

Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров

С.А. Кулева^{1, 2}, С.Р. Варфоломеева³, К.И. Киргизов³, Е.А. Просекина¹, О.М. Романцова³, Г.А. Сахаутдинов^{1, 2}, К.М. Борокшинова¹, Ю.К. Семенова², Т.В. Горбунова³, Р.И. Хабарова^{1, 2}, Е.М. Сенчуров^{1, 2}, Д.Б. Хестанов³, Э.Д. Гумбатова¹, Е.А. Михайлова¹, В.В. Хайруллова³, М.М. Ефимова³, Н.В. Матинян³

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

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

³ФГБУ «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

Актуальность. В литературе нередко встречается информация о гиперэкспрессии дисialogанглиозида GD2 на клетках злокачественных новообразований. В связи с этим данный маркер необходимо рассматривать как опухолеассоциированный антиген, который может быть мишенью на поверхности клеток у пациентов с плохим прогнозом.

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

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов с GD2-позитивными рецидивирующими/рефрактерными СМТ ($n = 4$), остеосаркомами (ОС, $n = 2$), саркомами Юинга (СЮ, $n = 4$) и недСА ($n = 1$). Соотношение по полу 2,3:1 (мальчики:девочки). Средний возраст на момент включения в исследование составил 12 ± 2 года. Большинство пациентов (80 %) имели статус «первично-резистентное течение». Уровень количественной экспрессии GD2 — 29 ± 11 % (от 0,9 до 85 %). Выборка была представлена глубоко предлеченными больными, получившими от 8 до 25 циклов 2+ линии химиотерапии (в среднем 13 циклов). Полный курс реиндукционного лечения (6 циклов химиоиммунотерапии) завершили 7 детей. Все пациенты получали анти-GD2-МА в суммарной дозе 100 мг/м² в виде внутривенной 5-дневной инфузии каждые 4 нед. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания (ПЗ) или завершения 6 циклов. Было проведено 52 цикла ИТ.

Результаты. Среди иммуноопосредованных нежелательных реакций наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 16 циклов, или в 30,7 % случаев); по 5 (9,6 %) циклов сопровождался диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров. Непосредственные результаты варьировали в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Общий объективный ответ составил 43 % (3/7): 2 пациента достигли полной ремиссии (ПР) и 1 — частичной ремиссии (ЧР). Уровень контроля над заболеванием (ПР + ЧР + стабилизация) — 86 % (6/7). Частота клинического ответа через 6 мес после завершения полного курса химиоиммунотерапии варьировала от 0 % (2/2) при СЮ до 50 % (1/2) при ОС. У 43 % (3/7) оцениваемых пациентов в среднем через 5 мес диагностировано ПЗ. При наблюдении через 12 и 24 мес ПР сохраняется у всех пациентов с СМТ (100 %). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с СМТ в течение 6, 12 и 24 мес составляла 100 % (ВБП6, ВБП12, ВБП24 соответственно). ВБП6 у пациентов с ОС и СЮ была равна 100 % и 50 % соответственно, постепенно снижаясь до 0 %. В исследовании выявлена очень сильная положительная прямолинейная функциональная корреляция между количественной экспрессией GD2 и продолжительностью ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$).

Выводы. Пассивная ИТ МА — это безопасный метод лечения без тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций. Наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности препарата после окончания плана лечения продолжается до сегодняшнего дня, это позволяет более детально и объективно оценить результаты ИТ согласно цели исследования.

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

Для цитирования: Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Сахаутдинов Г.А., Борокшинова К.М., Семенова Ю.К., Горбунова Т.В., Хабарова Р.И., Сенчуров Е.М., Хестанов Д.Б., Гумбатова Э.Д., Михайлова Е.А., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Матинян Н.В. Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):11–9.

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; <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; <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

Г.А. Сахаутдинов: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: derek2396@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, SPIN-код: 1421-4493

К.М. Борокшинова: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113

Ю.К. Семенова: аспирант кафедры биохимии СПбГПМУ, e-mail: semenova.julia1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 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

Р.И. Хабарова: к.м.н., врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

Е.М. Сенчуков: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 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: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

Э.Д. Гумбатова: к.м.н., врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

Е.А. Михайлова: врач-детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 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: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 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: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

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, Г.А. Сахаутдинов, К.М. Борокшинова, Ю.К. Семенова, Т.В. Горбунова, Р.И. Хабарова, Е.М. Сенчуков, Д.Б. Хестанов, Э.Д. Гумбатова, Е.А. Михайлова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Н.В. Матинян: 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

Results of chemoimmunotherapy for refractory/recurrent GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. Two centers first experience

S.A. Kulyova^{1, 2}, S.R. Varfolomeeva³, K.I. Kirgizov³, E.A. Prosekina¹, O.M. Romantsova³, G.A. Sakhautdinov^{1, 2}, K.M. Borokshinova¹, Yu.K. Semenova², T.V. Gorbunova³, R.I. Khabarova^{1, 2}, E.M. Senchurov^{1, 2}, D.B. Khestanov³, E.D. Gumbatova¹, E.A. Mikhailova¹, V.V. Khairullova³, M.M. Efimova³, N.V. Matinyan³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Background. In the literature, information on the overexpression of disialoganglioside GD2 on the cells of malignant neoplasms is not uncommon. In this regard, this marker should be considered as a tumor-associated antigen, which may be a target on the cell surface in patients with poor prognosis.

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

Materials and methods. Ten patients with GD2-positive relapsed/refractory soft tissue sarcomas (STS, $n = 4$), osteosarcomas (OS, $n = 2$), Ewing's sarcomas (ES, $n = 4$) and unSA ($n = 1$) were included in the study. The gender ratio was 2.3:1 (boys:girls). The mean age at the time of inclusion in the study was 12 ± 2 years. The most of all patients (80 %) had a status of "primary resistant disease". GD2

quantitative expression level was $29 \pm 11\%$ (0.9 to 85 %). Patients were represented by deeply pretreated patients who received 8 to 25 cycles of 2+ line chemotherapy (mean 13). A total of 7 patients completed the full reinduction treatment (6 cycles of chemoimmunotherapy). All patients received anti-GD2 MA 100 mg/m² as an intravenous 5-day infusion every 4 weeks, and treatment was continued until disease progression or 6 cycles. Fifty-two cycles of immunotherapy were performed.

Results. Pain syndrome was the most frequently diagnosed (after 16 cycles, or in 30.7 % of cases); 5 (9.6 %) cycles each were accompanied by diarrhea, cytokine release syndrome, and increased capillary permeability syndrome. The immediate results varied according to the histological subtype of the tumor. The overall objective response rate was 43 % (3/7): 2 patients achieved complete remission (CR) and one achieved partial remission (PR). The disease control rate (CR + PR + stable) was 86 % (6/7). The clinical response rate 6 months after completion of chemoimmunotherapy ranged from 0 % (2/2) in ES to 50 % (1/2) in OS. In 43 % (3/7) of evaluable patients, disease progression was diagnosed after a mean of 5 months. At follow-up after 12 and 24 months, CR persisted in all patients with STS (100 %). Progression-free survival (PFS) in patients with STS at 6, 12 and 24 months was 100 % (PFS6, PFS12, PFS24, respectively). PFS6 in OS and ES patients was 100 % and 50 %, respectively, gradually decreasing to 0 %. The study revealed a very strong positive straight-line positive functional correlation between quantitative GD2 expression and progression-free survival ($r = 0.971$, $p = 0.00006$).

Conclusion. Passive immunotherapy with monoclonal antibodies is a safe treatment method without severe immune-related adverse reactions. Patient follow-up and evaluation of the efficacy and safety of the drug after the end of the therapy plan continues until today, which allows a more detailed and objective evaluation of the results of immunotherapy according to the purpose of the study.

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., Sakhautdinov G.A., Borokshinova K.M., Semenova Yu.K., Gorbunova T.V., Khabarova R.I., Senchurov E.M., Khestanov D.B., Gumbatova E.D., Mikhailova E.A., Khairullova V.V., Efimova M.M., Matinyan N.V. Results of chemoimmunotherapy for refractory/recurrent GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. Two centers first experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):11–9.

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. Durnov 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

G.A. Sakhautdinov: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant, Graduate Student Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: derek2396@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, SPIN-code: 1421-4493

K.M. Borokshinova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-code: 4272-3113

Yu.K. Semenova: Graduate Student Department of Biochemistry at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: semenova.julia1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy 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. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: waciasol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

R.I. Khabarova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824–8710

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology 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. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732

E.D. Gumbatova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaevira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-code: 6082-3330

E.A. Mikhailova: Pediatric Oncologist of the Children Oncology Department, Postgraduate Student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology 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. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology 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. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation 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: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

Authors' contributions

S.A. Kulova: 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, G.A. Sakhautdinov, K.M. Borokshinova, Yu.K. Semenova, T.V. Gorbunova, R.I. Khabarova, E.M. Senchurov, D.B. Khestanov, E.D. Gumbatova, E.A. Mikhailova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, N.V. Matinyan: 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

GD2 (дисиалоганглиозид) является функционально важной молекулой, которая выполняет сложные биологические функции в опухолевых клетках. Она способствует клеточной адгезии, опосредует цитотоксические сигналы [1]. Популяции GD2-позитивных опухолевых клеток часто характеризуются повышенной пролиферацией и инвазивной функцией [2]. Биосинтез GD2 является результатом сложных биохимических реакций, антиген синтезируется из более простых молекул ганглиозидов под действием нескольких ферментов: галактозил- и сиалилтрансфераз [3]. Однако GD2 не обязательно является конечным продуктом реакции, он также может служить промежуточным звеном и субстратом в синтезе ганглиозидов с более высокой молекулярной массой [1]. Следовательно, активность и уровни экспрессии различных биосинтетических ферментов могут либо положительно, либо отрицательно влиять на содержание GD2, тем самым приводя к GD2-положительному или отрицательному фенотипу клеток.

Комбинированная терапия моноклональными анти-GD2-специфическими антителами в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива [4–6]. Считается, что почти все НБ ($\geq 96\%$) являются GD2-позитивными, однако в опухоли нередко присутствует гетерогенность в плотности экспрессии GD2. Эффективность терапии анти-GD2-специфическими антителами напрямую зависит от уровня экспрессии GD2, что отражается в значительно более низкой вероятности рецидива после терапии в опухолях, сверхэкспрессирующих GD2 [4–6].

В настоящее время в литературе представлен ряд исследований противоопухолевых вакцин, моноклональных антител (МА) и конъюгатов лекарств, сконструированных на основе гликофинголипидов, которые уже произвели переворот в иммунотерапии (ИТ) рака. Различные лекарственные молекулы на основе ганглиозидов продемонстрировали противоопухолевую активность в доклинических и клинических

исследованиях, а вакцина на их основе была даже одобрена некоторыми странами в качестве активной ИТ [7]. Синергетический эффект этих молекул с другими противоопухолевыми препаратами может максимизировать терапевтическую эффективность и обеспечить более разнообразные варианты индивидуального лечения [8, 9].

Цель настоящего исследования — улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые (СМТ), недифференцированные (недСА) и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (иммунотерапия анти-GD2-МА) в комплексные программы терапии.

Первичная цель исследования представляет собой анализ эффективности тандемного использования анти-GD2-МА и химиотерапии (ХТ) 2+ линии в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП); вторичная — в отношении общей выживаемости (ОВ). Другими вторичными целями являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация (СБ)) и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (ионЯ).

Материалы и методы

Целевая популяция состояла из пациентов до 18 лет с костными саркомами и СМТ с положительным уровнем экспрессии GD2. Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с ХТ по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными саркомами и СМТ с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания (ПЗ) 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 [10]. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принима-

ет участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Критерии включения — следующие параметры:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия.
2. Возраст до 18 лет.
3. Гистологически подтвержденные GD2-положительные остеогенная саркома (ОС), саркома Юинга (СЮ), СМТ и недСА.
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 $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 150 \times 10^9/\text{л}$).

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).

Критерии 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 использования 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.

Экспрессию GD2 в образцах твердотканых сарком и СМТ исследовали методом проточной цитометрии с использованием анти-GD2-антител (Clone14G2a, BioLegend, CA, USA). Протокол исследования включал в себя 3 этапа: дезагрегация опухолевого материала с помощью BD Medimachine System (BD Biosciences, CA, USA) в целях получения single-cell суспензии, инкубация с анти-GD2-антителами и анализ образца с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto 10-Color Configuration (BD Biosciences, CA, USA).

Для каждого опухолевого образца использовали неокрашенный контроль и контроль изотипа. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSDiva v9.0 (BD Biosciences, CA, USA).

Исследовательский центр был открыт 20.05.2021. Первый пациент в исследовательском центре 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.

Дизайн исследования

Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составила более 24 мес, в том числе:

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

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

- оценка исходного статуса в соответствии с Планом оценок [9];
- фаза реиндукционной терапии предусматривала выполнение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ;
- плановые визиты в рамках исследования для пациентов в течение реиндукционной терапии проводились в начале каждого 3-недельного цикла лечения;
- оценка ответа на лечение проводилась исследователем после 2, 4 циклов лечения и в конце пери-

ода реиндукционной терапии (т. е. после 6 циклов лечения динутуксимабом бета и 6–8 циклов ПХТ). Оценка ответа опухоли на лечение проводилась в соответствии с критериями для оценки ответа при лечении солидных опухолей (RECIST 1.1).

Было предусмотрено проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ. Для первого введения динутуксимаба бета использована внутривенная 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения 1-го цикла реиндукционной терапии в течение 5 дней в суммарной дозе 100 мг/м². При отсутствии связанных с инфузией побочных эффектов последующее введение динутуксимаба бета осуществлялось, 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 использована внутривенная 24-часовая инфузия препарата в 1–10-й дни первого цикла индукционной терапии в суммарной дозе 100 мг/м² [10].

Статистический анализ

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

В ходе анализа использовались 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.

Данные о частоте возникновения, тяжести и связи с исследуемой терапией НЯ, в том числе и иоНЯ, развившихся после ее начала, 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 суммированы с использованием методов описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Инициально для оценки количественной экспрессии были отобраны 30 образцов опухолевой ткани, на 20 из них был представлен антиген GD2 (рис. 1). В последующем оказалось, что 10 пациентов из 20 с GD2-позитивными опухолями не соответствовали критериям включения и были исключены из протокола исследования. В финальный анализ были внесены сведения о 10 детях с CMT ($n = 4$), остеосаркомами (ОС, $n = 2$), СЮ ($n = 4$) и недСА ($n = 1$) (см. рис. 1). Результаты экспрессии GD2 в клеточных линиях ОС, CMT, СЮ и недСА варьировали от отсутствия поверхностной экспрессии до диффузного и/или интенсивного окрашивания в некоторых образцах. Клеточные культуры ОС и CMT имели количе-

ственную экспрессию GD2 от 0 до 91,6 % (среднее значение – $23,8 \pm 11,4$ %) и от 0,1 до 84,9 % (среднее значение – $34,5 \pm 9,8$ %) соответственно. Результаты экспрессии GD2 в клеточной линии СЮ несколько уступали вышеназванным типам неоплазий – от 0,2 до 94 %; среднее значение составило $13,2 \pm 9,3$ %. Всем детям были проведены 52 цикла химиоиммунотерапии согласно условиям протокола.

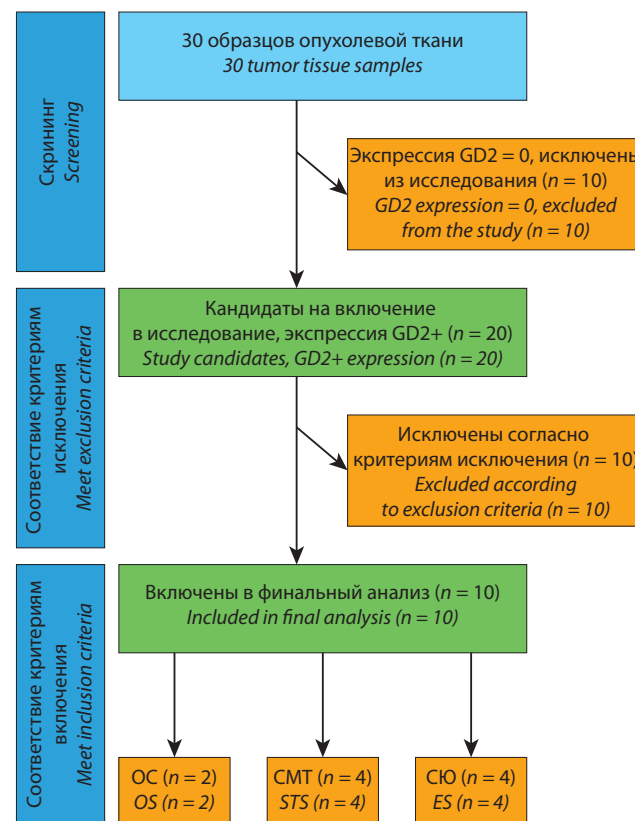


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

На момент окончательной оценки (01 октября 2024 г.) минимальное время наблюдения за пациентами данной когорты составило 2 мес (медиана – 13 мес). Всем детям лечение завершено за исключением одной пациентки, которой продолжена ИТ на основе аутологичных компонентов крови с иммунологическим адъювантом (дендритноклеточная вакциноterapia). Для нагрузки дендритных клеток использовались клеточные культуры меланомы, высокоэкспрессирующие раковотестикулярные антигены (NY-ESO-1, MAGE 1, S100 и др.), и образец опухоли глиомы высокой степени злокачественности с экспрессией GD2 96 %.

Общая характеристика материала представлена в табл. 1. Соотношение по полу 2,3:1 (мальчики: девочки). Средний возраст на момент включения в исследование составил 12 ± 2 года (от 1 года до 17 лет). Среднее время от первичной диагностики до включения в исследование – 10 мес (от 1 до 58 мес). Большинство пациентов (80 %) на момент включения в исследование имели статус «первично-резистентное течение» (ПЗ на фоне противоопухолевого лечения

или ранний рецидив). Уровень количественной экспрессии GD2 – 29 ± 11 % (от 0,9 до 85 %). Выборка была представлена глубоко предлеченными больными, получившими от 8 до 25 циклов 2+ линии ХТ (в среднем – 13). Полный курс реиндукционного лечения (6 циклов химиоиммунотерапии) завершили 7 пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Значение Meaning
Средний возраст на момент включения в исследование Mean age at study inclusion	12 ± 2 года (1–17 лет)
Среднее время от первичной диагностики до включения в исследование Mean time from initial diagnosis to study inclusion	10 мес (1–58 мес)
Пол Gender	
Мальчики Male	7 (70 %)
Девочки Female	3 (30 %)
Диагноз Diagnosis	
СМТ STS	4 (40 %)
ОС OS	2 (20 %)
СЮ ES	4 (40 %)
Статус заболевания Disease status	
Рецидив Relapse	2 (20 %)
Первично-резистентное течение Primary-resistant course	8 (80 %)
Уровень GD2 GD2 level	29 ± 11 % (0,9–85 %)
Предшествующие методы лечения Previous treatment methods	
Среднее количество предшествующих курсов ХТ Average number of previous chemotherapy courses	13 (8–25)

Среди иоНЯ наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 16 циклов, или в 30,7 % случаев); по 5 (9,6 %) циклов сопровождалась диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров (табл. 2). Степень их не превышала II. После 44 (84,6 %) циклов химиоиммунотерапии была диагностирована гематологическая токсичность, связанная с фазой введения цитостатиков.

Непосредственные результаты варьировали в зависимости от гистологического подтипа опухоли (рис. 2). Общий объективный ответ составил 43 % (3/7): 2 пациента достигли ПР и 1 – ЧР. Уровень контроля над заболеванием – 86 % (6/7). Частота клинического ответа через 6 мес после завершения полного

Таблица 2. НЯ

Table 2. Adverse events

Осложнения Complications	Количество циклов (n = 52) Number of cycles (n = 52)	%
иоНЯ Immune-mediated adverse events		
Болевой синдром Pain syndrome	16	30,7
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	5	9,6
Анафилактическая реакция Anaphylactic reaction	2	3,8
Синдром повышенной проницаемости капилляров Capillary leak syndrome	5	9,6
Офтальмотоксичность Ophthalmotoxicity	–	–
Периферическая нейропатия Peripheral neuropathy	1	1,9
Центральная нейротоксичность Central neurotoxicity	1	1,9
Гипонатриемия Hyponatremia	–	–
Диарея Diarrhea	5	9,6
НЯ Adverse events		
Гематотоксичность Hematotoxicity	44	84,6

курса химиоиммунотерапии варьировалась от 0 % (2/2) при СЮ до 50 % (1/2) при ОС.

У 43 % (3/7) оцениваемых пациентов в среднем через 5 мес диагностировано ПЗ. При наблюдении через 12 и 24 мес ПР сохраняется у всех пациентов с СМТ (100 %). Уровень экспрессии GD2 у этих детей составлял 74 %, 74 % и 85 %. Среднее время до ПЗ варьировало от 1,5 мес при СЮ до 3 мес у пациентов с ОС.

ВБП у пациентов с СМТ в течение 6, 12 и 24 мес составляла 100 % (ВБП6, ВБП12, ВБП24 соответственно). ВБП6 у пациентов с ОС и СЮ была равна 100 % и 50 % соответственно, постепенно снижаясь до 0 % (табл. 3).

Таблица 3. ВБП в течение 6, 12 и 24 мес

Table 3. PFS at 6, 12 and 24 months

Нозология Nosology	ВБП6, n (%) PFS6, n (%)	ВБП12, n (%) PFS12, n (%)	ВБП24, n (%) PFS24, n (%)
СМТ/STS (n = 3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
НедCa/unSA (n = 1)	0	0	0
СЮ/ES (n = 4)	2 (50)	0	0
ОС/OS (n = 2)	2 (100)	0	0

На рис. 3 представлена диаграмма рассеяния, которая раскрывает очень сильную положительную прямолинейную функциональную корреляцию между количественной экспрессией GD2 и продолжительностью ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$).

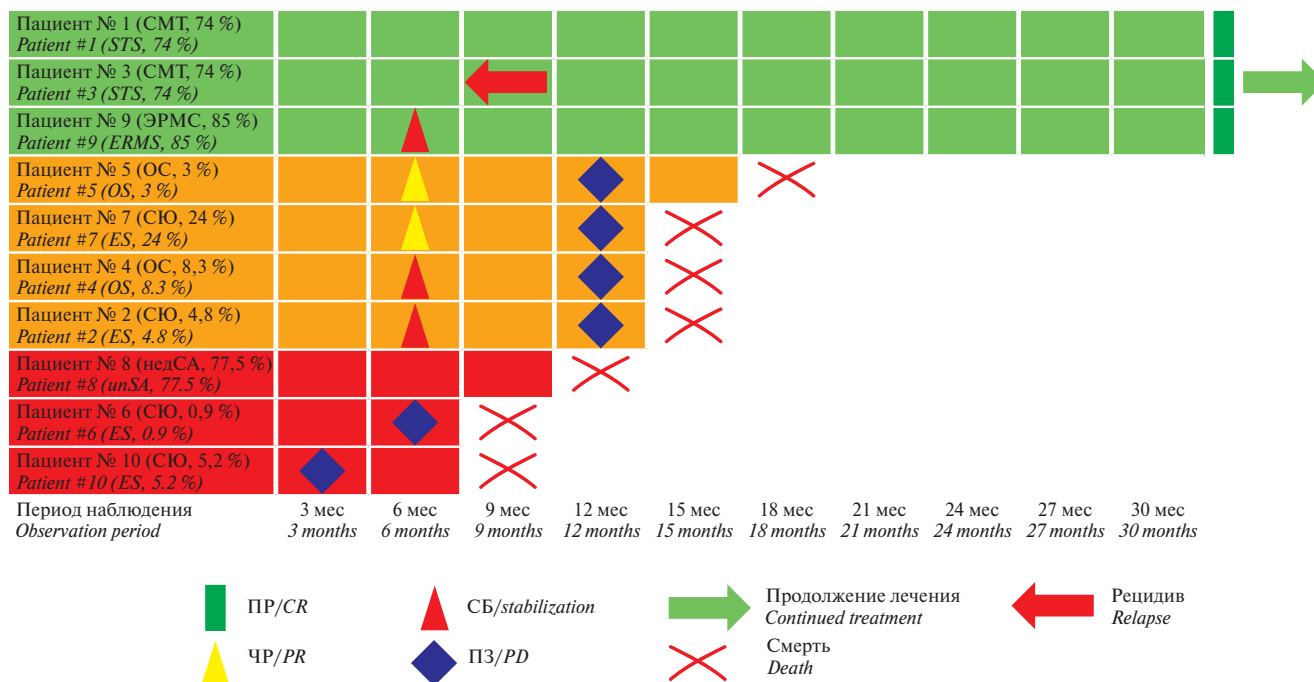


Рис. 2. Отдаленные результаты. ЭРМС — эмбриональная рабдомиосаркома; красным цветом выделены данные пациентов с ПЗ на фоне химиоиммунотерапии; желтым — данные пациентов с СБ или ЧР, достигнутыми на фоне химиоиммунотерапии; красным — данные пациентов, достигших ПР

Fig. 2. Remote results. ERMS — embryonal rhabdomyosarcoma; data of patients with PD during chemoimmunotherapy are highlighted in red; data of patients with stabilization or PR achieved during chemoimmunotherapy are highlighted in yellow; data of patients who achieved CR are highlighted in red

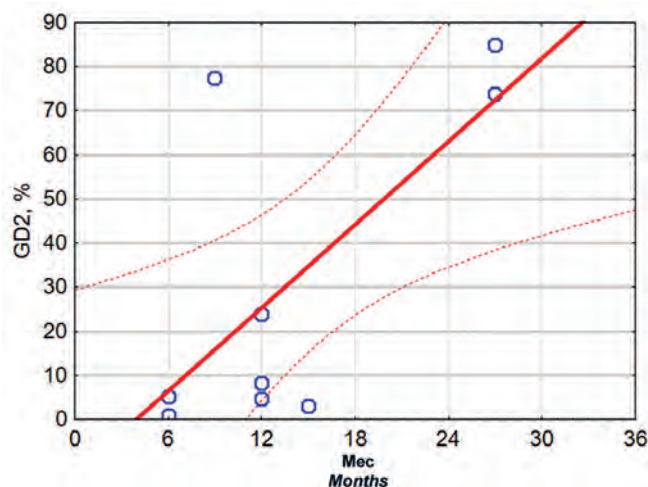


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для количественной экспрессии GD2 и ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$)

Fig. 3. Scatterplot for quantitative GD2 expression and PFS ($r = 0.971$, $p = 0.00006$)

На диаграмме есть 2 «выброса», соответствующие недСа с GD2 = 77,5 % и с отсутствием ответа на химиоиммунотерапию и ОС с уровнем GD2 = 3 % и длительной СБ (в течение 15 мес) на фоне ХТ и анти-GD2-направленной ИТ (динутуксимаб бета и дендритноклеточная вакцина). Информация о больных и анализ данных случаев будут представлены в следующих публикациях.

Заключение

Экспрессия GD2 была найдена в большом проценте случаев исследуемых типов сарком (67 %).

На 1-м этапе оценены безопасность и переносимость сочетанного использования препаратов и было показано, что большинство пациентов переносят химиоиммунотерапию с применением анти-GD2-МА достаточно хорошо и имеют НЯ, не превышающие II степени.

Проводя анализ ВБП, можно предположить, что суррогатной конечной точкой является ВБП в течение 12 мес, которая дает возможность анализировать ОВ. Эти данные дают возможность продолжить исследование независимо от периода наблюдения и объема выборки, позволяя делать определенные выводы после более короткого периода наблюдения. Полученная информация делает возможным расстановку приоритетов в отношении химиоиммунотерапии у пациентов с GD2-позитивными опухолями. Важно отметить, что наши начальные выводы могут послужить платформой для будущих моделей оценки, которые включают множество суррогатных конечных точек, в том числе молекулярные и фармакодинамические маркеры.

Наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности тандемного режима ХТ и ИТ продолжается до сегодняшнего дня, это позволяет более детально и объективно оценить результаты сочетанного лечения согласно цели исследования.

Выводы

1. Опухолеспецифические МА распознают антигены, экспрессируемые на опухолевых клетках, что приводит к привлечению и активации иммунных клеток, которые разрушают опухолевые клетки-мишени.

2. Европейские протоколы уже включают ИТ анти-GD2-МА как обязательную опцию для лечения НБ группы высокого риска и рефрактерной и рецидивирующей форм. Инкорпорация в лечебные программы анти-GD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами солидных GD2-позитивных злокачественных опухолей (СМТ и костные саркомы) способна потенциально увеличить показатели выживаемости на 20–30 %.

3. Пассивная ИТ — это безопасный метод лечения без тяжелых ионизирующих излучений. Длительный процесс активации иммунной системы позволяет рассматривать назначение ИТ уже в 1-й линии у пациентов с потенциально некурабельным заболеванием (4-я стадия).

4. Необходим поиск предиктивных биомаркеров и промежуточных и конечных суррогатных точек эффективности ИТ в целях анализа небольших выборок, свойственных детской популяции и орфанным заболеваниям, которые могли бы быть использованы при подаче заявок на ускоренное одобрение регулирующих органов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schengrund C. The Ying and Yang of Ganglioside Function in Cancer. *Cancers*. 2023;15:5362. doi: 10.3390/cancers15225362.
- Furukawa K., Hamamura K., Ohkawa Y., Ohmi Y., Furukawa K. Disialyl gangliosides enhance tumor phenotypes with differential modalities. *Glycoconj J*. 2012;29(8–9):579–84. doi: 10.1007/s10719-012-9423-0.
- 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.
- 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.
- Balis F.M., Busch C.M., Desai A.V., Hibbitts E., Naranjo A., Bagatell R., Irwin M., Fox E. The Ganglioside GD2 as a Circulating Tumor Biomarker for Neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2020;67:e28031. doi: 10.1002/pbc.28031.
- Desai A.V., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., Diccianni M., Hank J.A., Parisi M.T., Shulkin B.L. Outcomes Following GD2-Directed Postconsolidation Therapy for Neuroblastoma After Cessation of Random Assignment on ANBL0032: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2022;40:4107–18. doi: 10.1200/JCO.21.02478.
- Bitton R.J., Guthmann M.D., Gabri M.R., Carnero A.J., Alonso D.F., Fainboim L., Gomez D.E. Cancer vaccines: an update with special focus on ganglioside antigens. *Oncol Rep*. 2002;9(2):267–76. PMID: 11836591.
- Wingerter 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.
- Groux-Degroote S., Delannoy P. Cancer-Associated Glycosphingolipids as Tumor Markers and Targets for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6145. doi: 10.3390/ijms22116145.
- 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 мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2024;11(2):12–20. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-2-12-20. [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. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2024;11(2):12–20. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 01.10.2024. Принята в печать: 05.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2024. Accepted for publication: 05.12.2024.