

## Резолюция Совета экспертов-онкологов «Возможности иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в лечении мягкотканых и костных сарком у детей» от 15 июля 2022 г., Москва

**Для цитирования:** Резолюция Совета экспертов-онкологов «Возможности иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в лечении мягкотканых и костных сарком у детей» от 15 июля 2022 г., Москва. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):117–9.

**Resolution of the Council of Expert Oncologists “Possibilities of immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of soft tissue and bone sarcomas in children” dated July 15, 2022, Moscow**

**For citation:** Resolution of the Council of Expert Oncologists “Possibilities of immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of soft tissue and bone sarcomas in children” dated July 15, 2022, Moscow. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):117–9.

### Участники Совета экспертов-онкологов:

**Светлана Рафаэлевна Варфоломеева** — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Кирилл Игоревич Киргизов** — к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Светлана Александровна Кулева** — д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

**Татьяна Викторовна Горбунова** — к.м.н., главный врач НИИ детской онкологии и гематологии, старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Мария Михайловна Ефимова** — врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Елизавета Андреевна Просекина** — биолог патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### Введение

В России в 2021 г. были диагностированы 3663 ребенка (в возрасте 0–17 лет) с впервые выявленными злокачественными новообразованиями (ЗНО). На долю сарком мягких тканей (СМТ) приходится около 7 %, а на долю остеогенных сарком — около 2,4–2,6 % всех ЗНО, выявленных у детей [1–3].

Чаще всего среди СМТ встречаются рабдомиосаркомы (РМС), а среди первичных сарком костей — саркома Юинга (СЮ) и остеосаркома. СМТ занимают 3-е место в структуре заболеваемости детей 0–14 лет экстракраниальными солидными опухолями после опухолей центральной нервной системы и нейробластомы (НБ). Остеогенная саркома является самой распространенной первичной опухолью костей у детей и подростков. СЮ — 2-я по частоте встречаемости (после остеосаркомы) опухолью костей у детей. В европейских странах общая заболеваемость опухолями семейства СЮ составляет около 2–3 случаев на 1 млн населения в возрасте до 20 лет.

К сожалению, уже на этапе установления диагноза почти треть пациентов из этих групп опухолей, имеют отдаленные метастазы на исходном уровне, а еще одна треть рецидивирует после проведения терапии 1-й линии.

### Актуальность

Несмотря на прогресс в химиотерапевтических комбинациях, новые хирургические подходы и лучевые методы, местные и отдаленные рецидивы являются одной из основных проблем в лечении сарком у детей. Прогноз 5-летней выживаемости таких пациентов остается удручающим и не превышает 20–30 % (в зависимости от типа саркомы) при рецидивирующих или резистентных к лечению формам. В настоящее время успехи применения таргетной терапии у пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерным течением СМТ и костей крайне ограничен. Поиск новых мишеней и таргетных препаратов оправдан и востребован,

поскольку это позволит расширить терапевтические опции для данной группы больных и, возможно, улучшит их прогноз [4, 5].

Экспрессия дисиалоганглиозида GD2 характерна для 98–100 % НБ, определяется в большинстве случаев меланомы, ретинобластомы, при СЮ и в различной степени при мелкоклеточном раке легкого, глиоме, остеосаркоме и при различных типах СМТ. Поскольку он экспрессируется в относительно широком диапазоне типов опухолей, дисиалоганглиозид GD2 можно рассматривать как антиген, ассоциированный с опухолью, он может способствовать более злокачественному фенотипу опухоли за счет усиленной клеточной пролиферации, роста, подвижности, миграции, адгезии и инвазии. Таким образом, профиль экспрессии дисиалоганглиозида GD2 и его роль в биологии рака обеспечивают обоснование клинического нацеливания на этот антиген с помощью моноклональных антител против GD2 и других терапевтических подходов [6].

Динутуксимаб бета представляет собой моноклональное антитело против GD2-антигена, которое нацелено на GD2-экспрессирующие опухолевые клетки, что приводит к фагоцитозу и разрушению посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, лизису посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, апоптозу и некрозу посредством прямой индукции элиминации клеток [6].

Динутуксимаб бета был одобрен Европейской комиссией в мае 2017 г. «для лечения НБ высокого риска у пациентов в возрасте 12 месяцев и старше, которые ранее получали индукционную химиотерапию и достигли, по крайней мере, частичного ответа с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток». Он также одобрен в Евросоюзе для пациентов «с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе с остаточным заболеванием или без него» [7]. В Российской Федерации препарат динутуксимаб бета начали использовать в терапии НБ высокого риска с 2017 г. 15.07.2022 лекарственный препарат динутуксимаб бета зарегистрирован в России (№ регистрационного удостоверения ЛП-008352) [8].

На основании вышеизложенного в настоящее исследование включили анти-GD2 моноклональное антитело (динутуксимаб бета) во 2-ю линию противоопухолевого лечения детей с СМТ и костными саркомами в целях оценки эффективности, улучшения исходов у пациентов с положительным уровнем экспрессии GD2.

### Результаты

В ходе работы Совета экспертов были рассмотрены предварительные данные первого клинического протокола исследования эффективности и безопасности терапии динутуксимабом бета в лечении рецидивирующих и рефрактерных СМТ и костных сарком у детей. Также был продемонстрирован результат определения экспрессии ганглиозида GD2 в образцах ткани сарком методом проточной цитофлуориметрии. Эксперты представили на обсуждение собственные результаты, полученные в 2 федеральных онкологических исследовательских центрах.

В рамках протокола у 30 пациентов были исследованы образцы ткани сарком, и в 67 % случаев ( $n = 20$ ) была определена положительная экспрессия GD2. Исследованные образцы включали: 30 % – остеогенные саркомы, 33 % – СЮ, 27 % – РМС, 7 % – веретенноклеточные саркомы и 3 % – недифференцированные саркомы. Из 20 пациентов с GD2-положительной экспрессией 11 были включены в исследование в соответствии с критериями включения, среди них: 4 с СЮ, 4 с РМС, 2 с остеосаркомой и 1 больной с недифференцированной СМТ. Один пациент выбыл из исследования досрочно, остальные 10 продолжают терапию динутуксимабом бета.

**По результатам представленных данных Совет экспертов заключил:**

1. Ганглиозид GD2 экспрессировался в большом проценте случаев исследуемых типов сарком (67 %). Необходимо совершенствовать методику определения экспрессии в целях снижения процента нежизнеспособных опухолевых клеток.

2. На первом этапе исследования оценены безопасность и переносимость препарата и было показано, что большинство пациентов переносят терапию

Первая оценка эффективности и переносимости динутуксимаба бета (сводный анализ)

| Исследовательские центры                                | Число пациентов, $n$ | Морфологический диагноз  | Оценка эффективности   | Оценка безопасности  |
|---|----------------------|--|--|--|
| ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России | 6                    | Остеогенная саркома ( $n = 2$ ), РМС ( $n = 2$ ), СЮ ( $n = 2$ )                                       | Полная ремиссия ( $n = 2$ ), частичная ремиссия ( $n = 2$ ), стабилизация ( $n = 1$ ), прогрессирование ( $n = 1$ )          | Нежелательные явления (НЯ) I–II степени: болевой синдром, капиллярная токсичность, выброс цитокинов<br>НЯ III степени: кардиотоксичность ( $n = 1$ ) |
| ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России | 5                    | СЮ ( $n = 2$ ), РМС ( $n = 2$ ), недифференцированная СМТ ( $n = 1$ )                                  | Разнонаправленная динамика ( $n = 1$ ), стабилизация ( $n = 2$ ), прогрессирование ( $n = 1$ ), терапия прервана ( $n = 1$ ) | НЯ I–II степени: нефротоксичность, болевой синдром<br>НЯ IV степени: кардиотоксичность ( $n = 1$ )   |
| Анализ популяции  | 11                   | СЮ ( $n = 4$ ), РМС ( $n = 4$ ), остеогенная саркома ( $n = 2$ ), недифференцированная СМТ ( $n = 1$ ) | Полная ремиссия ( $n = 2$ ), частичная ремиссия ( $n = 2$ ), стабилизация ( $n = 4$ ), прогрессирование ( $n = 2$ )          | НЯ I–II степени ( $n = 9$ ),<br>НЯ III степени ( $n = 1$ ),<br>НЯ IV степени ( $n = 1$ )   |

динутуксимабом бета достаточно хорошо и имеют НЯ I–II степени, что соответствует инструкции по применению препарата. У одного больного развилось НЯ III степени, и терапия была приостановлена до восстановления кардиологических показателей, после чего пациент продолжил участие в исследовании. У одного больного терапия была прекращена из-за осложнений сопутствующего заболевания.

3. На момент первого анализа эффективности терапии динутуксимабом бета 80 % включенных в иссле-

дование пациентов ( $n = 8$ ) ответили на терапию, у 40 % отмечен объективный ответ.

4. Дальнейшее наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности препарата после окончания плана терапии динутуксимабом бета у всех пациентов, включенных в протокол, запланированы на октябрь 2022 г., что позволит более детально и объективно оценить результаты иммунотерапии согласно цели исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Саркомы мягких тканей». Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2020 г.
2. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга». Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2020 г.
3. Справка об организации медицинской помощи детям Российской Федерации с онкологическими заболеваниями, 2022 г.
4. Моргачева Д.А., Панова Д.Ю., Белогурова М.Б. Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(1):57–63. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-57-63.
5. Wingerter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K.B.M., Sommer C.J., Traub F., Kindler T., Russo A., Otto H., Lollert A., Staatz G., Roth L., Paret C., Faber J. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):520. doi: 10.3390/cancers13030520.
6. Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000. eCollection 2020.
7. Qarziba: Summary of product characteristics.
8. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022 г.