

Иммунотерапия нейробластомы. Обзор сателлитного симпозиума в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ

Для цитирования: Иммуноterapia нейробластомы. Обзор сателлитного симпозиума в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(1):75–81.

Immunotherapy for neuroblastoma. Review of the satellite symposium within the framework of the IV Joint Congress of RSPON

For citation: Immunotherapy for neuroblastoma. Review of the satellite symposium within the framework of the IV Joint Congress of RSPON. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):75–81.

IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023», прошедший в Москве 23–25 ноября 2023 года, в 4-й раз объединил специалистов – детских онкологов и гематологов не только из России, но и из других стран. Так, при поддержке компании ООО «Фармамондо» 23 ноября в формате открытой дискуссии состоялся научно-практический симпозиум «90 минут о главном в иммунотерапии нейробластомы».

Участники симпозиума:

Лоде Хольгер, профессор, заведующий кафедрой общей педиатрии и детской гематологии и онкологии, директор Центра педиатрии и подростковой медицины медицинского факультета Университета Грайфсвальда (Германия);

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., врач-детский онколог, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Казанцев Анатолий Петрович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ) (Москва);

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург);

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Эксперты ведущих российских детских онкологических Центров, а также известный в мировом онкологическом сообществе специалист, один из первых внедривший иммунотерапию (ИТ) в практику лечения нейробластомы (НБ), — профессор Хольгер Лоде (Германия) — обсудили актуальные практические вопросы использования ИТ у различных групп пациентов.

Профессор Лоде поделился новыми данными, работками и уже хорошо зарекомендовавшими себя подходами в области ИТ НБ, затронув в своей презентации «Лечение НБ высокого риска и роль GD2-направленной ИТ» 3 основных раздела:

- роль терапии анти-GD2-антителами у вновь выявленных пациентов (постконсолидация);
- структурное и функциональное сравнение различных анти-GD2-антител;
- применение ИТ у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным вариантом НБ.

Далее дискуссия была продолжена в формате «вопрос—ответ».

В первой части презентации профессор Лоде поделился интригующими результатами исследовательских поисков увеличения эффективности терапии НБ высокого риска с конца 1990-х годов до эры ИТ.

Как известно, 1-й этап лечения всех пациентов с НБ высокого риска — это индукция: стандартно до 6 циклов химиотерапии (ХТ), блоки N6 или N5, далее после завершения фазы индукции предлагается терапия метайодбензилгуанидином (МЙБГ), высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Также ранее все пациенты получали изотретиноины. До того, как появились антитела анти-GD2, это была стандартная терапия и в Германии, и в мире. И в 2004 г. возник вопрос, который был адресован роли дополнительной ХТ на этапе индукции. Исследователи задались вопросом: а будут ли какие-то преимущества для пациентов, если мы проведем еще пару циклов ХТ? Например, всем проводить N8 (топотекан, циклофосфамид и этопозид). Возникла надежда улучшить исходы, дав больший объем ХТ. Но результаты показали, что наращивание химиотерапевтической компоненты не приводит к лучшим исходам. Кривые Каплана—Майера абсолютно накладывались друг на друга, и общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемости, к сожалению, не показали никаких отличий. То есть нужно было что-то еще — не ХТ, а расширенная индукция не дала ничего, кроме головной боли и токсичности (рис. 1).

Далее профессор поделился новыми данными о роли ВДПХТ и трансплантации костного мозга (КМ). С одной стороны, мы имеем международные рандомизированные исследования, однозначно подтверждающие пользу ВДПХТ и последующей аутологичной трансплантации КМ. Это установленный стандарт. С другой стороны, продолжающиеся поиски, как именно проводить трансплантацию.



Рис. 1. Слайд № 1

В настоящее время Европейская группа по лечению нейробластомы Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Research Network, SIOPEN) исследует новую стратегию (HR-NBL2 v3.0), по которой еще нет результатов, но интересно, какие вопросы она ставит: проведение консолидации только BuMel (бусульфан, мелфалан) или BuMel+ (с добавлением высоких доз тиотепы, с последующей лучевой терапией). По сути, это расценивается как тандем и в ближайшее время уже ожидаются первые результаты (рис. 2).



Рис. 2. Слайд № 2

Профессор Лоде также не мог обойти стороной «новый кирпичик» в методологии лечения НБ — тандемную трансплантацию, показав результаты американских коллег. Сравнение одноэтапной трансплантации с использованием режима карбоплатин + этопозид + мелфалан и тандемной трансплантации (карбоплатин + этопозид + мелфалан + циклофосфамид + тиотепы). Результаты представляются очень интересными: тандемная трансплантация действительно показывает нам достоверную разницу в БСВ (61,6 % vs 48,4 %), но разницы в ОВ показано не было. При этом профиль токсичности был сопоставим. На данный момент в Германии с осторожностью относятся к тандему, не бросаются в омут с головой, используя рутинные аутотрансплантации, ожидая результаты собственного европейского исследования.

Далее профессор перешел к анти-GD2-антителам и их вкладу в результаты лечения НБ. Эпидемиологические метаанализы показывают в кривых насколько

резко увеличилась выживаемость (БСВ и ОВ) в 2010–2014 гг. — годах внедрения GD2-антител. Сегодня в мире в практике представлены 3 анти-GD2-антитела. Одно из них — динутуксимаб бета, второе — динутуксимаб и третье — накситамаб. В первую очередь различаются режимы введения данных препаратов. Для динутуксимаба бета предлагается долгосрочная инфузия, для динутуксимаба — короткая инфузия. И, как правило, динутуксимаб комбинируется с цитокинами и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Способ введения накситамаба отличается — это короткие инфузии в болюсном режиме, и он также комбинируется с ГМ-КСФ.

Стоит обратить внимание, что лучшая переносимость терапии отмечается на динутуксимабе бета при долгосрочной инфузии, промежуточная — на динутуксимабе, и заметно ухудшается переносимость на накситамабе. Причины кроются в первую очередь в структурных различиях этих антител. Динутуксимаб и динутуксимаб бета имеют одну и ту же белковую последовательность и кодируются как Ch14.18. Накситамаб имеет другую последовательность — Nu3F8. И еще одно отличие: Nu3F8 — это гуманизированный вариант. То есть у накситамаба 3 % мышиных молекул, а у Ch14.18 порядка 30 % мышиной компоненты. Если посмотреть на производство динутуксимаба и динутуксимаба бета, важно следующее: они продуцируются на разных клеточных линиях. Динутуксимаб бета — на овариальных клетках китайского хомячка (“Cho”). Динутуксимаб получается из гибридных клеток (SP2/0). Все это приводит к получению в результате разного гликозилирования. То есть препараты-белки как бы «обвешаны разными кусками сахара». Это называется гликозилированием, его степень кардинально отличается у динутуксимаба и динутуксимаба бета. То есть динутуксимаб — это не динутуксимаб бета. Абсолютно разные степени гликозилирования. Накситамаб в этом смысле отличается от 2 препаратов, потому что у него другая белковая последовательность и другой белок в основе.

Далее профессор Лоде поделился данными собственного анализа структурного связывания с мишенью GD2 динутуксимаба бета и накситамаба.

Использовался стандартный метод для определения аффинности анти-GD2-антител к ганглиозидам. Тест показал, что аффинность динутуксимаба бета примерно в 10 раз ниже по сравнению с накситамабом. То есть у накситамаба большая степень активности и способности связываться с поверхностью НБ, но как это влияет на эффективность? К сожалению, это не транслируется в лучший эффект. Исследование *in vitro* использовало сферы НБ, так называемые микропухлы, которые состоят из 200–250 клеток НБ. Далее делались метки белком с помощью ретровирусной трансфекции в ближнем инфракрасном диапазоне, и метки окрашивались синим для того, чтобы посмотреть, как опухоль будет вести себя в течение недели.

Затем сравнивалась жизнеспособность этих клеток. На данном этапе были зафиксированы микросферы и лейкоциты, затем сравнивалась активность разных концентраций динутуксимаба бета и накситамаба также на протяжении недели. Анализ показал, что красная нижняя линия — это 0,1 $\mu\text{g/ml}$ — при применении динутуксимаба бета уходит вниз, практически в 0 % жизнеспособности примерно через неделю. Это говорит о том, что концентрация даже 0,1 $\mu\text{g/ml}$ 100 % эффективна в эрадикации сфер НБ. А промежуточная концентрация оставляет немного жизнеспособных клеток НБ. К сожалению, красная линия накситамаба не уходила в ноль. То есть эрадикация на накситамабе была неполной — сферы с клетками НБ выживали (рис. 3).

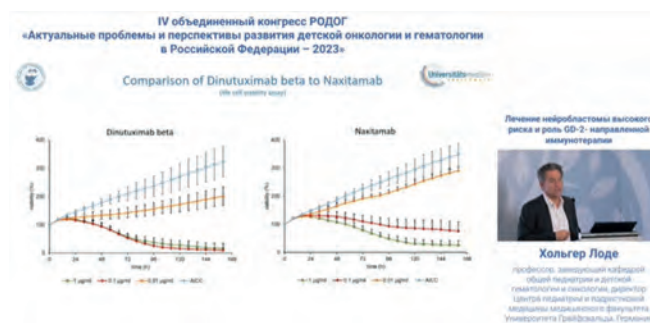


Рис. 3. Слайд № 3

Также анализ показал, что динутуксимаб бета уменьшает рост клеток НБ, а накситамаб гораздо менее эффективен в снижении роста клеток НБ на сферах. Это стало неприятным удивлением на фоне информации о большей аффинности накситамаба к GD2, оказалось, что это никак не транслировалось в эффективность и динутуксимаб бета сработал гораздо лучше. Было показано также, что нужны меньшие концентрации динутуксимаба бета, чтобы эрадикаровать тот же объем НБ, что и для накситамаба в большей концентрации, разница составила около 5 раз (рис. 4).



Рис. 4. Слайд № 4

Касательно доказательной базы клинической эффективности ИТ профессор привел данные рандомизированных исследований III фазы с динутуксимабом и динутуксимбом бета, отметив сходные данные по БСВ в обоих исследованиях, однако у динутукси-

маба бета результаты были достигнуты в монорежиме без цитокинов и ГМ-КСФ. У накситамаба нет рандомизированных исследований III фазы и данные, которыми возможно располагать, — это неконтролируемые исследования II фазы.

Далее доклад профессора и панельная дискуссия затронули ряд актуальных вопросов по практике лечения НБ, краткие тезисы по которым приводятся ниже.

Интерлейкин-2 и иммунотерапия

Комбинация ИТ динутуксимабом бета и интерлейкином-2 не дает преимуществ в выживаемости, но значительно ухудшает профиль токсичности (пирексия, синдром утечки, аллергические реакции и т. д.), поэтому в практике данная комбинация не используется.

Тандемная трансплантация

Важны принципиальные вопросы для определения перспектив метода. Действительно ли во всем мире делают тандемную трансплантацию? Делают 2 или нет? Не убивается ли при этом иммунологический эффект до применения анти-GD2? Является ли целесообразным использование 2 иммунных вмешательств в виде трансплантаций, а затем назначение ИТ? Может быть, и иммунной системы после 2 трансплантаций у пациента не осталось как таковой?

В исследовании ANBL0532 напрямую сравнивались 2 когорты пациентов — с ИТ и без нее. Вывод простой: добавление анти-GD2-антитела после тандемной трансплантации улучшает исходы — увеличиваются и БСВ, и ОВ (рис. 5).

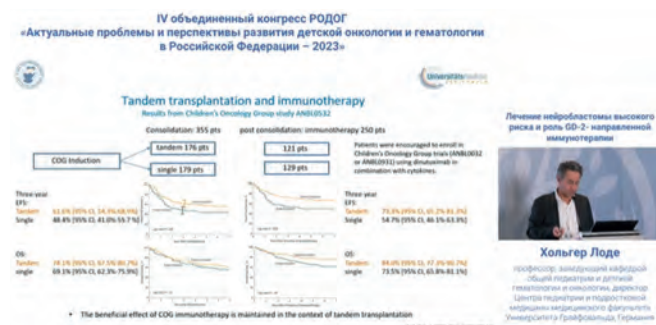


Рис. 5. Слайд № 5

Заменим ли тандемная трансплантация аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и высокодозную полихимиотерапию?

Пока слишком рано об этом говорить, абсолютный стандарт для НБ высокого риска — это применение ВДПХТ и проведение ауто-ТГСК. В скором времени ожидаются результаты рандомизированных исследований по сравнительной эффективности тандема и стандарта терапии, необходимо их дождаться, чтобы сделать однозначные выводы.

Необходимо ли использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора с анти-GD2?

Не имеет смысла назначать ГМ-КСФ, так как применение этой группы препаратов, основная задача которых отрегулировать миелоидно-супрессорные клетки, несет много различных проблем, кроме дополнительных нежелательных явлений (НЯ), поскольку миелоидные супрессорные клетки, наоборот, снижают иммунный ответ. Поэтому не надо злоупотреблять гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. ГМ-КСФ — хорошо, но не в концепции ИТ анти-GD2.

Иммунотерапия при рефрактерных формах и рецидивах

Стоит признать, что мы все еще продолжаем учиться для понимания, что такое рецидивы и рефрактерные формы и как с этой группой больных работать. Мы разобрались с основной структурой, как назначать терапию при рефрактерном и рецидивирующем вариантах. Примерно такой же план действий, как и для первичных больных — индукция, консолидации поддерживающая фаза. И здесь на каждом этапе уже применяется динутуксимаб бета. И по каждому из этих компонентов мы увидели преимущество. Начнем с индукции. Итак, во-первых, наши американские коллеги начали использовать динутуксимаб в комбинации с ГМ-КСФ и рандомизировали пациентов либо на динутуксимаб в комбинации с ГМ-КСФ, либо в комбинации с иринотеканом и темозоломидом. Иммунохимиотерапия показала наилучшие результаты — выше частичный объективный ответ, БСВ, ОВ.

В этом исследовании интересно отметить, что пациенты, которые получили ранее анти-GD2 в 1-й линии, предшествующей линии, получили анти-GD2 еще раз при терапии рефрактерности. И частота ответа при рефрактерном течении составила 64 %. Это очень большая цифра, говорящая в пользу целесообразности повторного назначения анти-GD2.

Второе рандомизированное исследование, представленное на конгрессе ASCO в 2022 г., изучало комбинации динутуксимаба бета и ХТ (BEACON) и показало однозначное преимущество добавления динутуксимаба бета к топотекану и темозоломиду (34,8 % по сравнению с группой контроля vs без добавления динутуксимаба бета — 18,2 %), что достигло высокой статистически значимой разницы. Кроме того, исходы транслируются и на лучшие данные выживаемости без прогрессирования (ВБП). Почему в данном исследовании не было показано преимущества по ОВ? Дизайн исследования предполагал crossover: те пациенты, которые имели хотя бы одно событие в группе только ХТ, переключались и получали динутуксимаб бета. И поэтому все, кто имели событийность в группе ВБП, могли получить химиоиммунотерапию. И, соответственно, имели все те же преимущества. Именно поэтому их ОВ улучшалась.

Важно отметить, что ИТ подключали к ХТ с самого начала противорецидивной/рефрактерной терапии.

Данные реальной клинической практики химиоиммунотерапии

Что значит реальная клиническая практика? Вне исследований. Лечение в обычных отделениях, без какого-либо отбора, критериев включения, исключения и т. д. Были представлены публикация турецких коллег, которые использовали динутуксимаб бета с иринотеканом и темодалом в сравнении с группой исторического контроля, и публикация группы SIOPEN, фактически описавшая схожие результаты: прекрасная частота ответа с иринотеканом и темозоломидом (64 % vs 32 %). Стратегия химиоиммунотерапии рассматривается в настоящее время как эффективный вариант для терапии рецидивирующей и рефрактерной НБ.

Количество курсов химиоиммунотерапии для терапии рецидивирующей и рефрактерной нейробластомы и режим введения динутуксимаба бета

Допустим, у пациента рецидив НБ, мы назначили химиоиммунотерапию, пациент на нее ответил. Ура? Ура! А сколько циклов нужно проводить? Это очень интересный вопрос. Наш подход — простой. Мы лечили до тех пор, пока пациент отвечал. И если мы получали после 4–6 циклов ответ, то тогда мы уходили на консолидацию и в постконсолидации назначали еще 5–6 циклов ИТ. Касательно дней введения динутуксимаба бета, рекомендованный SIOPEN режим введения — долгосрочные 10-дневные инфузии.

Консолидация при рефрактерном/рецидивирующем течении нейробластомы

Сейчас в мире фокус на инновационную гаплогенотипическую трансплантацию. Проводятся кондиционирование, лейкоферез от родителя и готовятся продукты лейкофереза. И что мы получали? Огромное количество НК-клеток в этом продукте, клеток — природных киллеров. И все это комбинируется с динутуксимабом бета и затем, собственно, вводятся НК-клетки против НБ в качестве посттрансплантационной ИТ, далее пациенты получают динутуксимаб бета. В момент начала исследования (2009 г.) это была краткосрочная инфузия, сейчас мы ушли на долгосрочную инфузию. Но тогда исследование проводилось с коротким временем инфузии, всего лишь 8 ч. Все это также опубликовано. Если вы поговорите с родителями, у которых уже была ауто-ТГСК, а затем гаплотрансплантация, и спросите, какая из них была хуже по переносимости? Они скажут вам — аутологичная, потому что там большее бремя токсичности. Итак, каковы же исходы этого исследования? Ну, во-первых, частота объективного ответа составила 35 %. А общая частота ответа, включая и частичные ответы, — 53 %, что говорит о том, что данная стратегия является эффективной, она приводит к дальнейшему сохранению ответа. БСВ в группе, которая получила гаплотрансплантацию в комбинации с динутуксимабом бета, составила примерно 50 %. И это статистически гораздо лучше, чем в группе исторического контроля. Сейчас в работе новая ран-

домизация с изоляцией гаплогенотипа в отдельный рукав наблюдения. Разумеется, мы боялись реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), потому что делаем ГАПЛО! Но удивительное наблюдение — ее нет! У 70 пациентов, которые получили гаплотрансплантацию, грейд очень низкой токсичности — I–II степени. Только 1 пациент получил грейд III–IV при гастроинтестинальной РТПХ, которая купировалась иммуносупрессивной терапией коротким курсом (рис. 6).

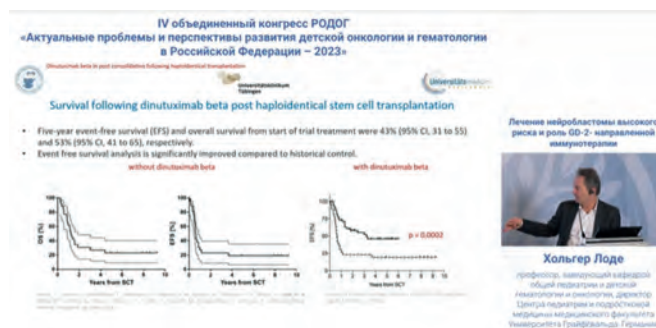


Рис. 6. Слайд № 6

Также обсуждался альтернативный клинический подход (ХТ, ауто-ТГСК, ИТ):

- выбор режима ХТ является индивидуальным и зависит от того, что было назначено конкретному пациенту ранее, если рецидив случился на фоне иринотекана и темозоломида или развивался поздний рецидив (через 4–5 лет), то в качестве индукции могут быть назначены режимы N5 или N6;
- может быть рассмотрена повторная ауто-ТГСК, однако более перспективным методом для данной группы пациентов на настоящий момент считается гаплотрансплантация. Больной должен достичь как минимум частичного ответа перед ее проведением;
- при позднем рецидиве у пациентов промежуточного риска, ранее не получавших ауто-ТГСК, можно рассматривать именно ауто-ТГСК;
- при развитии рефрактерности к 4-му циклу индукции эксперты высказали мнение, что продолжать блоки N5/N6 может быть нецелесообразно и перспективнее перейти на другую линию ХТ и при возможности добавить ИТ. Далее при сохранении стабилизации после 2 курсов химиоиммунотерапии возможно рассмотреть переход на другую химиотерапевтическую базу и МИБГ-терапию. При достижении ответа следующим этапом рассмотреть проведение ауто-ТГСК.

Динутуксимаб бета в монорежиме при рефрактерной/рецидивирующей нейробластоме

Допустим, у вас есть пациент, у которого рецидив. Вы назначаете ему ХТ 2-й линии, затем смотрите на ответ. Вы хотите поддержать этот ответ, удержать его, не потерять. И здесь опять большая роль принадлежит динутуксимабу бета. Обратите внимание на исследование № 304. Динутуксимаб бета в монорежиме,

без комбинаций, без партнера. Ни цитокинов, ни изотретиноина и никакой ХТ. Это пациенты с рецидивирующей и рефрактерной НБ высокого риска, которые ответили на ХТ и далее получили 5 циклов динутуксимаба бета в долгосрочной инфузии в монорежиме. Конечными точками в этом исследовании были выживаемость и длительность ответа. Частота ответа составила 53 %. Интересно отметить, больные, которые имели метастазы в КМ в этой когорте, также отвечали на лечение. Частота ответа по КМ — 93 %! Длительность ответа составила 34 нед (рис. 7).



Рис. 7. Слайд № 7

В регистрационном исследовании с накситамабом в комбинации с ГМ-КСФ общая частота ответа составила 58 %. Ответ по КМ — 75 %. Медиана длительности ответа — 24,9 нед. Если мы сравним эти цифры, большой разницы, наверное, мы не увидим, но если посмотреть на профиль токсичности, то разница огромна. НЯ III и IV степени, отмеченные на комбинации накситамаб + ГМ-КСФ, которые были опубликованы, — это гипотензии и бронхоспазм (22 %). В исследовании № 304 при долгосрочной инфузии динутуксимаба бета мы не видим НЯ IV степени, только III степени. И здесь только ожидаемый болевой синдром — 18 %. Других НЯ не зафиксировано. И для меня как для врача это совершенно очевидное однозначное решение, что назначить своему пациенту.

Повторное назначение иммунотерапии динутуксимабом бета при рецидивах

Повторное применение динутуксимаба бета является оправданной стратегией. Если ранее пациент в постконсолидации ответил на ИТ/сохранил ответ, то, скорее всего, ответит и повторно, и после первого, и после последующих рецидивов.

Динутуксимаб бета в режиме индукции у первичных пациентов

Опыт пока небольшой и результаты предварительные, но это считается крайне перспективным направлением: терапия хорошо переносится, достигаются хорошие ответы.

Терапия ALK-ингибиторами и иммунотерапия

В реальной клинической практике для пациентов с ALK-мутацией/амплификацией в настоящее время используется одновременная комбинация ALK-ингибиторов и ИТ/химиоиммунотерапии как оптимальный вариант «атаки на опухоль с разных сторон».

Использование иммунотерапии у детей до года и пациентов старше 18 лет

Опыт профессора Лоде включает небольшую группу пациентов старше 18 лет (самый возрастной больной — 67 лет, диапазон — 20–40 лет). В группе зарегистрированы хорошие ответы на терапию и переносимость. Опыт небольшой, но технология выполнима и работает. Клинические исследования включали пациентов в возрасте до года. Дозирование препарата для этой группы было рассчитано, исходя из массы тела.

Комбинация иммунотерапии и дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой на этапе постконсолидации

В текущей клинической практике все большее количество Центров отказываются от изотретиноинов, в частности в Германии. Последний метаанализ профессора фон Бертольда показал минимальное преимущество использования изотретиноинов при серьезной токсичной нагрузке (2020 г.).

Иммунотерапия при изолированных рецидивах в центральной нервной системе

Актуальный подход включает локальную терапию и использование химиоиммунотерапии. Также в мире есть опыт интратекального введения этопозиды и ИТ.

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией?

Дефицит радиофармпрепарата для проведения МЙБГ-сцинтиграфии наблюдается во многих странах, включая Германию, поэтому при невозможности провести исследование с МЙБГ во всем мире используется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

ПЭТ-КТ возможно проводить как с фтордезоксиглюкозой, так и с ^{18}F -DOPA, это касается и МЙБГ-негативных опухолей.

Минимальная остаточная болезнь и контаминация опухолевых клеток в костном мозге перед аферезом

Профессор Лоде также поделился своим опытом и данными исследований: контаминация опухолевых клеток при невозможности достичь полного очищения КМ и наличии резидуальных клеток не влияет на результаты трансплантации, аферез в этом случае лучше провести, чем ожидать ответа еще несколько циклов, когда шанс забрать клетки может свестись к нулю.

Свое выступление профессор Лоде резюмировал следующими выводами: для рецидивирующей и рефрактерной НБ высокого риска стратегия в настоящее время состоит из индукции, консолидации и поддерживающей терапии, полностью дублируя цели терапии первичных пациентов с НБ высокого риска. На каждом этапе у динутуксимаба бета есть своя роль. На фоне индукции мы видим, что все чаще и чаще используется иммунохимиотерапия. Гаплотрансплантация также является перспективным методом консолидации. Поддерживающая фаза — это исполь-

зование динутуксимаба бета, который однозначно продемонстрировал свои результаты эффективности и безопасности. В ближайшем будущем мы получим еще больше информации о том, как использовать динутуксимаб бета в разных вариантах, в частности в индукции 1-й линии терапии. Это новый путь, новые возможности и новое прекрасное будущее для этой молекулы. И я очень надеюсь, что мы увидим с вами еще больше преимуществ для детей с НБ высокого риска, которые могут теперь получать ИТ на различных этапах лечения (рис. 8, 9).



Рис. 8. *Выступление профессора Х. Лоде*



Рис. 9. *Участники сателлитного симпозиума*