

Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуров, А.Ю. Субора, Е.А. Михайлова, А.А. Гогун, Р.И. Изможерова, К.М. Борокшинова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Наталья Дмитриевна Фасеева nfaseeva@mail.ru

Введение. Несмотря на значительные достижения в лечении нейробластомы (НБ) за последние десятилетия, прогноз для пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным: общая 5-летняя выживаемость, согласно статистическим данным, не превышает 30 %.

Цель исследования — демонстрация опыта применения анти-GD2-моноклональных антител и оценка их токсичности на примере группы пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материал и методы. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2018 г. у 8 пациентов с НБ группы высокого риска в качестве поддерживающей терапии были использованы анти-GD2-антитела. Возраст больных варьировал от 1,8 до 10 лет. После завершения индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NB-2004 всем пациентам проводился локальный контроль опухоли в объеме хирургического удаления первичного очага, 3 больным локальный контроль дополнен дистанционной лучевой терапией на остаточную массу опухоли. На этапе консолидирующего лечения однократная высокодозная ПХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была проведена 4 больным, в том числе гаплоидентичную ТГСК получил 1 пациент, тандемную аутологичную ТГСК — 3 пациента. Следует отметить, что у 2 (25 %) больных имело место первично-резистентное течение опухолевого процесса, и ремиссия была достигнута лишь после проведения 3 линий ПХТ. У 1 (12,5 %) пациента через 8 мес после завершения основной лечебной программы по протоколу NB-2004 диагностирован рецидив НБ в виде солитарного очага в правой лобной доле головного мозга. Таким образом, 3 человека из исследуемой группы получали анти-GD2-антитела после применения нескольких линий ПХТ. У всех детей к моменту начала терапии анти-GD2-антителами отсутствовали признаки прогрессирования опухолевого процесса.

Результаты. Суммарно больным был проведен 21 курс иммунотерапии. Основным показанием для инфузии анти-GD2-антител являлось достижение стойкого положительного клинико-инструментального ответа на предшествующую комплексную терапию, пациенты с прогрессированием заболевания из исследования исключались. Препарат вводился в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (всего 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м². При применении антител были отмечены следующие нежелательные явления: гематологическая токсичность в 90,4 % наблюдений, лихорадка — в 71,4 %, диарея — в 23,8 % случаев, синдром повышенной капиллярной проницаемости — у 19 % больных, периферическая полинейропатия и синдром высвобождения цитокинов выявлены в 14,9 %, болевой синдром — в 9,5 % наблюдений. Все осложнения были толерабельными и купируемыми, отмены препарата или редукции доз не потребовалось. В настоящее время 7 пациентов находятся в стойкой полной ремиссии, у 1 больной после 1-го курса иммунотерапии было выявлено прогрессирование злокачественного процесса.

Выводы. Иммунотерапия моноклональными анти-GD2-антителами является хорошо переносимой и относительно безопасной процедурой при проведении адекватного сопроводительного лечения. Согласно мировому опыту эффективность ее сомнений не вызывает.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, постконсолидация, иммунотерапия, анти-GD2-антитела

Для цитирования: Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Субора А.Ю., Михайлова Е.А., Гогун А.А., Изможерова Р.И., Борокшинова К.М. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):33–9.

Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma

N.D. Faseeva, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, E.D. Gumbatova, E.M. Senchurov, A.Yu. Subora, E.M. Mikhailova, A.A. Gogun, R.I. Izmozherova, K.M. Borokshinova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Introduction. Despite great achievements in treatment of neuroblastoma (NB) for the last decades, the outcome for high-risk patients remains adverse: 5-year overall survival does not exceed 30 %.

The purpose of the study. Demonstration of anti-GD2 monoclonal antibodies immunotherapy and assessment of its toxicity in patients treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Material and methods. Anti-GD2 antibodies have been used as post consolidation in 8 high-risk NB patients aged from 1.8 to 10 years old since 2018 to present. After completion of induction chemotherapy according to NB-2004 protocol, all patients underwent local tumor control with surgery and additional local radiotherapy in 3 cases. Four patients were received a single high-dose chemotherapy with autologous

bone marrow transplant; one patient was received high-dose chemotherapy with haploidentical stem cell transplantation. Three patients were received the tandem high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation. Two (25 %) patients had a primary resistant NB, and remission was achieved only after three lines of chemotherapy. One (12.5 %) child was diagnosed with a recurrence of NB of a solitary lesion in the right frontal lobe of the brain 8 months after the completion of the treatment according to the NB-2004 protocol. Thus, 3 people from the study group received anti-GD2 antibodies after applying several lines of chemotherapy. All children at the start of anti-GD2 antibody therapy were no progressive disease.

Results. A total of 21 courses of immunotherapy were conducted. No progressive disease was the main condition of anti-GD2 antibodies immunotherapy, such patients were excluded from the research. The antibodies were administered as a continuous infusion during 10 days (240 hours) in a daily dose of 10 mg/m². When using the antibodies, the following adverse events were noted: hematotoxicity in 90.4 % cases, fever in 71.4 %, diarrhea in 23.8 %, capillary leak syndrome in 19 % patients, neuropathy and cytokine release syndrome were detected in 14.9 % cases, pain – in 9.5 % patients. All complications were tolerable and cured, dose reduction was not required. Now 7 patients are in remission, in one patient after the first cycle of immunotherapy progressive disease was revealed.

Conclusions. The immunotherapy monoclonal anti-GD2 antibodies are well tolerable and safe procedure with adequate maintenance therapy. According to international experience the efficiency does not raise her doubts.

Key words: children, neuroblastoma, high risk group, post consolidation, immunotherapy, anti-GD2 antibodies

For citation: Faseeva N.D., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Subora A.Yu., Mikhailova E.M., Gogun A.A., Izmozherova R.I., Borokshinova K.M. Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):33–9.

Информация об авторах

Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

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

Е.М. Сенчуров: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

А.Ю. Субора: врач-гематолог отделения гематологии, онкологии с палатой интенсивной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: antonsubora@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

Е.М. Михайлова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhailova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

А.А. Гогун: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gogunalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2434-0558>

Р.И. Изможерова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

К.М. Борокшинова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

Information about the authors

N.D. Faseeva: *Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nfaseeva@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2196-9270*

S.A. Kuleva: *Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, 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, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-0390-8498, SPIN-code: 3441-4820*

S.V. Ivanova: *Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0585-0907, SPIN-code: 9442-5015*

E.D. Gumbatova: *Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9489-8311, SPIN-code: 6082-3330*

E.M. Senchurov: *Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-6742-5754*

A.Yu. Subora: *Hematologist of Department of Hematology, Oncology intensive care N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: antonsubora@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2196-9270*

E.A. Mikhailova: *Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhailova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1081-5118, SPIN-code: 2940-2186*

A.A. Gogun: *Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gogunalex@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2434-0558*

R.I. Izmozherova: *Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-6433-8487, SPIN-code: 6824-8710*

K.M. Borokshinova: *Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children 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*

Вклад авторов

Н.Д. Фасеева: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи
 С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, ведение больных, анализ полученных данных, написание текста статьи, научная редакция статьи
 С.В. Иванова: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи
 Е.М. Сенчуров: ведение больных, участие в оперативном этапе лечения
 Э.Д. Гумбатова, А.Ю. Субора, Е.А. Михайлова, А.А. Гогун, Р.И. Изможерова, К.М. Борокшинова: ведение больных

Authors' contributions

N.D. Faseeva: patient management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article
S.A. Kuleva: research design development, patient management, analysis of the data, writing the text of the article, scientific edition of the article
S.V. Ivanova: patient management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article
E.M. Senchurov: patient management, participation in the operational stage of treatment
E.D. Gumbatova, A.Yu. Subora, E.A. Mikhailova, A.A. Gogun, R.I. Izmoherova, K.M. Borokshinova: patient management

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке благотворительных фондов «Свет», «Русфонд» и «WorldVita» и консалтингового агентства «Ко-фактор».

Funding. The research was conducted with the sponsorship of charity organizations "Svet", "Rusfond" and "WorldVita", consulting agency "Co-factor".

Введение

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального периода жизни из стволовых клеток нервного гребня. Это самая частая экстракраниальная солидная опухоль, которая в структуре всей злокачественной патологии у детей составляет 7–8 %. Исключительными чертами нейрогенных опухолей являются спонтанная регрессия образования (обычно у детей в возрасте до 12 месяцев); способность к созреванию (дифференцировке) в доброкачественный вариант – ганглионеврому, индуцированную под действием радиохимиотерапии; агрессивный неуправляемый рост и бурное метастазирование.

В последние несколько лет появились маркеры, определяющие не только биологическую характеристику и поведение НБ, но и прогноз заболевания. В настоящее время помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность) большое распространение при стратификации пациентов на группы риска получили гистологические (классификация INPC-Shimada system, количество клеток с митозом и апоптозом), молекулярно-биохимические (плоидность) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена *MYCN*, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты.

Учитывая разнообразные сценарии развития исхода заболевания (от спонтанной регрессии до летального исхода от прогрессирования), в терапии НБ используются риск-адаптированные принципы. Стратификация пациентов проводится с учетом факторов риска до начала лечения (как правило, это клинические и молекулярно-генетические данные) и на основании ответа опухоли во время лечения (response-adapted).

К сожалению, несмотря на значительные достижения в лечении НБ за последние десятилетия, прогноз для больных группы высокого риска остается неблагоприятным: общая 5-летняя выживаемость, согласно статистическим данным, не превышает 30 % [1–3].

Основная задача на сегодняшний день – повысить показатели выживаемости именно в этой прогностически тяжелой когорте пациентов.

Группой исследователей под руководством Z.L. Wu в 1986 г. методом тонкослойной хроматографии на клеточной мембране клеток НБ был обнаружен дисаialogанглиозид GD2. Концентрация ганглиозида коррелировала со степенью злокачественности опухоли: чем выше дифференцировка НБ, тем меньше была выражена экспрессия GD2 на ее поверхности [4]. Эти результаты позволили предположить, что GD2 является специфическим маркером для НБ и может стать мишенью для таргетной терапии. Данный антиген экспрессируется на мембране клеток НБ, меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга [4, 5]. В норме дисаialogанглиозид GD2 представлен в ограниченном количестве на клеточных структурах, среди которых нейроны центральной нервной системы (ограниченные гематоэнцефалическим барьером), меланоциты и периферические сенсорные клетки. Эти факты указывают на возможность использования антигена GD2 для иммунной атаки на клетки НБ. Эффективность применения различных моноклональных антител к GD2 была продемонстрирована в ряде доклинических исследований [5–7].

Впервые эффективность анти-GD2-антител была доказана исследователями Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) в 2009 г., когда и была предложена новая методика поддерживающего лечения НБ группы высокого риска с использованием химерных анти-GD2 моноклональных антител [6–14].

Цель исследования – демонстрация опыта применения анти-GD2 моноклональных антител и оценка их токсического профиля на примере группы больных НБ, находящихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материал и методы

С февраля 2018 г. по настоящее время в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онко-

логии им. Н.Н. Петрова для терапии пациентов с НБ, стратифицированных в группу высокого риска, в постконсолидацию используются моноклональные анти-GD2-антитела. Такое лечение получили и получают 8 пациентов (табл. 1).

Возраст больных на начало поддерживающего лечения составил от 1,8 до 10 лет, средний возраст – 4,2 года (см. табл. 1). Девочек было 3 (37,5 %), мальчиков – 5 (62,5 %). Сроки наблюдения за детьми варьировали от 12 до 40 мес (средний период наблюдения – 19 мес, медиана периода наблюдения – 18 мес). Все 8 (100 %) пациентов имели первичную локализацию опухоли в забрюшинном пространстве, у 6 (75 %) из них инициально был поражен надпочечник. Во всех наблюдениях были диагностированы распространенные стадии злокачественного процесса: 4-я стадия – у 7 (87,5 %) больных, 3-я стадия – у 1 (12,5 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены у 100 % пациентов, КМ был вовлечен в патологический процесс у 6 (75 %) больных, вторичные поражения костей определялись у 3 (37,5 %), специфические очаги в печени – у 2 (25 %). Амплификация онкогена *MYCN* была обнаружена в 4 (50 %) случаях; делеция 1p была подтверждена в 2 (25 %) наблюдениях. Все дети после комплексного обследования были стратифицированы в группу высокого риска и получали стандартную специфическую терапию согласно протоколу NB-2004. После завершения индукционной ПХТ пациентам проводилось локальное лечение опухоли в различных режимах. Пяти (62,5 %) больным было выполнено хирургическое удаление первичного очага, 3 (37,5 %) детям из-за наличия остаточной опухоли лечение эскалировано дистанционной лучевой терапией в суммарной очаговой дозе 36 Гр. Режимы консолидирующей высокодозной ПХТ у больных различались: сингулярная (single) высокодозная ПХТ была проведена 4 (50 %) больным, в том числе гапло-ТГСК – в 1 случае, тандемную ауто-ТГСК получили 3 (37,5 %) пациента. Проведение однократной высокодозной ПХТ связано с малоэффективной мобилизацией стволовых кровяных клеток в периферическую кровь. Количество полученных клеток оказалось недостаточным для реализации 2-й аутотрансплантации. Проведение гапло-ТГСК у 1 (12,5 %) девочки было обусловлено длительным персистированием опухолевых клеток в КМ. У всех детей (100 %) к моменту начала терапии анти-GD2-антителами КМ был санирован, а локальная терапия проведена в полном объеме.

Следует отметить, что у 2 (25 %) пациентов имело место первично-резистентное течение опухолевого процесса, и ремиссия была достигнута лишь после проведения 3 линий ПХТ с применением блоков N8 протокола NB-2004 и/или программы RIST (иринотекан, темозоломид, сиролimus, дазатиниб). У 1 (12,5 %) больного через 8 мес после завершения основной лечебной программы по протоколу NB-2004 диагностирован рецидив НБ в виде солитарного очага в правой лобной доле головного мозга. Таким

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы больных
 Table 1. General characteristics of the studied group of patients

Признак <i>Characteristic</i>	Число пациентов <i>Number of patients (n = 8)</i>	
	абс. / <i>abs.</i>	%
Пол / <i>Gender</i>		
Мужской <i>Male</i>	5	62,5
Женский <i>Female</i>	3	37,5
Возраст / <i>Age</i>		
< 5 лет <i>< 5 year</i>	6	75
≥ 5 лет <i>≥ 5 year</i>	2	25
Средний возраст <i>Median age</i>	4,2	
Локализация / <i>Localisation</i>		
Надпочечник <i>Adrenal</i>	6	75
Паравертебрально <i>Paravertebral</i>	2	25
Стадия / <i>Stage (INSS)</i>		
3-я стадия <i>3rd stage</i>	1	12,5
4-я стадия <i>4th stage</i>	7	87,5
Метастазы / <i>Metastasis</i>		
Лимфогенные <i>Lymphogenous</i>	8	100
Костный мозг (КМ) <i>Bone marrow</i>	6	75
Кости <i>Bone</i>	3	37,5
Печень <i>Liver</i>	2	25
Амплификация <i>MYCN</i> / <i>MYCN amplification</i>		
Не обнаружена <i>Not detected</i>	3	37,5
Обнаружена <i>Detected</i>	4	50
Неизвестна <i>Unknown</i>	1	12,5
Делеция 1p / <i>Deletion 1p</i>		
Не обнаружена <i>Not detected</i>	2	25
Обнаружена <i>Detected</i>	2	25
Неизвестна <i>Unknown</i>	4	50
Локальный контроль / <i>Local control</i>		
Операция <i>Surgery</i>	5	62,5
Операция + лучевая терапия <i>Surgery + radiation therapy</i>	3	37,5
Консолидирующая терапия / <i>Consolidation therapy</i>		
Однократная высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) <i>Singly high-dose chemotherapy</i>	4	50
Тандемная высокодозная ПХТ <i>Tandem high-dose chemotherapy</i>	3	37,5
Высокодозная ПХТ с гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) <i>High-dose chemotherapy with haploidentical stem cell transplantation</i>	1	12,5
Течение основного заболевания / <i>Disease course</i>		
Без событий <i>No event</i>	5	62,5
Резистентное течение <i>Disease resistant course</i>	2	25
Рецидив <i>Relapse</i>	1	12,5
Статус заболевания перед проведением иммунотерапии <i>Disease status before immunotherapy</i>		
Полная ремиссия <i>Complete response</i>	8	100

образом, 3 ребенка из исследуемой группы получали анти-GD2-антитела после применения нескольких линий ПХТ.

Основным показанием для инфузии анти-GD2-антител являлось достижение полного или стойкого частичного ответа на предшествующую комплексную терапию; пациенты с прогрессированием заболевания и персистированием поражения КМ исключались из исследования. Критериями для начала курса иммунотерапии были удовлетворительное общее состояние, отсутствие проявлений инфекционного процесса, отсутствие признаков нейропатии или нейропатической боли, индуцированных ранее проведенной терапией, адекватное восстановление функции гемопоза, печени, почек, легких, отсутствие нарушений со стороны гемостаза.

Результаты

Возможны 2 варианта введения анти-GD2-антител: в виде непрерывной инфузии в первые 10 дней каждого курса (240 ч) в суточной дозе по 10 мг/м² и 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м², вводимых в течение 8 ч в первые 5 дней каждого курса терапии. Непрерывный режим инфузии антител в течение 10 дней ассоциируется с меньшим числом осложнений, поэтому в постконсолидации нами был выбран режим именно непрерывной длительной инфузии анти-GD2-антител в течение 10 дней в дозе 10 мг/м²/сут. Терапия была дополнена адекватным сопроводительным лечением: противоболевыми, гипосенсибилизирующими препаратами, включая опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антиконвульсанты (габапентин), H₁-гистаминоблокаторы. За 2 ч до начала непрерывного внутривенного введения антител выполнялась болюсная инфузия морфина в дозе 0,02–0,05 мг/кг/ч, а затем одновременно с инфузией скорость морфина увеличивалась до 0,03 мг/кг/ч. В зависимости от восприятия боли пациентом доза могла быть скорректирована.

К моменту публикации результатов исследования больным были проведены от 1 до 5 курсов, суммарно все дети получили 21 курс, медиана количества курсов на 1 пациента составила 2,5 курса. В 100 % случаев были диагностированы те или иные осложнения различной степени выраженности (табл. 2).

К наиболее частым нежелательным явлениям можно было отнести гематологическую токсичность, которая возникла в 19 (90,4 %) наблюдениях. Следует отметить, что она не превышала III степени. На 2-м месте по частоте встречаемости стояла лихорадка – 15 (71,4 %) случаев. Подъемы температуры тела нередко доходили до фебрильных цифр, сопровождалась выраженной потливостью и хорошо купировались введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Диарея отмечена в 5 (23,8 %) случаях. Жидкий стул, как правило, совершался от 1 до 4 раз в день и возникал на заключительных этапах курса – к 7–9-му дню иммунотерапии. Последствий

Таблица 2. Характеристика токсичности анти-GD2-антител
Table 2. Characteristics of the anti-GD2 antibodies therapy toxicity

Осложнения Complication	Число пациентов Number of patients (n = 21)	
	абс. / abs.	%
Гематологическая токсичность Hematological toxicity	19	90,4
Лихорадка Fever	15	71,4
Диарея Diarrhea	5	23,8
Кашель Cough	4	19
Синдром системной капиллярной проницаемости Systemic capillary permeability syndrome	4	19
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	3	14,9
Боль Pain	2	9,5
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	3	14,9

диарейного синдрома в виде водно-электролитных нарушений отмечено не было. В 4 (19 %) наблюдениях на фоне терапии моноклональными антителами пациенты испытывали кашель, носящий сухой надсадный характер с волнообразным течением и сопровождающий ребенка в течение всего курса. Для купирования кашлевого синдрома использовались ингаляции физиологическим раствором и прием противокашлевых препаратов центрального действия. Синдром системной капиллярной проницаемости возник в 4 (19 %) случаях; он проявлялся периферическими отеками, снижением артериального давления, полицитемией. Периферическая полинейропатия выявлена у 3 (14,9 %) детей, клиническими симптомами ее были слабость, онемение, покалывание и боль в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. В большинстве наблюдений периферическая полинейропатия значительную выраженность имела в первые 3–4 дня цикла и разрешалась постепенно – к 5–6-му дню курса. «Цитокиновый шторм», или синдром высвобождения цитокинов, в виде бронхоспазма, лихорадки и кожной сыпи в группе исследуемых больных возник в 3 (14,9 %) наблюдениях. Кожные проявления сводились к зуду в области лица, шеи и туловища, а у 1 ребенка данный синдром проявился в виде кореподобной сыпи. Болевой синдром II степени, развившийся в 2 (9,5 %) наблюдениях, был представлен болезненными ощущениями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Купирование болевого синдрома проводилось путем усиления противоболевой терапии. Все осложнения были толерабельными; отмены препарата или редукции доз не потребовалось ни в одном случае.

Такие крайне редкие осложнения, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, сывороточная болезнь, синдром задней обратимой энцефалопатии, веноокклюзионная болезнь в исследуемой когорте не наблюдались.

В настоящее время все дети дифференцированно и индивидуализированно наблюдаются и получают

комплекс лечебно-реабилитационных мер. Два (9,5 %) пациента из исследуемой группы завершили лечение с использованием в постконсолидации анти-GD2-антител, 5 (23,8 %) человек на момент публикации продолжают иммунотерапию. Максимальные периоды наблюдения за детьми от момента окончания терапии составили 17,1 и 11,4 мес. Все пациенты, за исключением 1 больной, не имеют признаков прогрессирования злокачественного процесса. У 1 девочки с резистентным течением основного заболевания (ремиссия достигнута с использованием 3 линий ПХТ) после проведения 1 курса иммунотерапии диагностирован рецидив НБ с тотальным поражением КМ. К сожалению, в данном случае временная составляющая действия моноклональных антител против минимальной остаточной опухоли была слишком короткой, и адаптивный иммунный ответ не успел сформироваться.

Обсуждение

Гуморальный иммунный ответ в виде продукции антител к GD2 в естественных условиях не развивается, поскольку дисиаialogанглиозид является аутоантигеном. Введение в организм пациента искусственно созданных моноклональных антител, чаще всего химерных, содержащих фрагменты человеческих и мышинных иммуноглобулинов, вызывает развитие реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности [6, 15]. Антитела связывают антиген GD2 на мембране клеток НБ и активируют клетки, экспрессирующие рецепторы к константному фрагменту иммуноглобулинов (в первую очередь НК-клетки и макрофаги). После формирования иммунологического синапса между НК-клеткой и клеткой опухоли реализуется уничтожение последней через систему перфоринов и гранзимов. Функции макрофагов в данном сценарии не ограничиваются фагоцитозом опсонизированных клеток и их фрагментов, а также апоптотических телец, а включают одновременно с дендритными клетками внутриклеточный процессинг антигенов опухоли и презентацию их в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II классов CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитам (феномен кросс-презентации), что потенцирует цитотоксический противоопухолевый иммунный ответ.

К сожалению, согласно нашему опыту, спектр побочных эффектов использования моноклональных антител к гликопептиду GD2 оказался достаточно широк и многообразен. Среди механизмов, лежащих в основе возникновения нежелательных эффектов, можно выделить 3 основных. Во-первых, это формирование иммунных комплексов вследствие развития у пациентов иммунного ответа против мышинового фрагмента моноклональных антител. Решению этой проблемы поспособствовало бы совершенствование генно-инженерных методов, позволивших создать «гуманизированные антитела», обладающие менее выраженной иммуногенностью. Вторым механизмом, индуцирующим развитие побочных эффектов, явля-

ется чрезмерная активация системы комплемента. Его повышенная и неконтролируемая активность опасна и может приводить к повреждению не только опухолевых клеток, но и здоровых тканей. И третьим механизмом, приводящим к развитию нежелательных побочных эффектов, является связывание антител с нормальными неопухолевыми клетками, экспрессирующими на своей поверхности дисиаialogанглиозид GD2 [3]. Основными факторами токсичности применения антител к GD2 являются нейропатическая боль (52 %), вызванная связыванием дисиаialogанглиозида на мембране периферических сенсорных нейронов и требующая введения высоких доз наркотических анальгетиков, реакции гиперчувствительности (25 %) и синдром повышенной проницаемости капилляров (23 %) [5, 9, 10]. Высокая вероятность развития таких осложнений предполагает перед началом и в течение всей инфузии анти-GD2-антител проведение адекватной сопроводительной терапии, включающей в себя различные комбинации антигистаминных и анальгетических препаратов, в том числе и опиоидов.

Однако, несмотря на возможность развития тяжелых жизнеугрожающих состояний, применение анти-GD2-антител является вполне оправданным и многообещающим. Их использование на сегодняшний день является стандартом поддерживающей терапии НБ высокого риска в протоколах лечения, предложенных исследовательскими группами COG и SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Терапия антителами применяется после проведения высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК с/без дифференцировочной терапией 13-цис-Ретиноевой кислотой [5, 6, 8]. Группа COG продемонстрировала эффективность применения антител в комбинации с интерлейкином-2 (ИЛ-2) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, проявляющуюся в значимом увеличении показателей общей и бессобытийной выживаемости пациентов при медиане времени наблюдения в 2,1 года. Дальнейший мониторинг за данными пациентами выявил частичное нивелирование данного эффекта, однако выживаемость больных в группе, получавших иммунотерапию, по-прежнему остается более высокой.

Европейское исследование SIOPEN HR-NBL1 не выявило доказательств эффективности применения ИЛ-2 в комбинации с химерным антителом Ch14.18, однако профиль токсичности был более приемлемым при исключении ИЛ-2 из схемы терапии. Достаточно распространенными побочными явлениями были реакции гиперчувствительности замедленного типа (10 % – в 1-й группе и 20 % – во 2-й с ИЛ-2); синдром повышенной проницаемости капилляров диагностирован у 4 % больных из 1-й группы, у 15 % из группы детей, получавших ИЛ-2; лихорадка наблюдалась в 14 % и 40 % соответственно, инфекционные осложнения – в 25 % и 33 % наблюдениях соответственно, болевой синдром отмечен у 16 % больных из 1-й группы и у 26 % – из 2-й. Таким образом, режим сочетан-

ного введения ИЛ-2 и анти-GD2-антител сопряжен с большей токсичностью. Прекращение лечения из-за непереносимых нежелательных явлений в группе с ИЛ-2 происходило в 3 раза чаще. Завершить программу лечения удалось 80 % пациентам из 1-й группы и лишь 57 % из 2-й. Само по себе применение антител к GD2 увеличивало показатели выживаемости пациентов по сравнению с применением только дифференцировочной терапии [10].

Таким образом, основываясь на литературных данных и собственном опыте, в качестве постконсолидации при терапии детей с НБ группы высокого риска можно рекомендовать использование моноклональных антител к дисиаialogанглиозиду GD2 в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-Ретиноевой кислотой. Вопрос об усилении пассивной иммунотерапии цитокинами и эффекторными клетками на сегодняшний день остается открытым в связи с высоким профилем токсичности их применения.

В 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а так-

же Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) одобрили препарат динутуксимаб (химерное антитело Ch14.18 к GD2) для лечения пациентов с НБ группы высокого риска [11, 16].

В России данный препарат в настоящее время не зарегистрирован и его использование в нашей стране становится возможным только при выполнении соответствующих правовых требований.

Выводы

1. Применение анти-GD2-антител в клинической практике врача сопряжено с развитием достаточно серьезных, но контролируемых нежелательных явлений.
2. При адекватном сопроводительном лечении иммунотерапия моноклональными анти-GD2-антителами хорошо переносима и относительно безопасна.
3. Анализ мировой литературы показал улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов, получавших в качестве постконсолидации терапию анти-GD2-антителами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Esposito M.R., Aveic S., Seydel A., Tonini G.P. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era. *J Biomed Sci* 2017;24:14. doi: 10.1186/s12929-017-0319-y.
2. McGinty L., Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(8):563–7. doi: 10.2146/ajhp160228.
3. Kushner B., Kramer K. Successful multifold dose escalation of anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 in patients with neuroblastoma: a phase I study. *J Clin Oncol* 2011;29:1168–74. PMID: 21343563.
4. Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986;46:440–3. PMID: 3940209.
5. Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко Р.В. Клинические испытания антител к ганглиозиду GD2 для терапии онкологических заболеваний: перспективы и ограничения. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии* 2010;6(1):79–83. [Kholodenko I.V., Doronin I.I., Kholodenko R.V. Clinical trials of antibodies to ganglioside GD2 for antitumor therapy: perspectives and limitations. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* = Modern Problems of Dermatovenerology, Immunology and Medical Cosmetology 2010;6(1):79–83. (In Russ.)].
6. Cheresch D.A., Pierschbacher M.D., Herzig M.A., Mujoo K. Disialogangliosides GD2 and GD3 are involved in the attachment of human melanoma and neuroblastoma cells to extracellular matrix proteins. *J Cell Biol* 1986;102:688–96. PMID: 3005335.
7. Barry W.E., Jackson J.R., Asuelime G.E., Wu H.W., Sun J., Wan Z., Malvar J., Sheard M.A., Wang L., Seeger R.C., Kim E.S. Activated Natural Killer Cells in Combination with Anti-GD2 Antibody Dinutuximab Improve Survival of Mice after Surgical Resection of Primary Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(1):325–33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1317.
8. Horta Z.P., Goldberg J.L., Sondel P.M. Anti-GD2 mAbs and next-generation mAb-based agents for cancer therapy *Immunotherapy* 2016;8(9):1097–117. doi: 10.2217/imt-2016-0021.
9. Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Klingebiel T., Berthold F. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11:21. doi: 10.1186/1471-2407-11-21.
10. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Popovic M.B., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani R.M., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1617–29. doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
11. Keyel M.E., Reynolds C.P. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics* 2019;13:1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.
12. Peinemann F., van Dalen E.C., Enk H., Tytgat G. A. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy post-consolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;24(4):124–42. doi: 10.1002/14651858.CD012442.
13. Navid F., Sondel P.M., Barfield R., Shulkin B.L., Kaufman R.A., Allay J.A., Gan J., Hutson P., Seo S., Kim K.M., Goldberg J., Hank J.A., Billups C.A., Wu J., Furman W.L., McGregor L., Otto M., Gillies S.D., Handgretinger R., Santana V.M. Phase I trial of a novel anti-GD2 monoclonal antibody, hu14.18K322A, designed to decrease toxicity in children with refractory or recurrent neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1445–52. doi: 10.1200/JCO.2013.50.4423.
14. Smith V., Foster J. High-risk neuroblastoma treatment review. *Children (Basel)* 2018;5(9). pii: E114. doi: 10.3390/children5090114.
15. Хижникова А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедиатрия* 2017;4(2):131–40. doi: 10.15690/onco.v4i2.1707. [Khizhnikov A.V., Kazantsev A.P. Treatment of high-risk neuroblastoma. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2017;4(2):131–40. (In Russ.)].
16. Ploessl C., Pan A., Maples K.T., Lowe D.K. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):416–22. doi: 10.1177/1060028016632013.