

Химиоиммунотерапия нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения

Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Николай Сергеевич Иванов greatinsmd@gmail.com

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте от 0 до 14 лет. Несмотря на достижения современной мультимодальной риск-адаптированной терапии, прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска остается неблагоприятным. Многочисленными исследовательскими группами было показано, что хороший ответ, достигнутый на момент завершения индукционного этапа терапии у данной подгруппы пациентов, коррелирует с показателями выживаемости. Таким образом, улучшение ответа на индукционную терапию может являться потенциальным механизмом повышения показателей долгосрочной выживаемости. За последние несколько десятилетий традиционные подходы к терапии онкологических заболеваний претерпели кардинальную революцию, во многом за счет разработки и внедрения метода иммунотерапии. Известно, что комбинированная противоопухолевая терапия превосходит монотерапию и является одним из инструментов преодоления гетерогенной лекарственной резистентности. Плечей доклинических исследований было показано, что GD2-направленные моноклональные антитела (mAb) способны усиливать цитостатические эффекты химиотерапевтических препаратов, что стало многообещающей моделью для клинических исследований различных режимов химиоиммунотерапии (ХИТ), которые продемонстрировали убедительные доказательства безопасности и приемлемого профиля токсичности с обнадеживающим влиянием на показатели частоты объективных ответов, общей и бессобытийной выживаемости как у пациентов с рецидивирующей, рефрактерной НБ, так и у первичных больных группы высокого риска.

В статье рассмотрены фундаментальные представления о синергическом взаимодействии GD2-направленных mAb в комбинации с цитостатическими агентами, роли ответа на индукционный этап терапии и перспективах применения индукционной ХИТ как метода улучшения постиндукционного ответа, бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с НБ.

Ключевые слова: дети, нейробластома, дисialogанглиозид GD2, химиоиммунотерапия, моноклональные антитела

Для цитирования: Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. Химиоиммунотерапия нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):77–91.

Информация об авторах

Н.С. Иванов: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: greatinsmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Neuroblastoma chemoimmunotherapy: current results and application prospects

N.S. Ivanov, D. Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood affecting children from 0 to 14 years old. Despite the achievements of modern multimodal risk-adapted therapy, the prognosis in patients with high-risk NB remains unfavorable. Numerous research groups have shown that a good response achieved at the time of completion of the induction stage of therapy in this subgroup of patients correlates with survival rates. Thus, improving the response to induction therapy may be a potential mechanism for improving long-term survival rates. Over the past few decades, traditional approaches to cancer therapy have undergone a radical revolution, largely due to the development and implementation of the immunotherapy method. It is known that combined antitumor therapy is superior to monotherapy and is one of the tools for overcoming heterogeneous drug resistance. A vast number of preclinical studies has shown that GD2-directed monoclonal antibodies (mAbs) are able to enhance the cytostatic effects of chemotherapeutic drugs, which has become a promising model for clinical studies of various chemoimmunotherapy regimens, which have demonstrated convincing evidence of safety and an acceptable toxicity profile with an encouraging effect on objective response rates, overall and event-free survival in both patients with recurrent, refractory NB, and primary patients of the high-risk group.

The article discusses fundamental ideas about the synergistic interaction of GD2-directed mAbs in combination with cytostatic agents, the role of response to the induction stage of therapy and prospects for the use of induction chemoimmunotherapy as a method of improving post-induction response, event-free and overall survival in patients with NB.

Key words: children, neuroblastoma, disialoganglioside GD2, chemoimmunotherapy, monoclonal antibodies

For citation: Ivanov N.S., Kachanov D. Yu., Shamanskaya T.V. Neuroblastoma chemoimmunotherapy: current results and application prospects. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):77–91.

Information about the authors

N.S. Ivanov: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: greatinsmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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.

Нейробластома (НБ) — злокачественное новообразование (ЗНО) симпатической нервной системы [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 1,2 на 100 тыс. населения в возрасте 0—18 лет [2]. Несмотря на относительную редкость, на долю НБ в структуре заболеваемости экстракраниальными ЗНО детского возраста приходится 6—10 %, а в структуре смертности — 12—15 % [1], таким образом, НБ является наиболее распространенной и потенциально летальной злокачественной опухолью детского возраста [3].

На сегодняшний день в основе лечения пациентов с НБ лежит риск-адаптированная концепция терапии [2, 4]. В Российской Федерации (РФ) в большинстве клиник для стратификации пациентов на группы риска применяются критерии протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) — версия NB-2004 (руководитель исследования — профессор F. Berthold), предусматривающие подразделение пациентов на группы наблюдения, промежуточного и высокого риска на основе следующих показателей: возраст на момент установления диагноза, распространенность опухолевого процесса по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [5] и генетические маркеры (статусы гена *MYCN* и локуса 1р36) [6, 7].

Наиболее неблагоприятной в отношении долгосрочной выживаемости подгруппой являются больные, стратифицированные в группу высокого риска. Современная стратегия терапии пациентов с НБ группы высокого риска в РФ реализуется в рамках клинических рекомендаций, утвержденных на заседании научно-клинического совета Министерства здравоохранения РФ (протокол от 14.04.2020 № 16/2-3-4), представляющих собой модифицированный протокол NB-2004, и предусматривает 3 этапа терапии — индукционный, этап консолидации и постконсолидационную терапию.

Этап индукционной терапии предусматривает проведение 6 курсов химиотерапии (ХТ) по схемам N5 и N6, хирургическое лечение, аферез гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Этап консолидации включает проведение радиоизотопной ¹³¹I-метайодбензилгуанидин (МЙБГ) терапии и применение высокодозной ХТ с аутоло-

гичной трансплантацией ГСК (ауто-ТГСК). На этапе постконсолидации применяется 9 курсов 13-цис-Ретиноевой кислоты (13-цис-РК) с опциональным выполнением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (при наличии показаний). С 2021 г. пациенты, достигшие хорошего ответа на индукционную терапию (не менее частичного ответа (ЧО) в соответствии с международными критериями), получали постконсолидационную иммунотерапию (ИТ) динутуксимабом бета в сочетании с 13-цис-РК за счет средств фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

Основными недостатками текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с НБ группы высокого риска являются относительно низкие показатели частоты объективных ответов (ЧОО), общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости [8].

Несмотря на интенсивную мультимодальную терапию, а также дополнительные терапевтические опции, применяемые у ряда больных, имеющих показания к проведению радиотаргетной ¹³¹I-МЙБГ-терапии [9] и постконсолидационной ИТ на основе анти-GD2 моноклональных антител (mAb) [10], отдаленные показатели эффективности терапии остаются неудовлетворительными.

В настоящее время различные исследовательские группы выделяют несколько факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, предпринимая попытки интенсификации терапии, т. е. включения новых терапевтических опций в целях нивелирования неблагоприятного влияния на прогноз заболевания.

Кроме биологических факторов, таких как возраст пациентов на момент постановки диагноза и стадия заболевания, одним из значимых прогностических факторов, оказывающих влияние на ОВ и БСВ, является ответ на индукционный этап терапии [11, 12].

Исследование группы N. Pinto et al. показало, что наилучшие ответы, достигнутые на момент завершения индукционной ХТ у пациентов с НБ, коррелируют с показателями долгосрочной выживаемости [11]. Согласно результатам отечественного метаанализа, опубликованного в 2022 г., включившего 12 международных исследований (суммарно 3431 пациент), становится очевидно, что больные с хорошим ответом

(полный ответ (ПО) и очень хороший ЧО (ОХЧО) ($n = 1702$)) имеют меньший относительный риск (ОР) рецидива/прогрессии (на 28 %) и ОР летального исхода (меньше на 31 %) по сравнению с группой пациентов, достигших неудовлетворительного ответа (ЧО/смешанный ответ (СО)/стабилизация ответа ($n = 1729$)) [12].

Таким образом, улучшение индукционного ответа за счет интенсификации данного этапа терапии может являться потенциальным механизмом оптимизации и улучшения показателей долгосрочной выживаемости у пациентов группы высокого риска.

На сегодняшний день единые стандарты проведения индукционной ХТ для пациентов с НБ отсутствуют, различные исследовательские группы используют отличные комбинации цитостатических препаратов для максимального сокращения массы опухоли перед этапом консолидации [2]. При этом предпринимаются активные попытки модификации существующих стандартных дозовых режимов индукционной терапии, в частности, посредством проведения коротких дозоинтенсивных курсов с интервалом в 10 дней, переноса сроков проведения афереза и хирургического лечения после завершения этапа индукционной терапии, а также отказа от антрациклинов (доксорубицин) в протоколе rapid COJEC европейской группы SIOPEX (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma – Международная европейская педиатрическая онкологическая группа по изучению НБ) [13], однако интенсификация дозовых режимов за счет сокращения длительности интервалов между курсами, по-видимому, также не приводит к значительному увеличению ни показателей ЧОО, ни выживаемости [14].

При сравнении европейского режима индукции группы SIOPEX rapid COJEC с североамериканским режимом N5, разработанным специалистами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC-N5) (США, Нью-Йорк) [15], авторы показали, что частота ПО со стороны метастатических очагов не различалась между двумя группами (32 % при rapid COJEC и 35 % при MSKCC-N5, $p = 0,368$), кроме того, отсутствовали различия в показателях 3-летней БСВ и ОВ. При этом негематологическая токсичность III–IV степени встречалась чаще у пациентов, рандомизированных на режим MSKCC-N5, что позволило рассматривать rapid COJEC как стандартный режим в последующих исследованиях группы SIOPEX [15].

Попытка немецкой группы (открытое рандомизированное исследование GPOH NB2004-HR (NCT 03042429)) интенсификации индукции за счет добавления 2 дополнительных курсов с топотеканом (схема N8) пациентам с НБ высокого риска ($n = 422$), бинарно рандомизированным на экспериментальную группу, не показало статистически значимого увеличения показателей ОВ и БСВ. Трехлетняя БСВ составила 34 % против 32 % ($p = 0,258$), 3-летняя ОВ – 54 % против 48 % ($p = 0,558$) в экспериментальной (добавление 2 курсов N8) и кон-

трольной (стандартная индукционная терапия – курсы N5/N6) группах соответственно, при этом медианное число токсичностей на 1 пациента превалировало в экспериментальной группе [16].

Поиск наиболее оптимальных режимов индукционной ХТ в настоящее время продолжается в рамках проспективного рандомизированного клинического исследования HR-NBL2 (NCT04221035), в котором планируется сравнительная оценка эффективности и безопасности режимов индукционной терапии европейской группы rapid COJEC и немецкого подхода GPOH на основе курсов N5/N6.

Несмотря на то, что большинство пациентов достигают удовлетворительного ответа после завершения индукционного этапа терапии, порядка 20–30 % из них характеризуются плохим ответом, включая ранние прогрессии заболевания в 7–15 % случаев [17]. Результаты немецкого исследования GPOH-NB2004-HR убедительно свидетельствуют о том, что интенсификация индукционной терапии путем добавления цитостатических препаратов не оказывает значимого влияния на улучшение долгосрочных результатов лечения пациентов группы высокого риска [16]. Данный факт обосновывает необходимость переноса новых методов лечения, в частности ИТ, продемонстрировавшей свою эффективность в других фазах лечения (постконсолидация), в индукционную терапию.

За последние несколько десятилетий традиционные подходы к терапии онкологических заболеваний претерпели кардинальную революцию, во многом за счет разработки и внедрения метода ИТ [18]. Известно, что комбинированная противоопухолевая терапия превосходит монотерапию и является одним из инструментов преодоления гетерогенной лекарственной резистентности, реализуя свой потенциал посредством синергического взаимодействия лекарственных веществ [19]. Потенциальные механизмы синергизма комбинации химиотерапевтических препаратов и иммунобиологических агентов характеризуются широким диапазоном и включают иммуноопосредованную гибель опухолевых клеток, антиангиогенез, селективное истощение миелоидных иммуносупрессивных клеток и лимфопению, которая уменьшает количество регуляторных Т-клеток и освобождает место для пролиферации эффекторных Т-клеток [20]. Кроме того, результаты многочисленных исследований отмечают способность мАТ усиливать цитостатические эффекты ряда химиотерапевтических препаратов [21, 22].

Дисialogанглиозид GD2 – один из наиболее изученных антигенов НБ, представляет собой привлекательную модель для разработки и внедрения в клиническую практику новых иммунотерапевтических и диагностических подходов. На сегодняшний день концентрации циркулирующего GD2 исследуются в качестве прогностического маркера в сыворотке крови [23], в то время как экспрессированный на поверхности опухолевых клеток GD2

является терапевтической мишенью для мышиных (m3F8, 14.G2a и др.), химерных (ch14.18/SP2/0, ch14.18/CHOидр.) и гуманизированных (hu14.18K322A и др.) анти-GD2 мАТ [10]. Современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликофинголипидов в контексте формирования липидных рафтов продемонстрировали возможность участия GD2 в ингибирующем и активирующем влиянии на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Так, циркулирующие и экспрессированные на поверхности клеток НБ GD2 могут усиливать злокачественный потенциал клеток [24–26], опосредованно ослабляя действие цитостатических агентов, что в значительной мере актуализирует проблему изучения сочетанного применения цитостатической и GD2-направленной ИТ.

Так, S. Yoshida et al. в эксперименте на GD2-оверэкспрессирующей клеточной линии мелкоклеточного рака легкого показали, что применение ряда химиопрепаратов в комбинации с анти-GD2 мАТ приводит к усилению их цитотоксического эффекта в 2,4–7,8 раза. Молекулярный механизм проапоптотической активности комбинации был связан с синергическим фосфорилированием киназы c-Jun, роль которой в индукции апоптоза была подтверждена в эксперименте с ингибированием куркумином [21]. Таким образом, комбинация противоопухолевых препаратов с анти-GD2 мАТ представляется чрезвычайно многообещающей моделью для лечения GD2-позитивных опухолей, в том числе НБ. Исследования группы A. Kowalczyk et al. в эксперименте с клоном НБ человека (IMR-32) показали, что анти-GD2 мАТ обладают синергичным и аддитивным эффектами в комбинации с доксорубицином, топотеканом и карбоплатином соответственно [22].

Убедительная демонстрация синергического взаимодействия цитостатических и иммунобиологических лекарственных средств в доклинической фазе экспериментальных исследований определяет комбинацию анти-GD2 мАТ с химиотерапевтическими препаратами как привлекательную модель для клинических исследований.

R. Mody et al. проанализировали эффективность химиоиммунотерапевтического режима иринотекан/темозоломид в комбинации с ch14.18/SP2/0 (динутуксимаб) или темсиролимузом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ (идентификатор исследования NCT01767194). Иринотекан вводился в дозе 50 мг/м² внутривенно (в/в), темозоломид в дозе 100 мг/м² перорально в дни 1–5. Из 35 пациентов, включенных в исследование, 18 согласно рандомизации получали иринотекан/темозоломид/темсиролимус, 17 – иринотекан/темозоломид/динутуксимаб в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Все пациенты с интервалом в 21 день получали до 17 курсов вышеуказанной терапии. Динутуксимаб вводили в дозе 17,5 мг/м²/сут в/в 10-часовой инфузией в дни

2–5. Кумулятивная доза динутуксимаба в 1 курсе составляла 70 мг/м². В группе пациентов, получавших иринотекан/темозоломид/темсиролимус, только у 1 (6 %) больного был достигнут ЧО, при этом в группе пациентов, получавших иринотекан/темозоломид/динутуксимаб, у 9 (53 %) наблюдался объективный ответ, в том числе у 4 – ЧО и у 5 – ПО. Таким образом, комбинация иринотекан/темозоломид/динутуксимаб продемонстрировала заметную противоопухолевую активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ [27] (таблица).

Согласно обновленным результатам исследования группы R. Mody et al., опубликованным позднее в 2020 г., в группу пациентов, получавших иринотекан/темозоломид/динутуксимаб, дополнительно были включены 36 больных в целях более точной оценки частоты ответа и токсичности. Объективные ответы наблюдались у 13 (36,1 %) пациентов в дополнительной группе и у 22 (41,5 %) из 53 больных в объединенной группе, при этом у 22 (41,5 %) из 53 пациентов наблюдалась стабилизация болезни. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в объединенной группе составили 67,9 ± 6,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,4 ± 80,5) и 84,9 ± 4,9 % (95 % ДИ 75,3 ± 94,6) соответственно. В структуре токсичности (≥ III степени) – 51 пациент – преобладали лихорадка/инфекция – у 18 (35,3 %), нейтропения – у 17 (3,3 %), анти-GD2 мАТ-индуцированная боль – у 15 (29,4 %) и диарея – у 10 (19,6 %) больных. У 1 пациента была гипоксия IV степени, соответствовавшая критериями неприемлемой токсичности, однако летальных исходов выявлено не было [28] (см. таблицу).

Резюмируя преимущества применения химиоиммунотерапии (ХИТ) в режиме иринотекан/темозоломид/динутуксимаб в сравнении с моноХТ в качестве исторического контроля, приводим результаты исследования режима иринотекан/темозоломид у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ. R. Bagatell et al. показали, что объективные ответы в группе иринотекан/темозоломид были установлены только у 8/55 (15 %) пациентов, при этом показатели 2-летней БСВ и ОВ составили 13 ± 9 % и 30 ± 10 % соответственно [29].

Международными группами исследовалась эффективность комбинации мАТ и с другими химиотерапевтическими режимами. Так, группа исследователей S. Federico et al. проанализировала эффективность химиоиммунотерапевтического режима, состоящего из 6 курсов – циклофосфамид/топотекан (курсы 1–2), иринотекан/темозоломид (курсы 3–4), ифосфамид/карбоплатин/этопозид (курсы 5–6) в комбинации с анти-GD2 мАТ hu14.18K322A, разработанного в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США), у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ (идентификатор исследования NCT01576692). Все больные с интервалом в 21 день суммарно получали 6 курсов цитостатической

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (начало)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (beginning)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
R. Mody, Lancet Oncol., 2017	<p>Дизайн: рандомизированное исследование II фазы (COG ANBL1221)</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ</p> <p>Количество курсов: до 17</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Иринотекан/темозоломид/динутуксимаб (n = 17) Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Динутуксимаб (ch14.18) 17,5 мг/м²/сут (первоначально 25 мг/м²/сут) в/в (дни 2–5) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Иринотекан/темозоломид/темсиролимус (n = 18) Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Темсиролимус 35 мг/м²/сут (дни 1, 8) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Design: randomized phase II trial (COG ANBL1221)</p> <p>Target group: relapses and refractory NB</p> <p>Number of courses: up to 17</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab (n = 17) Irinotecan 50 mg/m²/day intravenously (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Dinutuximab (ch14.18) 17.5 mg/m²/day (initially 25 mg/m²/day) i.v. (days 2–5) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p> <p>Irinotecan/temozolomide/temsirolimus (n = 18) Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Temsirrolimus 35 mg/m²/day (days 1–8) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p>	<p>Иринотекан/темозоломид/динутуксимаб ЧОО: 9/17 (53 %), из них 5 – ПО, 4 – ЧО</p> <p>Иринотекан/темозоломид/темсиролимус ЧОО: 1/18 (6 %), ЧО</p> <p>Сведения о токсичности в группе иринотекан/темозоломид/динутуксимаб (n = 16) Боль: 7/16 (44 %) Гипокалиемия: 6/16 (38 %) Нейтропения: 4/16 (25 %) Анемия: 4/16 (25 %) Тромбоцитопения: 4/16 (25 %) Инфекции и лихорадка: 4/16 (25 %)</p> <p>У 1 пациента наблюдалась гипоксия IV степени, соответствовавшая критериям неприемлемой токсичности</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab ORR: 9/17 (53 %), 5 of which had a complete response, 4 – partial response</p> <p>Irinotecan/temozolomide/temsirolimus ORR: 1/18 (6 %), partial response</p> <p>Information about toxicity in the irinotecan/temozolomide/dinutuximab group (n = 16) Pain: 7/16 (44 %) Hypokalemia: 6/16 (38 %) Neutropenia: 4/16 (25 %) Anemia: 4/16 (25 %) Thrombocytopenia: 4/16 (25 %) Infections and fever: 4/16 (25 %)</p> <p>One patient had grade IV hypoxia that met the criteria of unacceptable toxicity</p>
R. Mody, J Clin Oncol., 2020	<p>Дизайн: расширенная когорта пациентов, получавших терапию по протоколу COG ANBL1221</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ (n = 53), 17 рандомизированных и 36 дополнительно включенных пациентов</p> <p>Количество курсов: до 17</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Иринотекан/темозоломид/динутуксимаб Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Динутуксимаб (ch14.18) 17,5 мг/м²/сут (первоначально 25 мг/м²/сут) в/в (дни 2–5) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Design: an expanded cohort of patients treated with the COG ANBL1221 protocol</p> <p>Target group: relapses and refractory NB (n = 53), 17 randomized and 36 additionally included patients</p> <p>Number of courses: up to 17</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Dinutuximab (ch14.18) 17.5 mg/m²/day (initially 25 mg/m²/day) i.v. (days 2–5) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p>	<p>Экспериментальная группа ЧОО: 22/53 (41,5 %), из них 11 – ПО, 11 – ЧО, 22/53 – стабилизация</p> <p>Однолетняя ВБП: 67,9 ± 6,4 % Однолетняя ОВ: 84,9 ± 4,9 %</p> <p>Сведения о токсичности (n = 51) Инфекционная лихорадка: 18/51 (35,3 %) Нейтропения: 17/51 (33,3 %) Боль: 15/51 (29,4 %) Диарея: 10/51 (19,6 %) Тромбоцитопения: 5/51 (9,8 %) Рвота: 4/51 (7,8 %)</p> <p>У 1 пациента из рандомизированной когорты отмечена гипоксия IV степени, соответствовавшая критериям неприемлемой токсичности</p> <p>Experimental group ORR: 22/53 (41.5 %), 11 of which had a complete response, 11 – partial response, 22/53 – stabilization 1-year PFS: 67.9 ± 6.4 % 1-year OS: 84.9 ± 4.9 %</p> <p>Information about toxicity (n = 51) Infectious fever: 18/51 (35.3 %) Neutropenia: 17/51 (33.3 %) Pain: 15/51 (29.4 %) Diarrhea: 10/51 (19.6 %) Thrombocytopenia: 5/51 (9.8 %) Vomiting: 4/51 (7.8 %)</p> <p>One patient from a randomized cohort had grade IV hypoxia that met the criteria of unacceptable toxicity</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (продолжение)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (continuation)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
S.M. Federico, Clin Cancer Res., 2017	<p>Дизайн: пилотное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 13$)</p> <p>Количество курсов: 6</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>• Курсы 1–2 (CycT)</p> <p>Циклофосфамид 400 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Топотекан 1,2 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 2-го курса)</p> <p>• Курсы 3–4 (IT)</p> <p>Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 4-го курса)</p> <p>• Курсы 5–6 (ICE)</p> <p>Ифосфамид 2 г/м²/сут в/в (дни 1–3) Карбоплатин (AUC 8) в/в (день 1) Этопозид 100 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 6-го курса)</p> <p>К каждому курсу добавлялись hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5), вводимые за 4 ч в зависимости от переносимости с ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ, начиная с 7–8-го дня, в дозе 250 мкг/м²/сут (до АЧН > 2000/мм³) и ИЛ-2 1 млн Ед/м² (через день до 6 доз)</p> <p>Design: pilot study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 13$)</p> <p>Number of courses: 6</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>• Courses 1–2 (CycT)</p> <p>Cyclophosphamide 400 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Topotecan 1.2 mg/m²/day i.v. (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 2nd course)</p> <p>• Courses 3–4 (IT)</p> <p>Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day <i>per os</i> (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 4th course)</p> <p>• Courses 5–6 (ICE)</p> <p>Ifosfamide 2 g/m²/day i.v. (days 1–3) Carboplatin (AUC 8) i.v. (day 1) Etoposide 100 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 6th course)</p> <p>hu14.18K322A 40 mcg/m²/day (days 2–5) were added to each course, administered in 4 hours, depending on tolerability, with daily subcutaneous administration of GM-CSF, starting from 7–8 days, at a dose of 250 mcg/m²/day (up to ANC > 2000/mm³) and IL-2 1 million units/m² (up to six doses every other day)</p>	<p>Экспериментальная группа</p> <p>ЧОО: 8/13 (61,5 %), из них 4 – ПО, 1 – ОХЧО, 3 – ЧО Однолетняя ОВ: 10/13 (77 %)</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Миелосупрессия III–IV степени: 13/13 (100 %) Тромбоцитопения IV степени > 35 дней: 1/13 (7,6 %), расценено как неприемлемая токсичность</p> <p>Боль I–II степени: 13/13</p> <p>Четыре пациента прервали лечение по следующим причинам: аллергическая реакция на hu14.18K322A, вирусная инфекция, хирургическая смерть, вторая опухоль</p> <p>Experimental group</p> <p>ORR: 8/13 (61.5 %), 4 of which had a complete response, 1 – very good partial response, 3 – partial response 1-year OS: 10/13 (77 %)</p> <p>Information about toxicity</p> <p>Grade III–IV myelosuppression: 13/13 (100 %) Thrombocytopenia grade IV > 35 days: 1/13 (7.6 %), regarded as unacceptable toxicity</p> <p>Pain grade I–II: 13/13</p> <p>4 patients interrupted treatment: allergic reaction to hu14.18K322A, viral infection, surgical death, secondary tumour</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (продолжение)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (continuation)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
S.M. Federico, Clin Cancer Res., 2017	<p>Дизайн: проспективное исследование II фазы</p> <p>Целевая группа: первичные пациенты с НБ группы высокого риска</p> <p>Количество курсов индукции: 6</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Этап индукции</p> <ul style="list-style-type: none"> • Курсы 1–2 (CycT) Циклофосфамид 400 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Топотекан 1,2 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 • Курсы 3 и 5 (CisEto) Цисплатин 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–4) Этопозид 200 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 • Курсы 4–6 (VDC) Циклофосфамид 2,1 г/м²/сут в/в (дни 1–2) Доксорубин 25 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) Винкристин 0,67 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 К каждому курсу добавлялись hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5), вводимые за 4 ч в зависимости от переносимости с ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (до АЧН > 2000/мм³) и ИЛ-2 106 Ед/м² (через день до 6 доз) <p>Этап консолидации Bu/Mel с ауто-ТГСК hu14.18K322A + ГМ-КСФ + ИЛ-2 (с +2-го до +5-го дня) ± НК-клетки (с +4-го дня) ± ДЛТ (по показаниям)</p> <p>Этап постконсолидации Изотретиноин (6 курсов) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут в течение 4 дней + ГМ-КСФ + ИЛ-2 (5 курсов)</p> <p>Design: prospective phase II study</p> <p>Target group: primary patients with high-risk NB</p> <p>Number of induction courses: 6</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Induction phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Courses 1–2 (CycT) Cyclophosphamide 400 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Topotecan 1.2 mg/m²/day i.v. (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 • Courses 3 and 5 (CisEto) Cisplatin 50 mg/m²/day i.v. (days 1–4) Etoposide 200 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 • Courses 4–6 (VDC) Cyclophosphamide 2.1 g/m²/day i.v. (days 1–2) Doxorubicin 25 mg/m²/day i.v. (days 1–3) Vincristine 0.67 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) were added to each course, administered in 4 hours depending on tolerability, with daily subcutaneous administration of GM-CSF 250 mcg/m²/day (up to ANC > 2000/mm³) and IL-2 106 units/m² (up to six doses every other day) <p>Consolidation phase Bu/Mel with auto-HSCT hu14.18K322A + GM-CSF + IL-2 (from +2 to +5 days) ± NK cells (from +4 days) ± EBRT (according to indications)</p> <p>Post-consolidation phase Isotretinoin (6 courses) hu14.18K322A 40 mg/m²/day for 4 days + GM-CSF + IL-2 (5 courses)</p>	<p>Экспериментальная группа ЧОО после 2 курсов терапии: 42/63 (66,7 %) ЧОО перед ауто-ТГСК: 60/62 (97 %), из них 21 – ПО, 21 – ОХЧО, 18 – ЧО; полный метастатический ответ – 40 (65 %) Трехлетняя БСВ: 73,7 % Трехлетняя ОВ: 86,0 %</p> <p>Experimental group ORR after 2 courses of therapy: 42/63 (66.7 %) ORR before auto-HSCT: 60/62 (97 %), 21 of which had a complete response, 21 – very good partial response, 18 – partial response; a complete metastatic response – 40 (65 %) 3-year EFS: 73.7 % 3-year OS: 86.0 %</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (окончание)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (end)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
N. Olgun, Front Oncol., 2022	<p>Дизайн: пилотное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 19$)</p> <p>Количество курсов: до 14</p> <p>Межкурсовой интервал: 28 дней</p> <p>Основной режим¹:</p> <p>Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 0–4)</p> <p>Темозоломид 100 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 0–4)</p> <p>Динутуксимаб бета (ch14.18/CHO) 10 мг/м²/сут (дни 1–10)</p> <p>Design: pilot study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 19$)</p> <p>Number of courses: up to 14</p> <p>Inter-course interval: 28 days</p> <p>Main regimen¹:</p> <p>Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 0–4)</p> <p>Temozolomide 100 mg/m²/day <i>per os</i> (days 0–4)</p> <p>Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) 10 mg/m²/day (days 1–10)</p>	<p>ЧОО: 12/19 (63 %), из них 6 – ПО, 6 – ЧО</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Явлений непереносимой токсичности зарегистрировано не было. Токсичность динутуксимаба бета соответствовала ранее описанной. У 1 пациента была отмечена аллергическая реакция в виде зуда > III степени, что привело к остановке инфузии в течение первых 6 курсов. У 2 больных наблюдалась экстравазация, однако все пациенты получили 100 % кумулятивную дозу динутуксимаба бета, даже если период введения превышал 10 сут.</p> <p>ORR: 12/19 (63 %), of which 6 is a complete response, 6 is a partial response.</p> <p>Information about toxicity</p> <p>No phenomena of intolerable toxicity were registered. The toxicity of dinutuximab beta corresponded to the previously described in literature. One patient had an allergic reaction in the form of itching > III grade, which led to stopping the infusion during the first six courses. Extravasation was observed in two patients, but all patients received a 100 % cumulative dose of dinutuximab beta, even if the administration period exceeded 10 days</p>
A. Wiczorek, Front Oncol., 2023	<p>Дизайн: ретроспективное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 25$)</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Основной режим²:</p> <p>Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5)</p> <p>Темозоломид 100 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 1–5)</p> <p>Динутуксимаб бета (ch14.18/CHO) 10 мг/м²/сут (дни 2–6)</p> <p>Design: retrospective study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 25$)</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Main regimen²:</p> <p>Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5)</p> <p>Temozolomide 100 mg/m²/day <i>per os</i> (days 1–5)</p> <p>Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) 10 mg/m²/day (days 2–6)</p>	<p>ЧОО: 16/25 (63 %), из них 8 – ПО, 8 – ЧО</p> <p>Трехлетняя ВБП: 36 %</p> <p>Трехлетняя ОВ: 35 %</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Явления токсичности ≥ IV степени относились к гематологическому профилю. Среди явлений токсичности III степени наблюдались синдром повышенной проницаемости капилляров – 4/25 (16 %), аллергические реакции – 4/25 (16 %), диарея – 1/25 (4 %). Случаев непереносимой токсичности зарегистрировано не было. В большинстве случаев пациенты получили полную дозу динутуксимаба бета</p> <p>ORR: 16/25 (63 %), of which 8 is a complete response, 8 is a partial response</p> <p>3-year PFS: 36 %</p> <p>3-year OS: 35 %</p> <p>Information about toxicity</p> <p>The phenomena of toxicity ≥ IV grade were related to the hematological profile. Among the toxicity phenomena of the III degree, the capillary leak syndrome was observed – 4/25 (16 %), allergic reactions – 4/25 (16 %), diarrhea – 1/25 (4 %). No cases of intolerable toxicity have been reported. In most cases, patients received a full dose of dinutuximab beta</p>

Примечание. IT – схема ХТ с применением иринотекана + темозоломида; АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СусТ – курс ХТ, включающий циклофосфамид и топотекан; ICE – курс ХТ, включающий ифосфамид, карбоплатин и этопозид; АUC – площадь под кривой; NK – естественные киллеры; VDC – курс ХТ, включающий винкристин, доксорубин и циклофосфамид; CisEto – курс ХТ, включающий цисплатин и этопозид; Bu/Mel – схема кондиционирования, включающая бусульфан и мелфалан; ¹ – помимо основного режима сочетанно с динутуксимабом бета в ряде случаев применялись следующие комбинации цитостатических агентов: топотекан/темозоломид/винкристин, ифосфамид/карбоплатин/этопозид, топотекан/этопозид/темозоломид и топотекан/винкристин/доксорубин; ² – помимо основного режима сочетанно с динутуксимабом бета в 1 случае применялся топотекан 1,5 мг/м²/сут, поскольку в период применения режима иринотекан/темозоломид/бевацизумаб у пациента была констатирована прогрессия заболевания.

Note. IT – the regimen of chemotherapy with the use of irinotecan + temozolomide; ORR – objective response rate; EFS – event free survival; OS – overall survival; PFS – progression free survival; ANC – absolute neutrophil count, CysT – a course of chemotherapy, including cyclophosphamide and topotecan; ICE – a course of chemotherapy, including ifosfamide, carboplatin and etoposide; AUC – the area under the curve; NK – natural killers; EBRT – external beam radiotherapy; VDC – a course of chemotherapy, including vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide; CisEto – a course of chemotherapy, including cisplatin and etoposide; Bu/Mel – conditioning regimen, including busulfan and melphalan; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-2 – interleukinin-2; ¹ – in addition to the main regimen, the following combinations of cytostatic agents were used with dinutuximab beta in some cases: topotecan/temozolomide/vincristine, ifosfamide/carboplatin/etoposide, topotecan/etoposide/temozolomide and topotecan/vincristine/doxorubicin; ² – in addition to the main regimen, topotecan 1.5 mg/m²/day was used in one case in combination with dinutuximab beta, since during the period of the irinotecan/temozolomide/bevacizumab regimen the patient was diagnosed with disease progression.

ХТ одновременно с hu14.18K322A в дозе 40 мг/м²/сут (дни 2–5) с ГМ-КСФ и интерлейкином-2 (ИЛ-2). На 2, 4 и 6 курсах пациенты также могли получать инфузию гаплоидентичных НК-клеток (дни 7 или 8). Из 13, включенных в исследование больных, ЧОО составила 61,5 %, в том числе 4/13 (30,7 %) ПО, 1/13 (7,6 %) ОХЧО и 3/13 (23 %) ЧО. У 5/13 (38,4 %) пациентов установлена стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 274 дня (разброс – 239–568 дней), при этом 10/13 (77 %) пациентов прожили 1 год. В структуре профиля токсичности (\geq III степени) преобладала миелосупрессия – 13/13 (100 %). У 1 больного, получившего 9 линий предшествующей терапии, развилась неприемлемая токсичность (тромбоцитопения IV степени > 35 дней), при этом 4 пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений (аллергическая реакция на hu14.18K322A, вирусная инфекция, хирургическая смерть, второе ЗНО) [30] (см. таблицу).

Таким образом, режимы ХИТ, основанные на различных комбинациях цитостатических препаратов с иммунобиологическими агентами мАт (ch14.18, hu14.18K322A), выполнимы и обеспечивают клинически значимые ответы у больных рефрактерной/рецидивирующей НБ, что наряду с важностью ответа на индукционный этап терапии актуализирует потребность исследования этого подхода не только у пациентов с рецидивами заболевания, но также у больных с впервые диагностированной НБ на этапе индукционной терапии.

В 2019 г. группа исследователей из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды опубликовала результаты проспективного нерандомизированного клинического исследования II фазы, в которое были включены пациенты с впервые диагностированной НБ, стратифицированные в группу высокого риска в соответствии с критериями Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group, COG). В рамках 6 курсов индукции пациенты получали циклофосфамид, топотекан, цисплатин, этопозид, доксорубин и винкристин в альтернирующем режиме [31], при этом к каждому курсу, начиная с первого, добавлялись hu14.18K322A мАт в дозе 40 мг/м²/сут (2–5-й дни курса) с последующим ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ (250 мкг/м²/сут) и 6-ю введениями ИЛ-2 в дозе 10⁶ Ед/м². Аферез ГСК проводился после 2-го или 4-го курса индукции. Первичные опухоли были удалены инициально или во время индукции. Этап консолидации включал кондиционирование по схеме бусульфан/мелфалан с возможным дополнительным 4-дневным курсом hu14.18K322A, начинавшимся на +2-е сутки от ауто-ТГСК и инфузией донорских НК-клеток в интервале между +2–5-ми сутками [32]. После восстановления кроветворения пациенты получали локальную лучевую терапию. Этап постконсолидации предусматривал применение 6 циклов изотретиноина и 5 курсов hu14.18K322A/

ГМ-КСФ/ИЛ-2. Согласно результатам исследования из 42 пациентов, получивших ХИТ на основе hu14.18K322A мАт, после первых 2 курсов ЧО или лучше достигли 32/42 (76,2 %) пациента (95 % ДИ 60,6–88,0), что сопровождалось уменьшением объема первичной опухоли на 76 %. Не было отмечено ни одного случая прогрессии заболевания на фоне индукционной терапии. Двухлетняя БСВ составила 85,7 % (95 % ДИ 70,9–93,3) [33] (см. таблицу).

Согласно обновленным результатам исследований той же группы, опубликованным в Journal of Clinical Oncology в 2022 г., из 64 пациентов, получивших индукционную ХИТ на основе hu14.18K322A мАт, после первых 2 курсов ЧО и лучше достигли 42/63 (66,7 %) пациента, при этом медиана сокращения объема первичной опухоли составила 75 %. У 60/62 (97 %) больных наблюдались ПО/ОХЧО/ЧО в конце индукции. Ни у одного пациента не отмечено прогрессирования заболевания во время индукционной терапии. Трехлетняя БСВ и ОВ составили 73,7 % (95 % ДИ 60,0–83,4) и 86,0 % (95 % ДИ 73,8–92,8) соответственно. Кроме того, исследователи подчеркнули, что медиана пиковых концентраций hu14.18K322A мАт в сыворотке крови, оцененная при проведении первого курса ХИТ, коррелировала с ранним ответом на терапию ($p = 0,0154$) [34] (см. таблицу).

Таким образом, добавление мАт hu14.18K322A к индукционной ХТ первичных пациентов с НБ группы высокого риска приводило к улучшению ранних объективных ответов, уменьшению объема опухоли у большинства из них и улучшению показателей объективного ответа в конце индукции, обеспечивая впечатляющие показатели выживаемости. Резюмируя преимущества применения рассмотренного режима ХИТ в сравнении с моноХТ в качестве исторического контроля, приводим результаты исследования у пациентов с первичной НБ группы высокого риска. J. Park et al. показали, что у больных, получавших аналогичный режим индукционной ХТ, кондиционирование по схеме СЕМ (карбоплатин/этопозид/мелфалан) и 13-цис-РК, показатели 3-летней БСВ и ОВ составили $37,8 \pm 9,4$ % и $57,1 \pm 9,4$ % соответственно. ЧОО на индукционную терапию была равна 84 % (26/31) [31].

Подводя итоги необходимости проведения ХИТ на индукционном этапе лечения у первичных больных, стоит подчеркнуть, что приведенные клинические исследования предоставляют убедительные доказательства того, что сочетанное применение анти-GD2 мАт в комбинации с цитостатиками характеризуется безопасностью, приемлемым профилем токсичности и обнадеживающим влиянием на показатели ЧОО, БСВ и ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска.

Исследования в области оптимизации индукционного этапа терапии продолжаются с различными видами мАт и химиотерапевтическими режимами. В 2019 г. группа COG инициировала клиническое

исследование II фазы ANBL17P1 (NCT03786783) по оценке безопасности и эффективности применения мАт ch14.18/SP2/0 (динутуксимаб) в сочетании с индукционной ХТ и ГМ-КСФ у пациентов с впервые диагностированной НБ группы высокого риска [35]. В рамках 5 курсов индукции больные будут получать циклофосфамид, топотекан (курсы 1–2), цисплатин, этопозид (курс 3), винкристин, доксорубин и циклофосфамид (курс 5), при этом в курсах 3–5 предполагается применение ch14.18 мАт (динутуксимаб) в дозе 17,5 мг/м²/сут в виде 10-часовой инфузии в дни 2–5 с подкожным введением ГМ-КСФ, начиная с 6-го дня каждого курса. Аферез ГСК будет проводиться после 2-го курса индукции, хирургическое вмешательство – после 4-го курса. В последующем пациентам будет рекомендована тандемная ауто-ТГСК и стандартная для протоколов COG постконсолидационная терапия [36]. Результаты пилотного исследования были представлены на Конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2022 г. В исследование были включены 42 пациента. Наиболее частыми видами токсичности III степени, ассоциированными с динутуксимабом, являлись лихорадка (31 %) и боль (9,5 %). При этом случаев неприемлемой токсичности и токсических смертей отмечено не было. Была показана выполнимость проведения параллельной индукционной ХИТ, пациенты получили 97,4–101,8 % предписанной дозы динутуксимаба. ПО/ЧО/СО на момент завершения индукции составили 86,8 %, при этом ПО был документирован у 11, ЧО – у 22 пациентов. В 2 случаях отмечалось прогрессирование заболевания. Авторы, констатируют выполнимость, безопасность и эффективность данного режима индукционной терапии и планируют проведение проспективного рандомизированного исследования III фазы для выполнения сравнительного анализа со стандартной индукционной полихимиотерапией.

Еще одним GD2-специфическим антителом, исследованным в комбинации с цитостатическими агентами, является Nu3F8 мАт (накситамаб). В 2017 г. группа исследователей из Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Hospital Sant Joan de Déu (Барселона, Испания) инициировала клиническое исследование II фазы NITS (NCT03189706) по оценке безопасности и эффективности комбинации накситамаба в сочетании с ХТ и ГМ-КСФ у пациентов с рефрактерной НБ группы высокого риска. Дизайном исследования предусматривалось применение иринотекана/темозоламида в комбинации с накситамабом в дозе 2,25 мг/кг/сут в/в продленной инфузией в дни 2, 4, 8 и 10 и ГМ-КСФ в дозе 250 мг/м²/сут подкожно в дни 6–10 с межкурсовым интервалом 3–5 нед. Необходимо отметить, что доза темозоломида составляла 150 мг/м²/сут в течение 5 дней.

Согласно результатам исследования, из 90 пациентов, включенных в исследование, ПО достигли 26 %, ЧО – 11 %, СО – 9 %, стабилизация заболе-

вания отмечена у 27 %, при этом у 27 % больных была зарегистрирована прогрессия заболевания. Основные виды токсичности были представлены миелосупрессией, диареей, артериальной гипертензией и фебрильной нейтропенией, при этом других токсических явлений > II степени не наблюдалось. Авторы исследования делают акцент на том, что режим ХИТ на основе Nu3F8 мАт характеризовался безопасностью при рефрактерных формах НБ, даже у пациентов с множественными рецидивами в анамнезе, при этом проводимая терапия может осуществляться амбулаторно [37].

Наиболее широко применяемым в Европе и доступным в РФ GD2-специфическим препаратом мАт является ch14.18/CHO (динутуксимаб бета). Результатом целого ряда клинических исследований стала демонстрация высокой эффективности ch14.18/CHO мАт в качестве элемента постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум ЧО на индукционном этапе терапии, при этом были разработаны оригинальные подходы к выбору режимов дозирования и введения препарата [10, 38].

Несмотря на доказанный в исследованиях I–II фазы I. Mueller et al. сниженный профиль токсичности при применении пролонгированной инфузии динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 суток [39], подтвержденный позднее группой исследователей R. Ladenstein et al. в исследованиях III фазы [40], использование пролонгированного 10-дневного режима в рамках комбинированной ХИТ представляется затруднительным, поскольку окончание инфузии анти-GD2 мАт будет приходиться на период выраженной индуцированной аплазии кроветворения, что может стать причиной непредсказуемой или неуправляемой токсичности. В связи с этим применение пролонгированного введения препарата в течение 5–7 суток в дозе составляющей 50–70 % от стандартной, представляется крайне привлекательным режимом в контексте сочетания с цитостатическими агентами в рамках комбинированной ХИТ.

Н. Lode et al. исследовали комбинацию индукционной ХТ GPOH (курсы N5/N6) в сочетании с непрерывной инфузией динутуксимаба бета на небольшой когорте пациентов ($n = 16$) с рецидивами, рефрактерным течением и прогрессированием НБ. Все больные были пролечены чередующимися курсами N5/N6 в сочетании с непрерывной инфузией ch14.18/CHO в дозе 50 мг/м²/курс в течение 5 сут, при этом инфузия ch14.18/CHO в цикле N5 инициировалась на 5–6-й дни курса, в цикле N6 – на 6–7-й дни курса. Согласно результатам исследования, наилучшего ответа достигли 50 % пациентов (ПО – 2/16, ЧО – 6/16). В профиле токсичности > III–IV степени преобладали гематологическая токсичность (100 %), почечная дисфункция и болевой синдром (25 %), лихорадка и центральная нейротоксичность

(12 %), сердечная дисфункция (8 %) и синдром повышенной проницаемости капилляров (6 %), при этом синдрома высвобождения цитокинов, реакций гиперчувствительности \geq III–IV степени или летальных исходов выявлено не было. Средние кумулятивные дозы морфина в циклах 1, 2, 3 и 4 составили 1,45, 0,56, 0,68 и 0,43 мг/кг/цикл соответственно, что указывало на устойчивое снижение интенсивности болевого синдрома от курса к курсу [41].

Комбинированная ХИТ на основе ch14.18/СНО мАт также была изучена в клиническом исследовании II фазы BEACON (NCT02308527), в котором приняли участие пациенты в возрасте от 1 до 21 года с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ группы высокого риска [42]. Дизайном исследования была предусмотрена рандомизация на группы ХТ ($n = 22$) и ХИТ ($n = 43$) с применением динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в виде 7-дневной непрерывной инфузии в дни 1–7 с межкурсовым интервалом в 4 нед в течение 6 курсов или до прогрессирования. Цитостатические агенты, применявшиеся в обеих группах, были представлены темозоломидом или темозоломидом с топотеканом. ЧОО в группах ХТ и ХИТ составила 18 % против 3 % ($p = 0,19$), при этом показатель однолетней ВБП составил 27 % против 57 % ($p = 0,19$) соответственно. Показатели ОВ между группами также статистически значимо не различались ($p = 0,99$). В группе ХТ у 41 % пациентов ($n = 9$) была зарегистрирована токсичность \geq III степени против 30 % ($n = 13$) в группе ХИТ, при этом нейротоксичность I–II степени и III степени чаще наблюдались в группе ХИТ – 67,4 % против 13,6 % для I–II степени и 9,3 % против 0 для III степени [42]. Авторы делают вывод о том, что ЧОО достигла значений, позволяющих продолжать исследовать комбинированную ХИТ у пациентов с НБ [42].

На сегодняшний день клинические исследования комбинированной ХИТ, основанной на применении анти-GD2 мАт, стремительно набирают популярность. Так, в 2022 г. в Ягеллонском университете (Краков, Польша) был инициирован рекрутинг пациентов в клиническое исследование фазы IIa (NCT05272371) по оценке безопасности и эффективности применения динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут путем непрерывной инфузии в течение 5 дней в комбинации с иринотеканом/темозоломидом, топотеканом/темозоломидом или курсами N5/N6 GPOH. Исследование предлагает к включению пациентов с НБ группы высокого риска от 1 до 18 лет с рецидивирующей/прогрессирующей формами заболевания или НБ, резистентной к терапии 1-й линии [43].

Ретроспективный анализ пациентов, получавших ХИТ при рецидивах и рефрактерном течении НБ, был представлен исследовательской группой из Ягеллонского университета (Краков, Польша) в 2023 г. [44]. На группе из 25 больных, которым проводилась преимущественно ХТ по схеме иринотекан/темо-

золонид ($n = 24$) с параллельным введением динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в виде 5-дневной непрерывной инфузии в дни 2–6, была достигнута ЧОО, равная 64 %, при этом в 32 % случаев был констатирован ПО. Интересным является то, что из 14 пациентов, которым ранее проводилась терапия динутуксимабом бета, объективный ответ был документирован у 10 (71 %), включая ПО у 4 и ЧО у 6. Следует подчеркнуть, что авторы использовали аналогичный исследованиям R. Mody [27, 28] дозовый режим иринотекана/темозоломида, получив при этом сопоставимую ЧОО в отсутствие применения ГМ-КСФ [44] (см. таблицу).

Группа турецких исследователей проанализировала эффективность и безопасность применения ХИТ на основе динутуксимаба бета у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в комбинации с другими цитостатическими препаратами. Динутуксимаб бета вводился путем непрерывной инфузии в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 дней в комбинации с различными режимами полихимиотерапии – иринотекан/темозоломид, топотекан/темозоломид/винкристин, ифосфамид/карбоплатин/этопозид, топотекан/этопозид/темозоломид и топотекан/винкристин/доксорубин. Пациенты получали от 2 до 14 последовательных циклов продолжительностью 28 дней, в общей сложности было проведено 125 курсов комбинированной ХИТ на основе динутуксимаба бета. Объективные ответы были достигнуты у 12/19 (63 %) пациентов, в том числе ПО – у 6/19, ЧО – у 6/19, при этом стабилизация и прогрессирование заболевания были отмечены только у 2/19 и 5/19 больных соответственно. Наиболее частыми проявлениями токсичности \geq III степени были лейкопения, тромбоцитопения, трансаминазemia, лихорадка, аллергическая сыпь и синдром повышенной проницаемости капилляров. Авторы исследования делают акцент на том, что комбинированная ХИТ на основе динутуксимаба бета характеризуется обнадеживающими показателями объективных ответов у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой НБ группы высокого риска [45] (см. таблицу).

Сочетанное применение цитостатических агентов с анти-GD2 мАт закономерно актуализирует вопрос о месте применения стимуляторов гранулоцитопоза в период проведения индукционной ХИТ, что детерминировано не только известной способностью периферических миелоидных клеток к реализации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, но и необходимостью уменьшения длительности периода нейтропении.

Еще в 2012 г. группой исследователей I. Cheung et al. было показано, что активация гранулоцитов периферической крови в ответ на стимуляцию ГМ-КСФ коррелирует с благоприятным исходом у пациентов, получавших анти-GD2 мАт [46], однако единомоментное применение ГМ-КСФ с цито-

статиками потенциально может усиливать миелосупрессию, что связано с большей чувствительностью стимулированных клеток к ХТ [47].

Высокая потребность в стимуляции гранулоцитопоеза на фоне потенциального риска усугубления миелосупрессии является краеугольным камнем планирования комбинированных режимов ХИТ.

В большинстве доступных для анализа клинических исследований, рассматривающих комбинированное применение цитостатиков с иммунобиологическими агентами (NCT 01767194, 01576692 и 01857934), ГМ-КСФ назначался ежедневно подожкожно через 24–48 ч от введения последнего компонента специфической терапии и завершался за 24 ч до начала следующего курса либо по достижении АЧН > 2 тыс. кл/мкл. Случаев непереносимой токсичности у более чем 120 пациентов, получивших комбинированную ХИТ, выявлено не было.

На сегодняшний день доступ к ГМ-КСФ за пределами Северной Америки резко ограничен, что создает высокую клиническую потребность в альтернативном методе стимуляции гранулоцитопоеза.

В 2021 г. Р.М. Sanz et al. отметили, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) столь же эффективен, как и ГМ-КСФ, в повышении способности нейтрофилов уничтожать клетки НБ [48]. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* как ГМ-КСФ, так и Г-КСФ-стимулированные нейтрофилы опосредовали сопоставимый трогоцитоз опухолевого материала, что характеризует Г-КСФ как сопоставимое по эффективности лейкопоэтическое

средство, обладающее меньшим профилем побочных эффектов, подлежащее к применению в планировании режимов ХИТ на основе GD2-специфических мАт. Необходимо отметить, что данная точка зрения оспаривается рядом авторов [49].

Тем не менее, как уже отмечалось выше, ЧОО в ряде исследований, использующих идентичные по составу и дозовому режиму комбинации цитостатиков в сочетании с мАт динутуксимабом и динутуксимабом бета, была сопоставимой, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение места цитокинов при ХИТ.

Впечатляющие результаты доклинических исследований комбинаций цитостатических препаратов с иммунобиологическими агентами, результаты клинических исследований комбинаций анти-GD2 мАт (ch14.18/SP2/0, hu14.18K322A, ch14.18/CHO, Hu3F8) с различными цитостатиками в рамках 1-й и последующих линий терапии у больных с первичной, рецидивирующей/рефрактерной НБ дают надежду на улучшение результатов лечения у наиболее неблагоприятной в прогностическом плане подгруппе пациентов высокого риска.

Неоспоримые доказательства международных исследовательских групп, систематизированные отечественным метаанализом, о влиянии индукционного ответа на долгосрочную выживаемость закономерно актуализируют проблему улучшения индукционного ответа, что может быть достигнуто посредством интенсификации индукционного этапа терапии, в том числе комбинацией ХТ и ИТ мАт.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnsen J.I., Dyberg C., Wickström M. Neuroblastoma – A Neural Crest Derived Embryonal Malignancy. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:9. doi: 10.3389/fnmol.2019.00009.
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., Weiss W.A. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
- Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):65–86. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011.
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet.* 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Spitz R., Betts D.R., Simon T., Boensch M., Oestreich J., Niggli F.K., Ernestus K., Berthold F., Hero B. Favorable outcome of triploid neuroblastomas: a contribution to the special oncogenesis of neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;167(1):51–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2005.09.001.
- [Electronic resource]: https://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator).
- Kachanov D., Shamanskaya T., Andreev E., Talypov S., Khismatullina R., Shevtsov D., Skorobogatova E., Kirgizov K., Hachaturyan L., Roschin V., Olshanskaya Y., Kazakova A., Shcherbakov A., Tereschenko G., Nechesnyuk A., Grachev N., Fomin D., Maschan M., Likar Y., Varfolomeeva S. P-0503 Treatment of High-Risk Neuroblastoma: Experience of Russian Federal Centers. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 19–22 October, 2016. Dublin, Ireland. *Pediatric Blood Cancer.* 2016;63(Suppl. S3):197.
- Tepmongkol S., Heyman S. ¹³¹I-MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32(6):427–31. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199906)32:6<427::aid-mpo6>3.0.co;2-t.
- 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. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., Bagatell R., London W.B., Greengard E.G., Park J.R., DuBois S.G. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer.* 2019;112:66–79. doi: 10.1016/j.ejca.2019.02.003.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):141–56. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yadgarov M.Ya. The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(2):141–56. (In Russ.)].
- Pearson A.D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Ellershaw C., Machin D., European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):247–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70069-X.
- Peinemann F., Tushabe D.A., van Dalen E.C., Berthold F. Rapid COJEC versus standard induction therapies for high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD010774. doi: 10.1002/14651858.CD010774.pub2.
- Garaventa A., Poetschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Elliott M., Ash S., Chan G.C.F., Laureys G., Beck-Popovic M., Vettenranta K., Balwierz W., Schroeder H., Owens C., Cesen M., Papadakis V., Trahair T., Schleiermacher G., Ambros P., Sorrentino S., Pearson A.D.J., Ladenstein R.L. Randomized Trial of Two Induction Therapy Regimens for High-Risk Neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2552–63. doi: 10.1200/JCO.20.03144.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Leuschner I., Balwid W., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
- DuBois S.G., Bagatell R. Improving Outcomes in Children With High-Risk Neuroblastoma: The Role of Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2525–7. doi: 10.1200/JCO.21.01066.
- Sharma P., Jhawar V., Mathur P., Dutt R. Innovation in cancer therapeutics and regulatory perspectives. *Med Oncol.* 2022;39(5):76. doi: 10.1007/s12032-022-01677-0.
- Plana D., Palmer A.C., Sorger P.K. Independent Drug Action in Combination Therapy: Implications for Precision Oncology. *Cancer Discov.* 2022;12(3):606–24. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0212.
- Salas-Benito D., Pérez-Gracia J.L., Ponz-Sarvisé M., Rodriguez-Ruiz M.E., Martínez-Forero I., Castañón E., López-Picazo J.M., Sanmamed M.F., Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov.* 2021;11(6):1353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1312.
- Yoshida S., Kawaguchi H., Sato S., Ueda R., Furukawa K. An anti-GD2 monoclonal antibody enhances apoptotic effects of anti-cancer drugs against small cell lung cancer cells via JNK (c-Jun terminal kinase) activation. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93(7):816–24. doi: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01324.x.
- Kowalczyk A., Gil M., Horwacik I., Odrowaz Z., Kozbor D., Rokita H. The GD2-specific 14G2a monoclonal antibody induces apoptosis and enhances cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in IMR-32 human neuroblastoma cells. *Cancer Lett.* 2009;281(2):171–82. doi: 10.1016/j.canlet.2009.02.040.
- Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). 2021;8(4):47–59. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59. [Ivanov N.S., Kachanov D.Yu., Larin S.S., Mollaev M.D., Konovalov D.M., Shamanskaya T.V. The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):47–59. (In Russ.)].
- Cazet A., Lefebvre J., Adriaenssens E., Julien S., Bobowski M., Grigoriadis A., Tutt A., Tulasne D., Le Bourhis X., Delannoy P. GD2 synthase expression enhances proliferation and tumor growth of

- MDA-MB-231 breast cancer cells through c-Met activation. *Mol Cancer Res.* 2010;8(11):1526–35. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0302.
25. Cazet A., Bobowski M., Rombouts Y., Lefebvre J., Steenackers A., Popa I., Guérardel Y., Le Bourhis X., Tulasne D., Delannoy P. The ganglioside G(D2) induces the constitutive activation of c-Met in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the G(D3) synthase. *Glycobiology.* 2012;22(6):806–16. doi: 10.1093/glycob/cws049.
26. Иванов Н.С., Холоденко Р.В., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Шаманская Т.В. Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):157–66. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166. [Ivanov N.S., Kholodenko R.V., Kachanov D.Yu., Larin S.S., Mollaev M.D., Shamanskaya T.V. The role of gangliosides in the modulation of carcinogenesis. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(2):157–66. (In Russ.).]
27. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., Diccianni M.B., Sondel P.M., Bender J.G., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
28. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., 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.
29. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
30. Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Sondel P.M., Hank J.A., Hutson P., Meagher M., Shafer A., Ng C.Y., Leung W., Janssen W.E., Wu J., Mao S., Brennan R.C., Santana V.M., Pappo A.S., Furman W.L. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(21):6441–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0379.
31. Park J.R., Scott J.R., Stewart C.F., London W.B., Naranjo A., Santana V.M., Shaw P.J., Cohn S.L., Matthay K.K. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4351–7. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3293.
32. Talleur A.C., Triplett B.M., Federico S., Mamcarz E., Janssen W., Wu J., Shook D., Leung W., Furman W.L. Consolidation Therapy for Newly Diagnosed Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma Using Busulfan/Melphalan, Autologous Hematopoietic Cell Transplantation, Anti-GD2 Antibody, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interleukin-2, and Haploidentical Natural Killer Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1910–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.011.
33. Furman W.L., Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Davidoff A.M., Krasin M.J., Sahr N., Sykes A., Wu J., Brennan R.C., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V.M., Bahrami A., Anthony G., Yu A.L., Hank J., Gillies S.D., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A.S. A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6320–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1452.
34. Furman W.L., McCarville B., Shulkin B.L., Davidoff A., Krasin M., Hsu C.W., Pan H., Wu J., Brennan R., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V., Santiago T., Hank J.A., Gillies S.D., Yu A., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A., Federico S.M. Improved Outcome in Children With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Treated With Chemoimmunotherapy: Updated Results of a Phase II Study Using hu14.18K322A. *J Clin Oncol.* 2022;40(4):335–44. doi: 10.1200/JCO.21.01375.
35. Federico S.M., Naranjo A., Zhang F., Marachelian A., Desai A.V., Shimada H., Braunstein S.E., Tinkle C.L., Yanik G.A., Asgharzadeh S., Sondel P.M., Yu A.L., Acord M., Parisi M.T., Shulkin B.L., DuBois S.G., Bagatell R., Park J.R., Furman W.L., Shusterman S. A pilot induction regimen incorporating dinutuximab and sargramostim for the treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):10003. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10003.
36. [Electronic resource]: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/83/NCT03786783/Prot_SAP_000.pdf. ANBL17P1 Trial Protocol for Pilot Induction Regimen Incorporating Chimeric 14.18 Antibody (ch14.18, dinutuximab) (NSC# 764038) and Sargramostim (GM-CSF) for the Treatment of Newly Diagnosed High Risk Neuroblastoma. S.M. Federico (study chair).
37. Modak S., Kushner B.H., Mauguen A., Castañeda A., Varo A., Gorostegui M., Muñoz J.P., Santa-Maria V., Basu E.M., Iglesias Cardenas F., Pandit-Taskar N., Cheung N.K.V., Mora J. Naxitamab-based chemoimmunotherapy for resistant high-risk neuroblastoma: Results of "HITS" phase II study. *J Clin Oncol.* 2022;10028. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10028.
38. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., 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 SIOPEN High-Risk Neuroblastoma I Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel).* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
39. Mueller I., Ehlert 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: 10.1080/19420862.2017.1402997.
40. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Balwierz W., Castel V., Ash S., Popovic M., Laureys G., Chan G., Ruud E., Vettentranta K., Owens C., Schroeder H., Loibner H., Ambros P., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high risk neuroblastoma patients: Early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):10013. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10013.
41. Lode H., Eggert A., Ladenstein R., Riesebeck S., Siebert N., Dworzak M., Arnardottir H., Hundsdoerfer P. Ch14.18/CHO and GPOH Induction Chemotherapy Cycles in Refractory Relapsed or Progressing High Risk Neuroblastoma Patients. Abstract Book for the ANR2018 Conference. P. 61.
42. Gray J., Moreno L., Weston R., Barone G., Rubio A., Makin G., Vaidya S., Ng A., Castel V., Nysom K., Laureys G., Van Eijkelenburg N., Owens C., Gambart M., DJ Pearson A., Laidler J., Kearns P., Wheatley K. BEACON-Immuno: Results of the dinutuximab beta (dNB) randomization of the BEACON-Neuroblastoma phase 2 trial – A European Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC – International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN) trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):10002.
43. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05272371>. ChIm-NB-PL Trial Protocol for Immunotherapy With Dinutuximab Beta in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Patients With Primary Neuroblastoma Refractory to Standard Therapy and With Relapsed or Progressive Disease. W. Balwierz., A. Wiecek.
44. Wiecek A., Zaniewska-Tekieli A., Ehlert K., Pawinska-Wasikowska K., Balwierz W., Lode H. Dinutuximab beta combined with chemotherapy

- in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. *Front Oncol.* 2023;13:1082771. doi: 10.3389/fonc.2023.1082771.
45. Olgun N., Cecen E., Ince D., Kizmazoglu D., Baysal B., Onal A., Ozdogan O., Guleryuz H., Cetingo R., Demiral A., Olguner M., Celik A., Kamer S., Ozer E., Altun Z., Aktas S. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022;12:1041443. doi: 10.3389/fonc.2022.1041443.
 46. Cheung I.Y., Hsu K., Cheung N.K. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):426–32. doi: 10.1200/JCO.2011.37.6236.
 47. Petros W.P., Crawford J. Safety of concomitant use of granulocyte colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with cytotoxic chemotherapy agents. *Curr Opin Hematol.* 1997;4(3):213–6. doi: 10.1097/00062752-199704030-00010.
 48. Martinez Sanz P., van Rees D.J., van Zogchel L.M.J., Klein B., Bouti P., Olsman H., Schornagel K., Kok I., Sunak A., Leeuwenburg K., Timmerman I., Dierselhuys M.P., Kholosy W.M., Molenaar J.J., van Bruggen R., van den Berg T.K., Kuijpers T.W., Matlung H.L., Tytgat G.A.M., Franke K. G-CSF as a suitable alternative to GM-CSF to boost dinutuximab-mediated neutrophil cytotoxicity in neuroblastoma treatment. *J Immunother Cancer.* 2021;9(5):e002259. doi: 10.1136/jitc-2020-002259.
 49. Mora J., Chantada G.L. Correspondence on “G-CSF as a suitable alternative to GM-CSF to boost dinutuximab-mediated neutrophil cytotoxicity in neuroblastoma treatment” by Martinez Sanz et al. *J Immunother Cancer.* 2021;9(12):e003751. doi: 10.1136/jitc-2021-003751.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2023. Принята в печать: 29.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2023. Accepted for publication: 29.03.2023.