

Резолюция Совета экспертов «Иммунотерапия динутуксимабом бета как новейшая концепция лечения сарком костей и мягких тканей»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Иммунотерапия динутуксимабом бета как новейшая концепция лечения сарком костей и мягких тканей». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):112–4.

Resolution of the Council of Experts “Immunotherapy with dinutuximab beta as a new concept in the treatment of bone and soft tissue sarcomas”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Immunotherapy with dinutuximab beta as a new concept in the treatment of bone and soft tissue sarcomas”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):112–4.

9 февраля 2024 г. в Москве состоялся Совет экспертов с международным участием, посвященный иммунотерапевтическому лечению рецидивов сарком костей (СК) и сарком мягких тканей (СМТ) у детей.

Целями Совета экспертов явились обсуждение промежуточных результатов протокола исследования эффективности и безопасности терапии динутуксимабом бета рецидивирующих и рефрактерных СМТ и СК у детей, консолидация международного практического опыта назначения иммунотерапии (ИТ) пациентам с рецидивами СК и СМТ, рекомендуемые сроки начала ИТ.

Председатели Совета экспертов:

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);

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга;

Спасов Неофит Юрьев, заведующий отделом детской онкогематологии кафедры педиатрии и медицинской генетики Медицинского университета им. Святого Георгия, Пловдив (Болгария).

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты детские онкологи федеральных центров Российской Федерации.

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Романцова Ольга Михайловна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Казанцев Илья Викторович, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Грищенко Татьяна Валерьевна, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Просекина Елизавета Андреевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

После приветственного слова председателей Совета экспертов К.И. Киргизова, С.А. Кулевой и Н.Ю. Спасова эксперты представили ряд докладов по проблеме лечения рецидивов и рефрактерных форм СК и СМТ.

Дискуссию открыл доклад профессора С.А. Кулевой, представившей теоретические предпосылки применения ИТ в лечении рецидивов и рефрактерных

форм СК и СМТ, современную эпидемиологическую картину заболеваемости и смертности, а также промежуточные результаты Протокола ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по изучению эффективности и безопасности ИТ динутуксимабом бета, позволивших оценить и обсудить перспективы и возможности снижения показателей смертности от рецидивов данных заболеваний.

Исследование проводится в соответствии с разрешением Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (заседание № 8 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от 20.05.2021).

Из 10 пациентов завершить лечебную программу удалось 7 (70 %). Среднее время до ответа по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) составило 2 мес, средняя продолжительность ответа — 12 мес, средняя продолжительность лечения — 5 мес. После завершения 6-го цикла иммунохимиотерапии общий показатель ответа на лечение был равен 43 % (3/7), а показатель контроля опухоли составил 86 % (6/7). Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 15 циклов или в 31 % случаев); по 5 (10 %) циклов сопровождалась диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров. Все пациенты (100 %) с СМТ (3/3) сохранили статус полной ремиссии и через 6, и через 12 мес. Медиана времени до прогрессирования варьировала от 1,5 мес при саркоме Юинга (СЮ) до 3 мес при остеосаркомах (ОС). Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с СЮ составила 8 мес и не была достигнута в когортах пациентов с СМТ и ОС.

Доктор Неофит Спасов (Пловдив, Болгария) поделился собственным опытом ведения пациентов с СЮ. В рамках доклада было отмечено, что ИТ динутуксимабом бета представляется эффективным методом при СЮ — как при рецидиве, так и в 1-й линии терапии пациентов в фазе постконсолидации. Экспертом были представлены несколько клинических случаев с обнадеживающими данными по эффективности (так, у пациента с СЮ высокого риска с множественным поражением легких, получившего ИТ препаратом динутуксимаб бета в адъювантном режиме, отмечается отсутствие рецидива в течение 42 мес; а у рецидивного больного с СЮ удалось достичь полного ответа и провести хирургическое лечение, полная ремиссия сохраняется более 4 лет). В целом общие результаты наблюдения за пациентами с СЮ, которым удалось провести ИТ, составили: 90 % 3-летняя ОВ у первичных пациентов, 60 % 3-летняя ОВ и 40 % 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) при рецидивах. Доктор Спасов отметил, что для стандартизации лечебных подходов необходимы структурированные и рандомизированные исследования для оценки эффективности и безопасности комбинации динутуксимаба бета со стандартным лечением.

Продолжил Совет экспертов доклад О.М. Романовой. В ходе доклада Ольга Михайловна поделилась результатами Протокола, полученными в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Из 16 пролеченных пациентов 8 находятся в ремиссии (50 %), медиана наблюдения составила 18,9 мес. В большинстве случаев терапия динутуксимабом бета хорошо переносится при условии правильного мониторинга и менеджмента НЯ.

В рамках доклада Е.А. Просекиной были продемонстрированы результаты GD2-скрининга методом проточной цитометрии за 2021–2024 гг., при этом проводилась оценка как первичной опухоли, так и метастазов. За прошедший период была усовершенствована методика определения GD2-экспрессии с помощью проточной цитометрии и иммуногистохимического окрашивания. Анализ показал, что экспрессия GD2 в саркомах гетерогенна. Внутри одного гистологического типа могут быть как высокие, так и низкие значения процентного содержания GD2-экспрессирующих клеток. Подобная гетерогенность прослеживается и внутри одной опухоли (первичный очаг/метастаз). Ганглиозид GD2 экспрессировался в большинстве случаев исследуемых типов сарком (90 %).

Справка

СМТ составляют около 7 % всех случаев злокачественных опухолей у детей. Рабдомиосаркома (РМС) чаще встречается у детей младшего возраста, нерабдомиосаркомоподобные СМТ чаще наблюдаются у подростков. Клиническое поведение СМТ может варьировать от локально агрессивного до метастатического. Рецидивы РМС встречаются приблизительно у 30 % пациентов. Примерно у 20 % больных на момент диагностики злокачественного процесса выявляются отдаленные метастазы. Выживаемость при метастатической и рецидивной формах СМТ крайне низка и составляет менее 30 %.

ОС — самая распространенная костная саркома у детей. Выживаемость при рецидиве заболевания не превышает 20 %.

СЮ является 2-й по распространенности костной саркомой детского возраста. У пациентов с отдаленными метастазами 5-летняя выживаемость не превышает 15–20 %.

Динутуксимаб бета (торговое наименование: Карзиба) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисialogанглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы (НБ) и ряда других солидных опухолей.

В условиях *in vitro* было показано, что динутуксимаб бета связывается с клеточными линиями НБ, которые, как известно, экспрессируют GD2 и индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). В присутствии человеческих эффекторных клеток, включая ядродержащие клетки периферической крови и гранулоциты, полученные у здоровых доноров, было обнаружено, что динутуксимаб бета дозозависимым образом опосредует лизис клеточных линий НБ и меланомы человека. Кроме того, исследования *in vivo* в сингенной мышинной модели метастазов в печени показали, что динутуксимаб бета может подавлять метастазы в печени.

Зарегистрированными показаниями для применения препарата Карзиба являются лечение НБ у пациентов группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. При всех показаниях препарат динутуксимаб бета демонстрирует высокую эффективность и хорошо изученный профиль безопасности. Показатели выживаемости у пациентов с НБ при применении динутуксимаба бета увеличиваются в среднем на 20–30 %.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК и СМТ, которым показана терапия динутуксимабом бета, коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с логистикой и соблюдением сроков начала лечения больных.

На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

- ИТ динутуксимабом бета как метод с изученным профилем безопасности позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунные ответы и способствует достижению ремиссии у большинства пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК и СМТ.

- ИТ на основе динутуксимаба бета в сочетании с различными химиотерапевтическими режи-

мами демонстрирует эффективность даже у глубоко предлеченных пациентов с рецидивами СК и СМТ, получивших противоопухолевое лечение 2+ линии.

- В ряде случаев применение динутуксимаба бета дает возможность провести радикальную операцию.

- Терапия динутуксимабом бета у данной группы пациентов обладает приемлемым профилем токсичности и удовлетворительной переносимостью.

- Есть все основания считать, что инновационный протокол ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проводимый совместно с НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, повышает эффективность назначенного лечения и в целом прогноз заболевания, улучшая показатели ответа опухоли на терапию за счет преодоления рефрактерности. Таким образом, улучшение ответа на реиндукционном этапе определяет прогноз дальнейшей эффективности терапии.

- Основываясь на данных протокола, можно заключить, что терапия динутуксимабом бета у детей с рефрактерными и рецидивирующими формами СК и СМТ позволяет повысить выживаемость на 20–30 %.

- Обнадеживающие промежуточные результаты дают возможность включения в исследование других центров на территории Российской Федерации в целях повышения эффективности лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК, СМТ и недифференцированных сарком.