

Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, Д.А. Дроздовская, П.С. Толкунова, Е.В. Гончарова, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, А.Н. Галимов, О.И. Богданова, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Илья Викторович Казанцев Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Введение. Долгосрочная бессобытийная выживаемость пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска, получающих интенсивную комплексную терапию согласно текущим рекомендациям, не превышает 40 %, а большинство больных с первично-резистентной опухолью или рецидивом умирают от прогрессирования заболевания. Отдельные исследования демонстрируют в данных группах пациентов эффективность терапии антителами к GD2. В России этот метод лечения в настоящий момент применяется по индивидуальным показаниям. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой иммунотерапия (ИТ) у пациентов с НБ проводится в рамках 2 проспективных пилотных исследований.

Цель исследования — описание опыта НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по применению анти-GD2-антител у первичных пациентов группы высокого риска, больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ.

Материалы и методы. ИТ антителами к GD2 (динутуксимаб бета) проведена у 20 пациентов с НБ, при этом 16 из них получили лечение в рамках пилотных исследований. Медиана возраста на момент начала терапии составила 5 (3–17) лет. В 13 случаях ИТ использовалась в качестве поддерживающей терапии у пациентов группы высокого риска после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в 3 наблюдениях — в качестве поддерживающей терапии у пациентов с первично-резистентными формами или первым рецидивом НБ, а также в 1 случае — у пациента со вторым рецидивом НБ после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК). В 3 наблюдениях специфическая ИТ антителами к GD2 использована в виде монотерапии ($n = 1$) или в сочетании с химиотерапией ($n = 2$) в качестве «терапии спасения» у пациентов с рецидивом НБ, не ответивших на терапию 2-й или последующих линий.

Результаты. У больных, получавших поддерживающую ИТ после ауто-ТГСК, ответ сохраняется в 11 из 13 случаев при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 (6–27) мес, у 2 пациентов развился ранний рецидив заболевания. При этом в обоих наблюдениях достигнут полный ответ (ПО) на терапию 2-й линии. У 2 из 3 больных с первичной резистентностью или первым рецидивом заболевания, которым ИТ проводилась после гапло-ТГСК, сохраняется ПО в течение 16 и 36 мес после завершения терапии, а в 1 случае отмечено прогрессирование заболевания через 55 мес. Пациент со вторым поздним рецидивом заболевания после гапло-ТГСК сохраняет ПО на фоне терапии. Оба больных, ранее не ответивших на полихимиотерапию, умерли от прогрессирования заболевания без ответа на ИТ. ИТ антителами к GD2 характеризовалась умеренной токсичностью. В большинстве случаев наблюдались гипертермия, крапивница, болевой синдром I–II степени, эффективно контролируемые на фоне сопроводительной терапии. В 3 случаях зафиксированы эпизоды нейротоксичности, в 1 из них потребовалась отмена ИТ.

Заключение. ИТ динутуксимабом бета характеризуется приемлемой токсичностью. При медиане срока наблюдения 18 (6–59) мес сохраняют ответ большинство (13 из 16) пациентов, получивших препарат в качестве поддерживающей терапии после ауто- или аллогенной ТГСК. Не получено убедительных данных об эффективности ИТ у пациентов с прогрессированием заболевания.

Ключевые слова: нейробластома, группа высокого риска, первичная резистентность и рецидив, антитела к GD2, иммунотерапия

Для цитирования: Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Дроздовская Д.А., Толкунова П.С., Гончарова Е.В., Козлов А.В., Голенкова М.С., Галимов А.Н., Богданова О.И., Пунанов Ю.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Иммунотерапия специфическими антителами к GD2 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, а также пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):14–29.

Immunotherapy by anti-GD2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience

I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, D.A. Drozdovskaya, P.S. Tolkunova, E.V. Goncharova, A.V. Kozlov, M.S. Golenkova, A.N. Galimov, O.I. Bogdanova, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. The long-term event-free survival of patients with high-risk neuroblastoma (NB) receiving intensive complex therapy according to current Russian standard do not exceed 40 %. Also, there is no standard tactics in patients with primary resistant and relapsed disease, most of them die due to disease progression. While, anti-GD2 immunotherapy (IT) proved to be effective in patients with high-risk NB, in Russian Federation this method is not generally available. There are currently two pilot studies ongoing in Raisa Gorbacheva Memorial Institute aimed to evaluate the effectiveness of anti-GD2 antibodies in high-risk NB patients.

Aim of the study – describing a single-center experience of anti-GD2 IT in primary high-risk NB patients and patients with primary resistant and relapsed disease.

Materials and methods. A total of 20 patients received anti-GD2 antibodies, 16 of them were included into pilot trials. The median age at IT initiation was 5 (3–17) years. In 13 cases the therapy was initiated in patients with high-risk disease after auto-HSCT, in 3 cases – in patients with 1st systemic relapse of primary resistant disease after 2nd-line therapy and haplo-HSCT, in 1 case – in patient with 2nd chemosensitive relapse after haplo-HSCT. Also, 3 patients with progressive chemoresistant disease received anti-GD2 antibodies as monotherapy ($n = 1$) or in combination with chemotherapy ($n = 2$) as salvage regimen.

Results. Patients receiving anti-GD2 antibodies after auto-HSCT retain response to therapy in 11 of 13 cases with a median follow-up period of 15 (6–27) months, in 2 cases there was disease progression during or immediately after IT cessation. Both patients with disease progression responded well to salvage therapy. Two of 3 haplo-HSCT recipients with prior good response to 2nd-line therapy are currently in remission 16 and 36 months past haplo-HSCT, one patient progressed 55 months after transplantation. A patient with 2nd late relapse after haplo-HSCT currently maintains remission on IT. Both patients with chemorefractory progressive disease did not respond to IT and died due to disease progression. IT was characterized by acceptable toxicity. In most cases it was complicated by Gr 1–2 fever, rash or neuropathic pain effectively controlled by supportive therapy. However, three patients had signs of neurotoxicity requiring therapy termination in one case.

Conclusion. Dinutuximab beta IT is characterized by acceptable toxicity. With a median follow-up of 18 (6–59) months the majority (14 of 17) patients receiving anti-GD2 antibodies as maintenance therapy after auto- or allogeneic HSCT retain response. However, we did not observe any response in patients with progressive chemorefractory disease.

Key words: neuroblastoma, high-risk group, refractory and relapsed, anti-GD2, immunotherapy

For citation: Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Drozdovskaya D.A., Tolkunova P.S., Goncharova E.V., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Galimov A.N., Bogdanova O.I., Punanov Yu.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. Immunotherapy by anti-GD2 antibodies in patients with primary high-risk neuroblastoma, primary resistant and relapsed disease: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):14–29.

Информация об авторах

И.В. Казанцев: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Т.В. Юхта: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tania.juh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

Д.А. Дроздовская: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

П.С. Толкунова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Е.В. Гончарова: врач-анестезиолог-реаниматолог, руководитель группы по лечению боли НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ek.v.goncharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

М.С. Голенкова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

А.Н. Галимов: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: 94ga194@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7606-3647>

О.И. Богданова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

Ю.А. Пуанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

А.Д. Кулагин: д.м.н., директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kulaginem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Information about the authors

I.V. Kazantsev: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: asmikgevorgyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

T.V. Yukhta: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tania.juh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

D.A. Drozdovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: zvyagintseva.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

P.S. Tolkunova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: tolkunova_polina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

E.V. Goncharova: Anesthesiologist, Head of Pain Management Team at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: ek.v.goncharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

M.S. Golenkova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: msgolenkova24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

A.N. Galimov: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: 94gal94@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7606-3647>

O.I. Bogdanova: Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: olbogdanova03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: punanovyu55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Вклад авторов

И.В. Казанцев: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Г. Геворгян: ведение больных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Т.В. Юхта: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных

Д.А. Дроздовская: ведение больных, разработка дизайна статьи

П.С. Толкунова, А.В. Козлов: ведение больных, научное редактирование статьи

Е.В. Гончарова: координация программы сопроводительной терапии, ведение больных, обработка данных, написание текста рукописи

М.С. Голenkova, А.Н. Галимов, О.И. Богданова: ведение больных

Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.V. Kazantsev: article design development, patients' management, scientific data analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

A.G. Gevorgyan: patients' management, article design development, scientific edition of the article

T.V. Yukhta: patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

D.A. Drozdovskaya: patients' management, article design development

P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov: patients' management, scientific edition of the article

E.V. Goncharova: coordination of the accompanying therapy program, patients' management, data processing, writing the text of the article

M.S. Golenkova, A.N. Galimov, O.I. Bogdanova: patients' management

Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya: article design development, scientific edition of the article

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.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.м.н. Александр Евгеньевич Друй), выполнившим таргетное секвенирование образцов опухоли, а также профессору Хольгеру Лоду — заведующему кафедрой педиатрии Университета Грайфсвальда — за консультации и помощь в определении тактики лечения пациентов.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russia (Head of the Laboratory, Cand. of Sci. (Med.) Alexander E. Druy), who performed targeted sequencing of tumor samples, and Holger Lode — Professor and Chair of Pediatrics at the University Medicine of Greifswald — for sharing his knowledge and helping to choose an optimal treatment tactics.

Введение

Несмотря на то, что на долю нейробластомы (НБ) приходится 5–7 % всех злокачественных новообразований в возрастной группе от 0 до 14 лет [1], с НБ группы высокого риска связано около 10 % смертей от прогрессирования злокачественного заболевания [2]. Даже при условии успешного завершения интенсивной комплексной терапии в соответствии с актуальными российскими рекомендациями долгосрочная бессобытийная выживаемость (БСВ) в этой группе не превышает 40 % [3, 4]. Кроме того, при дополнительной стратификации на основании клинических [5] либо биологических [6] факторов возможно выделение группы «сверхвысокого» риска, долгосрочная выживаемость в которой не превышает 10 %. Нерешенной проблемой остается также лечение пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ. Единый подход к лечению этих подгрупп больных отсутствует, а большинство пациентов, получающих химио- (ХТ) и таргетную терапию, умирают от прогрессирования заболевания [7–9].

Учитывая недостаточную эффективность лечения, в обоих случаях как в целях более эффективной консолидации ремиссии, так и для преодоления резистентности предпринимаются попытки использования иммунотерапии (ИТ). Клетки НБ характеризуются экспрессией нескольких маркеров, которые потенциально могут стать мишенью для ИТ. Чаще всего мишенью служит дисаialogанглиозид GD2 в связи с достаточно специфичной его экспрессией большинством клеток НБ. Наиболее успешна пассивная ИТ моноклональными антителами к GD2, способными элиминировать остаточные химиорезистентные опухолевые клетки за счет комплемент- и NK-опосредованного лизиса даже у пациентов, получивших интенсивную терапию, в том числе высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [10]. Основной сферой применения моноклональных антител к GD2 в виде монотерапии стала поддерживающая терапия у пациентов группы высокого риска. После получения результатов первого рандомизированного исследования, продемонстрировавшего преимущество подхода, основанного на применении ИТ [11], с 2015 г. первое моноклональное антитело к GD2 было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США) для применения в рамках поддерживающей терапии у пациентов высокого риска, а с 2017 г. данный вид терапии одобрен Европейским регулятором (European Medicines Agency, EMA). В настоящий момент чаще всего используются химерные антитела, об эффективности которых можно судить на основании результатов долгосрочного наблюдения в крупных когортах пациентов [12, 13]. Данных о применении монотерапии у больных с первично-резистентной опухолью и рецидивом мало, но в большинстве случаев лечение было неэффективным [14].

Основные направления исследования в области ИТ у пациентов с НБ связаны с необходимостью снижения токсичности лечения и расширением области потенциальной эффективности терапии. В рамках первых крупных когорт пациентов, получавших антитела к GD2, побочные эффекты терапии III–IV степени развились более чем у 50 % пациентов [11]. В дальнейшем токсичность ИТ удалось в значительной степени снизить как за счет изменения режима введения антител [15], так и модификации режима сопроводительной терапии [16]. Кроме того, постепенно меняется спектр используемых препаратов с заменой мышиных антител химерными, а в последующем и полностью гуманизированными [17], что позволяет снизить число побочных эффектов терапии за счет менее выраженной активации механизмов комплемент-опосредованного лизиса. Также предпринимаются попытки преодоления резистентности к ИТ у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания за счет ее комбинации с ПХТ [18, 19] или другими формами ИТ [20]. Отдельный интерес представляет применение антител к GD2 в комбинации с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у таких больных в целях консолидации ответа на предшествующую ХТ 2-й и последующих линий либо комбинированную ХТ и таргетную терапию [21, 22].

В Российской Федерации ИТ пока используется относительно редко, опубликованы результаты лечения в единственной небольшой когорте пациентов [23]. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2017 г. моноклональные антитела к GD2 применяются по индивидуальным показаниям у больных с первично-резистентным течением и рецидивом НБ, а с 2019 г. проводится поддерживающая ИТ у пациентов группы высокого риска после ауто-ТГСК и пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ после алло-ТГСК в рамках проспективных пилотных исследований.

Цель исследования — анализ результатов применения анти-GD2 антител у первичных пациентов группы высокого риска и больных с первично-резистентными формами и рецидивами НБ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы

В 2017–2021 гг. ИТ антителами к GD2 получили 20 пациентов с НБ группы высокого риска, первично-резистентными формами или рецидивами НБ, при этом 16 из них в рамках пилотных исследований. Медиана возраста на момент начала терапии составила 5 (3–17) лет. В 13 случаях ИТ использовалась в виде поддерживающей терапии у пациентов группы высокого риска, в 3 наблюдениях в качестве поддерживающей терапии на этапе после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) у пациентов с первично-резистентными формами или рецидивом НБ. В 4 случаях специфическая ИТ антителами к GD2 применялась по индивидуальным показаниям у пациентов, не

включенных в пилотные исследования. В 1 наблюдении – у пациента со вторым поздним рецидивом заболевания после гапло-ТГСК. В 3 случаях применялась моноИТ или ее комбинация с ХТ в качестве «терапии спасения» у больных с первично-резистентными формами или рецидивом НБ, не достигших полного (ПО) или хорошего частичного (ЧО) ответа на фоне терапии 2-й или последующих линий.

У всех 20 больных применялся лекарственный препарат Qarziba® (Динутуксимаб бета, концентрат для инфузионного раствора, 4,5 мг/мл), моноклональное химерное мышино-человеческое антитело класса IgG1 к антигену GD2 производства компании EUSA Pharma. Препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Использовалась лекарственная форма, зарегистрированная на территории Евросоюза (регистрационное удостоверение EU/1/17/1191/001 от 08.05.2017). Решение об индивидуальном применении принималось на основании Приказа Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 494 от 9 августа 2005 г. «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям». Пилотные исследования по использованию препарата в качестве поддерживающей терапии у пациентов с НБ группы высокого риска после ауто-ТГСК и пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами НБ одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 220 от 24.06.2019, протокол № 225 от 23.12.2019). Решение о применении препарата у пациентов с химиорезистентным течением НБ в монотерапии или в рамках комбинированной ХТ и ИТ принималось на основании заключения врачебной комиссии. Во всех случаях законные представители пациента подписывали форму добровольного информированного согласия. В рамках пилотных исследований использована ранее описанная схема введения препарата и сопроводительной терапии [14]. Согласно утвержденной схеме, препарат разводился до необходимой концентрации 0,9 % раствором хлорида натрия, содержащим 1 % раствор альбумина человека, до объема 48 мл. Далее он вводился в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 дней до курсовой дозы 100 мг/м²/сут в виде непрерывной 240-часовой инфузии. Введение препаратов интерлейкина-2 (ИЛ-2) параллельно с инфузией динутуксимаба бета не проводилось. Предусматривалось 5 циклов терапии. Длительность 1 терапевтического элемента (цикла), включающего в себя период инфузии препарата и перерыв между курсами, составляла 35 дней. Предусматривались следующие критерии отмены терапии: анафилаксия ≥ III степени, периферическая нейропатия ≥ III степени, офтальмологическая токсичность ≥ III степени, неврологическая токсичность ≥ III степени, гипонатриемия ≥ III степени на фоне адекватной сопроводительной терапии, синдром повышенной проницаемости капилляров IV степени. В рамках сопроводительной терапии

в целях профилактики нейропатической боли по решению консилиума (офф-лейбл) использовались прегабалин или габапентин. Первая доза в 10 мг/кг/сут принималась за 3 дня до начала инфузии динутуксимаба бета, далее она повышалась до 20 мг/кг/сут в 2 приема и 30 мг/кг/сут в 3 приема при максимально допустимой дозе в 300 мг/сут. Прием препарата продолжался до момента отмены динутуксимаба бета. Решение о назначении препарата в соответствии с принятым протоколом исследования принималось на основании медицинского консилиума. С первого дня терапии в целях купирования нейропатической боли вводился морфин в начальной дозе 0,02 мг/кг/ч. При условии купирования болевого синдрома рассматривалась возможность поэтапной (в течение 5 сут) отмены морфина с применением анальгезии, контролируемой пациентом (АКП) в целях предотвращения развития ноцицептивной боли на фоне снижения дозы морфина. При условии эффективного контроля болевого синдрома рассматривалась возможность проведения 2-го и последующих курсов лечения с АКП на фоне сниженной базовой инфузии опиоидов или без использования анальгетиков. Дополнительно в рамках сопроводительной терапии использовались нестероидные противовоспалительные средства в целях купирования лихорадки на фоне ИТ.

Медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов, получавших динутуксимаб бета в качестве поддерживающей терапии на этапе после ауто-ТГСК, составила 2 года 11 месяцев (7 месяцев – 6 лет). Все пациенты относились к группе высокого риска по причине возраста на момент диагноза более 18 месяцев (12/13), объема метастатического поражения, соответствующего IV стадии заболевания (10/13), и наличия биологических факторов риска (амплификация *MYCN* выявлена в 9/13 наблюдениях). В 1 случае пациент исходно относился к группе наблюдения, но через 8 мес после хирургического лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания. Дополнительно выполнялась оценка факторов риска согласно шкале, предложенной D. Morgenstern et al. [5]. Медиана значения составила 2 (0–5) балла. В 3 случаях значение достигало 4–5 баллов, что позволило отнести пациентов к подгруппе «ультравысокого» риска. У 5 пациентов в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России дополнительно выполнено таргетное секвенирование. Использована панель «генетическая характеристика детских солидных опухолей». В 2 случаях выявлены патогенные и потенциально патогенные мутации генов *ATRX* (у пациента, исходно отнесенного к группе наблюдения), *ALK*, *CREBBP*, *MLH1*. Все больные получали терапию согласно протоколу NB2004 для группы высокого риска. В качестве кандидатов для проведения ИТ рассматривались

пациенты, завершившие этап ауто-ТГСК и достигшие ПО или ЧО, без проявлений значимой органной токсичности на момент начала лечения. Под ЧО понималось отсутствие патологического накопления ^{123}I -метайодбензилгуанидина (МЙБГ) в области первичного очага при сохранении единичных МЙБГ-позитивных метастатических очагов в том случае, если интенсивность накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ снижалась $\geq 50\%$. Медиана срока с момента проведения ауто-ТГСК до начала ИТ составила 5 (2–10) мес. В 8 случаях из 13 до этапа ИТ проводилась дифференцирующая терапия. В 5 из 8 случаев выполнены 6 курсов согласно текущим рекомендациям, в 2 наблюдениях дифференцирующая терапия завершена досрочно в связи с развитием токсичности, а в 1 проведено всего 2 курса с последующей ИТ. У 1 больного дополнительно к дифференцирующей терапии использовалась поддерживающая терапия темозоломидом в дозе $100 \text{ мг/м}^2 \times 5$ с промежутком в 3 нед. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ на фоне лечения достигнут ПО. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Всего проведено 57 циклов ИТ. В 1 случае терапия прервана после 3 курсов в связи с развитием рецидива в центральной нервной системе (ЦНС), в 3 наблюдениях завершено 3 курса из 5 и запланировано продолжение терапии.

Четыре пациента с рецидивом НБ получили ИТ антителами на этапе после гапло-ТГСК: в 3 случаях непосредственно после трансплантации, а в 1 – после развития рецидива. Критериями начала терапии были достижение ПО или хорошего ЧО, отсутствие значимой органной токсичности, отмена иммуносупрессивной терапии, отсутствие признаков реакции «трансплантат против хозяина» (допускалось минимальное поражение кожи, контролируемое на фоне применения топических глюкокортикостероидов). На этапе до гапло-ТГСК пациенты получили противорецидивную терапию согласно локальным рекомендациям для пациентов с рецидивом НБ (рис. 1).

В 1 случае после достижения стабилизации больной получил терапию по схеме RIST (ириротекан, темозоломид, дазатиниб, сиролimus) и далее ^{131}I -МЙБГ-терапию. В 2 наблюдениях ИТ проводилась через 4 и 6 мес после гапло-ТГСК. У 1 пациента зафиксирован первый поздний системный рецидив с поражением костей через 36 мес после гапло-ТГСК. Учитывая достижение ПО после 4 циклов терапии по схеме ириротекан-темозоломид и сохранение полного донорского химеризма, было принято решение о проведении ИТ. Срок с момента проведения гапло-ТГСК до начала ИТ составил 42 мес. Проведено 8 циклов ИТ. В 1 случае терапия прервана после 1-го курса в связи с развитием неврологической токсичности.

В 3 случаях ИТ проводилась по решению консилиума пациентам с первично-резистентными формами или рецидивом НБ, не достигших на момент проведения терапии хорошего ЧО или ПО. В 1 наблюдении использовалась монотерапия динутуксимабом бета (100 мг/м^2 в виде продленной инфузии за 10 дней в дни 2–11), в 2 случаях комбинация ИТ с приемом темозоломида ($150 \text{ мг/кг} \times 5$ в дни 1–5). Терапия проводилась до момента прогрессирования заболевания. Подробные характеристики пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом заболевания представлены в табл. 2.

Оценка ответа проводилась согласно критериям, предложенным J.R. Park et al. [24]. Оценка токсичности ИТ выполнялась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Nov 25, 2017). Анализ общей (ОВ) и БСВ выполнен с использованием метода Каплана–Майера.

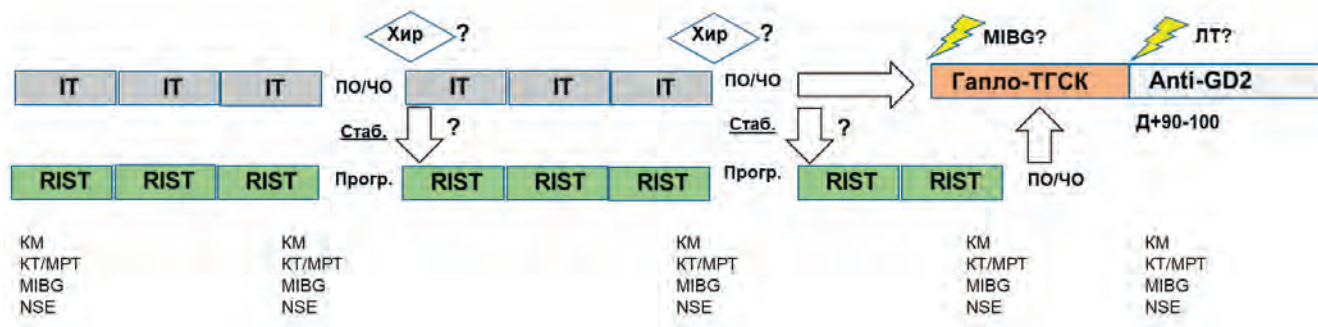


Рис. 1. Тактика лечения пациентов с рецидивом НБ исходно группы высокого риска: ИТ – цикл ПХТ ириротекан-темозоломид; RIST – цикл терапии RIST; Хир – хирургическое лечение; МИБГ – терапия ^{131}I -МЙБГ; ЛТ – дистанционная ЛТ; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; NSE – нейронспецифическая енолаза

Fig. 1. Treatment tactics in patients with relapsed high-risk neuroblastoma: IT – irinotecan-temozolomide treatment cycle; RIST – RIST therapy cycle; Хир – surgical treatment, MIBG – ^{131}I -MIBG therapy, КТ – computed tomography; МРТ – Magnetic resonance imaging; NSE – neuron-specific enolase

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (начало)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (beginning)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INRGSS/INRGSS localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern et al. [5] The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
1 год 9 месяцев 1 year 9 months	IV/M (KM, кости) IV/M (BM, bones)	MYCN amp+, del1p36+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel) Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel)	ПО Complete response	2	5	Лихорадка – II степень, гипокалиемия – I степень Fever – II degree, hypokalemia – I degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
1 год 11 месяцев 1 year 11 months	IIIB/L2	MYCN amp+, del1p36+	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Treo-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel), differential therapy × 6	Очень хороший ЧО Very good partial response	6	5	Лихорадка – III степень, сыпь – II степень, отеки – I степень Fever – III degree, rash – II degree, edema – I degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
1 год 7 месяцев 1 year 7 months	IV/M (кости) IV/M (bones)	MYCN amp+	1	NB2004, ВДПХТ (Bu-Mel), ЛТ, дифференцирующая терапия × 6 NB2004, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), RT, differential therapy × 6	ПО Complete response	8	5	Лихорадка – II степень, неврологические нарушения (рвота) – III степень, гипокалиемия – I степень Fever – II degree, neurological disorders (vomiting) – III degree, hypokalemia – I degree	ПО, 12 мес Complete response, 12 months
6 лет 6 years	IV/M (кости) IV/M (bones)	MYCN amp+	4	NB2004, ВДПХТ (Bu-Mel), ЛТ, дифференцирующая терапия × 6 NB2004, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), RT, differential therapy × 6	ЧО Partial response	9	5	Лихорадка – I степень, тромбоцитопения – III степень Fever – I degree, thrombocytopenia – III degree	ЧО, 6 мес Partial response, 6 months
1 год 10 месяцев 1 year 10 months	IV/M (KM, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	Не выявлено Not found	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	5	5	Лихорадка – II степень, сыпь – I степень Fever – II degree, rash – I degree	ПО, 6 мес Complete response, 6 months
5 лет 5 years	IV/M (KM, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	MYCN amp+, del1p36+, мутации CREBBP, MLH1	5	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	10	5	Лихорадка – II степень, ↑АЛТ/АСТ – II степень Fever – II degree, ↑ALT/AST – II degree	ПО, 1 мес, рецидив, ПО после ПХТ 2-й линии, хирургического лечения и ЛТ Complete response, 1 months, relapse, complete response after 2 nd -line polychemothotherapy, surgical treatment and RT
6 лет 6 years	IV/M (KM) IV/M (BM)	Не выявлено Not found	3	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Treo-Mel) Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel)	ПО Complete response	2	5	Лихорадка, сыпь – II степень, кашель – II степень Fever, rash – II degree, cough – II degree	ПО, 4 мес Complete response, 4 months

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (продолжение)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (continued)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INSS/localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
2 года 11 месяцев 2 years 11 months	I/L1, I поздний рецидив (локальный рецидив, кости) I/L1, I late relapse (local relapse, bones)	Мутация ATRX ATRX mutation	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Teo-Mel), ЛТ Polychemotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemotherapy (Teo-Mel), RT	ПО Complete response	3	5	Лихорадка – I степень, отеки – I степень, боль – II степень, одышка – II степень, кашель – II степень Fever – I degree, edema – I degree, pain – II degree, shortness of breath – II degree, cough – II degree	ПО, 4 мес Complete response, 4 months
6 лет 6 years	IV/M (КМ, кости, ЛУ) IV/M (BM, bones, LN)	MYCN amp+	4	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel) Polychemotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemotherapy (Bu-Mel)	ПО Complete response	3	3	Лихорадка – III степень, тромбоцитопения – II степень, неврологические нарушения – I степень, боль – I степень, одышка – I степень, кашель – I степень Fever – III degree, thrombocytopenia – II degree, neurological disorders – I degree, pain – I degree, shortness of breath – I degree, cough – I degree	ПО после ПХТ 2-й линии и ЛТ CNS-relapse, complete response after 2 nd -line polychemotherapy and RT
7 месяцев 7 months	IV/M (кости, ЛУ) IV/M (bones, LN)	MYCN amp+, del p36+	1	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 6 Polychemotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 6	ПО Complete response	10	5	Лихорадка – I степень, сыпь – II степень Fever – I degree, rash – II degree	ПО, 7 мес Complete response, 7 months
1 год 7 месяцев 1 year 7 months	I/L1	MYCN amp+, del p36+, мутация ALK	0	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Bu-Mel), дифференцирующая терапия × 1 Polychemotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemotherapy (Bu-Mel), differentiation therapy × 1	ПО Complete response	5	3	Лихорадка – I степень, боль – I степень, сыпь – I степень, неврологические нарушения – I степень (нарушение зрения) Fever – I degree, pain – I degree, rash – I degree, neurological disorders – I degree (visual impairment)	ПО Complete response

Таблица 1. Характеристики пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии (окончание)
Table 1. Characteristics of patients with high-risk neuroblastoma receiving anti-GD2 IT as maintenance (end)

Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	Стадия INSS/локализация метастазов INSS/ localization of metastases	Биологические факторы риска Biological risk factors	Число баллов по шкале D. Morgenstern et al. [5] The number of points on the scale D. Morgenstern et al. [5]	Терапия Therapy	Ответ Response	Срок от ауто-ТГСК до ИТ, мес Term from auto-HSCT to IT, months	Количество курсов ИТ Number of IT courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Исход, срок наблюдения с момента завершения ИТ Outcome, follow-up period from the end of IT
4 года 4 years	IV/M (КМ, кости, легкие) IV/M (BM, bones, lungs)	MYCN amp+, del1p36+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Тео-Mel), дифференцирующая терапия × 2 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel), differential therapy × 2	ПО Complete response	3	3	Лихорадка – I степень, боль – I степень, отеки – II степень Fever – I degree, pain – I degree, edema – II degree	ПО Complete response
1 год 2 месяца 1 year 2 months	IV/M (КМ, кости, оболочка головного мозга) IV/M (BM, bones, lining of the brain)	del11q23+	2	ПХТ (NB2004), хирургическое лечение, ВДПХТ (Тео-Mel), дифференцирующая терапия × 6, Tmz × 6 Polychemothotherapy (NB2004), surgical treatment, high-dose polychemothotherapy (Treo-Mel), differential therapy × 6, Tmz × 6	ПО Complete response	10	3	Лихорадка – I степень, офтальмологические нарушения – I степень (мигриаз) Fever – I degree, ophthalmic disorders – I degree (mydriasis)	ПО Complete response

Примечание. INSS – система стадирования International Neuroblastoma Staging System; INRGSS – система стадирования International Neuroblastoma Risk Group Staging System; MYCN amp+ – выявление амплификации гена MYCN; del1p36+ – выявление делеции del1p36; ПХТ – полихимиотерапия; КМ – костный мозг; ЛУ – лимфатические узлы; Bu-Mel – режим высокодозной терапии бусульфана-мелфалана; Treo-Mel – режим высокодозной терапии треосульфана-мелфалана; ЛТ – лучевая терапия; Tmz – поддерживающая терапия темозоломидом; АЛТ – аспаратаминопрансфераза.

Note. BM – bone marrow; LN – lymph nodes; Bu-Mel – high-dose busulfan-melphalan therapy; Treo-Mel – treosulfan-melphalan high-dose therapy regimen; RT – radiation therapy; Tmz – maintenance therapy with temozolomide; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

Таблица 2. Характеристика пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ, получивших ИТ
Table 2. Characteristic of anti-GD2 immunotherapy recipients with primary resistant and relapsed neuroblastoma

Группа Groupe	Возраст на момент терапии, годы Age at the time of therapy, years	Показания Indications	Число курсов Number of courses	Максимальная степень токсичности Maximum toxicity	Статус Status
Гапло-ТГСК Haplo-HSCT	5	4-я стадия, первый поздний рецидив, вторая полная ремиссия, гапло-ТГСК 4 th stage, first late relapse, second complete remission, haplo-HSCT	5	Лихорадка – I степень, сыпь – I степень, тромбоцитопения – II степень Fever – I degree, rash – I degree, thrombocytopenia – II degree	ПО, 16 мес Complete response, 16 months
	17	4-я стадия, первый рецидив, гапло-ТГСК 4 th stage, first relapse, haplo-HSCT	3	Лихорадка – II степень, боль – II степень Fever – II degree, pain – II degree	ПО 55 мес, рецидив, стабилизация заболевания на фоне ПХТ 2-й линии Complete response, 55 months, relapse, stabilization of the disease after 2 nd -line polychemotherapy
	10	4-я стадия, первый поздний рецидив, вторая полная ремиссия, гапло-ТГСК 4 th stage, first late relapse, second complete remission, haplo-HSCT	1	Неврологические нарушения (зрение) – III степень Neurological disorders (vision) – III degree	ПО, 36 мес Complete response, 36 months
Второй рецидив Second relapse	9	4-я стадия, второй поздний системный рецидив, ПО 4 th stage, second later systemic relapse, complete response	3	Лихорадка – I степень Fever – I degree	ПО Complete response
«Терапия спасения» “Salvage therapy”	6	4-я стадия, второй ранний системный резистентный рецидив после гапло-ТГСК, прогрессирование заболевания 4 th stage, second earliest system resistant relapse after haplo-HSCT, disease progression	1	Лихорадка – III степень, боль – II степень Fever – III degree, pain – II degree	Смерть Death
	10	4-я стадия, третий поздний резистентный рецидив (кости), прогрессирование заболевания 4 th stage, third late resistant relapse (bones), disease progression	1	Лихорадка – II степень, отеки – II степень, одышка – II степень, ↑АЛТ/АСТ – II степень Fever – II degree, edema – II degree, shortness of breath – II degree, ↑ALT/AST – II degree	Смерть Death
	6	4-я стадия, второй ранний системный резистентный рецидив после гапло-ТГСК, прогрессирование заболевания 4 th stage, second earliest system resistant relapse after haplo-HSCT, disease progression	1	Лихорадка – II степень Fever – II degree	Смерть Death

Результаты

В группе пациентов, получавших поддерживающую ИТ после ауто-ТГСК, ответ сохраняется в 11 из 13 случаев при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 мес (рис. 2). Таким образом, 2-летняя ОВ и БСВ составили 100 % и 80 % соответственно. В 2 случаях развился ранний рецидив заболевания. В первом из них через 1 мес после завершения ИТ по данным КТ был диагностирован ранний локальный рецидив (забрюшинное объемное образование до 40 мм в диаметре, прорастающее в левый надпочечник). Было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления парааортального образования забрюшинного пространства слева, адреналэктомии слева. В дальнейшем при скintiграфии с ¹²³I-МЙБГ выявлен патологический очаг накопления радиофармпрепарата в проекции Th12. В настоящий момент зафик-

сирован ПО на ПХТ 2-й линии и мерах локального контроля (протонная ЛТ на область ложа удаленной опухоли). Во 2-м случае на фоне ИТ зафиксировано прогрессирование заболевания с поражением ЦНС. На фоне ПХТ 2-й линии и ЛТ достигнут ПО, далее продолжена ИТ.

В 4 из 20 наблюдений ИТ проводилась у пациентов после гапло-ТГСК. При этом в 3 из них у больных с рецидивом ранее был достигнут ответ на ПХТ 2-й линии. У пациентов с первым рецидивом сохраняется ответ в течение 16 и 36 мес после гапло-ТГСК. У больного, развившего второй поздний системный рецидив после гапло-ТГСК, продолжается проведение ИТ (лечение прерывалось в связи с инфекционным эпизодом). В 1 из 4 случаев, у пациентки с первично-резистентным течением заболевания, достигшей стабилизации на фоне 3 линий терапии,

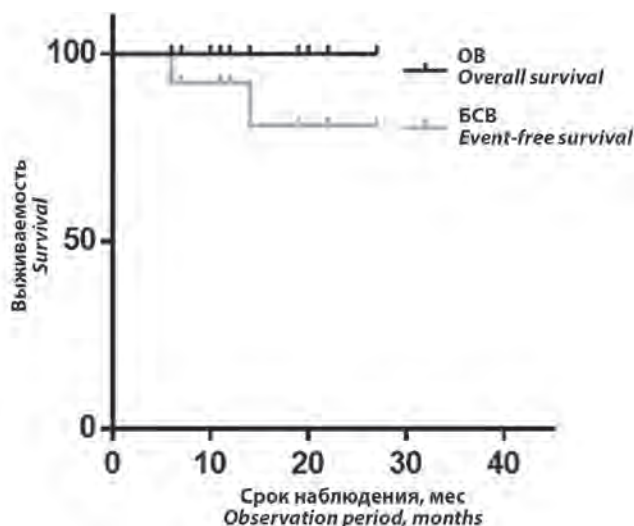


Рис. 2. ОБ и БСВ в группе из 13 пациентов, получивших анти-GD2 ИТ после ауто-ТТСК

Fig. 2. Overall and event-free survival in 13 patients receiving maintenance anti-GD2 IT after auto-HSCT

проводилась комбинированная посттрансплантационная ИТ, включавшая в себя антитела к GD2 и ниволумаб. Был достигнут длительный (55 мес) ответ.

В обоих случаях применения ИТ на фоне прогрессирования заболевания признаки прогрессирования сохранялись на фоне лечения. Терапия прервана после 1-го курса в связи с нарастанием симптоматики и ухудшением соматического статуса пациента

Таблица 3. Число и спектр осложнений после 1–5-го курсов ИТ

Table 3. Number and range of complications after 1–5 courses of IT

Нежелательные эффекты Undesirable effects	Число и степень нежелательных эффектов Number and degree of undesirable effects				
	1-й курс (n = 20) First course (n = 20)	2-й курс (n = 16) Second course (n = 16)	3-й курс (n = 16) Third course (n = 16)	4-й курс (n = 12) Fourth course (n = 12)	5-й курс (n = 12) Fifth course (n = 12)
Боль Pain	I – 3 (15 %) II – 3 (15 %)	I – 4 (25 %) II – 2 (12 %)	I – 3 (19 %)	I – 1 (8 %)	I – 1 (8 %)
Лихорадка Fever	I – 7 (35 %) II – 5 (25 %) III – 3 (15 %)	I – 3 (19 %) II – 4 (25 %)	I – 4 (25 %) II – 1 (6 %)	I – 1 (8 %)	
Сыпь Rash	I – 2 (10 %) II – 2 (10 %)	I – 1 (6 %) II – 2 (12 %)	I – 1 (6 %)		
Кашель Cough	I – 1 (5 %) II – 1 (5 %)	I – 2 (12 %)	I – 2 (12 %)	I – 1 (8 %)	
Отеки Edema	I – 1 (5 %) II – 1 (5 %)	I – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
↑ АЛТ/АСТ ↑ ALT/AST	II – 1 (5 %)	I – 1 (6 %)			
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	I – 1 (5 %) III – 1 (5 %)	I – 1 (6 %) II – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
Гипоксия/одышка Hypoxia/shortness of breath	I – 1 (5 %) II – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)	I – 1 (6 %)		
Гипокалиемия Hypokalemia	I – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)			
Неврологические, офтальмологические нарушения Neurological, ophthalmic disorders	I – 1 (5 %) III – 2 (10 %)	I – 1 (6 %)			
Потребность в морфине Need for morphine	19/20 (95 %)	14/16 (88 %)	9/16 (56 %)	4/12 (33 %)	2/12 (17 %)

и в течение месяца после завершения терапии зафиксирована смерть в результате прогрессирования заболевания.

Наибольшее число проявлений токсичности динутуксимаба бета наблюдалось при проведении первых 2 курсов (у 19/20 и 15/16 пациентов, получивших 1-й и 2-й курс соответственно). Начиная с 3-го курса терапии, число и максимальная степень токсичности значительно снижались (табл. 3). У большинства больных наблюдалась гипертермия на фоне проведения первых 2 курсов, в 3 случаях выраженную (III степень) лихорадку длительно не удавалось купировать на фоне сопроводительной терапии. В 6 наблюдениях при адекватной сопроводительной терапии отмечалось развитие болевого синдрома, потребовавшее дополнительного лечения. Только в 1 из них болевой синдром персистировал до момента завершения терапии, что было связано с ранее наблюдавшейся нейропатической болью, возникшей после оперативного лечения. В 70 % случаев удалось отменить плановое введение морфина после 3-го курса терапии (см. табл. 3).

В 1 случае на фоне 1-го курса терапии наблюдалась тромбоцитопения III степени, потребовавшая трансфузии тромбоконцентрата. В 3 – эпизоды гипоксии, кашель с положительной динамикой на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Ни в одном наблюдении не понадобилась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 4 больных отмечались проявления нейротоксич-

ности терапии. В 1 случае было зафиксировано прогрессирующее снижение зрения (механизм, вероятно, связан с поражением зрительного нерва), потребовавшее прекращения ИТ. После отмены ИТ отмечается частичное восстановление зрения. В 1 из 4 наблюдений на фоне 2-го курса ИТ зарегистрирована тошнота с многократной рвотой, не купируемые противорвотной терапией. Это также расценено как проявление нейротоксичности. Симптомы купированы после снижения скорости введения препарата. В дальнейшем проявлений токсичности не наблюдалось. У 1 из 4 больных с нейротоксичностью наблюдалось появление головной боли и снижение остроты зрения. Симптомы также купировались после снижения скорости инфузии препарата. Кроме того, в 1 случае отмечалась офтальмологическая токсичность (мидриаз), потребовавшая отмены терапии.

Обсуждение

Применение ИТ крупными исследовательскими группами США и Европы основано на обширной доказательной базе. Эффективность ИТ впервые продемонстрирована в рамках рандомизированного исследования Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), сравнивающего эффективность дифференцирующей терапии изотретиноином и ее комбинации с поддерживающей ИТ химерными антителами к GD-2, ИЛ-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [11]. Учитывая достижение значимого преимущества БСВ и ОВ в когорте больных, получавших ИТ, при сравнении с когортой, получавшей дифференцирующую терапию ($66 \pm 5\%$ и $46 \pm 5\%$, $p = 0,01$; $86 \pm 4\%$ и $75 \pm 5\%$ при медиане наблюдения 2 года соответственно), исследование было завершено досрочно. Соответствующее преимущество в выживаемости сохраняется и при долгосрочном наблюдении [13]. Учитывая явное преимущество в группе ИТ, в дальнейшем рандомизация в целях определения данного метода группами COG и Европейского исследовательского проекта по нейробластому Международного общества детской онкологии (International Society for Paediatric Oncology, SIOPEN) не проводилась. Тем не менее преимущество в выживаемости в когорте HR-NBL1 SIOPEN по сравнению с исторической когортой, не получившей ИТ, продемонстрировано группой SIOPEN в рамках многофакторного анализа [12]. Существуют определенные сложности при трансляции результатов исследований COG и SIOPEN, учитывая то, что согласно российским клиническим рекомендациям используется другой режим индукционной ПХТ (альтернирующие блоки N5-N6) в соответствии с рекомендациями немецкой группы GPOH. Тем не менее, несмотря на то, что ранее преимущество поддерживающей ИТ перед дифференцирующей терапией изотретиноином не было продемонстрировано в рамках рандомизированного исследования NB-97 [25], что, вероятно,

объясняется особенностями дизайна исследования, ИТ предусмотрена в рамках текущей концепции GPOH для группы высокого риска [26]. Данные об эффективности ИТ в рамках когорты GPOH пока не опубликованы.

В связи с отсутствием в России зарегистрированных форм препарата ИТ не включена в национальный стандарт лечения пациентов группы высокого риска и применяется только по индивидуальным показаниям. Описана единственная когорта из 8 больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [23]. Тем не менее, учитывая сравнительно небольшое число пациентов и гетерогенность описанной когорты, на основании приведенных данных сложно сделать определенные выводы относительно эффективности ИТ в отдельных подгруппах. Несмотря на небольшой размер, описанная нами когорта на данный момент самая крупная в России. Кроме того, несмотря на ее относительную гетерогенность, в ней можно выделить подгруппы пациентов, получавших ИТ в качестве поддерживающей терапии и в связи с ранее зафиксированной первичной резистентностью либо рецидивом заболевания.

Среди наших пациентов, получавших поддерживающую ИТ после завершения программного лечения, в 11/13 случаях сохраняется ответ на терапию при медиане срока наблюдения с момента ауто-ТГСК 15 мес. Несмотря на то, что эти результаты выглядят привлекательно в сравнении с исторической когортой, где проводилась та же индукционная терапия с последующей ауто-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2008–2017 гг. [3], к данным результатам следует относиться с осторожностью. С одной стороны, возможно манифестирование рецидивов на более поздних сроках. Вероятно, при оценке более крупной когорты при большем сроке наблюдения следует ожидать цифр выживаемости, сравнимых с результатами в ранее описанных более крупных когортах пациентов [12, 13]. С другой стороны, учитывая небольшой размер когорты, она включает в себя только 3 больных группы «сверхвысокого» риска согласно балльной шкале D. Morgenstern et al. [5]. Следует отметить, что все пациенты, развившие рецидив на ранних сроках, относились к группе «сверхвысокого» риска. Таким образом, в группе «сверхвысокого» риска рецидив зафиксирован в 2 из 3 случаев. Только в первом из них были нарушены сроки проведения ИТ (начало лечения через 10 мес после ауто-ТГСК). Интересно, что в одном из наблюдений зафиксировано прогрессирование заболевания с поражением ЦНС. Несмотря на то, что, по данным SIOPEN, на фоне внедрения в практику ИТ не наблюдается повышения частоты поражения ЦНС [27], в данном случае, вероятно, сыграла свою роль «иммунопривилегированность» области поражения.

При внедрении в практику ИТ важным вопросом становится необходимость проведения лечения

изотретиноном. Основные данные, свидетельствующие об эффективности дифференцирующей терапии, получены в рамках рандомизированного исследования CCG-3839, основной задачей которого была оценка эффективности высокодозной консолидации. В данном исследовании продемонстрировано увеличение БСВ, но не 5-летней ОВ в когорте, дополнительно получающей дифференцирующую терапию [28]. Возможной причиной недостаточной эффективности дифференцирующей терапии может быть субоптимальная плазменная концентрация препарата, связанная с вариабельностью фармакокинетики изотретиноина, на которую может повлиять целый ряд факторов [29]. После того, как приемлемая токсичность комбинации динутуксимаба с изотретиноном была продемонстрирована в рамках исследования I фазы [30], этот дизайн использован в рандомизированном исследовании A.L. Yu et al. [11].

Несколько модифицированный режим дифференцирующей терапии был использован в когорте пациентов, одновременно получавших ИТ в режиме продленной инфузии и ИЛ-2 [31]. В дальнейшем данный дизайн был с успехом применен в рамках исследования II фазы [14]. Тем не менее отсутствуют исследования, направленные непосредственно на подтверждение синергизма ИТ и дифференцирующей терапии. К данным ретроспективного одноцентрового исследования III фазы, в котором сравнивались результаты лечения 169 пациентов, получавших ИТ мышинным антителом 3F8, продемонстрировавшего преимущества в 2 когортах, дополнительно получавших дифференцирующую терапию [32], следует относиться осторожно, учитывая различия в индукционной и сопроводительной терапии между когортами.

В концепции группы COG стандартом остается комбинация ИТ с ИЛ-2, ГМ-КСФ и дифференцирующей терапией. Дифференцирующая терапия не используется в рамках текущей концепции лечения ГРОН [26], но применяется в рамках рандомизированного исследования SIOPEN HR-2 (NCT04221035), в которое включаются первичные пациенты группы высокого риска, дополнительно к ИТ динутуксимабом бета. В описанной группе с поддерживающей терапией дифференцирующую терапию получили полностью 6 из 13 пациентов, в 3 случаях дифференцирующая терапия не была завершена. Эти различия связаны с тем, что сроки от проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК до начала ИТ варьировали от 2 до 10 мес (см. табл. 1) из-за сложности закупки и ввоза препарата. Соответственно, дифференцирующая терапия применялась в тех случаях, когда ожидаемые сроки проведения ИТ превышали 2–3 мес, а также не наблюдалось токсичности терапии.

В 4 наших наблюдениях ИТ выполнялась у пациентов после гапло-ТГСК. У обоих больных с первым рецидивом заболевания, достигших ответа перед гапло-ТГСК, ответ сохраняется более года (16 и 30 мес), несмотря на то, что в одном из случаев терапия

прервана в связи с развитием нейротоксичности. У пациентки со значительной опухолевой массой и отсутствием ответа на несколько линий ПХТ после гапло-ТГСК проводилась комбинированная посттрансплантационная ИТ, включавшая в себя антитела к GD2 и ниволумаб, которая потенциально более эффективна, чем монотерапия [20], с достижением длительного (55 мес) ответа. Данный случай уже был описан ранее [33]. Небольшое число пациентов пока не позволяет сравнивать результаты с больными, не получившими ИТ после гапло-ТГСК [7]. Тем не менее следует отметить, что в описанной когорте в 80 % наблюдений был зарегистрирован рецидив заболевания, который в подавляющем большинстве случаев выявлялся в течение первого года после гапло-ТГСК. Ни в одном из 3 упомянутых наблюдений ранний рецидив зафиксирован не был.

В 2 случаях схемы лечения, включавшие в себя антитела к GD2, применялись у пациентов с прогрессированием на фоне терапии. Ни в одном из них длительный эффект достигнут не был, что, вероятнее всего, было связано со статусом заболевания. Существует несколько исследований, демонстрирующих эффективность комбинации ИТ с ХТ. Так, при рандомизации пациентов на получение ПХТ по схеме иринотекан-темозоломид в комбинации с темсиролimusом или динутуксимабом 2-я группа характеризовалась большим числом объективных ответов (1/17 и 9/17 соответственно) [34]. В дальнейшем при наблюдении в расширенной когорте ИТ были зафиксированы 41,2 % ПО и ЧО, а также 41,2 % стабилизаций [18]. Эффективность также продемонстрирована при комбинации ПХТ 2-й линии с полностью гуманизированным антителом накситамабом и ГМ-КСФ [19]. Тем не менее ни в одном случае нет данных об эффективности комбинированной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне нескольких линий ХТ. По мере накопления опыта можно ожидать появления дополнительных критериев, позволяющих отобрать кандидатов на проведение ИТ, в том числе комбинированной, из числа пациентов с резистентным течением заболевания [20].

Используемый нами режим терапии характеризовался сравнительно низкой токсичностью. Вероятно, меньшие, чем в сходных когортах [35], число и степень наиболее серьезных осложнений (гипотензия, синдром повышенной проницаемости капилляров, реакции гиперчувствительности) объяснялись особенностями режима введения препарата с применением 24-часовой инфузии [14, 31], а также отсутствием в схеме лечения ИЛ-2 [15]. Препараты ИЛ-2 не применялись с учетом данных SIOPEN о сравнимой эффективности схемы лечения, не включающей в себя ИЛ-2 [36], при меньшей токсичности данной терапии [16]. В целом проявления токсичности эффективно купировались на фоне проведения сопроводительной терапии. В большинстве наблюдений регистрировались проявления токсичности I–II степени,

и лишь в нескольких случаях отмечалась токсичность III степени (лихорадка, тромбоцитопения, неврологическая токсичность). Наиболее клинически значимыми стали проявления неврологической токсичности, которые в 1 случае (снижение остроты зрения) потребовали отмены терапии, а еще в 2 наблюдениях (некупируемая тошнота и рвота, головная боль и снижение зрения) — снижения скорости инфузии с увеличением длительности проводимого цикла терапии. Механизм зафиксированного прогрессивного снижения остроты зрения, которое крайне редко наблюдается у пациентов, получающих антитела к GD2, возможно, связан с активацией вируса *Herpes Zoster*, также обладающего нейротропностью, на фоне иммуносупрессии после гапло-ТГСК. Кроме того, в 1 случае отмечалась офтальмологическая токсичность (мидриаз), не потребовавшая отмены терапии, что соответствует ранее описанным клиническим наблюдениям [37].

В настоящее время доступ пациентов к ИТ в России затруднен в связи с отсутствием зарегистрированных форм препарата и значительной стоимостью лечения. В большинстве случаев данные проблемы становятся причиной нарушения тайминга. Тем не

менее есть надежда на то, что эти проблемы будут устранены, что в перспективе позволит внести ИТ в Национальные клинические рекомендации. Несмотря на то, что сейчас доступен большой объем данных об эффективности ИТ, остается ряд открытых вопросов, в том числе оптимальная длительность терапии, механизмы резистентности к терапии, возможности их выявления и преодоления. По мере распространения ИТ следует ожидать появления проблемы лечения больных с рецидивом после ИТ. Учитывая сравнительно небольшое число пациентов, имеющих показания к ИТ, одноцентровый опыт обладает ограниченной ценностью. Для получения достоверных данных в дальнейшем следует ориентироваться на мультицентровое взаимодействие.

Заключение

ИТ динутуксимабом бета характеризуется приемлемой токсичностью. При медиане срока наблюдения 18 (6–59) мес сохраняют ответ большинство (14 из 17) пациентов, получивших ИТ в качестве поддерживающей терапии после ауто- или алло-ТГСК. Не получено убедительных данных об эффективности ИТ у пациентов с прогрессированием заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiler C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Smith M.A., Alterkruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018;5(4):11–20. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Youkhta T.V., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Andreeva T.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Kuga P.S., Litvinov A.P., Lapekin S.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma patients: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):11–20. (In Russ.).]
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy for neuroblastoma in children. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2018. (In Russ.).]
- Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., Pasqualini C., Luksch R., Garaventa A., Canete A., Elliot M., Wiczorek A., Laureys G., Kogner P., Malis J., Ruud E., Beck-Popovic M., Schleiermacher G., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27363. doi: 10.1002/pbc.27363.
- Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., Bartenhagen C., Walter E., Gecht J., Kerschke L., Volland R., Menon R., Heuckmann J.M., Gartlgruber M., Hartlieb S., Henrich K.O., Okonechnikov K., Altmüller J., Nürnberg P., Lefever S., de Wilde B., Sand F., Ikram F., Rosswog C., Fischer J., Theissen J., Hertwig F., Singhi A.D., Simon T., Vogel W., Perner S., Krug B., Schmidt B., Rahmann S., Achter V., Lang U., Vokuhl C., Ortmann M., Büttner R., Eggert A., Speleman F., O'Sullivan R.J., Thomas R.K., Berthold F., Vandesompele J., Schramm A., Westermann F., Schute J.H., Peifer M., Fischer M. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018;362(6419):1165–70. doi: 10.1126/science.aat6768.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Intensive complex therapy of patients with primary-resistant course and relapses of neuroblastoma: Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(2):129–40. (In Russ.).]
- London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., Van Ryn C., Naranjo A., Park J.R. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology

- Group early-phase trials. *Cancer* 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934.
9. Moreno L., Rubie H., Varo A., Le Deley M.C., Amoroso L., Chevence A., Garaventa A., Gambart M., Bautista F., Valteau-Couanet D., Geoerger B., Vassal G., Paoletti X., Pearson A.D.J. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPE European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):25–31. doi: 10.1002/pbc.26192.
10. Park J.R., Cheung N.K.V. Targets and Antibody Formats for Immunotherapy of Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1836–48. doi: 10.1200/JCO.19.01410.
11. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R.C., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
12. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPE High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
13. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., Hank J.A., Batova A., London W.B., Tenney S.C., Smith M.S., Shulkin B.L., Parisi M., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Park J.R., Sondel P.M. Long-term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021;27(8):2179–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909.
14. Mueller I., Ehler K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., Brock P., Garaventa A., Valteau-Couanet D., Janzek E., Hosten N., Zinke A., Barthlen W., Varol E., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018;10(1):55–61. doi: 10.1080/19420862.2017.1430297.
15. Ceylan K., Jahns L.J., Lode B.N., Ehler K., Kietz S., Troschke-Meurer S., Siebert N., Lode H.N. Inflammatory response and treatment tolerance of long-term infusion of the anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e26967. doi: 10.1002/pbc.26967.
16. Cicek F., Troschke-Meurer S., Ceylan K., Jahns L.J., Zumpfe M., Siebert N., Ehler K., Lode H.N. Impact of IL-2 on Treatment Tolerance in Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated With Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy. *Front Pediatr* 2020;8:582820. doi: 10.3389/fped.2020.582820.
17. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. GD2-targeted immunotherapy of high-risk neuroblastoma using chimeric antibodies ch14.18. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
18. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S., Diccianni M.B., Hank J.A., Felder M., Birstler J., Sondel P.M., Asgharzadeh S., Glade-Bender J., Katzenstein H., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020;38(19):2160–9. doi: 10.1200/JCO.20.00203.
19. Kushner B.H., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M.K., Tornøe K., Losic N., Mora J. Efficacy of naxitamab in patients with refractory/relapse (R/R) high-risk neuroblastoma (HR-NB) by bone/bone marrow (BM) evaluation, potential sites of residual disease. *J Clin Oncol* 2021;39(15_s):10022. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10022.
20. Ehler K., Hansjuergens I., Zinke A., Otto S., Siebert N., Henze G., Lode H. Nivolumab and dinutuximab beta in two patients with refractory neuroblastoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000540. doi: 10.1136/jitc-2020-000540.
21. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H.M., Ebinger M., Schwarze C.P., Holzer U., Lode H.N., Albert M.H., Gruhn B., Urban C., Dykes J.H., Teuffel O., Schumm M., Handgretinger R., Lang P. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5):1005–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.
22. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., Lanf A.M., Ambross P., Schaefer J., Fuchs J., Loibner H., Schwinger W., Handgretinger R. Abstract A013: Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;7(2s):A013. doi: 10.1158/2326-6074.
23. Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчугов 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. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39. [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. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):33–9. (In Russ.)].
24. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L., Pearson A.D., Villablanca J.G., Berthold F., Burchill S., Boubaker A., McHugh K., Nuchtern J.G., London W.B., Seibel N.L., Lindwasser O.W., Maris J.M., Brock P., Schleiermacher G., Ladenstein R., Matthay K.K., Valteau-Couanet D. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.
25. Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcomes for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018;119(3):282–90. doi: 10.1038/s41416-018-0169-8.
26. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017;229(3):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
27. Berlanga P., Pasqualini C., Pötschger U., Sangüesa C., Castellani M.R., Cañete A., Luksch R., Elliot M., Schreier G., Kropf M., Morgenstern D., Papadakis V., Ash S., Ruud E., Brock P., Wiecek A., Kogner P., Trahair T., Ambros P., Boterberg T., Castel V., Valteau-Couanet D., Ladenstein R. Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL/SIOPE trial experience. *Eur J Cancer* 2021;144:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.020.
28. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925.
29. Veal G.J., Errington J., Rowbotham S.E., Illingworth N.A., Malik G., Cole M., Daly A.K., Pearson A.D.J., Boddy A.V. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):469–79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2225.
30. Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Matthay K.K., Krailo M., Yu A.L., Gan J., Sternberg A., Hank J.A., Seeger R., Reaman G.H., Sondel P.M. Phase I study of ch14.1 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27(1):85–91. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3564.
31. Siebert N., Eger C., Seidel D., Jüttner M., Zumpfe M., Wegner D., Kietz S., Ehler K., Veal G.J., Siegmund W., Weiss M., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma

- patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MAbs 2016;8(3):604–16. doi: 10.1080/19420862.2015.1130196.
32. Cheung N.K.V., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovskaya I., Chamberlain E., Kramer K., Modal S. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. J Clin Oncol 2012;30(26):3264–70. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3807.
 33. Kazantsev I.V., Iukhta T.V., Gevorgian A.G., Tolkunova P.S., Shamin A.V., Baykov V.V., Vorobyov N.A., Kozlov A.V., Karsakova M.A., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. A long-term response to allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor and post-transplant therapy in an adolescent with primary resistant neuroblastoma. Cellular Therapy and Transplantation (CTT) 2020;9(2):71–7. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-71-77.
 34. Mody R., Naranjo A., van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E.N., Diccianni M.B., Sondel P.M., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Randomised Phase II Trial of Irinotecan/ Temozolomide (I/T) with Temsirolimus (TEM) or Dinutuximab (DIN) in Children with Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report from The Children's Oncology Group (COG). Lancet Oncol 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470.2045(17)30355-8.
 35. Blom T., Lurvink R., Alevén L., Mensink M., Wolfs T., Dierselhuys M., van Eikelenburg N., Kraal K., van Noesel M., van Grotel M., Tytgat G. Treatment-Related Toxicities During Anti-GD2 Immunotherapy in High-Risk Neuroblastoma Patients. Front Oncol 2021;10:601076. doi: 10.3389/fonc.2020.601076.
 36. 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., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEX): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
 37. Андреева Н.А., Бездольнова Е.О., Качанов Д.Ю., Смирнова А.Б., Телешова М.В., Уталиева Д.Т., Хамин И.Г., Шаманская Т.В. Офтальмологическая токсичность анти-GD2 иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021;100(3):248–57. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-248-257. [Andreeva N.A., Bezdolnova E.O., Kachanov D.Yu., Smirnova A.B., Teleshova M.V., Utalieva D.T., Khamin I.G., Shamanskaya T.V. Ophthalmic toxicity of anti-GD2 immunotherapy (Dinutuximab beta) in a patient with high-risk neuroblastoma: a case report and literature review. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditria. Journal named after G.N. Speransky 2021;100(3):248–57. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 23.08.2021. Принята в печать: 08.09.2021.

Article was received by the editorial staff: 23.08.2021. Accepted for publication: 08.09.2021.