисунок) [7, 8].

Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев ПА у детей встречается сегментарное удвоение 7q34 [6], приводящее к слиянию гена *BRAF* в районе МАРК-активирующего домена и гена *KIAA1549* [5]. Образующийся химерный транскрипт экспрессируется в более высоком количестве, чем *BRAF* дикого типа, потому что ингибирующий домен, который обычно регулирует активность *BRAF*, теряется. Это слияние является самой распространенной молекулярной аномалией (50–90 %) [9], зарегистрированной при спорадических ПА у детей, особенно расположенных в задней черепной ямке и при глиомах зрительного пути [9, 10]. Несмотря на то что слияние *BRAF:KIAA1549* не встречается у пациентов с НФ-1 [11], мутированный белок НФ-1 также теряет свойственный ему ингибирующий эффект на активность *BRAF* [12], вызывая тем самым лиганд-независимую активацию МАРК-сигналинга. Все это приводит к усилению нисходящего сигналинга (МЕК/ЕРК) и последующему увеличению пролиферации клеток. В настоящее время оцениваются ингибиторы нисходящего пути сигнального каскада МАРК — МЕК (МАРК-extracellular regulated kinase).

МЕК-ингибиторы

Механизм действия. МЕК-1 и -2 являются белками подсемейства МЕК [13]. Ингибирование МЕК-1/-2 является перспективным подходом в лечении ГНСЗ. Структура молекулы МЕК-1/-2 имеет большое преимущество для использования ее как таргетной. Она содержит карман, сохранившийся только в белках МЕК, что при связывании с ингибитором приводит нефосфорилированный МЕК-1/-2 в каталитически неактивное состояние. Благодаря уникальному карману аденозинтрифосфата (АТФ) механизм неконкурентного связывания АТФ не вызывает ингибирования. Это позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, связанных с необратимым ингибированием других протеинкиназ, и не вызывает конкурентное с внутриклеточными концентрациями АТФ, что могло бы создавать ряд проблем. Иными словами, гидрофобный аллостерический карман, смежный с АТФ-связывающим сайтом, — уникальное отличие МЕК от других киназ, позволяет селективно ингибировать другой сайт, а не высокоспецифичную АТФ этой зоны. Было разработано несколько соединений с сильной ингибиторной активностью, специфичной для МЕК-1/-2 [14].

Селуметиниб — селективный пероральный неконкурентный ингибитор АТФ, имеющий высокую специфичность к МЕК-1/-2. В настоящее время завершена I фаза клинического исследования (КИ) селуметиниба при рецидивирующих/рефрактерных детских ГНСЗ (см. таблицу). В исследовании были зарегистрированы 38 детей с ГНСЗ — ПА, ганглиоглиомами, олигодендроглиомами, плеоморфными ксантоастроцитомами. У 5 детей выявлен НФ-1. Медиана количества циклов селуметиниба составила 13 (от 1 до 26). Весь протокол



Сигнальные пути, задействованные в патогенезе глиом низкой степени злокачественности, таргетные препараты. ГДФ – гуанозиндифосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат

Signal pathways involved in the pathogenesis of low-grade gliomas, targeted agents. GDP – guanosine diphosphate; GTP – guanosine triphosphate

лечения (26 циклов) завершили 14 (34 %) детей, 53 % всех пациентов завершили как минимум 1 год (13 циклов) терапии.

Оценивали 3 дозы селуметиниба: 33, 43 и 25 мг/м². Дозы 33 и 43 мг/м² были чрезмерно токсичными. Селуметиниб в дозе 25 мг/м² продемонстрировал удовлетворительную переносимость и показал свою эффективность. У 19 пациентов опухолевая ткань была исследована на абберации в гене *BRAF*: у 10 было обнаружено только слияние *BRAF*:*K1AA1549*, у 2 была только мутация *BRAFV600E*, у 1 – обе абберации, у 5 не было ни слияния *BRAF*:*K1AA1549*, ни мутации *BRAFV600E*, и у 1 не было мутации *BRAFV600E*, но было недостаточно ткани для оценки слияния *BRAF*:*K1AA1549*, хотя наличие аномалий в гене *BRAF* не являлось необходимым для включения в I фазу этого исследования. В КИ первоначальная оценка ответа со стороны опухоли основывалась на уменьшении контрастируемой части. Оно было зарегистрировано у 11 (44 %) из 25 пациентов, принимавших селуметиниб в дозе 25 мг/м². Модифицированные критерии ответа основывались

главным образом на уменьшении объема опухоли в режиме T2/FLAIR. По этим критериям частичный ответ со стороны опухоли был у 5 (20 %) пациентов. Из них с частичным ответом 2 имели слияние *BRAF*:*K1AA1549*, у 1 была мутация *BRAFV600E*, у 1 – обе абберации, и у 1 было недостаточно ткани для исследования. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у 25 пациентов, получивших селуметиниб в разовой дозе 25 мг/м², составила 69 ± 9,8 % [15].

Недавно завершилась II фаза КИ селуметиниба, которая охватила более 100 детей. Уникальной частью этого исследования была возможность повторного лечения пациентов с ГНСЗ, ранее участвовавших в исследовании I фазы, у которых отмечен ответ или длительная стабилизация заболевания по меньшей мере в течение 12 мес во время терапии, а рецидив произошел уже после завершения лечения (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT01089101). Полные результаты еще не опубликованы.

Траметиниб – малая молекула, аллостерический неконкурентный АТФ-ингибитор MEK-1 и MEK-2-киназы, ингибирует пролиферацию клеток, но не индуцирует

Данные КИ о применении таргетных препаратов при ГНСЗ у детей
Clinical trial datas on the usage of targeted agents in the pediatric LGG

Препарат/ комбинация препаратов Medicine/ combination of medicine	Молекуляр- ная мишень Molecul target	Тип ГНСЗ type of LGG	Молекулярно- генетические характе- ристики опухолей Molecular-genetic feature of the tumors	Число больных в исследо- ваниях Number of patients in the study	Ответ на лечение Response to treatment	Побочные эффекты Side effects	Фаза КИ Phase of CT	Номер КИ Number of CT	Ссылка на КИ Reference to CT	Ссылка Reference
Селуметиниб Selumetinib	МЕК-1/-2	ПА, ГГ, ПКА, ОДГ PA, GG, PXA, ODG	10 пациентов слияние BRAF:K1AА1549 2 пациента BRAFV600E 1 пациент и BRAF:K1AА1549, и BRAFV600E 10 patients with BRAF: K1AА1549 fusion 2 patients with BRAFV600E mutation 1 – both BRAF:K1AА1549 fusion and BRAFV600E mutation	38	44 % ЧО 44 % PR	III степень токсичности: 1 – увеличение уровня АЛТ/АСТ 1 – головная боль 2 – мукозит 6 – сыпь Grade III toxicity: 1 – ALT/AST increasing 1 – headache 2 – mucositis 6 – rash	I	NCT 01089101	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089101?term=Selumetinib+AND+MEK+Inhibitor+AZD6244&age=0&rank=3	[15]
Траметиниб Trametinib	МЕК-1/-2	ГНСЗ со слиянием BRAF: K1AА1549 LGG with BRAF: K1AА1549 fusion	Все со слиянием BRAF:K1AА1549 All with BRAF:K1AА1549 fusion	23	4 – ЧО 1 – PR 7 – исключе- ны из КИ 11 – проходят лечение 4 – PR 1 – PD 7 – excluded from the study 11 – on the treatment	14 – диарея 13 – лихорадка 9 – паронихия 8 – макулопапулезная сыпь 14 – diarrhea 13 – fever 9 – paronychia 8 – maculopapular rash	I/II	NCT 02124772	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02124772	[16]
Вемурафениб Vemurafenib	BRAFV600E	ПА, ГГ PA, GG	Все с мутацией BRAFV600E All with BRAFV600E mutation	19	1 – ПО 2 – ЧО 15 – СЗ 1 – CR 2 – PR 15 – SD	II–III степень токсично- сти: 1 – кератоакантома 16 – сыпь 1 – гипонатриемия 4 – увеличение уровня АЛТ/АСТ 5 – лихорадка Grade II–III toxicity: 1 – keratoacanthoma 16 – rash, 1 – hyponatremia 4 – ALT/AST increasing 5 – fever	II	NCT 01748149	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748149	[17]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Препарат/ комбинация препаратов Medicine/ combination of medicine	Молекуляр- ная мишень Molecul target	Тип ГНСЗ type of LGG	Молекулярно- генетические характе- ристики опухолей Molecular-genetic feature of the tumors	Число больных в исследо- ваниях Number of patients in the study	Ответ на лечение Response to treatment	Побочные эффекты Side effects	Фаза КИ Phase of CT	Номер КИ Number of CT	Ссылка на КИ Reference to CT	Ссылка Reference
Дабрафениб Dabrafenib	BRAFV600E	ГНСЗ с мутацией BRAFV600E LGG with BRAFV600E mutation	Все с мутацией BRAFV600E All with BRAFV600E mutation	27 (из них 15 с ГНСЗ) 27 (15 with LGG)	8 – ЧО 6 – СЗ 1 – ПР 8 – PR 6 – SD 1 – PD	II–III степень токсичности: 1 – гипотензия 1 – лихорадка 1 – артралгия Grade II–III toxicity: 1 – hypotension 1 – fever 1 – arthralgia	I	NCT 01677741	https:// clinicaltrials. gov/ct2/show/ NCT01677741	[18]
Эверолимус Everolimus	TSC1, TSC2	СЭГА SEGA	Нет данных No data	117 (78 – эве- ролимус; 39 – пла- цебо) 117 (78 – eve- rolimus; 39 – placebo)	35 % – умень- шение размеров опухоли >50 % 35 % – decrease of tumor size >50 %	В группе пациентов, получавших эверолимус: 25 (32 %) – мукозит 24 (31 %) – стоматит 18 (23 %) – судороги 17 (22 %) – лихорадка In everolimus group: 25 (32 %) – mucositis 24 (31 %) – stomatitis 18 (23 %) – seizures 17 (22 %) – fever	III	NCT 00789828	https:// clinicaltrials. gov/ct2/show/ NCT00789828	[19]
Эверолимус Everolimus	TSC1, TSC2	СЭГА SEGA	Нет данных No data	28	52,2 % – уменьшение размеров опухоли ≥50 % 60,9 % – уменьшение размеров опухоли ≥30 % 52.2 % – decrease of tumor size ≥50 % 60.9 % – decrease of tumor size ≥30 %	I–II степень токсичности у 100 %; инфекции верхних дыхательных путей, стоматит III степень токсичности: 50 % – целлюлит, пневмония, синусит, стоматит Grade I–II toxicity – 100 %; infections of the upper respiratory tract, stomatitis Grade III toxicity: 50 % cellulitis, pneumonia, sinusitis, stomatitis	II	NCT 00411619	https:// clinicaltrials. gov/ct2/show/ NCT00411619	[20]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Препарат/ комбинация препаратов Medicine/ combination of medicine	Молекуляр- ная мишень Molecul target	Тип ГНСЗ type of LGG	Молекулярно- генетические характе- ристики опухолей Molecular-genetic feature of the tumors	Число больных в исследо- ваниях Number of patients in the study	Ответ на лечение Response to treatment	Побочные эффекты Side effects	Фаза КИ Phase of CT	Номер КИ Number of CT	Ссылка на КИ Reference to CT	Ссылка Reference
Эверолимус Everolimus	TSC1, TSC2	ГНСЗ с/без NF-1 LGG with/ without NF-1	Нет данных No data	23	4 – ЧО 13 – СЗ 6 – ПР 4 – PR 13 – SD 6 – PD	I–II степень токсичности: стоматит Grade I–II toxicity: stomatitis	II	NCT 01158651	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01158651	[21]
Рапамицин + эрлотиниб Rapamycin+ erlotinib	TSC1, TSC2/EGFR	ПА, ФА PA, FA	Нет данных No data	19	2 – СЗ 10 – ПР 7 – исключе- ны из КИ 2 – SD 10 – PD 7 – excluded from the study	III степень токсичности: 1 – целлюлит 1 – нейтропения I–II степень токсичности: II – сыпь 9 – стоматит 7 – мукозит 2 – паронихии по 1 – нейтропения, гиперглицидемия, гиперхолестеролемиа Grade III toxicity: 1 – cellulitis 1 – neutropenia Grade I–II toxicity: II – rash 9 – stomatitis 7 – mucositis 2 – paronychia by 1 – neutropenia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia	I/II	NCT 00901849	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00901849	[22]
Бевацизумаб Bevacizumab	VEGFR	ПА, ПМА, ФА PA, PMA, FA	Нет данных No data	14	12 – ЧО 2 – СЗ 12 – PR 2 – SD	I–II степень токсичности: протеинурия, головная боль Grade I–II toxicity: proteinuria, headache	II	NCT 00381797	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00381797	[23]
Седираниб Cediranib	VEGFR	ПА PA	Нет данных No data	36 (из них 5 с ГНСЗ) 36 (5 with LGG)	Нет данных No data	Исследование остано- влено из-за чрезмерной токсичности The study was stopped due to excessive toxicity	I	NCT 00326664	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00326664	[24]

Окончание таблицы
End of table

Препарат/ комбинация препаратов Medicine/ combination of medicine	Молекуляр- ная мишень Molecul target	Тип ГНСЗ type of LGG	Молекулярно- генетические характе- ристики опухолей Molecular-genetic feature of the tumors	Число больных в исследо- ваниях Number of patients in the study	Ответ на лечение Response to treatment	Побочные эффекты Side effects	Фаза КИ Phase of CT	Номер КИ Number of CT	Ссылка на КИ Reference to CT	Ссылка Reference
Винбластин + нилотиниб Vinblastine + nilotinib	PDGFR, с-KIT BCR/ABL	ГНСЗ без НФ-1 LGG without NF-1	Нет данных No data	35	7 – ЧО 18 – ПР 7 – PR 18 – PD	IV степень токсичности: 3 – гематологическая токсичность; 2 – кожная токсичность; 1 – феб- рильная нейтропения Grade IV toxicity: 3 – hematological toxicity 2 – skin toxicity 1 – febrile neutropenia	I	NCT 01887522	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887522	[25]
Сунитиниб Sunitinib	PDGFR; VEGFR, с-KIT	ГГ GG	Нет данных No data	23 (из них 1 с ГНСЗ) 23 (1 with LGG)	1 – СЗ 1 – SD	I–III степень токсично- сти: гематологическая токсичность, усталость, сердечная токсичность Grade I–III toxicity: hematological toxicity, fatigue, heart toxicity	I	NCT 00387920	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387920	[26]
Сорафениб Sorafenib	BRAFV6000, PDGFR, VEGFR, с-KIT	ПА, ГГ, ФА PA, GG, FA	5 пациентов – сли- ние BRAF:K1A1549 5 patients with BRAF:K1A1549 fusion	12	9 – ПР 9 – PD	I–II степень токсичности: сыпь, сухость кожи, увеличение уровня АЛТ/АСТ; III степень токсичности: 1 – диарея 1 – головная боль 1 – мукозит Grade I–II toxicity: rash, dryness of skin, ALT/AST increasing; grade III toxicity: 1 – diarrhea 1 – headache 1 – mucositis	II	NCT 01338857	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338857	[27]

Примечание. КИ – клиническое исследование; ГНСЗ – глиома низкой степени злокачественности; ПА – пиллоидная астроцитиома; ГГ – ганглиоглиома; ПКА – плеоморфная ксантоастроцитиома; ОДП – олигодендроглиома; ЧО – частичный ответ; АЛТ – аланинминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПР – продолженный рост; ПО – полный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; СЭГА – субэпендимарная гигантоклеточная астроцитиома; НФ-1 – нейрофиброматоз 1-го типа; ФА – фибриллярная астроцитиома; ПМА – пиломиксоидная астроцитиома.

Note. CT – clinical trial; LGG – low grade glioma; PA – pilocytic astrocytoma; GG – ganglioglioma; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma; ODG – oligodendroglioma; PR – partial response; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; PD – progression of disease; CR – complete response; SD – stable disease; SEGA – subependymal giant cell astrocytomas; NF-1 – neurofibromatosis of 1 type; FA – fibrillar astrocytoma; PMA – pilomyxoid astrocytoma.

апоптоз. Имеется успешный опыт лечения траметинибом детей с рецидивирующими/рефрактерными ПА с наличием слияния генов BRAF:K1A1549. С. Miller и соавт. описали 2 случая у детей с неоперабельной, резистентной к химиотерапии ПА с уменьшением объема опухоли от 55,9 до 65,5 % после 1,5 года терапии [28]. L. Wagner и соавт. описали уменьшение размеров опухоли, нормализацию массы тела и физического развития у ребенка с диэнцефальной кахексией и продолженным ростом глиомы зрительного пути после 2 линий цитостатической терапии после 18 мес лечения траметинибом [29]. М. Kondyli и соавт. опубликовали серию наблюдений за состоянием 6 пациентов с глиомами зрительного пути с рефрактерными к химиотерапии ПА, — в 5 опухолях обнаружено слияние BRAF:K1A1549 и в 1 случае — мутации в FGFR1/NF1/PTPN11. У 5 пациентов зарегистрирован большой или малый частичный ответ [30]. Т. Knight и соавт. описали практически полную регрессию рефрактерной к химиотерапии диффузной астроцитомы (II степени злокачественности) через 3 мес лечения траметинибом у пациента с НФ-1 [31].

На данный момент завершено КИ траметиниба как в монотерапии у детей с различными опухолями, в том числе с ГНСЗ, так и в сочетании с дабрафенибом при опухолях с доказанной мутацией BRAF I и Па фазы (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT02124772). Результаты пока не опубликованы.

МЕК-ингибиторы в текущих КИ I и II фазы показали свой потенциал и рассматриваются для применения в одном из рукавов рандомизации в предстоящем КИ III фазы.

Несколько реже при ГНСЗ у детей встречаются точечные мутации гена BRAF. Наиболее часто сообщается о мутации BRAFV600E, приводящей к замещению валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 BRAF. В исследовании, посвященном анализу наличия мутаций BRAFV600E в 1320 опухолях центральной нервной системы, эта мутация была идентифицирована у 9 % пациентов с ПА [32]. Следует отметить, что частота ее встречаемости выше при других подтипах ГНСЗ, особенно при плеоморфных ксантоастроцитах (66–70 %) и ганглиоглиомах (50 %) [32–34].

BRAF-ингибиторы

Механизм действия — селективное ингибирование BRAF серин-треониновой киназы. BRAF является компонентом MAPK-сигнального пути, параллельно с ARAF и CRAF. Подавляющее большинство мутаций BRAF обеспечивает конституциональную активацию киназы таким образом, что ее активность повышается в несколько сотен раз по сравнению с BRAF дикого типа. Это способствует RAS-независимой клеточной пролиферации и клоногенному росту. Терапевтическая роль BRAF-ингибиторов была установлена только в опухолевых клетках с наличием мутаций в гене BRAF V600.

Вемурафениб — обратимый конкурентный АТФ-ингибитор киназного домена BRAF с активирующей мутацией в кодоне V600E. Вемурафениб в настоящее время представляет собой стандарт лечения пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAFV600E. Опыт применения вемурафениба при ГНСЗ у детей начался с успешного лечения 13-летней девочки с ганглиоглиомой ствола головного мозга с мутацией BRAFV600E [35]. Положительный опыт лечения вемурафенибом BRAFV600E-мутированной ганглиоглиомы у ребенка был подтвержден другими исследователями [36]. Вемурафениб был исследован в монотерапии у 6 детей с глиомами с мутацией BRAFV600E (2 ганглиоглиомы, 1 плеоморфная ксантоастроцитома, 1 ганглиоцитомой и 2 злокачественные глиомы). Медиана возраста при постановке диагноза составила 54 мес (от 1 до 108 мес). У обоих пациентов с ганглиоглиомой, у пациента с плеоморфной ксантоастроцитомой и у 1 пациента со злокачественной глиомой зарегистрирован положительный ответ со стороны опухоли в течение первых 6 мес [37]. F. del Bufalo и соавт. сообщили об опыте использования вемурафениба у 7 детей с ГНСЗ срединной локализации, в том числе продолговатого, среднего мозга, цервико-медуллярной локализации. Из них 6 пациентам вемурафениб был назначен в 1-й линии. Полного и частичного ответа достигли 4 пациента, у 1 зарегистрировано прогрессирование заболевания, оставшиеся продолжают лечение [38]. При более редких младенческих ГНСЗ вемурафениб также продемонстрировал свою эффективность. Z. Pavelka и соавт. сообщили об опыте лечения вемурафенибом 11-месячной девочки с метастатической десмопластической инфантильной астроцитомой/ганглиоглиомой. По завершении 6 мес терапии были зафиксированы частичный эффект по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшение клинической симптоматики [39].

Сочетание винбластина с вемурафенибом показало свою эффективность у 2-летнего ребенка с рецидивирующей пиломиксоидной астроцитомой после 3 линий полихимиотерапии. Лечение винбластином с вемурафенибом длилось 12 мес, далее ребенок получал монотерапию вемурафенибом. На 15-м месяце терапии по данным МРТ документирован полный ответ со стороны опухоли [40]. Недавно была завершена I фаза КИ безопасности и эффективности применения вемурафениба при рецидивных и рефрактерных ГНСЗ с мутацией BRAFV600E у детей (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01748149). В исследование вошли 19 пациентов. Рекомендательная доза для II фазы КИ для детей до 18 лет составила 550 мг/м² [17]. В настоящее время проходит II фаза КИ.

Дабрафениб — обратимый конкурентный АТФ-ингибитор, который избирательно ингибирует киназу BRAFV600. В I фазе исследования дабрафениба у детей с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями из 15 детей с ГНСЗ при применении

дабрафениба у 8 зафиксирован частичный ответ, у 6 — стабилизация процесса [18]. Эффективность дабрафениба описана также у 2-месячного ребенка с ПА с мутацией BRAFV600E. По данным МРТ через 2 мес была выявлена 71 % циторедукция опухоли в режиме T2/FLAIR, в процессе лечения зафиксировано дальнейшее уменьшение опухоли. Важно отметить, что, кроме умеренной экземы, побочных эффектов не наблюдалось [41]. На данный момент проходят I и II фазы международного исследования по изучению применения дабрафениба у детей с солидными опухолями с наличием мутации BRAFV600E, включая ГНС3 (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01677741).

Несмотря на впечатляющие результаты лечения, к ингибиторам BRAF развивается резистентность [42]. На основании этого проводится попытка ингибирования пути MAPK в двух направлениях, а не в одном, что уменьшает риск прогрессирования заболевания и, следовательно, замедляет возникновение резистентности. Как уже упоминалось, MEK-ингибитор траметиниб в комбинации с дабрафенибом проходит различные I и II фазы при глиомах с мутацией BRAF у детей (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02124772).

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR)

Другой сигнальный каскад, связанный с тирозинкиназой, вовлеченной в патогенез ГНС3 у детей, представляет собой PI3K/mTOR, который регулирует рост клеток, синтез белков и апоптоз [43]. Одной из ГНС3, связанных с активацией mTOR, является субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) у пациентов с туберозным склерозом, которая развивается в 15–20 % случаев, опухоли обычно располагаются рядом с отверстием Монро, вызывая обструктивную гидроцефалию. Исторически хирургическая резекция была единственным методом лечения СЭГА, поскольку эти опухоли были устойчивы к цитостатической терапии, которая применялась для лечения других ГНС3, и лучевой терапии [44]. Тем не менее хирургическая резекция не могла полностью предотвратить риск продолженного роста или рецидива опухоли. Благодаря применению ингибиторов mTOR успешное патогенетическое лечение СЭГА стало достижимым. Эта эволюция, которая произошла в лечении данных опухолей, к настоящему времени представляет собой наиболее значительный прогресс молекулярной таргетной терапии в лечении детских ГНС3 [45, 46].

mTOR-ингибиторы

Рапамицин — натуральный продукт, выделенный из экстрактов почвенных бактерий, найденных на острове Пасхи, который также известен под своим родным названием Rapa Nui. В 1964 г. канадская научная экспедиция отправилась на остров Пасхи, чтобы собрать образцы растений и грунта, из которых они выделили и очистили активный метаболит с антибиотически-

ми свойствами, известный как рапамицин-бактерии *Streptomyces hygroscopicus* [47]. Было продемонстрировано, что у рапамицина имеется сильная противогрибковая активность [48]. Спустя 2 года после выделения и характеристики рапамицина обнаружили его цитостатическую активность в иммунных клетках [49], а 5 лет спустя — в опухолевых клетках человека, включая медуллобластому и глиому [50]. У рапамицина также была определена иммунодепрессивная активность, показано, что он эффективен в предотвращении отторжения аллотрансплантата [51]. Антипролиферативные эффекты у дрожжей и лимфоцитов привели к исследованиям рапамицина на линиях опухолевых клеток детской рабдомиосаркомы [52]. Впоследствии начали исследование рапамицина (сиролимуса) и разработку новых агентов (темсиролимуса, эверолимуса и ридафороллимуса).

Механизм действия рапамицина до конца не раскрыт. Его начали исследовать с использованием *Saccharomyces cerevisiae*. Рапамицин связывал иммунофилин FK506-связывающий белок (FKBP) и останавливал дрожжи в G1-фазе клеточного цикла. Важно отметить, что были идентифицированы 2 гена-мишени рапамицина — TOR1 и TOR2, и было предположено их взаимодействие в комплексе с рапамицином [53]. В клетках млекопитающих TOR существует как одна изоформа в 289 кДа (mTOR), которая специфически связывается с FKBP12 [54]. Тройная кристаллическая структура была открыта в 1996 г. Было показано, как рапамицин опосредует димеризацию FKBP12 с mTOR [55], которая затем блокирует доступ к активному сайту mTOR-киназы, расположенному в углублении и гидрофобном кармане за FKBP12, связывающим домен рапамицина [56]. Таким образом, рапамицин непосредственно не связывается с белком mTOR. Скорее это высокоселективное связывание рапамицина с FKBP12 и последующее селективное связывание комплекса FKBP12-рапамицин с mTORC1, который передает высокочувствительное и направленное ингибирование mTORC1.

Сиролимус/рапамицин — первый фармакологический агент из класса ингибиторов mTORC1, который был разработан и одобрен в 1999 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для предотвращения отторжения трансплантата у пациентов с трансплантацией почки [57]. Первое сообщение об эффективности перорального ингибитора mTOR при СЭГА, ассоциированных с туберозным склерозом, было в 2006 г. У 5 пациентов с СЭГА наблюдалась регрессия опухоли в среднем на 65 % после введения иммунодепрессанта сиролимуса (рапамицина) [45]. Сиролимус, хоть и не одобрен у пациентов с туберозным склерозом, но подвергся серьезным исследованиям различных аспектов для лечения заболевания [58, 59].

Эверолимус на сегодняшний день является единственным ингибитором mTOR, который одобрен FDA для лечения СЭГА при туберозном склерозе, после

того как результаты 2 КИ продемонстрировали его эффективность и безопасность [19, 20]. Включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [60, 61]. Первым было исследование 28 пациентов старше 3 лет с туберозным склерозом и прогрессирующими СЭГА по данным МРТ до начала лечения. У всех 28 человек зарегистрировано уменьшение объема опухоли или снижение роста. В целом почти у 80 % больных СЭГА уменьшилась на 1/3, и более чем у 30 % пациентов СЭГА уменьшилась на 50 % в течение 6 мес [20]. Этот эффект был подтвержден в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 117 пациентов, у которых эверолимус был проанализирован в сравнении с плацебо. У трети пациентов, получавших эверолимус, было продемонстрировано уменьшение объемов СЭГА на ≥ 50 % по сравнению с группой больных, принимавших плацебо. Как и в предыдущих исследованиях, повторный рост опухоли происходил при прекращении терапии ингибитором mTOR, но повторное лечение показало свою эффективность. Эверолимус также был эффективен при других проявлениях туберозного склероза [19].

Ингибиторы mTOR применимы не только для СЭГА, ассоциированных с туберозным склерозом. У них имеется потенциальная активность и при других детских ГНСЗ. При НФ-1, ассоциированных с ГНСЗ, имеются различные уровни активации mTOR [62, 63], а ПА, в частности, демонстрируют значительно повышенную передачу сигналов mTOR [62].

В настоящее время несколько КИ проверяют ингибиторы mTOR при спорадических и НФ-1-ассоциированных педиатрических ГНСЗ. Эверолимус продемонстрировал обнадеживающие результаты в проспективном исследовании II фазы у 23 детей со спорадическими рецидивирующими ГНСЗ. Частичный ответ зафиксирован у 4 детей, стабилизация заболевания — у 13 [21]. В настоящее время продолжается оценка эверолимуса НФ-1-ассоциированных детских ГНСЗ (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01158651). В другом исследовании I и II фазы рапамицин использовали в комбинации с ингибитором рецептора эпителиального фактора роста (EGFR) эрлотинибом у 19 детей с рецидивирующими ГНСЗ, у 8 из которых был НФ-1. Несмотря на то что комбинация хорошо переносилась, частота ответа оказывалась неудовлетворительной: только у 2 пациентов с НФ-1 отмечена стабилизация заболевания >18 мес после завершения лечения [22]. Эти результаты показывают, что выявление молекулярных предикторов ответа на таргетные препараты будет не менее важным, чем оценка самих агентов. Важно понять, коррелирует ли увеличение экспрессии mTORC1 или mTORC2 с ответом на ингибиторы mTOR, так как они главным образом ингибируют mTORC1 [64].

Недавно разработано 2-е поколение ингибиторов mTOR (ингибиторы киназы mTOR, или TORКинибы). В качестве основного отличия от аналогов рапамицина

они способны непосредственно ингибировать киназу, блокируя каталитический сайт АТФ, вместо связывания FKBP12, — тем самым происходит ингибирование как mTORC1, так и mTORC2 [65, 66]. Двойные ингибиторы киназы TORC1/TORC2 могут быть перспективными препаратами для лечения агрессивных ГНСЗ.

Ингибиторы тирозинкиназы

Тирозинкиназа — особый фермент из подкласса протеинкиназ, она катализирует транспортировку фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней.

Рецепторные тирозинкиназы, такие как рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), EGFR и рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), являются восходящими членами как сигнального пути BRAF/MAPK, так и PI3K/mTOR (см. рисунок). Они функционируют как трансмембранные регуляторы ключевых клеточных процессов — пролиферации, дифференцировки и обмена веществ [67], а также играют решающую роль в ангиогенном сигналинге опухоли, делая их значимыми терапевтическими мишенями для ингибирования. Современные новые агенты, используемые в этом контексте, являются либо моноклональными антителами, направленными против лигандов фактора роста, либо ингибиторами, непосредственно направленными на домен тирозинкиназы.

Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептор VEGFR играют важную роль не только в физиологическом, но и в патологическом ангиогенезе. VEGF принадлежит семейству супергенов плацентарного фактора роста (PDGF). В настоящее время выделяют 6 типов VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PLGF и 3 типа VEGFR: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. VEGF-A регулирует ангиогенез и сосудистую проницаемость, активируя 2 рецептора: VEGFR-1 и -2. С другой стороны, VEGF-C/VEGF-D и их рецептор VEGFR-3 главным образом регулируют лимфангиогенез. VEGFR отдаленно связаны с семейством PDGFR. Однако они уникальны по своей структуре и системе сигналинга. В отличие от членов семейства PDGFR, которые сильно стимулируют путь PI3K-Akt к пролиферации клеток, VEGFR-2 — основной сигнал-преобразователь для ангиогенеза, использует путь PLC γ -PKC-MAPK для передачи сигнала. Система VEGF — VEGFR является важной мишенью для антиангиогенной терапии опухолей [68].

Бевацизумаб — моноклональное антитело, действующее против VEGF. Для рефрактерных ГНСЗ у детей он является наиболее изученным препаратом [23]. Во многих описанных случаях его использовали в сочетании с ингибитором топоизомеразы I иринотеканом. Исследование бевацизумаба и иринотекана у 7 детей с рефрактерными ГНСЗ показало уменьшение объема

опухоли в 6 (86 %) случаях. Профиль токсичности оставался приемлемым, причем наиболее частым нежелательным эффектом была протеинурия I степени [69]. В исследовании II фазы у 14 детей с ГНСЗ оценивали терапию на основе бевацизумаба при рецидиве и продолженном росте опухоли. Медиана лечения составила 12 мес (1–24 мес). У 12 пациентов зарегистрирован объективный ответ, у 2 – стабилизация заболевания. Медиана времени до максимального уменьшения опухоли составляла 9 нед (7–17 нед). Ни у одного пациента не отмечено прогрессирования заболевания во время лечения, хотя 13 из 14 больных имели прогрессирование после завершения лечения бевацизумабом в среднем через 5 мес. Четыре пациента вновь получили бевацизумаб – у всех отмечен положительный эффект [23]. Сокращенный период наблюдения в упомянутых исследованиях ограничивал какой-либо анализ безрецидивной выживаемости. Для решения этой проблемы была инициирована II фаза исследования бевацизумаба и иринотекана у 35 детей с рефрактерными ГНСЗ. Несмотря на то что режим относительно хорошо переносился и стабилизация заболевания после 6 мес лечения зафиксирована у 80 % пациентов, только у 2 больных отмечен объективный ответ на терапию, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 48 %.

Седираниб – ингибитор тирозинкиназных рецепторов VEGF. На сегодняшний день завершена I фаза КИ AZD-2171 в лечении детей с рецидивирующими, прогрессирующими или рефрактерными первичными опухолями центральной нервной системы, в исследование вошли 5 детей с ПА (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT00326664) [24].

Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов тромбоцитарного фактора роста

Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF) – один из митогенных полипептидов, который состоит из 2 цепей, объединенных между собой AA, BB и AB. Есть 5 различных субъединиц PDGF: PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD и гетеродимер AB. Только димерные формы PDGF могут связываться с рецепторами. Известны 2 типа PDGFR: α и β . PDGFR относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью. PDGFR (α и β) взаимодействуют с различными субъединицами PDGF (A, B и C), образуют аутокринные и паракринные стимуляционные петли между опухолевыми клетками и кровеносными сосудами, и поэтому важны для роста опухоли и ангиогенеза [70]. Блокирование PDGFR может ингибировать пути PI3K/mTOR и MAPK и обладает противоопухолевой активностью.

Иматиниба мезилат – это тирозинкиназный ингибитор PDGFR, c-KIT и BCR-ABL. Описан значительный регресс диссеминированной ПА у ребенка при прогрессировании заболевания после лечения иматинибом. При иммуногистохимическом анализе в эндотелиальных клетках опухолевых капилляров выявлена экспрессия PDGFR- α и PDGFR- β [71]. Другие авторы

описали стабилизацию заболевания у 6 детей с прогрессирующими ГНСЗ после нескольких операций и нескольких линий полихимиотерапии при использовании иматиниба. Иммуногистохимия в эндотелиальных клетках опухолевых капилляров у всех 6 пациентов выявила экспрессию PDGFR- α и PDGFR- β [72].

Нилотиниб – тирозинкиназный ингибитор PDGFR, c-KIT и BCR-ABL. Недавно завершилась I фаза КИ нилотиниба в сочетании с винбластином. В исследование вошли 35 детей с ГНСЗ, из них у 10 (29 %) был НФ-1. Медиана возраста составила 7 лет (1–19 лет). В ходе наблюдений оценивали 4 дозы сочетания винбластина и нилотиниба: 3 мг/м² + 115 мг/м², 3 мг/м² + 230 мг/м², 4 мг/м² + 230 мг/м² и 3 мг/м² + 350 мг/м². Рекомендуемая доза для II фазы КИ составила 3 мг/м² + 230 мг/м². У 7 пациентов был зарегистрирован частичный радиологический ответ (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01887522).

Сунитиниб – тирозинкиназный ингибитор, основной мишенью которого являются PDGFR α и β . Кроме того, он ингибирует VEGFR-1, -2 и -3, KIT-рецепторы фактора стволовых клеток, рецепторы Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), рецепторы колониестимулирующего фактора (CSF-1R), рецепторы нейротрофического глиального фактора (RET). Сунитиниб в дозах 20 мг/м² и 15 мг/м² применялся в I фазе КИ при солидных опухолях у детей, и, хотя дозозависимая сердечная токсичность препятствовала его широкому использованию, он привел к стабилизации заболевания у 1 ребенка с ганглиogliомой [26]. Во II фазе КИ при злокачественных глиомах и эпендимоммах у детей сунитиниб в дозе 15 мг/м² 1 раз в день в течение 4 нед с 2-недельным перерывом показал хорошую переносимость. Для оценки эффективности данного препарата, в том числе при ГНСЗ у детей, необходимы дальнейшие КИ [73].

Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста

Эпидермальный фактор роста (EGF) – глобулярный белок с высокой митогенной активностью. Известны 4 трансмембранных рецептора EGFR, имеющих тирозинкиназную активность: ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4. Эпидермальный фактор роста связывается с рецептором EGF на поверхности клеток, после чего стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ. Далее каскад может пойти разными путями – через Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt/mTOR. В итоге это приводит к пролиферации, ангиогенезу, снижению апоптоза, инвазии.

Эрлотиниб – ингибитор тирозинкиназы EGFR. Как уже указывалось ранее, эрлотиниб был исследован вместе с рапамицином в I и II фазах КИ у детей с рецидивирующими ГНСЗ и не продемонстрировал эффективности [22]. Несмотря на удовлетворительную переносимость, применение эрлотиниба у данной группы пациентов ограничено.

Мультикиназные ингибиторы

Сорафениб является низкомолекулярным мультикиназным ингибитором. Он подавляет BRAF, VEGFR, PDGFR и с-KIT. В исследовании II фазы сорафениба, куда вошли 12 детей с рецидивирующими высокодифференцированными астроцитомами, в том числе со слиянием BRAF:K1AA1549 у 3 пациентов, наблюдалась высокая частота прогрессирования, указывающая на парадоксальную активацию сигнального пути ERK, из-за взаимодействий между лекарственным средством и димеризацией между мутантным и диким типом BRAF/CRAF. Ингибиторы *RAF* подавляют ERK-сигналинг в клетках с мутантным BRAF/CRAF, но усиливают сигналинг в клетках с BRAF/CRAF дикого типа, приводя к росту опухоли [27, 74].

Заключение

За прошедшее десятилетие понимание патогенеза ГНСЗ у детей значительно улучшилось. Обязательное молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, в особенности определение aberrаций, связанных с геном *BRAF*, является важной частью диагностических мероприятий, позволяющих определить тактику терапии пациентов, так как ответ на различные режи-

мы лечения, включая таргетную терапию, в большинстве случаев зависит от результатов проведенного анализа. С учетом того, что в основе молекулярного патогенеза большинства ГНСЗ лежит активация сигнальных путей MAPK и mTOR, наиболее перспективными препаратами являются BRAF-ингибиторы с наличием или без MEK-ингибиторов у пациентов с точечной мутацией в гене *BRAFV600E*, MEK-ингибиторы у пациентов со слиянием BRAF:K1AA1549, mTOR-ингибиторы у пациентов с мутацией в генах *mTORC1* и *mTORC2*. У этих гистологически и молекулярно-генетически гетерогенных опухолей высокие показатели общей выживаемости, и, несомненно, при принятии решения, касающегося любого вида лечения, следует учитывать отдаленные результаты лечения, профили токсичности, любое воздействие, включая таргетную терапию, на нормальное развитие детского организма. Если для одного гистологического варианта ГНСЗ, такого как СЭГА, таргетные препараты уже вошли в рутинную практику, то для остальных гистологических вариантов еще предстоит выяснить, следует ли интегрировать таргетную терапию для лечения вновь диагностированных пациентов и может ли она заменить стандартную цитостатическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2014;16(Suppl 4):iv1–63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Gnekow A.K., Falkenstein F., von Hornstein S. et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol* 2012;14(10):1265–84. DOI: 10.1093/neuonc/nos202.
- Robinson K.E., Fraley C.E., Pearson M.M. et al. Neurocognitive late effects of pediatric brain tumors of the posterior fossa: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 2013;19(1):44–53. DOI: 10.1017/S1355617712000987.
- Jones D.T.W., Kocialkowski S., Liu L. et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic *BRAF* fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008;68(21):8673–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2097.
- Pfister S., Janzarik W.G., Remke M. et al. *BRAF* gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008;118(5):1739–49. DOI: 10.1172/JCI33656DS1.
- Collins V.P., Jones D.T.W., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):775–88. DOI: 10.1007/s00401-015-1410-7.
- Northcott P.A., Pfister S.M., Jones D.T.W. et al. Next-generation(epi)genetic drivers of childhood brain tumours and the outlook for targeted therapies. *Lancet Oncol* 2015;16:293–302. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71206-9.
- Zhang J., Wu G., Miller C.P. et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 2013;45(6):602–12. DOI: 10.1038/ng.2611.
- Jacob K., Albrecht S., Sollier C. et al. Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours. *Br J Cancer* 2009;101(4):722–33. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605179.
- Hawkins C., Walker E., Mohamed N. et al. BRAF-K1AA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4790–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0034.
- Arun D., Gutmann D.H. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2004;17(2):101–5.
- Akinleye A., Furqan M., Mukhi N. et al. MEK and the inhibitors: from bench to bedside. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):27. DOI: 10.1186/1756-8722-6-27.
- Владимирова Л.Ю. MEK как терапевтическая мишень в онкологии. Злокачественные опухоли 2015;16(4):20–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-20-27. [Vladimirova L.Yu. MEK as a therapeutic target in oncology. *Malignant tumors* 2015;16(4):20–7. (In Russ.)].
- Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A. et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1135–44. DOI: 10.1093/neuonc/now282.
- Bouffet E., Kieran M., Hargrave D. et al. Trametinib therapy in pediatric patients with low-grade gliomas (LGG) with *BRAF* gene fusion; a disease-specific cohort in the first pediatric testing of trametinib. *Neuro Oncol* 2018;20(Suppl 2):i114. DOI: 10.1093/neuonc/noy059.387.
- Nicolaidis T., Nazemi K., Crawford J. et al. A safety study of vemurafenib, an oral inhibitor of BRAFV600E, in children with recurrent/refractory BRAFV600E mutant brain tumor: PNOc-002. *Neuro Oncol* 2017;19(Suppl 6):vi188. DOI: 10.1093/neuonc/nox168.761.
- Kieran M.W., Hargrave D.R., Cohen K.J. et al. Phase I study of dabrafenib in pediatric

- patients (pts) with relapsed or refractory BRAFV600E high- and low-grade gliomas (HGG, LGG), Langerhans cell histiocytosis (LCH), and other solid tumors (OST). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 15).
19. Franz D.N., 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
 20. Franz D.N., Agricola K., Mays M. et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol* 2015;78(6):929–38. DOI: 10.1002/ana.24523.
 21. Kieran M., Yao X., Macy M. et al. A prospective multi-institutional phase II study of everolimus (Rad001), an mTOR inhibitor, in pediatric patients with recurrent or progressive low-grade glioma. A poetic consortium trial. *Pediatr Blood Cancer* 2013;(60):19.
 22. Yalon M., Rood B., MacDonald T. et al. A feasibility and efficacy study of rapamycin and erlotinib for recurrent pediatric low-grade glioma (LGG). *Pediatr Blood Cancer* 2013;(60):71–6. DOI: 10.1002/pbc.24142.
 23. Hwang E.I., Jakacki R.I., Fisher M.J. et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(5):776–82. DOI: 10.1002/pbc.24297.
 24. Kieran M.W., Chi S., Goldman S. et al. A phase I trial and PK study of cediranib (AZD2171), an orally bioavailable pan-VEGFR inhibitor, in children with recurrent or refractory primary CNS tumors. *Childs Nerv Syst* 2015;31(9):1433–45. DOI: 10.1007/s00381-015-2812-5.
 25. Grill J., Le Deley M.S., Le Teuff G. et al. Dose-finding study of vinblastine in combination with nilotinib in children, adolescents and young adults with refractory or recurrent low-grade glioma: results of the ITCC/SIOPE-Brain VINILO phase I trial (NCT01887522). *J Clin Oncology* 2016; 34(Suppl 15):10555. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10555.
 26. DuBois S.G., Shusterman S., Ingle A.M. et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res* 2011;17(15):5113–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0237.
 27. Karajannis M.A., Legault G., Fisher M.J. et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2014;16(10):1408–16. DOI: 10.1093/neuonc/nou059.
 28. Miller C., Guillaume D., Dusenbery K. et al. Report of effective trametinib therapy in 2 children with progressive hypothalamic optic pathway pilocytic astrocytoma: documentation of volumetric response. *J Neurosurg Pediatr* 2017;19(3):1–6. DOI: 10.3171/2016.9.PEDS16328.
 29. Wagner L.M., Myseros J.S., Lukins D.E. et al. Targeted therapy for infants with diencephalic syndrome: a case report and review of management strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(5):e26917. DOI: 10.1002/pbc.26917.
 30. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C. et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018; 140(2):435–44. DOI: 10.1007/s11060-018-2971-9.
 31. Knight T., Shatara M., Carvalho L. et al. Dramatic response to trametinib in a male child with neurofibromatosis type 1 and refractory astrocytoma. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(10):e27474. DOI: 10.1002/pbc.27474.
 32. Schindler G., Capper D., Meyer J. et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;121(3):397–405. DOI: 10.1007/s00401-011-0802-6.
 33. Dias-Santagata D., Lam Q., Vernovsky K. et al. BRAF V600E mutations are common in pleomorphic xanthoastrocytoma: diagnostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2011;6(3):e17948. DOI: 10.1371/journal.pone.0017948.
 34. Dougherty M.J., Santi M., Brose M.S. et al. Activating mutations in *BRAF* characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010;12(7):621–30. DOI: 10.1093/neuonc/nuq007.
 35. Rush S., Foreman N., Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2013;31(10):159–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1568.
 36. Del Bufalo F., Carai A., Figà-Talamanca L. et al. Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *J Transl Med* 2014;12:356. DOI: 10.1186/s12967-014-0356-1.
 37. Bufalo F., Cacchione A., Carai A. et al. BRAFv600E inhibitor (Vemurafenib) in pediatric patients affected by BRAFv6000E mutated gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18(Suppl 3):iii24. DOI: 10.1093/neuonc/nov069.04.
 38. Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A. et al. BRAFV600E inhibitor (vemurafenib) for BRAF V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018;8:526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526.
 39. Pavelka Z., Berkovcova J., Skotakova J. et al. Objective response to Vemurafenib in a child treated for metastatic desmoplastic infantile astrocytoma. *Neuro Oncol* 2016;18(Suppl 3):iii92. DOI: 10.1093/neuonc/nov075.60.
 40. Skrypek M., Foreman N., Guillaume D., Moertel C. Pilocytic astrocytoma treated successfully with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):2099–100. DOI: 10.1002/pbc.25084.
 41. Lassaletta A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V. et al. Profound clinical and radiological response to BRAF inhibition in a 2-month-old diencephalic child with hypothalamic/chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(11):2038–41. DOI: 10.1002/pbc.26086.
 42. Rizos H., Menzies A.M., Pupo G.M. et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: Spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1965–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3122.
 43. McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H. et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget* 2012;3(9):954–87. DOI: 10.18632/oncotarget.652.
 44. Lam C., Bouffet E., Tabori U. et al. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(3):476–9. DOI: 10.1002/pbc.22298.
 45. Franz D.N., Leonard J., Tudor C. et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006;59(3):490–8. DOI: 10.1002/ana.20784.
 46. Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363(19):1801–11. DOI: 10.1056/NEJMoa1001671.
 47. Vézina C., Kudelski A., Sehgal S.N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28(10):721–6. DOI: 10.7164/antibiotics.28.721.
 48. Sehgal S.N., Baker H., Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28(10):727–32. DOI: 10.7164/antibiotics.28.727.
 49. Martel R.R., Klicius J., Galet S. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 1977;55(1):48–51. DOI: 10.1139/y77-007.
 50. Houchens D.P., Ovejera A.A., Riblet S.M., Slagel D.E. Human brain tumor xenografts in nude mice as a chemotherapy model. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19(6):799–805.
 51. Morris R.E., Wu J., Shorthouse R. A study of the contrasting effects of cyclosporine, FK 506, and rapamycin on the suppression of allograft rejection. *Transpl Proc* 1990;22(4):1638–41.
 52. Dilling M.B., Dias P., Shapiro D.N. et al. Rapamycin selectively inhibits the growth of childhood rhabdomyosarcoma cells through inhibition of signaling via the type I insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res* 1994;54(4):903–7.

53. Heitman J., Movva N.R., Hall M.N. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991;253(5022):905–9. DOI: 10.1126/science.1715094.
54. Van Duyn G.D., Standaert R.F., Karplus P.A. et al. Atomic structure of FKBP-FK506, an immunophilin-immunosuppressant complex. *Science* 1991;252(5007):839–42. DOI: 10.1126/science.1709302.
55. Choi J., Chen J., Schreiber S.L., Clardy J. Structure of the FKBP12-rapamycin complex interacting with the binding domain of human FRAP. *Science* 1996;273(5272):239–42. DOI: 10.1126/science.273.5272.239.
56. Yang H., Rudge D.G., Koos J.D. et al. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature* 2013;497(7448):217–23. DOI: 10.1038/nature12122.
57. Kahan B.D., Steinberg S., Bartlett S. et al. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356(9225):194–202. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02480-6.
58. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–51. DOI: 10.1056/NEJMoa063564.
59. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364(17):1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
60. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г. [Order of the Government of the Russian Federation of December 7, 2011 No. 2199-р. On approval of the list of essential and essential drugs for 2012. (In Russ.)].
61. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 г. [Order of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 No. 2738-р On the Approval of the List of Essential and Essential Drugs for Medical Use for 2019. (In Russ.)].
62. Hütt-Cabezas M., Karajannis M.A., Zagzag D. et al. Activation of MTORC1/MTORC2 signaling in pediatric low-grade glioma and pilocytic astrocytoma reveals mTOR as a therapeutic target. *Neuro Oncol* 2013;15(12):1604–14. DOI: 10.1093/neuonc/not132.
63. Jentoft M., Giannini C., Cen L. et al. Phenotypic variations in NF1-associated low grade astrocytomas: possible role for increased mTOR activation in a subset. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;4(1):43–57.
64. Guertin D.A., Sabatini D.M. The Pharmacology of mTOR Inhibition. *Sci Signal* 2009;2(67):pe24. DOI: 10.1126/scisignal.267pe24.
65. Feldman M.E., Shokat K.M. New inhibitors of the PI3K-Akt-mTOR pathway: insights into mTOR signaling from a new generation of Tor Kinase Domain Inhibitors (TORKinibs). *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;347(1):241–62. DOI: 10.1007/82-2010-64.
66. Sun S.Y. mTOR kinase inhibitors as potential cancer therapeutic drugs. *Cancer Lett* 2013;340(1):1–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.017.
67. Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117–34. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011.
68. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2011;2(12):1097–105. DOI: 10.1177/1947601911423031.
69. Couec M.L., André N., Thebaud E. et al. Bevacizumab and irinotecan in children with recurrent or refractory brain tumors: toxicity and efficacy trends. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):34–8. DOI: 10.1002/pbc.24066.
70. Nazarenko I., Hede S.M., He X. et al. PDGF and PDGF receptors in glioma. *Ups J Med Sci* 2012;117(2):99–112. DOI: 10.3109/03009734.2012.665097.
71. McLaughlin M.E., Robson C.D., Kieran M.W. et al. Marked regression of metastatic pilocytic astrocytoma during treatment with imatinib mesylate (STI-571, Gleevec): a case report and laboratory investigation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(8):644–8. DOI: 10.1097/00043426-200308000-00012.
72. Peyrl A., Azizi A., Czech T. et al. Tumor stabilization under treatment with imatinib in progressive hypothalamic-chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):476–80. DOI: 10.1002/pbc.21881.
73. Wetmore C., Daryani V.M., Billups C.A. et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. *Cancer Med* 2016;5(7):1416–24. DOI: 10.1002/cam4.713.
74. Sievert A.J., Lang S.S., Boucher K.L. et al. Paradoxical activation and RAF inhibitor resistance of BRAF protein kinase fusions characterizing pediatric astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(15):5957–62. DOI: 10.1073/pnas.1219232110.

Вклад авторов

Э.Ф. Валиахметова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.А. Ясько: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи;
Л.И. Папуша, А.Е. Друй: обзор публикации по теме статьи;
А.И. Карачунский: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.F. Valiakhmetova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
L.A. Yasko: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
L.I. Papusha, A.E. Druy: reviewing of publications of the article's theme;
A.I. Karachunsky: developing the research design, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Э.Ф. Валиахметова/E.F. Valiakhmetova: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>
Л.А. Ясько/L.A. Yasko: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
Л.И. Папуша/L.I. Papusha: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
А.Е. Друй/A.E. Druy: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
А.И. Карачунский/A.I. Karachunskiy: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.03.2019. Принята к публикации: 20.06.2019.

Article received: 26.03.2019. Accepted for publication: 20.06.2019.