

Резолюция Совета экспертов «Новая классика. Динутуксимаб бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Новая классика. Динутуксимаб бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):126–8.

Resolution of the Council of Experts “New classic of care. Dinutuximab beta in the therapy of relapsed and refractory bone and soft tissue sarcomas”

For citation: Resolution of the Council of Experts “New classic of care. Dinutuximab beta in the therapy of relapsed and refractory bone and soft tissue sarcomas”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):126–8.

12 июля 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, посвященный обсуждению промежуточных результатов многоцентрового открытого исследования по применению динутуксимаба бета у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами GD2-позитивных сарком костей и мягких тканей. Участники мероприятия подчеркнули важность консолидации усилий специалистов ведущих федеральных центров страны для решения сложных задач детской онкологии.

Модераторы Совета экспертов:

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

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

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Грищенко Татьяна Валерьевна, к.м.н., врач-детский онколог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Заботина Татьяна Николаевна, д.б.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

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

Михайлова Елена Андреевна, к.м.н., врач-детский онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Просекина Елизавета Андреевна, научный сотрудник лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Романцова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Хайруллова Венера Вагизовна, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по применению 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» был инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 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. За последний год к клиническому исследованию подключился НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, что расширило его многоцентровую базу.

Миссия Совета

Научное мероприятие было организовано для того, чтобы сделать шаг вперед в оказании высококвалифицированной медицинской помощи, наладить диалог между учеными и врачами. Площадка Совета экспертов предоставила прекрасную возможность обмена опытом между различными клиниками и школами России в целях обсуждения новейших достижений в области детской онкологии и гематологии.

Особенности организации мероприятия, проблемы, перспективы

Организатором Совета выступила общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов» (РОДОГ).

В настоящее время РОДОГ насчитывает более 1000 специалистов более чем из 44 регионов Российской Федерации и продолжает расширяться. Налажено взаимодействие с зарубежными профессиональными сообществами, проводятся ежегодные съезды детских онкологов и гематологов. На заседаниях правления РОДОГ принимаются решения, с которыми подробнее можно ознакомиться на страницах «Российского журнала детской гематологии и онкологии» (<https://journal.nodgo.org/jour>).

Задачами Совета стали обсуждение промежуточных результатов эффективности и переносимости динутуксимаба бета в рамках протокола по лечению рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей в 2022–2024 гг.; оптимального сочетания динутуксимаба бета и химиотерапевтических режимов в зависимости от биологических характеристик сарком, длительности режимов химиоиммунотерапии, количества курсов; оптимальных методологий определения экспрессии GD2 при разных типах сарком; текущих критериев включения в протокол и перспектив их расширения; обмен практическим опытом ведения пациентов с рецидивами сарком костей и мягких тканей (сопроводительная терапия

и менеджмент нежелательных явлений, тайминг, контроль).

Эксперты представили ряд докладов по применению динутуксимаба бета в терапии рецидивов и рефрактерных форм сарком костей и мягких тканей.

Елизавета Андреевна Просекина выступила перед участниками Совета с сообщением «Оптимизация методологии определения экспрессии GD2, промежуточные результаты протокола лаборатории».

Светлана Александровна Кулева представила доклад на тему «Промежуточные результаты рандомизированного многоцентрового открытого исследования III фазы по применению динутуксимаба бета у детей с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2. Алгоритмизация тактики химиоиммунотерапии».

Ольга Михайловна Романцова сообщила «Промежуточные результаты рандомизированного многоцентрового открытого исследования III фазы по применению динутуксимаба бета у детей с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2. Данные НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России».

Илья Викторович Казанцев поделился данными по теме «Опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Сравнение переносимости режимов химиоиммунотерапии у пациентов с саркомами костей и мягких тканей и пациентов с нейробластомой».

Татьяна Николаевна Заботина представила «Первый опыт и основные наблюдения по оценке экспрессии GD2 лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России».

Согласно поставленным задачам протокола планируется оценить эффективность и безопасность применения комбинации анти-GD2-моноклональных антител и химиотерапии 2+ линий по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии полихимиотерапии.

Исследование разработано в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным комитетом по этике 21.05.2021. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные, содержащие конфиденциальную информацию о пациентах, деидентифицированы, чтобы обеспечить анализ только анонимных данных.

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

В этом исследовании проведен скрининг 164 пациентов. Пятьдесят четыре ребенка имели положительную экспрессию GD2, отвечали критериям включения в протокол и были включены в исследование.

Общий объективный ответ составил 59 %, контроль над заболеванием — 64 %. Однолетняя общая выживаемость всей группы — 81 ± 6 %, выживаемость без прогрессирования — 56 ± 8 %. Не было выявлено разницы в показателях выживаемости без прогрессирования относительно нозологии (53 ± 13 % при саркомах мягких тканей, 67 ± 12 % при остеосаркоме и 22 ± 19 % при саркоме Юинга; $p > 0,05$). Результаты регрессионного анализа также не выявили значимого влияния на отдаленные показатели количественной экспрессии GD2 на опухолевых клетках.

На основании полученных данных эксперты единогласно подтвердили необходимость интеграции иммунотерапии динутуксимабом бета в стандартные схемы лечения высокоагрессивных детских сарком костей и мягких тканей. Совет экспертов также акцентировал внимание на необходимости соблюдения баланса между доказательной медициной и индивидуальными потребностями пациентов, включая их участие в протоколе: минимум 6 циклов иммунотерапии при приемлемой переносимости; возможность расширения до 12 циклов при подтвержденной клинической пользе; возможность назначения повторных курсов иммунотерапии.

В результате состоявшихся обсуждений и обмена мнениями были сформулированы следующие тезисы и перспективные направления исследовательской деятельности:

1. Порог положительной экспрессии GD2 в саркомах не имеет общепринятого стандарта. В международных исследованиях используются произвольные значения (1, 5 и 20 %), но ни одно не валидировано как предиктивный маркер ответа на терапию:

- гетерогенность экспрессии GD2 делает любой порог условным: очаговая экспрессия может быть клинически значима, даже если общий уровень отрицательный;

- отсутствие доказательств взаимосвязи уровня экспрессии и ответа на терапию;

- в отличие от HER-2 или PD-L1 для GD2 нет данных, что превышение конкретного порога гарантирует ответ на лечение.

2. Дифференциальный диагноз иммуноопосредованных нежелательных явлений:

- гипертермия на фоне гиперцитокинемии;
- гипотензия и синдромы выброса цитокинов и капилляротоксичности.

В процессе профессионального обмена мнениями выработан ряд рекомендаций и шагов, которые необходимо предпринять в ближайшее время:

1. Рекомендовать переход к формату нерандомизированного многоцентрового открытого исследования с возможностью включения дополнительных терапевтических ветвей и утвердить рабочее название

протокола: FollowTheDIN. В частности, включить в протокол ветвь первичных пациентов ультравысокого риска с положительной GD2-экспрессией в формате монотерапии динутуксимабом бета в пост-/консолидирующей фазе.

2. Создать рабочую группу по разработке научного направления по применению таргетной иммунотерапии у детей с рефрактерными/рецидивирующими формами опухолей.

3. Организовать референс-центры проточной цитофлуориметрии с анализом количественной экспрессии GD2-антигена на опухолевых клетках и лучевых методов исследования по оценке эффективности комплексной химиоиммунотерапии.

4. Опубликовать методические рекомендации по применению динутуксимаба бета в лечении GD2-позитивных опухолей и сопроводительной терапии.

5. Рассмотреть возможность включения в протокол пациентов с другими GD2-позитивными опухолями (ретинобластома, меланома, нефробластома) на основании литературных данных и локальных клинических случаев.

6. Поддержать работу по созданию федерального резерва динутуксимаба бета для оперативного обеспечения пациентов.

7. Дополнить клинические рекомендации, посвященные рефрактерным/рецидивирующим формам сарком мягких тканей, остеосарком и саркомы Юинга, следующими сведениями:

- о предикторе, являющемся показанием к назначению анти-GD2-моноклональных антител (положительная экспрессия);

- о порядке маршрутизации пациентов с GD2-позитивными опухолями, которым требуется терапия анти-GD2-моноклональными антителами;

- о клинических и лабораторных данных, указывающих (определяющих) на подготовленность пациента с GD2-позитивными опухолями к химиоиммунотерапии.

Положения Совета экспертов

1. Проведенный Совет экспертов позволил обсудить широкий спектр актуальных вопросов по терапии рефрактерных/рецидивирующих форм GD2-позитивных сарком мягких тканей и костей и подтвердить обнадеживающие данные по эффективности химиоиммунотерапии в рамках исследования.

2. По итогам Совета участникам предложено подготовить методические рекомендации и статьи для публикации в следующих выпусках «Российского журнала детской гематологии и онкологии».

3. Следующий Совет экспертов планируется провести в ноябре 2025 г.