

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-12-20>



## Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии

С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>3</sup>, К.И. Киргизов<sup>3</sup>, Е.А. Просекина<sup>1</sup>, О.М. Романцова<sup>3</sup>, Т.В. Горбунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контактные данные:** Светлана Александровна Кулева [Kulevadoc@yandex.ru](mailto:Kulevadoc@yandex.ru)

**Введение.** Большое количество опухолей гиперэкспрессируют опухолеассоциированные ганглиозиды с различными вариациями отношения количества. Тканевое ограничение экспрессии GD2 в нормальных клетках и его присутствие в широком спектре опухолевых заболеваний человека повысило актуальность антигена GD2 в качестве мишени для иммуноонкологических препаратов.

**Целью настоящего исследования** является улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые, недифференцированные и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (пассивная иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-моноклональными антителами (МА)) в комплексные программы терапии.

Первичной целью исследования будет анализ показателя выживаемости при тандемном использовании анти-GD2-МА и химиотерапии (ХТ) 2+ линии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркомами костей и мягких тканей. Вторичными целями являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация), длительность ответа и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений.

**Материалы и методы.** Протокол клинического исследования иницирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принимает участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование является проспективным. Планируется оценить эффективность и безопасность использования анти-GD2-МА и ХТ 2+ линии по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными, мягкоткаными и недифференцированными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии полихимиотерапии.

В этом исследовании будет проведен скрининг 40 пациентов для рандомизации 10 больных. В последующем планируется дополнительный набор пациентов.

**Заключение.** На основании полученных результатов будет сделано заключение об эффективности и безопасности использования комбинации анти-GD2-направленной ИТ и ХТ 2+ линии у пациентов до 18 лет с рефрактерными и рецидивирующими формами костных и мягкотканых GD2-позитивных сарком.

**Ключевые слова:** дети, GD2-антиген, моноклональные антитела, остеогенная саркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, недифференцированная саркома

**Для цитирования:** Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Горбунова Т.В. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):12–20.

### Информация об авторах

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Е.А. Просекина: биолог патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

#### Вклад авторов

С.А. Кулева: идея публикации, написание текста рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

С.Р. Варфоломеева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

К.И. Киргизов, Е.А. Просекина, Т.В. Горбунова: одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

О.М. Романцова: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

## A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy

S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>3</sup>, K.I. Kirgizov<sup>3</sup>, E.A. Prosekina<sup>1</sup>, O.M. Romantsova<sup>3</sup>, T.V. Gorbunova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; <sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

**Introduction.** Tumor-associated gangliosides are overexpressed on a large number of tumors. The ratio of the amount of gangliosides varies from one type of tumor to another. Tissue restriction of GD2 expression in normal cells and its presence in a wide range of human tumor diseases has increased the relevance of GD2 as a target for immuno-oncology drugs.

**The aim of the study** was to improve the efficacy of the treatment of children and adolescents with refractory and recurrent solid malignancies (soft tissue, undifferentiated and bone sarcomas) by incorporating targeted immunotherapeutic options (passive immunotherapy with antiGD2 monoclonal antibodies (MA)) into comprehensive therapy programs.

The primary objective of the study was to analyze the efficacy of tandem use of antiGD2 MA and 2+ line chemotherapy on survival. Secondary targets were overall response rate (complete remission (CR) + partial remission (PR)), tumor control rate (CR + PR + stabilization), duration of response, and immune-associated adverse events.

**Materials and methods.** The clinical study protocol was initiated at the Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia and approved by the local ethics committee No. 8 of 21.05.2021. On the basis of a signed memorandum of cooperation, the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia.

The study is prospective. It is planned to evaluate the efficacy and safety of using antiGD2 MA and 2+ line chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years of age with bone, soft tissue and undifferentiated sarcomas with positive GD2 expression and disease progression/recurrence on/after the 1<sup>st</sup> line of polychemotherapy.

This study screened 40 patients to randomize 10 patients. In the future, an additional set of patients is planned.

**Conclusion.** Based on the results obtained, the efficacy and safety of using a combination of antiGD2 immunotherapy and 2+ line chemotherapy in patients under 18 years of age with refractory and recurrent forms of bone and soft-tissue GD2-positive sarcomas will be concluded.

**Key words:** children, GD2 antigen, monoclonal antibodies, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, undifferentiated sarcoma

**For citation:** Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Gorbunova T.V. A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):12–20.

#### Information about the authors

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

*E.A. Prosekina: Biologist Pathology Department with a Prosecutor at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com*

*O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durmov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2310-0106, SPIN-code: 4629-6784*

*T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durmov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-code: 9740-3687*

#### Authors' contributions

*S.A. Kulyova: idea of publication, writing the text of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

*S.R. Varfolomeeva: review of publications on the topic of the article, scientific editing, approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

*K.I. Kirgizov, E.A. Prosekina, T.V. Gorbunova: approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

*O.M. Romantsova review of publications on the topic of the article, technical editing, approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 8 от 21.05.2021. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 8 dated 21.05.2021.

## Введение

Традиционно терапия злокачественных заболеваний зависит от патоморфологической характеристики и природы происхождения опухоли. Достижения молекулярной биологии позволяют нам стратифицировать злокачественные новообразования на молекулярно схожие.

Большое количество опухолей гиперэкспрессируют опухолеассоциированные ганглиозиды [1]. Отношение количества ганглиозидов варьирует от одного типа опухоли к другому [2]. Тканевое ограничение экспрессии GD2 (disialoganglioside) в нормальных клетках и его присутствие в широком спектре опухолевых заболеваний человека повысило актуальность GD2 в качестве мишени для иммуноонкологических препаратов [3].

GD2 является функционально важной молекулой, которая выполняет сложные биологические функции в опухолевых клетках: она способствует клеточной адгезии, опосредует цитотоксические сигналы [4]. Популяции GD2-позитивных опухолевых клеток часто характеризуются повышенной пролиферацией и инвазивной функцией [4].

Комбинированная терапия с использованием анти-GD2-специфических моноклональных антител (МА) в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива/прогрессирования [5, 6]. Инкорпорация анти-GD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами GD2-позитивных солидных злокачественных опухолей (мякотканые, недифференцированные и костные саркомы) может увеличить показатели выживаемости на 20–30 %.

## Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией (ХТ) по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии (ПХТ)» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принимает участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Согласно поставленным задачам планируется оценить эффективность и безопасность использования анти-GD2-МА и ХТ 2+ линии по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии ПХТ.

В этом исследовании будет проведен скрининг 40 пациентов для рандомизации 10 больных. В последующем планируется дополнительный набор пациентов.

Исследовательский центр был открыт 20.05.2021. Первый пациент был скринирован (подписал форму информированного согласия) 09.12.2021.

Исследование разработано в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным комитетом по

этике. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные, содержащие конфиденциальную информацию о пациентах, деидентифицированы, чтобы обеспечить анализ только анонимных данных.

**Целью настоящего исследования** является улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые, недифференцированные и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (пассивная иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-MA) в комплексные программы терапии.

**Первичной целью исследования** будет анализ показателя выживаемости при тандемном использовании анти-GD2-MA и ХТ 2+ линии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркомами костей и мягких тканей. **Вторичными целями** являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация), длительность ответа и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ).

**Критериями включения** стали следующие параметры:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия.
2. Возраст до 18 лет.
3. Гистологически подтвержденные GD2-положительные остеогенная саркома, саркома Юинга, мягкотканая и недифференцированная саркомы.
4. До набора в исследование пациенты должны были получать лечение в рамках одной или нескольких линий адекватной ХТ, при этом у них должен был произойти рецидив на фоне лечения или наблюдаться рефрактерность к нему.
5. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG – 0–1).
6. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные электрокардиограммы (ЭКГ) в пределах нормы, объем форсированного выдоха за первую секунду > 75 % верхней границы нормы (ВГН));
7. Адекватная функция печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ)  $\leq 2,5 \times$  ВГН, аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $\leq 2,5 \times$  ВГН), почек (креатинин <  $1,5 \times$  ВГН), красного костного мозга (КМ) (гранулоциты >  $2,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты >  $150 \times 10^9$ /л).

Спустя полгода были дополнительно сформулированы еще 2 критерия:

8. Ожидаемая продолжительность жизни на момент начала терапии в рамках исследования не менее 12 мес.
9. Олигометастатическая болезнь (наличие от 1 до 5 отдаленных метастатических очагов) при рестадировании на момент решения вопроса о включении пациента в исследование.

**Критерия не включения** представлены следующими характеристиками:

1. Диссеминация опухолевого процесса.
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.
3. Наличие острого инфекционного заболевания.
4. Острые психические расстройства.
5. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.
6. Другие серьезные фоновые медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, могут негативно влиять на способность пациента принимать участие в исследовании (например, неконтролируемый сахарный диабет, активное аутоиммунное заболевание).
7. Установленная или подозреваемая гиперчувствительность к компонентам препарата, в том числе установленная гиперчувствительность или наличие анамнестических сведений об анафилактической реакции на мышинные антитела или белки.
8. Регулярное применение кортикостероидов, кроме случаев их применения в дозе, эквивалентной < 20 мг/сут преднизона/преднизолона.
9. Наличие в анамнезе сведений о неудовлетворительном соблюдении режима лечения во время ранее применявшихся линий.

**Критериями исключения** стали следующие:

1. Отзыв согласия пациентом или его родителем/опекуном.
2. Исключение пациента исследователем из соображения безопасности или этических соображений.

#### **Дизайн исследования**

Целевая популяция состоит из пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2.

Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составляет около 12 мес, в том числе:

- 1 мес – период набора в исследование;
- 6–8 мес – период реиндукционной терапии.

После того, как пациент/родитель предоставит согласие на участие в данном исследовании, будут проведены следующие процедуры:

- оценка исходного статуса: проводится в соответствии с Планом оценок (таблица);
- фаза реиндукционной терапии: предусматривает проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ;
- плановые визиты в рамках исследования для пациентов в течение реиндукционной терапии будут проводиться в начале каждого 3-недельного цикла лечения в соответствии с Планом оценок (см. таблицу);
- оценка ответа на лечение будет проводиться исследователем после 2-го, 4-го циклов лечения и в конце периода реиндукционной терапии (т. е. после 6 циклов лечения динутуксимабом бета).

и 6–8 циклов ПХТ). Оценка ответа на лечение будет проводиться по ответу опухоли в соответствии с критериями для оценки ответа при лечении солидных опухолей (RECIST 1.1).

Предусмотрено проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ПХТ. Для первого введения динутуксимаба бета будет использована внутривенная (в/в) 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения 1-го цикла реиндукционной терапии в течение

5 дней в суммарной дозе 100 мг/м<sup>2</sup>. При отсутствии связанных с инфузией побочных эффектов последующее введение динутуксимаба бета осуществляется, начиная со дня после завершения каждого цикла индукционной терапии, в той же дозе каждые 21–28 дней. В случае монорежима введения ИТ для первого введения динутуксимаба бета будет использована в/в 24-часовая инфузия препарата в 1–10-й дни первого цикла индукционной терапии в суммарной дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

*План оценок и процедур (начало)*
*Assessment and procedure plan (beginning)*

Период исследования <i>Study period</i>	Скрининг/ визит исходного уровня <i>Screening/ baseline visit</i>	Фаза реиндукционной терапии Динутуксимаб бета +/- ХТ [а] <i>Reinduction Dinutuximab beta +/- chemotherapy [a]</i>				Последующее наблюдение без лечения <i>Treatment-free follow-up</i>
		В1–В3	Рестадирирование [б] <i>Restaging [b]</i>	В4–В6	Рестадирирование [в] <i>Restaging [e]</i>	
Визит <i>Visit</i>						
Сроки/оценки <i>Timing/assessments</i>	с –28-го до –1-го дня <i>Day –28 to Day –1</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 3 цикла <i>1<sup>st</sup> day, every 21–28 days [± 2 days], 3 cycles</i>	В конце 3-го или 4-го цикла <i>At the end of cycle 3 or 4</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 4 цикла <i>1<sup>st</sup> day, every 21–28 days [± 2 days], 4 cycles</i>	В конце 6-го цикла (в конце фазы индукционной терапии) <i>End of cycle 6 (end of induction)</i>	Каждые 2 мес до завершения исследования [± 14 дней] <i>Every 2 months until study completion [± 14 days]</i>
Письменное информированное согласие [г] <i>Written informed consent [g]</i>	X					
Регистрация демографических данных <i>Registration of demographic data</i>	X					
Регистрация медицинского анамнеза <i>Registration of medical history</i>	X					
Регистрация сведений/проведение тестов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит и другие инфекции [ж] <i>Registration of information/testing for HIV, hepatitis and other infections [z]</i>	X					
ЭКГ в 12 отведениях <i>12-lead ECG</i>	X					
Оценка опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) [з] <i>Tumour assessment by CT [z]</i>	X		X		X	X
Физикальное обследование, обследование на предмет инфекционных заболеваний, оценка показателей жизненно важных функций [и] <i>Physical examination, infectious disease examination, vital signs assessment [u]</i>	X	X		X	X	
Оценка роста, массы тела и площади поверхности тела <i>Assessment of height, body weight and body surface area</i>	X					
Оценка общего состояния по шкале ECOG, Лански и Карновского [к] <i>ECOG, Lansky, and Karnofsky Global Health Status Scores [k]</i>	X		X		X	

## План оценок и процедур (окончание)

## Assessment and procedure plan (end)

Период исследования <i>Study period</i>	Скрининг/ визит исходного уровня <i>Screening/ baseline visit</i>	Фаза реиндукционной терапии Динутуксимаб бета +/- ХТ [а] <i>Reinduction Dinutuximab beta +/- chemotherapy [a]</i>				Последующее наблюдение без лечения <i>Treatment-free follow-up</i>
Визит <i>Visit</i>		В1–В3	Рестадирирование [б] <i>Restaging [b]</i>	В4–В6	Рестадирирование [в] <i>Restaging [в]</i>	
Сроки/оценки <i>Timing/assessments</i>	с –28-го до –1-го дня <i>Day –28 to Day –1</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 3 цикла <i>1<sup>st</sup> day, every 21–28 days [± 2 days], 3 cycles</i>	В конце 3-го или 4-го цикла <i>At the end of cycle 3 or 4</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 4 цикла <i>1<sup>st</sup> day, every 21–28 days [± 2 days], 4 cycles</i>	В конце 6-го цикла (в конце фазы индукционной терапии) <i>End of cycle 6 (end of induction)</i>	Каждые 2 мес до завершения исследования [± 14 дней] <i>Every 2 months until study completion [± 14 days]</i>
Оценка лабораторных параметров безопасности: клинический и биохимический анализы крови [л] <i>Evaluation of laboratory safety parameters: clinical and biochemical blood tests [l]</i>	X	X	X	X	X	
Количественный анализ уровней лимфоцитов и иммуноглобулинов [м] <i>Quantitative analysis of lymphocyte and immunoglobulin levels [m]</i>	X				X	
Оценка соответствия критериям включения/исключения <i>Evaluation of eligibility/exclusion</i>	X					
Оценка соответствия критериям для продолжения поддерживающей терапии <i>Evaluation of eligibility for continued maintenance</i>						
Введение динутуксимаба бета <i>Administration of dinutuximab beta</i>						
Регистрация НЯ [н] <i>Adverse events (AEs) [n]</i>	X	X	X	X	X	
Регистрация сведений о сопутствующих препаратах и методах лечения [о] <i>Registration of concomitant medications and therapies [o]</i>	X	X	X	X	X	
Оценка статуса заболевания (в том числе прогрессирования) [п] <i>Assessment of disease status (including progression) [p]</i>		X	X	X	X	X
Оценка выживаемости <i>Survival</i>						

а. Одобренные имеющиеся в продаже химиотерапевтические препараты могут включать схемы CARBO + ETO, IFO + ETO, CARBO + IFO, ICE, TEM/IR, VCT, TC, ET, GEM/TAX, IE, Ai, IFO; выбор схемы зависит от нозологии и остается на усмотрение исследователя. / *Approved commercially available chemotherapy drugs may include CARBO + ETO, IFO + ETO, CARBO + IFO, ICE, TEM/IR, VCT, TC, ET, GEM/TAX, IE, Ai, IFO regimens; choice of regimen depends on the nosology and is at the discretion of the investigator.*

б. Рестадирирование проводится в течение 14–28 дней после Д1 визита 3. / *Restaging within 14–28 days of D1 visit 3.*

в. Рестадирирование проводится в течение 14–28 дней после 1-го дня последнего цикла лечения в рамках индукционной терапии на основе динутуксимаба бета. / *Restaging is performed within 14–28 days after the 1<sup>st</sup> day of the last treatment cycle as a part of induction therapy based on dinutuximab beta.*

г. Подписанное информированное согласие пациента и родителей/опекунов необходимо получить до проведения любых оценок или мероприятий исходного уровня. / *Signed informed consent of patient and parent/guardian should be obtained prior to any baseline assessments or activities.*

д. Диагностика злокачественного заболевания должна включать гистологический диагноз и первичное подтверждение экспрессии GD2. / *Diagnosis of malignant disease should include histological diagnosis and primary expression GD2.*

е. Для пациентов, которым проводилась предшествующая оценка КМ в течение 6 мес до включения в исследование: 1) если поражение КМ было документировано, эти пациенты считаются положительными, и им не требуется другая оценка КМ до включения в исследование; 2) если поражение КМ не было документировано, другая оценка КМ требуется только до включения в исследование, если у пациента теперь наблюдаются признаки/симптомы, свидетельствующие о поражении КМ (например, анемия без гемолиза, тромбоцитопения и т. д.). Для пациентов, которым была проведена оценка КМ за  $\geq 6$  мес до включения в исследование или у которых не проводились предыдущие оценки КМ, следует выполнить исходную оценку КМ в течение 28 дней до введения первой дозы динутуксимаба бета в рамках реиндукционной терапии. Кроме того, последующие оценки КМ необходимы для подтверждения предполагаемой ПР у пациентов с поражением КМ на исходном уровне. / *For patients who had a prior BM assessment within 6 months prior to study entry: 1) if BM involvement was documented, these patients are considered positive and do not require another BM assessment prior to study entry; 2) if BM involvement has not been documented, another BM assessment is only required prior to enrollment if the patient now has signs/symptoms suggestive of BM involvement (eg, anemia without hemolysis, thrombocytopenia, etc.). For patients who had BM assessments in the  $\geq 6$  months prior to study entry or who had not had previous BM assessments, baseline BM assessments should be performed within 28 days prior to the first dose of dinutuximab beta as part of reinduction therapy. In addition, follow-up BM assessments are required to confirm presumed complete remission (CR) in patients with BM involvement at baseline.*

ж. Пациентов с установленным ВИЧ, гепатитом С, активным гепатитом В или признаками либо симптомами другой активной и/или тяжелой инфекции запрещается включать в исследование. При наличии клинических показаний до и во время терапии динутуксимабом бета следует проводить серологическое исследование. Пациенты, у которых обнаруживаются ВИЧ, гепатит С или активный гепатит В, не должны начинать индукционную терапию динутуксимабом бета или должны прекратить ее и вступить в период активного последующего наблюдения. В отношении пациентов, давших согласие на вирусологическое обследование, необходимо придерживаться локальных рекомендаций. / *Patients with established HIV infection, hepatitis C, active hepatitis B, or signs or symptoms of another active and/or severe infection may not be included in the study. If clinically indicated, serology should be performed prior to and during treatment with dinutuximab beta. Patients found to have HIV infection, hepatitis C or active hepatitis B should not initiate induction therapy with dinutuximab beta or should discontinue it and enter an active follow-up period. Local guidelines should be followed for patients who have consented to a virological examination.*

з. Оценка опухоли будет проводиться на основе КТ-сканированием с контрастированием: шеи (при наличии клинических показаний), органов грудной клетки, брюшной полости и таза (при возможности обнаружения опухолевых очагов с помощью этой методики) для документального подтверждения поражения лимфатических узлов или органов или результатов других диагностических исследований (например, гастроскопии). Применение других методов диагностики допускается при опухолях, которые не могут быть диагностированы при рентгенологическом обследовании. Давность КТ-сканогаммы, используемой для оценки соответствия критериям отбора, не должна превышать 4 нед до вступления в исследование. Давность КТ-сканогамм, используемых во время лечения для оценки ответной реакции, может составлять до 4 нед, и их необходимо сравнивать с результатами КТ, полученными до начала реиндукционной терапии. Результаты оценки ответа на лечение при завершении реиндукционной терапии (включая данные рентгенологического/визуализирующего исследования) должны быть представлены в течение 4 нед после завершения последнего цикла реиндукционной терапии. Будут рандомизированы пациенты с ПР и ЧР. Пациентам, у которых наблюдается прогрессирование заболевания в любое время на протяжении исследования, лечение будет отменено. За ними будут наблюдать каждый месяц на предмет выживаемости до завершения исследования. Пациенты со стабилизацией заболевания завершают исследование. За ними будут наблюдать каждый месяц на предмет прогрессирования и выживаемости до завершения исследования. Если пациент достигает ПР после первоначальной ЧР, это следует зарегистрировать. Пациенты, у которых ответ на лечение сохраняется, могут продолжить терапию. Для пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось поражение КМ, для подтверждения любого подозрения на ПР требуется исследование КМ. У пациентов без прогрессирования заболевания в конце лечения при завершении ИТ оценку опухоли следует проводить каждый месяц до прогрессирования заболевания. / *Tumor assessments will be performed on contrast-enhanced CT scans of the neck (if clinically indicated), chest, abdomen, and pelvis (if tumor lesions can be detected using this technique) to document lymph node or organ involvement or other diagnostic findings (eg, gastroscopy). The use of other diagnostic methods is allowed for tumors that cannot be diagnosed by X-ray examination. The CT scan used to assess eligibility should not exceed 4 weeks prior to study entry. The use of other diagnostic methods is allowed for tumors that cannot be diagnosed by X-ray examination. The CT scan used to assess eligibility should not exceed 4 weeks prior to study entry. CT scans used during treatment to assess response can be up to 4 weeks old, and these scans must be compared with CT results obtained before reinduction therapy. Treatment response results at the end of reinduction therapy (including radiographic/imaging data) should be reported within 4 weeks of completion of the last reinduction cycle. Patients with CR and partial remission (PR) will be randomized. Patients who progress at any time during the study will be discontinued. They will be monitored every month for survival until the study is completed. Patients with disease stabilization complete the study. They will be monitored every month for progression and survival until study completion. If the patient reaches CR after the initial PR, this should be recorded. Patients who remain responsive to treatment may continue therapy. For patients with BM involvement at baseline, BM testing is required to confirm any suspicion of CR. In patients without disease progression at the end of treatment, tumor assessment should be performed every month until disease progression at completion of immunotherapy.*

и. На протяжении всех периодов лечения у пациентов следует проводить оценку на предмет наличия активных инфекций. Оценка показателей жизненно важных функций включает измерение частоты сердечных сокращений в покое, температуры тела и артериального давления. / *Patients should be evaluated for active infections during all treatment periods. Vital sign assessments include resting heart rate, body temperature and blood pressure.*

к. Для включения пациента в исследование индекс общего состояния по шкале Лански должен быть 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского – 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG – 0–1. / *To include a patient in the study, the general condition index according to the Lansky scale should be 80–100 % (children under 16 years old), according to the Karnovsky scale – 80–100 % (children over 16 years old); ECOG – 0–1.*

л. К показателям клинического анализа крови относятся уровень гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, а также количество тромбоцитов. К биохимическим показателям – уровень натрия, калия, кальция, фосфатов, АЛТ, общего билирубина, креатинина сыворотки крови, щелочной фосфатазы, альбумина, азота мочевины крови, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, АСТ. Результаты оценки лабораторных показателей безопасности должны быть получены в день введения динутуксимаба бета. / *Blood counts include hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, WBC count, and platelet count. Biochemical parameters include the level of sodium, potassium, calcium, phosphates, ALT, total bilirubin, serum creatinine, alkaline phosphatase, albumin, BUN, C-reactive protein and LDH, AST. Laboratory safety results should be obtained on the day of administration of dinutuximab beta.*

м. После исходного уровня количественный анализ содержания субпопуляций лимфоцитов (в том числе и Т-, NK- и В-клеточные субпопуляции) и иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) будет проводиться каждый курс перед началом ХТ с инфузией динутуксимаба бета, 1 раз в 2 мес до завершения исследования, а также при подозрении на развитие инфекций. При отсутствии возможности получить результаты оценки уровня до запланированного введения препаратов не следует откладывать введение препарата до получения этих результатов. / *After baseline, lymphocyte subpopulations (including T, NK, and B cell subpopulations) and immunoglobulins (IgG, IgM, and IgA) will be quantified each cycle before initiating chemotherapy with dinutuximab beta infusion, every 2 months until study completion, and if suspected infections. If it is not possible to obtain level results prior to planned dosing, do not delay dosing until these results are available.*

н. После подписания формы информированного согласия, но до начала терапии регистрации подлежат только серьезные НЯ, которые связаны с предусмотренными протоколом вмешательствами (например, связанные с такими инвазивными процедурами, как биопсия). Все НЯ, зарегистрированные в течение исследования, следует документировать и оценивать с использованием критериев NCI CTC-AE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, общие критерии токсичности НЯ Национального института рака), версия 5.0. После того, как пациент окончательно прекратил исследуемое лечение, за всеми серьезными НЯ следует продолжать наблюдение до их разрешения. / *Only serious AEs related to protocol-mandated interventions (e.g., those related to invasive procedures such as biopsies) should be recorded after signing the informed consent form but before initiating therapy. All adverse events reported during the study should be documented and assessed using NCI CTC-AE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events), version 5.0. After the subject has permanently discontinued study treatment, all AEs should be followed until resolved.*

о. Регистрация сведений о сопутствующих препаратах и методах лечения должна включать информацию о любом новом противоопухолевом лечении, начатом после визита исходного уровня. У пациентов, которые окончательно прекратили исследуемое лечение, будут регистрироваться только новые препараты. / *Registration of concomitant medications and treatments should include any new anticancer treatment initiated after the Baseline visit. Only new drugs will be registered in patients who permanently discontinued study treatment.*

п. Клиническая оценка статуса заболевания должна проводиться исследователем во время всех визитов в соответствии с практикой лечебного учреждения. Оценка прогрессирования заболевания (физикальное обследование) проводится, начиная с 1-го визита и далее. В течение периода терапии пациенты будут получать лечение до появления признаков прогрессирования заболевания, развития недопустимых токсических проявлений, отзыва согласия пациента или родителя/опекуна на участие в исследовании или завершения исследования. За всеми пациентами будет проводиться активное наблюдение на предмет безопасности лечения, ответа/прогрессирования, применения новых препаратов/методов лечения и выживаемости на протяжении по меньшей мере 12 мес после рандомизации. Включенные пациенты, которые по какой-либо причине не завершают предусмотренное протоколом лечение, пройдут оценку при завершении лечения и вступят в период последующего наблюдения без лечения. Пациентам, у которых наблюдается прогрессирование заболевания в любое время на протяжении исследования, исследуемое лечение будет отменено. Они переходят в период последующего наблюдения без лечения, и за ними будут наблюдать на предмет выживаемости до завершения исследования. / *Clinical assessment of disease status should be performed by the investigator at all visits according to institutional practice. Assessment of disease progression (physical examination) is performed from Visit 1 onwards. During the treatment period, patients will receive treatment until signs of disease progression, unacceptable toxicities, withdrawal of consent from the patient or parent/guardian to participate in the study, or completion of the study. All patients will be actively monitored for treatment safety, response/progression, use of new drugs/therapies, and survival for at least 12 months after randomization. Enrolled patients who, for any reason, do not complete protocol treatment will be evaluated at treatment completion and enter the treatment-free follow-up period. Patients who progress at any time during the study will be discontinued from study treatment. They enter the untreated follow-up period and will be monitored for survival until study completion.*

**Примечание.** После окончания лечения все пациенты переходят в период последующего наблюдения без лечения, и за ними будут проводить наблюдение на предмет разрешения НЯ, связанных с инфузиями динутуксимаба бета в рамках реиндукционной терапии, выживаемости, статуса заболевания (что может включать оценку КМ и опухоли, если прогрессирование заболевания еще не документировано), а также возможного начала нового противоопухолевого лечения.

**Note.** At the end of treatment, all patients will enter the treatment-free follow-up period and will be monitored for resolution of adverse events associated with dinutuximab beta infusions as part of reinduction therapy, survival, disease status (which may include BM and tumor assessments if disease progression has not yet been documented), and possible initiation of new antineoplastic treatment.

### Статистический анализ

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка будет проводиться с использованием программного обеспечения Statistica. Различия будут считаться статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Переменные, определяемые временем до наступления конкретного события, будут представлены в сводном виде с использованием графиков и оценок по методу Каплана–Майера, а также расчетом 95 % доверительного интервала для коэффициента выживаемости в ключевой момент времени.

Данные о частоте возникновения, тяжести и связи с исследуемой терапией НЯ, развившихся после ее начала, будут обобщены с использованием методов описательной статистики. Изменения показателей клинических лабораторных исследований, статуса по шкалам ECOG, Лански и Карновского, результатов физикального обследования, ЭКГ, оценки показателей жизненно важных функций и иммуногенности также будут суммированы с использованием методов описательной статистики.

### Обсуждение

ИТ многие онкологи уже называют 4-й лечебной опцией после хирургии, ХТ и радиотерапии. Оказалось, что иммунную систему можно перепрограммировать и редактировать для борьбы со злокачественными заболеваниями. Основным направлением исследований является комбинированный подход с сочетанием ИТ с другими методами лечения [7–9].

Прошло более четырех десятилетий с тех пор, как в 1986 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) было одобрено первое МА, и за это время разработка антител значительно эволюционировала. Современные препараты на основе антител оказывают все меньше побочных эффектов из-за их высокой специфичности. В результате терапевтические антитела стали преобладающим классом новых лекарств, разработанных в последние годы [10]. Не исключением оказалась и детская онкология, хотя из-за иммуноинертности детских сарком подбор иммуноонкологических препаратов остается сложной задачей. Стандартного лечения рефрактерных и рецидивирующих форм сарком мягких тканей и костей не существует и, к сожалению, куративных опций в настоящее время для них нет, поэтому попытки усиления и индивидуализации лечения данных новообразований на сегодняшний день основаны на патогенетических механизмах роста опухоли на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [11].

Группой исследователей под руководством Z.L. Wu в 1986 г. методом тонкослойной хроматографии на клеточной мембране клеток НБ был обнаружен GD2. Концентрация ганглиозида коррелировала со степенью злокачественности опухоли: чем выше была дифференцировка клеток НБ, тем меньше была выражена экспрессия GD2 на ее поверхности. Эти результаты позволили предположить, что GD2 является специфическим маркером заболевания и может стать мишенью для таргетной терапии. Данный антиген экспрессируется не только на мембране клеток НБ, его можно обнаружить в опухолевой ткани меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга и др. Эти факты указывают на необходимость использования антигена GD2 для иммунной атаки на неопластические клетки. Комбинированная терапия

анти-GD2-специфическими МА в настоящее время стала стандартом лечения детей с НБ группы высокого риска рецидива. Показатель 5-летней выживаемости без рецидивов до использования препаратов МА составлял 13–30 %, использование анти-GD2-специфических антител позволило увеличить этот показатель до 56–62 %, что привело к повышению уровня 5-летней общей выживаемости до 80 % [5, 6].

Учитывая успехи анти-GD2-направленной терапии, используемой в постконсолидацию при НБ, на наш взгляд, обязательно необходимо рассматривать возможность включения данной опции при лечении других GD2-положительных опухолей.

### Заключение

С 1997 г. было одобрено свыше 30 препаратов МА и их производных. В настоящее время среди проти-

воопухолевых МА клинические испытания проходят еще 165 препаратов, из которых 89 (54 %) находятся в фазе I, 64 (39 %) — в фазе II и 12 (7 %) — в фазе III клинических испытаний.

Наше исследование основывается на сравнении терапевтических функций, иммуногенности, роли антигена в онкогенности, специфичности, уровне экспрессии и процента антигенположительных клеток, числе пациентов с антигенположительными опухолями. Ежегодно количество диагнозов GD2-положительных опухолей растет более чем на 200 тыс. Следует отметить, что данные опухоли характеризуются высоким процентом смертности (20–80 %) и от 60 до 100 % из них (в зависимости от типа опухоли) являются кандидатами для применения анти-GD2-специфических иммунотерапевтических методов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chang H.R., Cordon-Cardo C., Houghton A.N., Cheung N.K., Brennan M.F. Expression of disialogangliosides GD2 and GD3 on human soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992;70:633–8. doi: 10.1002/1097-0142(19920801)70:3<633::aid-cncr2820700315>3.0.co;2-f.
- Dobrenkov K., Ostrovnaia I., Gu J., Cheung I. Y., Cheung N.-K.V. Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1780–5. doi: 10.1002/pbc.26097.
- Fredman P., Hedberg K., Brezicka T. Gangliosides as Therapeutic Targets for Cancer. *Bio Drugs*. 2003;17:155–67. doi: 10.2165/00063030-200317030-00002.
- Sorokin M., Kholodenko I., Kalinovskiy D., Shamanskaya T., Doronin I., Konovalov D., Mironov A., Kuzmin D., Nikitin D., Deyev S. RNA Sequencing-Based Identification of Ganglioside GD2-Positive Cancer Phenotype. *Biomedicines*. 2020;8:142. doi: 10.3390/biomedicines8060142.
- Slatnick L., Jimeno A., Gore L., Macy M. Naxitamab: A humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today*. 2021;57:677–88. doi: 10.1358/dot.2021.57.11.3343691.
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- Aixinjueluo W., Furukawa K., Zhang Q., Hamamura K., Tokuda N., Yoshida S. Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis. *J Biol Chem*. 2005;280:29828–36. doi: 10.1074/jbc.M414041200.
- Carr A., Mullet A., Mazorra Z., Vázquez A.M., Alfonso M., Mesa C., Rengifo E., Pérez R., Fernández L.E. A Mouse IgG<sub>1</sub> Monoclonal Antibody Specific for N-Glycolyl GM3 Ganglioside Recognized Breast and Melanoma Tumors. *Hybridoma*. 2000;19:241–7. doi: 10.1089/02724570050109639.
- Edelman M.J., Dvorkin M., Laktionov K., Navarro A., Juan-Vidal O., Kozlov V., Golden G., Jordan O., Deng C., Bentsion D. Randomized phase 3 study of the anti-disialoganglioside antibody dinutuximab and irinotecan vs irinotecan or topotecan for second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;166:135–42. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.03.003.
- Wingenter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.-C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K., Sommer C., Traub F. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *Cancers*. 2021;13:520. doi: 10.3390/cancers13030520.
- Van Tilburg C.M., Pfaff E., Pajtler K.W., Langenberg K.P., Fiesel P., Jones B.C., Balasubramanian G.P., Stark S., Johann P.D., Blattner-Johnson M. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*. 2021;11:2764–79. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2024. Принята в печать: 03.07.2024.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2024. Accepted for publication: 03.07.2024.