

GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18

Т.В. Шаманская, Н.А. Андреева, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 24.08.2020
Принята к печати 04.09.2020

Контактная информация:

Качанов Денис Юрьевич, д-р мед. наук, заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Нейробластома является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей от 0 до 14 лет. Современные риск-адаптированные программы лечения основаны на выделении 3 групп риска. В группу высокого риска стратифицируются 40–50% пациентов. Прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным (вероятность долгосрочной выживаемости менее 50%), несмотря на применение агрессивной мультимодальной терапии, включающей высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В большинстве случаев опухолевые клетки при нейробластоме экспрессируют дисialogанглиозид GD2, рассматривающийся как возможная мишень для проведения иммунотерапии. На протяжении последних 30 лет были разработаны и внедрены в клиническую практику GD2-направленные химерные моноклональные антитела ch14.18. Целым рядом клинических исследований было показано улучшение прогноза у пациентов с нейробластомой группы высокого риска при использовании моноклональных антител ch14.18, в первую очередь за счет эрадикации минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, резистентных к стандартной химиотерапии. Настоящий обзор литературы обобщает международный опыт применения моноклональных антител ch14.18 от ранних фаз клинических исследований до крупных рандомизированных исследований, позволивших рассматривать иммунотерапию как важный компонент мультимодальной терапии нейробластомы группы высокого риска. Рассмотрены перспективы применения и место иммунотерапии в первой линии терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска и у больных с рецидивами заболевания.

Ключевые слова: дети, нейробластома, GD2, иммунотерапия, моноклональные антитела

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 173–188. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188

Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma

T.V. Shamanskaya, N.A. Andreeva, D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 24.08.2020
Accepted 04.09.2020

Correspondence:

Denis Yu. Kachanov, Dr. med. sci., Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 117997, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in children 0–14 years old. Current risk-adapted treatment programs are based on stratification of patient into three risk groups. 40–50% of patients are stratified into the high-risk group. The prognosis in high-risk patients remains poor (the probability of long-term survival is less than 50%), despite the use of aggressive multimodal therapy, including high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. In most cases tumor cells in neuroblastoma express disialoganglioside GD2, which is a possible target for immunotherapy. Over the past 30 years, GD2-directed chimeric monoclonal antibodies ch14.18 have been introduced into clinical practice. A number of clinical studies have shown an improvement in the prognosis in patients with high-risk neuroblastoma, when using monoclonal antibodies ch14.18, primarily due to the eradication of the minimal residual population of tumor cells resistant to standard chemotherapy. This literature review summarizes the international experience in the use of monoclonal antibodies ch14.18 from early phases of clinical trials to large randomized trials, which allowed immunotherapy to be considered as an important component of multimodal therapy for high-risk neuroblastoma. Future prospects for the use and place of immunotherapy in first-line therapy of high-risk neuroblastoma and in relapsed setting are considered.

Key words: children, neuroblastoma, GD2, immunotherapy, monoclonal antibodies

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 173–188. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей от 0 до 14 лет, на долю которой прихо-

дится 5,8–7% всех случаев заболевания злокачественными новообразованиями [1, 2]. Современные риск-адаптированные программы лечения основаны

на выделении 3 групп риска [3, 4]. В группу высокого риска стратифицируются 40–50% пациентов. Прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным, несмотря на применение агрессивной мультимодальной терапии, включающей интенсивную индукционную полихимиотерапию (ПХТ), хирургическое лечение, различные виды лучевой терапии, высокодозную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и дифференцировочную терапию 13-цис-Ретиноевой кислотой. Вероятность длительной бессобытийной выживаемости (БСВ) не превышает 32–42% [5–7].

Показано, что помимо первично-резистентного течения заболевания, большинство неудач лечения обусловлено развитием рецидивов или прогрессирования заболевания, несмотря на хороший ответ на терапию первой линии. При этом в большинстве случаев рецидивы носят метастатический или комбинированный характер, что указывает на необходимость оптимизации терапии, направленной на контроль за отдаленными метастазами [8, 9].

Эрадикация минимальной остаточной болезни у пациентов с НБ группы высокого риска представляется чрезвычайно важным компонентом мультимодальной терапии. Подходы, основанные на иммунотерапии как методе элиминации остаточного пула клеток, резистентных к стандартной и высокодозной химиотерапии, являются очень перспективными [10]. Следует отметить, что активная иммунотерапия, основанная на индукции эффекторных клеток, обладающих иммунологической памятью, малоэффективна у пациентов, подвергающихся интенсивной ПХТ [11]. Напротив, пассивная иммунотерапия на основе моноклональных антител к опухоль-специфическим антигенам клеток НБ рассматривается как более эффективная стратегия у пациентов с индуцированной ПХТ иммуносупрессией [12]. Одним из наиболее изученных антигенов при НБ является дисialogанглиозид GD2.

Ганглиозиды являются классом сложных гликолипидов, относящихся к семейству гликофинголипидов, расположенных на внешней поверхности клеточной мембраны эукариот [12, 13]. Одним из наиболее изученных ганглиозидов является дисialogанглиозид GD2, универсально экспрессирующийся на поверхности клеток НБ. Исследования, проведенные в антенатальном периоде, показывают, что экспрессия GD2 выявляется на эмбриональных нейрональных стволовых клетках [14]. В постнатальном периоде GD2 экспрессируется на ограниченном числе клеток и тканей, включая нейроны периферической нервной системы, клетки центральной нервной системы (ЦНС), в частности мозжечка, меланоциты кожи и мезенхимальные стро-

мальные клетки костного мозга [12, 13, 15]. Функция ганглиозидов включает участие в клеточном взаимодействии, адгезии, пролиферации и дифференцировке [13]. Показано, что ганглиозид GD2 может оказывать иммуносупрессивное воздействие на эффекторные клетки, в частности влияя на количество и функцию опухоль-инфильтрирующих миелоидных супрессорных клеток [16]. Биосинтез GD2 происходит из ганглиозидов-предшественников, таких как GD3/GM3, под воздействием GD2-синтазы [12]. Дисialogанглиозид GD2 рассматривается как элемент иммунологической идентичности клеток млекопитающих и не является иммуногенным [12].

Ганглиозид GD2 экспрессируется на целом ряде злокачественных новообразований помимо НБ, при этом данный список постепенно дополняется новыми нозологическими формами [17]. К опухолям, экспрессирующим GD2, относят меланому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, ретинобластому [12, 13].

Ранние исследования, направленные на оценку экспрессии GD2 на клетках НБ, указывают на универсальную экспрессию независимо от стадии, включая пациентов с 4S стадией заболевания [18]. Так, Z.Wu и соавт. выявили экспрессию GD2 на всех 36 образцах ткани первичной НБ, при этом GD2 составлял значительный удельный вес от общего количества ганглиозидов (4–38%). Напротив, анализ 6 образцов первичных и вторичных (после терапии по поводу НБ) ганглионейробластом и ганглионевром выявил значительно меньшие или неопределяемые уровни GD2 (< 0,5–1,5%) [18]. Показано, что экспрессия GD2 ограничивается нейробластами, составляя 5–10 млн молекул на клетку, и не выявляется на шванновских клетках [12, 13].

Дисialogанглиозид GD2 может выявляться в циркулирующей крови, при этом концентрации ганглиозидов коррелируют со стадией опухолевого процесса [19]. Кроме того, несмотря на доказанный феномен «смывания» GD2 с поверхности опухолевых клеток, его концентрации не рассматриваются как значимые для блокирования противоопухолевых эффектов анти-GD2-моноклональных антител [12]. Анализ экспрессии GD2 у пациентов с рецидивами НБ, в том числе получавших в первой линии терапии анти-GD2-моноклональные антитела, продемонстрировал наличие GD2 на большинстве образцов ткани опухоли и костного мозга (61/62; 98%) [20]. Полученные данные указывают на возможность повторного применения анти-GD2-моноклональных антител у пациентов с рецидивами заболевания.

Все вышеперечисленное позволило программе по приоритизации опухоль-ассоциированных антигенов Национального института рака США ранжиро-

вать GD2 на 12-е место в числе наиболее значимых антигенов [21].

Активные исследования GD2-направленной пассивной иммунотерапии с использованием GD2-специфических моноклональных антител были начаты несколькими исследовательскими группами в середине 80-х годов XX века [22]. При этом были разработаны как мышинные анти-GD2-моноклональные антитела, в частности m3F8 и 14.G2a, так и химерные антитела мыши/человека, в частности ch14.18. Изучение клинической эффективности моноклональных антител m3F8 проводилось в Мемориальном госпитале Слоан-Кеттеринг (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) [23]. Результатом целого ряда исследований явилась демонстрация их высокой эффективности у пациентов с НБ группы высокого риска, а также разработка оригинальных подходов к лечению данной группы больных, основанных на активном применении m3F8 в случае достижения полного ответа при отказе от выполнения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК [24].

Настоящая публикация посвящена обзору клинического применения химерных моноклональных антител ch14.18, эффективность которых была продемонстрирована в рамках крупных многоцентровых клинических исследований, включая рандомизированные [25–27].

Конструкция химерных антител ch14.18 была разработана группой под руководством S.D. Gillies в 1989 г. [28]. ch14.18 состоит из вариабельных регионов мышинных анти-GD2-моноклональных антител 14.18 и константных регионов человеческого иммуноглобулина G1. Доклинические исследования продемонстрировали противоопухолевую активность антител ch14.18 на клеточных линиях НБ, охарактеризовали основные механизмы цитотоксичности, что послужило основанием для клинических исследований [29].

Как уже отмечалось ранее, выраженная иммуносупрессия у пациентов, подвергающихся интенсивной ПХТ, с одной стороны, является препятствием для применения активной иммунотерапии, с другой – может способствовать эффективности пассивной иммунотерапии за счет снижения продукции человеческих антимышинных нейтрализующих антител [12]. Механизмы клеточной гибели при воздействии анти-GD2-моноклональных антител включают антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и прямое цитотоксическое воздействие, запускающее механизмы апоптоза и некроза опухолевых клеток [30, 31]. Кроме того, дополнительным механизмом противоопухолевой активности анти-GD2-моноклональных антител может быть

участие в формировании антиидиотипической сети [32]. Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность реализуется преимущественно за счет клеток, несущих на своей поверхности Fc-рецептор, таких как натуральные киллеры (NK), гранулоциты и макрофаги, учитывая лишь транзиторное угнетение их функциональной активности на фоне проводимой ПХТ. Было показано, что использование цитокинов, таких как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) могут усиливать антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, повышая активность NK-клеток и макрофагов/гранулоцитов соответственно [33, 34]. Полученные данные привели к активному назначению цитокинов параллельно с анти-GD2-моноклональными антителами для повышения их клинической эффективности.

Исследование I фазы, проведенное на группе из 9 пациентов с 4-й стадией НБ в Университете Тюбингена (Германия), позволило определить максимальную переносимую дозу антител ch14.18 (Maximum Tolerated Dose), равную 50 мг/м²/сут [35]. Препарат вводился 8-часовой инфузией в течение 5 последовательных дней. Основные побочные эффекты терапии включали боль, преимущественно в животе и суставах, которая требовала профилактического введения морфина. Болевые ощущения являлись следствием воздействия препарата на ганглиозид GD2, экспрессирующийся на периферических нервных волокнах. Болевой синдром являлся побочным эффектом, определяющим максимальную переносимую дозу препарата. Следует отметить, что выраженная боль купировалась после подбора дозы наркотического анальгетика и кратковременного прекращения инфузии ch14.18. Введение препарата возобновлялось после купирования болевых ощущений. Кроме того, побочные эффекты включали аллергические реакции в виде зуда, экзантемы и крапивницы. Интересным наблюдением явилась демонстрация противоопухолевой активности ch14.18, выражающаяся в достижении полного ответа у 2 пациентов и частичного ответа также у 2 больных (таблица) [35].

Второе исследование I фазы, проведенное в США А. Yu и соавт. [36], рекрутировало 10 пациентов с НБ и 1 больного с остеосаркомой. Препарат вводился в дозах, варьирующих от 10 до 200 мг/м² в течение 1 дня. Следует отметить, что максимальная переносимая доза не была достигнута, однако было показано, что болевой синдром наиболее контролировался при использовании антител ch14.18 в дозе 10–20 мг/м², введение препарата в дозе, превышающей 50 мг/м², часто требовало снижения скорости введения. Помимо описанных выше побочных

Таблица

Результаты исследований анти-GD2-моноклональных антител ch14.18

Table

The results of the studies on the anti-GD2-monoclonal antibody ch14.18

Автор, журнал, год Author, journal, year	Фаза исследования Phase of the study	Число пациентов Number of patients	Режим введения ch14.18 ch14.18 dosage and administration	Результаты/выводы Results/conclusions
Моноterapia Monotherapy				
R. Hangretinger, Eur J Cancer, 1995 [35]	I	9	30–40–50 мг/м ² /сут в течение 5 дней, внутривенно за 8 ч 30–40–50 mg/m ² /day for 5 days, i.v. over 8 h	Определена максимальная переносимая доза – 50 мг/м ² /сут. Дозолимитирующая токсичность – болевой синдром. Случаев выявления НАСА не отмечено. The maximum tolerated dose was established at 50 mg/m ² /day. The dose-limiting toxicity: pain. None of the patients developed HACA
A. Yu, JCO, 1998 [36]	I	10 – нейробластома, 1 – остеосаркома 10 – neuroblastoma, 1 – osteosarcoma	10–200 мг/м ² /сут в течение 1 дня 10–200 mg/m ² /day for 1 day	Максимальная переносимая доза не достигнута. Дозозависимый характер токсичности. Дозы, превышающие 50 мг/м ² /сут, требовали снижения скорости введения. Минимальные проявления токсичности при дозе 20 мг/м ² /сут. Частота выявления НАСА – 70% (7/10) The maximum tolerated dose was not reached. Dose-dependent toxicity. Doses over 50 mg/m ² /day required a decrease in the infusion rate. Minimal toxicity was registered at a dose of 20 mg/m ² /day. The HACA response was observed in 70% of cases (7/10)
T. Simon, BMC Cancer, 2011 [38]	II	334 Три группы: 166 – ch14.18, 99 – поддерживающая терапия, 69 – наблюдение 334 Three groups: 166 – ch14.18, 99 – maintenance therapy, 69 – observation	20 мг/м ² /сут в течение 5 дней, внутривенно за 8–12 ч, 6 циклов 20 mg/m ² /day for 5 days, i.v. over 8–12 h, 6 cycles	Девятилетняя ОВ: 46 ± 4% – для пациентов, получавших ch14.18; 34 ± 5% – для пациентов, получавших поддерживающую терапию (p = 0.026); 35 ± 6% – для пациентов под наблюдением (p = 0.019). Положительное влияние на БСВ и ОВ при иммунотерапии по сравнению с наблюдением при проведении мультивариантного анализа, отсутствие различий при сравнении с поддерживающей терапией. Иммунотерапия может профилировать поздние рецидивы заболевания. The 9-year overall survival: 46 ± 4% in ch14.18 recipients; 34 ± 5% in patients receiving maintenance therapy (p = 0.026); 35 ± 6% in patients from the observation group (p = 0.019). A multivariate analysis showed better event-free and overall survival rates in patients receiving immunotherapy compared to the observation group, and did not demonstrate any difference between the ch14.18 recipients and patients undergoing maintenance therapy. Immunotherapy can prevent late relapses
R. Ladenstein, MAbs, 2013 [46]	I	16	10–20–30 мг/м ² /сут в течение 5 дней, внутривенно за 8 ч 10–20–30 mg/m ² /day for 5 days, i.v. over 8 h	Определен дозовый режим – 20 мг/м ² для ch14.18/CHО (динутуксимаб бета). Подтвержден сопоставимый профиль токсичности динутуксимаба бета (ch14.18/CHО) с динутуксимабом (ch14.18/SP2/O) The ch14.18/CHО (dinutuximab beta) dose was established at 20 mg/m ² . The toxicity profile of dinutuximab beta (ch14.18/CHО) was found to be comparable to that of dinutuximab (ch14.18/SP2/O)
Комбинированная терапия Combination therapy				
M.F. Ozkaynak, JCO, 2000 [40]	I	19 (после ауто-ТГСК) 19 (after auto-HSCT)	ch14.18 в дозе 20–30–40–50 мг/м ² /сут в течение 4 дней, внутривенно за 5 ч; ГМ-КСФ в дозе 250 мкг/кг/сут внутривенно (за 3 дня до начала, во время и 3 дня после окончания ch14.18) ch14.18 at a dose of 20–30–40–50 mg/m ² /day for 4 days, i.v. over 5 h; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor at a dose of 250 µg/kg/day i.v. (starting 3 days before and continued for 3 days after the completion of the ch14.18 therapy)	Максимальная переносимая доза ch14.18 – 40 мг/м ² /сут в течение 4 дней. Дозолимитирующая токсичность: нейропатические боли, повторные эпизоды крапивницы III степени, рвота IV степени. Частота выявления НАСА – 28%. Показана возможность применения комбинации ch14.18 + ГМ-КСФ в ранние сроки после ауто-ТГСК при приемлемом профиле токсичности. The maximum tolerated dose of ch14.18 was 40 mg/m ² /day for 4 days. The dose-limiting toxicity: neuropathic pain, grade 3 recurrent urticaria, grade 4 vomiting. HACA developed in 28% of cases. It was shown that the ch14.18 + granulocyte-macrophage colony-stimulating factor combination could be administered early after auto-HSCT with manageable toxicity

A.L. Gilman, JCO, 2009 [41]	I-II	25	<p>ch14.18 в дозе 20–40 мг/м²/сут в течение 4 дней, внутривенно за 5 ч; ИЛ-2 в дозе 3 × 10⁶ МЕ/м²/сут внутривенно 96-часовой инфузией в течение 4 дней 1-й недели, далее в дозе 4,5 × 10⁶ МЕ/м²/сут внутривенно в течение 4 дней параллельно с ch14.18 на 2-й неделе (курсы 2, 4); ГМ-КСФ в дозе 250 мкг/м²/сут в дни 1–13 (курсы 1, 3, 5) ch14.18 at a dose of 20–40 mg/m²/day for 4 days, i.v. over 5 h; Interleukin-2 at a dose of 3 × 10⁶ IU/m²/day given by i.v. infusion over 96 hours for 4 days during Week 1 and at a dose of 4.5 × 10⁶ IU/m²/day i.v. for 4 days during Week 2 concurrently with the ch14.18 therapy (cycles 2, 4); Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor at a dose of 250 µg/m²/day on Days 1–13 (cycles 1, 3, 5)</p>	<p>Максимальная переносимая доза ch14.18 – 25 мг/м²/сут в течение 4 дней при параллельном введении ИЛ-2 в дозе 4,5 × 10⁶ Ед/м²/сут в течение 4 дней. Случаев выявления НАСА не отмечено. 13-цис-Ретиноевая кислота может безопасно применяться между курсами иммунотерапии, не повышая токсичность лечения The maximum tolerated dose of ch14.18 was 25 mg/m²/day for 4 days given concurrently with 4.5 × 10⁶ IU/m²/day of Interleukin-2 for 4 days. None of the patients developed НАСА. The 13-cis-Retinoic acid can be safely administered between immunotherapy cycles without increasing the toxicity of the treatment</p>
A. Yu, NEJM, 2010 [25]	III	<p>252 включены, 226 рандомизированы: 113 – стандартная ветвь, 113 – экспериментальная ветвь ch14.18 252 patients were enrolled, 226 patients were randomized to receive: 113 – standard therapy 113 – experimental therapy with ch14.18</p>	<p>ch14.18 в дозе 25 мг/м²/сут в течение 4 дней; грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 250 мкг/кг/сут (начиная за 3 дня до введения антител и в течение 14 дней) – курсы 1, 3, 5. ИЛ-2 в дозе 3,0 × 10⁶ МЕ/м²/сут в течение 4 дней 1-й недели цикла и в дозе 4,5 × 10⁶ Ед/м²/сут в течение 4 дней 2-й недели цикла (курсы 2, 4); 13-цис-Ретиноевая кислота в стандартной дозе ch14.18 at a dose of 25 mg/m²/day, for 4 days; granulocyte-macrophage colony-stimulating factor at a dose of 250 mg/kg/day (for 14 days, starting 3 days before ch14.18 was initiated) – cycles 1, 3, and 5; interleukin-2 at a dose of 3.0 × 10⁶ IU/m²/day for 4 days during Week 1, and at a dose of 4.5 × 10⁶ IU/m²/day for 4 days during Week 2 – cycles 2 and 4; 13-cis-retinoic acid at the standard dose</p>	<p>Двухлетняя БСВ в группе пациентов, получавших иммунотерапию и стандартную терапию: 66 ± 5% против 46 ± 5% (p = 0,01). Двухлетняя ОВ в группе пациентов, получавших иммунотерапию и стандартную терапию: 86 ± 4% против 75 ± 5% (p = 0,02). Медиана наблюдения – 2,1 года. Иммунотерапия значительно повышает выживаемость пациентов с НБ группы высокого риска The 2-year event-free survival rates in the immunotherapy and standard therapy groups were 66 ± 5% and 46 ± 5% (p = 0.01), respectively. The 2-year overall survival rates in the immunotherapy and standard therapy groups were 86 ± 4% and 75 ± 5% (p = 0.02), respectively. The median follow-up was 2.1 years. Immunotherapy was associated with significantly improved survival rates in patients with high-risk neuroblastoma</p>
R. Ladenstein, Lancet Oncol, 2018 [26]	III	<p>422 включены, 406 рандомизированы: 200 – терапия динутуксимабом бета, 206 – терапия динутуксимабом бета + ИЛ-2 422 patients were enrolled, 406 patients were randomized to receive: 200 – dinutuximab beta 206 – dinutuximab beta + interleukin-2</p>	<p>Динутуксимаб бета в дозе 20 мг/м²/сут в течение 5 дней, внутривенно за 8 ч; интерлейкин-2 в дозе 6 × 10⁶ МЕ/м²/сут подкожно в дни 1–5 и 8–12 каждого цикла; 13-цис-Ретиноевая кислота в стандартной дозе Dinutuximab beta at a dose of 20 mg/m²/day for 5 days, i.v. over 8 h; subcutaneous interleukin-2 at a dose of 6 × 10⁶ IU/m²/day on Days 1–5 and Days 8–12 of each cycle; 13-cis-Retinoic acid at the standard dose</p>	<p>87% пациентов в группе динутуксимаба бета получили все предписанное лечение против 62% в группе динутуксимаба бета и ИЛ-2. Трехлетняя БСВ (медиана наблюдения 4,7 года): 56% (95% ДИ: 49–63) – для пациентов, получавших динутуксимаб бета; 60% (95% ДИ: 53–66) – для пациентов, получавших динутуксимаб бета + ИЛ-2 (p = 0,76). Отсутствие доказательств положительного влияния на прогноз дополнительного применения ИЛ-2 параллельно с GD2-направленной терапией. Более выраженный профиль токсичности при применении ИЛ-2 87% of patients treated with dinutuximab beta alone completed all therapy cycles, as opposed to 62% of patients receiving dinutuximab beta and interleukin-2. The 3-year event-free survival (the median follow-up: 4.7 years): 56% (95% CI: 49–63) for patients receiving dinutuximab beta only; 60% (95% CI: 53–66) for patients receiving dinutuximab beta + interleukin-2 (p = 0.76). There was no evidence that the addition of interleukin-2 to GD2-targeted therapy helped to improve the prognosis. The regimen with interleukin-2 was associated with greater toxicity</p>

I. Mueller, MAb, 2018 [50]	I-II	53	<p>Динутуксимаб бета в дозе 100 мг/м² 10-дневной непрерывной инфузией внутривенно в дни 8–17; ИЛ-2 в дозе 6×10^6 МЕ/м² в дни 1–5 и 8–12; 13-цис-Ретиноевая кислота в стандартной дозе в дни 19–32</p> <p>Dinutuximab beta at a dose of 100 mg/m² as a 10-day continuous i.v. infusion on Days 8–17; interleukin-2 at a dose of 6×10^6 IU/m² on Days 1–5 and 8–12; 13-cis-Retinoic acid at the standard dose on Days 19–32</p>	<p>Частота объективных ответов (полный и частичный ответы) – 40,5%.</p> <p>Получена лучшая переносимость при сохранении противоопухолевой активности пролонгированных инфузий динутуксимаба бета.</p> <p>Получены лучшие показатели выживаемости как всей когорты пациентов ($n = 53$), так и в подгруппе с рецидивами ($n = 29$) по сравнению с группой исторического контроля</p> <p>The objective response rate (complete and partial responses): 40.5%.</p> <p>Longer infusion time improved the tolerability of dinutuximab beta without impairing its anti-tumour activity.</p> <p>The survival rates in the entire cohort of patients ($n = 53$) and in the relapsed patients ($n = 29$) were better than in the historical controls</p>
R. Ladenstein, LTI ASCO, 2019 [51]	III	<p>408 рандомизированы, 205 – терапия динутуксимабом бета, 203 – терапия динутуксимабом бета + ИЛ-2</p> <p>408 patients were randomized to receive: 205 – dinutuximab beta 203 – dinutuximab beta + interleukin-2</p>	<p>Динутуксимаб бета в дозе 100 мг/м²/курс продленной инфузией в течение 10 дней в дни 8–17; ИЛ-2 в дозе 3×10^6 МЕ/м² в дни 1–5, 8, 10, 12, 14, 16; 13-цис-Ретиноевая кислота в стандартной дозе в дни 19–32</p> <p>Dinutuximab beta at a dose of 100 mg/m²/cycle as a long-term infusion for 10 days on Days 8–17; Interleukin-2 at a dose of 3×10^6 IU/m² on Days 1–5, 8, 10, 12, 14, 16; 13-cis-Retinoic acid at the standard dose on Days 19–32</p>	<p>Двухлетняя БСВ в группах, получавших динутуксимаб бета с/без ИЛ-2: $63 \pm 5\%$ против $64 \pm 4\%$ ($p = 0,844$); Двухлетняя ОВ в группах, получавших динутуксимаб бета с/без ИЛ-2: $74 \pm 4\%$ против $83 \pm 3\%$ ($p = 0,337$). Медиана наблюдения – 1,8 года.</p> <p>Лучший профиль токсичности в группе динутуксимаба бета.</p> <p>Подтвержден лучший профиль токсичности продленных инфузий ch14.18 по сравнению с короткими введениями.</p> <p>Отсутствие влияния ИЛ-2 на частоту объективных ответов (57% в группе динутуксимаба бета против 52%) и прогноз заболевания</p> <p>The 2-year event-free survival rates in the groups receiving dinutuximab beta ± interleukin-2 were $63 \pm 5\%$ and $64 \pm 4\%$ ($p = 0,844$);</p> <p>The 2-year overall survival rates in the groups receiving dinutuximab beta ± interleukin-2 were $74 \pm 4\%$ and $83 \pm 3\%$ ($p = 0,337$).</p> <p>The median follow-up was 1.8 years.</p> <p>The regimen with dinutuximab beta was associated with lesser toxicity.</p> <p>Long-term infusions of ch14.18 proved to be less toxic than short-term infusions.</p> <p>Interleukin-2 had no impact on the objective response rate (57% in the patients treated with dinutuximab beta alone vs 52% in the other group) and the disease prognosis</p>
R. Ladenstein, Cancers, 2020 [27]	Ретроспективный анализ	<p>844 включены, 466 – стандартная терапия, 378 – терапия динутуксимабом бета +/- ИЛ-2</p> <p>844 patients were enrolled, 466 – standard therapy, 378 – dinutuximab beta +/- interleukin-2</p>	<p>Динутуксимаб бета в дозе 20 мг/м²/сут в течение 5 дней, внутривенно за 8 ч в дни 8–12; ИЛ-2 в дозе 6×10^6 МЕ/м²/сут в дни 1–5 и 8–12 каждого цикла подкожно; 13-цис-Ретиноевая кислота в стандартной дозе</p> <p>Dinutuximab beta at a dose of 20 mg/m²/day as an i.v. infusion over 8 h for 5 days on Days 8–12; Subcutaneous interleukin-2 at a dose of 6×10^6 IU/m²/day on Days 1–5 and Days 8–12 of each cycle; 13-cis-Retinoic acid at the standard dose</p>	<p>Пятилетняя БСВ в группах иммунотерапии и стандартной терапии изотретиноном 57% (95% ДИ: 51–62) против 42% (95% ДИ: 38–47) ($p < 0,001$).</p> <p>Пятилетняя ОВ в группах иммунотерапии и стандартной терапии изотретиноном 64% (95% ДИ: 59–69) против 50% (95% ДИ: 46–55) ($p < 0,001$).</p> <p>Медиана наблюдения – 5,8 года.</p> <p>Мультивариантный анализ подтвердил отсутствие проведения иммунотерапии как фактор риска рецидива/прогрессирования.</p> <p>Получены преимущества при терапии динутуксимабом бета, что выражается в повышении БСВ и ОВ на 15% и 14% соответственно</p> <p>The 5-year event-free survival rate: 57% in the immunotherapy group (95% CI: 51–62) vs 42% in the standard therapy (isotretinoin) group (95% CI: 38–47) ($p < 0,001$);</p> <p>The 5-year overall survival rate in the immunotherapy group: 64% (95% CI: 59–69) vs 50% (95% CI: 46–55) in the standard therapy group ($p < 0,001$).</p> <p>The median follow-up: 5.8 years.</p> <p>A multivariate analysis identified the absence of immunotherapy as a risk factor for relapse/progression.</p> <p>The regimen with dinutuximab beta proved beneficial, resulting in a 15% and a 14% increase in event-free survival and overall survival respectively</p>

эффектов у пациентов отмечались тахикардия, гипертензия, лихорадка, транзиторная гипонатриемия и бессимптомная гипокалиемия, а также повышение уровня трансаминаз. Объективные ответы на терапию включали частичный ответ у 1 пациента и смешанный ответ в 4 случаях [36].

Первое мультицентровое исследование II фазы, направленное на оценку влияния химерных антител ch14.18 на показатели БСВ и общей выживаемости (ОВ) у первичных пациентов с НБ 4-й стадии в

возрасте > 1 года, было проведено Немецкой группой по лечению НБ [37, 38]. В исследование были включены 334 пациента из 2 последовательных клинических протоколов (NB90, NB97). В исследовании NB90 после завершения индукционной терапии пациентам проводились высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК или 12-месячная поддерживающая терапия на основе альтернирующих курсов мелфалана/этопозида и винкристина/циклофосфамида. Протокол NB97 представлял собой проспективное рандоми-

зированное исследование, направленное на сравнение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК по схеме СЕМ (карбоплатин, мелфалан, этопозид) и поддерживающей терапии (4 курса N7 с циклофосфамидом). В последующем все пациенты получали 6 курсов ch14.18 с интервалом в 2 мес. Препарат вводился в дозе 20 мг/м²/сут 8–12-часовой инфузией в течение 5 дней. Для целей ретроспективного анализа 334 пациента были разделены на 3 группы: 166 пациентов, получавших антитела ch14.18 (группа 1), 99 больных, получавших 12-месячную поддерживающую терапию (группа 2) и 69 пациентов, которым дополнительная терапия не проводилась (группа 3). Результаты первоначального анализа, опубликованные в 2004 г., не выявили статистически значимых различий в показателях 3-летней БСВ между группами: 46,5 ± 4,1%, 44,4 ± 4,9%, 37,1 ± 5,9% для пациентов, получавших ch14.18, поддерживающую терапию и находящихся под наблюдением, соответственно ($p = 0,314$). Мультивариантный анализ также не продемонстрировал улучшения показателей БСВ и ОВ [37]. Одним из основных ограничений данного исследования являлся его ретроспективный характер и отсутствие рандомизации пациентов. Аналогичные выводы были сделаны при анализе эффективности иммунотерапии у пациентов с НБ 4-й стадии первого года жизни [39]. Полученные данные были использованы при разработке протокола NB2004, результатом чего явился отказ от применения иммунотерапии в Германии на протяжении длительного времени.

В 2011 г. группа авторов, которая проводила первый анализ, представила отдаленные результаты лечения пациентов в возрасте > 1 года по указанным протоколам [38]. Медиана наблюдения за больными составила 11,1 года, 9-летняя БСВ – 41 ± 4%, 31 ± 5% и 32 ± 6% для пациентов, получавших ch14.18, поддерживающую терапию и находящихся под наблюдением, соответственно ($p = 0,098$). Анализ продемонстрировал улучшение прогноза у пациентов, получавших иммунотерапию, по сравнению с отсутствием дополнительного лечения ($p = 0,038$). Показатели ОВ в группе, получавшей антитела ch14.18 (9-летняя ОВ составила 46 ± 4%), превышали аналогичные показатели у больных, которым проводилась поддерживающая терапия (34 ± 5%, $p = 0,026$) или осуществлялось наблюдение (35 ± 6%, $p = 0,019$). Следует отметить, что мультивариантный анализ четко показал преимущества как иммунотерапии, так и поддерживающей терапии по сравнению с наблюдением, однако значимых различий между 2 вариантами продолжения лечения выявлено не было. Авторами был сделан вывод о том, что иммунотерапия может профилактировать поздние рецидивы заболевания [38].

Последующие клинические исследования были направлены на оценку эффективности и безопасности комбинации антител ch14.18 с цитокинами, такими как ИЛ-2 и ГМ-КСФ [30]. Так, M.F. Ozkaynak и соавт. [40] в исследовании I фазы показали возможность комбинированной терапии антителами ch14.18 и ГМ-КСФ у реципиентов ауто-ТГСК с диагнозом НБ. Максимальная переносимая доза ch14.18 составила 40 мг/м²/сут в течение 4 дней. При этом ГМ-КСФ вводился в дозе 250 мкг/кг/сут, начиная за 3 дня до введения антител, в течение курса терапии и 3 дней после последнего введения ch14.18 [40]. В исследовании A.L. Gilman и соавт. [41] была продемонстрирована возможность чередования курсов ch14.18 с ГМ-КСФ (курсы 1, 3, 5) и ИЛ-2 (курсы 2, 4). Максимальная переносимая доза оценивалась по результатам анализа токсичности второго курса и составила 25 мг/м²/сут в течение 4 дней и ИЛ-2 в дозе $4,5 \times 10^6$ Ед/м²/сут также в течение 4 дней. 13-цис-Ретиноевая кислота при назначении ее между курсами иммунотерапии не повышала токсичность.

Тестируемая в данном исследовании комбинация цитокинов и химерных антител ch14.18 стала основой рандомизированного исследования III фазы ANBL0032, организованного Children's Oncology Group (COG) [25]. Основная гипотеза исследования строилась на том, что сочетание химерных антител ch14.18 с ИЛ-2, ГМ-КСФ и 13-цис-Ретиноевой кислотой (изотретиноин) улучшит результаты лечения пациентов с НБ группы высокого риска по сравнению со стандартной постконсолидационной терапией только на основе изотретиноина. В исследование были включены 252 пациента с НБ группы высокого риска, достигших по меньшей мере частичного ответа на индукционную терапию. На проведение экспериментальной и стандартной постконсолидационной терапии были рандомизированы 226 больных в соотношении 1:1. Стандартный режим включал 6 курсов изотретиноина. Экспериментальный режим состоял из 5 4-недельных циклов иммунотерапии, в рамках которых ch14.18 вводился в дозе 25 мг/м²/сут в течение 4 дней. Циклы 1, 3, 5 включали ГМ-КСФ в дозе 250 мкг/кг/сут, начиная за 3 дня до введения антител и в течение 14 дней. Циклы 2 и 4 включали внутривенное продленное введение ИЛ-2 в дозе $3,0 \times 10^6$ Ед/м²/сут в течение 4 дней 1-й недели цикла и в дозе $4,5 \times 10^6$ Ед/м²/сут в течение 4 дней 2-й недели цикла (параллельно с ch14.18). Изотретиноин назначался в стандартной дозе в течение 14 последних дней каждого цикла иммунотерапии и в виде 1 самостоятельного цикла (суммарно 6 циклов).

Полученные результаты впервые в рамках мультицентрового рандомизированного исследования свидетельствовали о значительном преимуществе иммунотерапии по сравнению со стандартным

лечением. Медиана наблюдения составила 2,1 года; 2-летняя БСВ в группе иммунотерапии – $66 \pm 5\%$ против $46 \pm 5\%$ ($p = 0,01$), 2-летняя ОВ – $86 \pm 4\%$ против $75 \pm 5\%$ ($p = 0,02$). Следует отметить, что использованная авторами комбинация цитокинов, характеризовалась значительным числом побочных эффектов. Была зарегистрирована 1 токсическая смерть от осложнений ввиду передозировки ИЛ-2. Токсические эффекты III–IV степени включали болевой синдром (52% пациентов; 25% из 598 циклов терапии), синдром повышенной проницаемости капилляров (23% пациентов; 8% циклов терапии), реакции гиперчувствительности (25% пациентов; 15% циклов терапии). Ряд побочных эффектов (синдром повышенной проницаемости капилляров и реакции гиперчувствительности) был особенно выражен при проведении 2-го и 4-го циклов и был обусловлен токсичностью ИЛ-2 [25].

Результаты данного рандомизированного исследования наряду с дополнительным всесторонним анализом токсичности [42] позволили рассматривать иммунотерапию на основе химерного антитела ch14.18 в сочетании с ИЛ-2, ГМ-КСФ и 13-цис-Ретиноевой кислотой в качестве стандарта лечения пациентов с НБ группы высокого риска, достигших частичного ответа на индукционную терапию в Северной Америке [43]. Химерное антитело ch14.18, полученное из клеточной линии несекретирующей миеломы мыши SP2/0, было зарегистрировано Комиссией по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. под названием динутуксимаб [44].

Интересным представляется анализ 4-летней выживаемости пациентов, проведенный A. Yu и соавт. и представленный на специализированном конгрессе по НБ (Advances in Neuroblastoma Research, ANR) в 2014 г. [45]. Статистически значимые различия в показателях 4-летней БСВ между группами отсутствовали ($59 \pm 5\%$ против $48 \pm 5\%$, $p = 0,11$), однако 4-летняя ОВ была значимо выше у пациентов, получавших иммунотерапию, по сравнению с терапией изотретиноином ($74 \pm 4\%$ против $59 \pm 5\%$, $p = 0,02$). Аналогичные результаты были получены при проведении анализа только на подгруппе больных с 4-й стадией заболевания. Авторы сделали вывод, что иммунотерапия значительно повышает выживаемость пациентов с НБ группы высокого риска, однако на фоне иммунотерапии возможно развитие поздних рецидивов.

Параллельно с исследованиями в области иммунотерапии в Северной Америке Европейская группа по оптимизации лечения НБ Международного общества детских онкологов (SIOPEN) инициировала разработку химерных анти-GD2-моноклональных антител с использованием другой клеточной линии

(клеток яичника китайского хомячка, Chinese Hamster Ovary, CHO) [32]. Доклинические исследования продемонстрировали сопоставимые характеристики ch14.18/CHO и ch14.18/SP2/0, однако антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность ch14.18/CHO была более выражена по сравнению с антителами ch14.18/SP2/0 при использовании низких концентраций антител [32]. Последующее исследование I фазы подтвердило уже известный профиль токсичности, сопоставимый с ch14.18/SP2/0, и дозовый режим для исследований II фазы, равный $20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 5 дней путем 8-часовой инфузии. Кроме того, человеческие антихимерные антитела были выявлены у 3/14 пациентов, а объективные ответы были документированы у 2 из 7 больных [46]. Полученные результаты послужили основанием для широкого применения ch14.18/CHO, получившего название динутуксимаб бета в проспективных клинических исследованиях группы SIOPEN.

В 2006 г. группой SIOPEN было открыто рандомизированное исследование, направленное на сравнение 2 режимов постконсолидационной терапии: динутуксимаб бета в сочетании с 13-цис-Ретиноевой кислотой и монотерапия 13-цис-Ретиноевой кислотой [27]. Однако в 2007 г. были представлены первые результаты исследования COG ANBL0032, четко указывающие на преимущества GD2-направленной терапии с последующей публикацией результатов A.L. Yu и соавт. в 2010 г. [25]. В свете новой информации о положительном влиянии антител ch14.18 на прогноз заболевания у пациентов с НБ группы высокого риска, экспертный совет SIOPEN посчитал проведение дальнейшей рандомизации нецелесообразным и, более того, неэтичным. Всем пациентам было рекомендовано проведение иммунотерапии с использованием динутуксимаба бета с/без ИЛ-2. При этом вопрос о роли дополнительных цитокинов, в частности ИЛ-2, оставался открытым.

Для ответа на вопрос о повышении эффективности GD2-направленной терапии за счет параллельного назначения ИЛ-2 группой SIOPEN в 2009 г. было открыто проспективное рандомизированное исследование [26]. В исследование включались пациенты с НБ группы высокого риска по критериям SIOPEN, получавшие лечение по протоколу HR-NBL1/SIOPEN, включающему индукционную терапию по схеме Rapid COJEC [47], высокодозную терапию (бусульфан/мелфалан или карбоплатин/этопозид/мелфалан) и ауто-ТГСК и лучевую терапию на ложе первичной опухоли. При этом обязательным условием являлось достижение полного или частичного метастатического ответа, последний определялся как доказанная санация костного мозга по данным миелограммы и трепанобиопсии при условии сокращения числа метайодбензилгуанидин (МЙБГ)-позитивных

очагов более чем на 50% и сохранении не более 3 активных зон, накапливающих радиофармпрепарат. Пациенты в стандартной ветви исследования ($n = 200$) получали 5 циклов динутуксимаба бета в дозе $20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 5 дней 8-часовой инфузией, в экспериментальной ветви ($n = 206$) помимо динутуксимаба бета назначался ИЛ-2 в дозе $6 \times 10^6 \text{ МЕ/м}^2/\text{сут}$ в дни 1–5 и 8–12 каждого цикла подкожно. Дозовый режим и метод введения ИЛ-2 были определены в рамках ранее проведенного клинического исследования [48]. Все пациенты, включенные в исследование, получали 6 курсов 13-цис-Ретиноевой кислоты в стандартной дозе. Медиана наблюдения за пациентами составила 4,7 года. Было показано, что применение ИЛ-2 ассоциировано со значительно бóльшим числом токсических проявлений III–IV степени, включая реакции гиперчувствительности (20% против 10% при терапии динутуксимабом бета без ИЛ-2), синдром повышенной проницаемости капилляров (15% против 4%), лихорадку (40% против 14%), инфекционные осложнения (33% против 25%) и, что интересно, болевой синдром (26% против 16%). По 2 пациента в каждой группе погибли от различных осложнений. Выраженные проявления токсичности привели к тому, что только 62% пациентов, получавших динутуксимаб бета и ИЛ-2, смогли завершить всю предписанную терапию, против 87%, которым вводился только динутуксимаб бета ($p < 0,0001$). При этом значимых различий в 3-летней БСВ, являющейся первичной конечной точкой исследования, отмечено не было. Трехлетняя БСВ в группе динутуксимаба бета составила 56% (95% доверительный интервал (ДИ): 49–63) против 60% (95% ДИ: 53–66) в группе динутуксимаба бета и ИЛ-2 ($p = 0,76$). Основным выводом исследования явилось отсутствие доказательств положительного влияния на прогноз дополнительного применения ИЛ-2 параллельно с GD2-направленной терапией динутуксимабом бета при более выраженном профиле токсичности. Тем не менее авторы отметили, что отсутствие различий в показателях 3-летней БСВ могло быть обусловлено тем, что большее число пациентов из группы с ИЛ-2 не завершили все предписанные курсы терапии [26].

Как уже отмечалось ранее, в исследованиях I–II фазы было показано, что одним из способов контроля за выраженными побочными эффектами антител ch14.18 являлось снижение скорости введения препарата. Цитируемые выше исследования использовали стандартную длительность введения антител, составляющую 8 ч. Группой под руководством Н. Lode из Университетской клиники Грайфсвальда (Германия) была высказана гипотеза, что длительная 10-дневная инфузия всей курсовой дозы динутуксимаба бета приведет к улучшению

переносимости терапии за счет снижения степени выраженности токсических проявлений, в частности болевого синдрома [49]. Разработанный режим включал введение динутуксимаба бета в дозе 100 мг/м^2 10-дневной непрерывной инфузией (дни 8–17) параллельно с подкожным введением ИЛ-2 в дозе $6 \times 10^6 \text{ МЕ/м}^2$ (дни 1–5 и 8–12), а также 13-цис-Ретиноевой кислоты в стандартной дозе (дни 19–32). При оценке фармакокинетики было показано, что необходимая для обеспечения противоопухолевой активности концентрация динутуксимаба бета $\geq 1 \text{ мкг/мл}$ при использовании продленной инфузии сохранялась в образцах крови пациентов непосредственно перед следующим курсом терапии, указывая на персистенцию антител на протяжении всего периода лечения (5–6 мес) [49]. Оценка переносимости и клинической активности пролонгированного режима введения динутуксимаба бета была проведена на группе из 53 пациентов с НБ группы высокого риска, находящихся в разных фазах течения заболевания [50]. Данный режим введения характеризовался хорошей переносимостью, при этом было отмечено, что как степень выраженности болевых ощущений, так и потребность в наркотических анальгетиках (морфин) уменьшалась от цикла к циклу. В течение первого цикла терапии 64,9% пациентов часть инфузии препарата осуществлялась в амбулаторных условиях, при последующих циклах это число возрастало ($> 90\%$). Токсичность III–IV степени, встречающаяся с частотой более 10%, включала нейропатические боли (37,7%), кожный зуд (15,1%), кашель (15,1%), синдром повышенной проницаемости капилляров (13,2%). Частота объективных ответов (полный и частичный ответы) составила 40,5% [50].

Полученные данные о лучшей переносимости при сохранении противоопухолевой активности пролонгированных инфузий динутуксимаба бета послужили основанием для проведения группой SIOPEN проспективного рандомизированного исследования, направленного на изучение роли редуцированных доз ИЛ-2 у первичных пациентов с НБ группы высокого риска [51]. Пациенты рандомизировались на проведение 5 курсов динутуксимаба бета в дозе $100 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$ путем продленных 10-дневных инфузий (дни 8–17) с/без подкожного введения ИЛ-2 в меньшей по сравнению с предыдущим исследованием дозе $3 \times 10^6 \text{ МЕ/м}^2$ (дни 1–5, 8, 10, 12, 14, 16) и изотретиноина в дозе 160 мг/м^2 (дни 19–32). Предварительные результаты исследования были представлены в 2019 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). В исследование были включены 408 пациентов. Медиана наблюдения составила 1,8 года. Двухлетняя БСВ и ОВ в группе пациентов, не получавших ИЛ-2 ($n = 205$), и в группе больных,

которым ИЛ-2 вводился ($n = 203$), составила $64 \pm 4\%$ против $63 \pm 5\%$ ($p = 0,844$) и $83 \pm 3\%$ против $74 \pm 4\%$ ($p = 0,337$) соответственно. Следует отметить, что у пациентов с сохранением подлежащей оценке опухоли перед проведением иммунотерапии частота объективных ответов составила в 2 группах 57% и 52%, включая полные ответы у 26% и 27% пациентов соответственно. Применение ИЛ-2 ассоциировалось с более высокой частотой таких побочных эффектов терапии, как лихорадка (31% против 14%) и болевой синдром (18% и 7%). Основными выводами настоящего исследования явилось подтверждение лучшего профиля токсичности продленных инфузий динутуксимаба бета по сравнению с короткими введениями, а также отсутствие влияния на частоту объективных ответов и прогноз заболевания ИЛ-2. Таким образом, результаты данного исследования позволяют рассматривать применение продленных инфузий динутуксимаба бета в сочетании с изотретиноином в качестве стандарта постконсолидационной терапии в исследованиях группы SIOOPEN [51].

Следует отметить, что группой SIOOPEN не проводилось рандомизированное исследование в целях демонстрации преимущества иммунотерапии по сравнению со стандартной терапией изотретиноином по причинам, которые упоминались выше. Для того чтобы заполнить этот пробел и подтвердить положительное влияние иммунотерапии на долгосрочный прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска в исследованиях SIOOPEN, был проведен ретроспективный анализ с использованием в качестве сравнения группы исторического контроля, не получавшей динутуксимаб бета [27]. В анализ были включены 844 пациента, получавших лечение по протоколу HR-NBL1. При этом группу исторического контроля составили пациенты, у которых до дня 109 от даты миелоинфузии не было отмечено неблагоприятных событий, поскольку медиана дней до начала иммунотерапии от момента ауто-ТГСК составила 109. Пятилетняя БСВ и ОВ были значимо выше у пациентов, получивших иммунотерапию, и составила 57% (95% ДИ: 51–62) против 42% (95% ДИ: 38–47) и 64% (95% ДИ: 59–69) против 50% (95% ДИ: 46–55) соответственно ($p < 0,001$). При проведении мультивариантного анализа факторами, негативно влияющими на риск рецидива и прогрессирования, наряду с видом высокодозной терапии, недостижением полного ответа до момента начала постконсолидационной терапии и наличием более 1 зоны метастатического поражения, являлось отсутствие проведения иммунотерапии ($p = 0,0002$, соотношение рисков 1,573) [27]. Полученные результаты убедительно свидетельствовали о преимуществах при проведении терапии динутуксимабом бета, выражавшихся в повышении БСВ и ОВ на 15% и 14% соответственно.

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют единые показания к назначению динутуксимаба/динутуксимаба бета в качестве постконсолидационной терапии. Если в исследованиях COG основанием для назначения иммунотерапии является достижение полного, очень хорошего частичного и частичного ответов [25], то в исследованиях SIOOPEN обязательным условием является минимум частичный ответ с наличием не более 3 МЙБГ-позитивных резидуальных метастатических очагов при подтвержденной санации костного мозга [26]. Напротив, пионеры исследований в области иммунотерапии НБ из Мемориального госпиталя Слоан-Кеттеринг (Нью-Йорк, США) рекомендуют ее проведение только пациентам, достигшим полного и очень хорошего частичного ответов [23]. Последние данные о частоте объективных ответов на фоне терапии динутуксимабом бета [50, 51], возможно, приведут к расширению показаний к его назначению в будущем.

В описанных выше клинических исследованиях иммунотерапия назначалась всем пациентам, достигшим определенного ответа на индукционную ПХТ. Однако чрезвычайно важным является поиск предиктивных биомаркеров в целях выявления подгруппы больных из числа пациентов с НБ группы высокого риска, которые могли бы получить наибольшие преимущества при применении динутуксимаба бета [52, 53]. Обоснованием поиска данных маркеров является как возможность развития токсических осложнений при применении препарата, так и стоимость терапии. Как уже отмечалось, GD2 практически универсально экспрессируется на клетках НБ [20]. Тем не менее показано, что пропорция GD2-положительных клеток в опухолях варьирует [53]. Последний факт может влиять на эффективность иммунотерапии. Так, в исследовании T. Terzik и соавт. [53] из 20 пациентов, получавших иммунотерапию по протоколам COG, в 5 случаях были отмечены рецидивы заболевания в ранние сроки после завершения лечения. Сравнительный анализ продемонстрировал значительно менее выраженную экспрессию GD2 у данных пациентов по сравнению с 15 больными, у которых рецидив не был выявлен. Кроме того, *in vitro* тесты на клеточных линиях НБ показали положительную корреляцию пропорции GD2-положительных клеток и выраженности опосредованного NK-клетками лизиса опухолевых клеток в присутствии ch14.18 [53]. Интересные данные получены N. Siebert и соавт. [52] о роли полиморфизма генов Fc-гамма-рецептора (FCGR) и репертуара KIR-рецепторов (killer cell immunoglobulin-like receptor) и KIR-лигандов на противоопухолевые эффекты динутуксимаба бета и показатели БСВ у пациентов с НБ. Лучшие результаты терапии динутуксимабом бета

были достигнуты у пациентов с генотипами FCGR2A и FCGR3A, характеризующимися высокой аффинностью, а также у пациентов с комбинацией генов *KIR*, кодирующих активирующие рецепторы (*KIR*/*KIRL*, гаплотип В) или при наличии активирующего *KIR*-рецептора *KIR2DS2*. В основе данного феномена лежало усиление антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. При этом особенно выражены данные эффекты были отмечены при сочетании наличия *KIR2DS2* и генотипов FCGR2A и FCGR3A, характеризующихся высокой аффинностью. Авторы подчеркивают, что данные биомаркеры могут использоваться для предсказания терапевтической эффективности иммунотерапии [52].

Если GD2-направленная иммунотерапия показала свою эффективность у пациентов с НБ группы высокого риска в первой линии лечения как этап постконсолидационной терапии, то лечение рефрактерных форм и рецидивов НБ все еще остается сложным вопросом. Эффективность данного метода лечения, место в общей схеме противорецидивной терапии, комбинация с химиопрепаратами или другими терапевтическими агентами (например, ИЛ-2), продолжает изучаться различными научными группами.

Работа коллектива исследователей COG, опубликованная в 2006 г. как исследование I фазы применения гуманизированных антител (hu14.18), конъюгированных с ИЛ-2, подтвердила безопасность, приемлемую токсичность и иммунный ответ у пациентов с GD2-позитивными злокачественными новообразованиями ($n = 27$ – рецидивы НБ и $n = 1$ – меланома) [54]. Профиль токсичности был сопоставим с исследованием, проведенным на взрослой когорте больных. Не было отмечено смертельных исходов, связанных с токсичностью. И хотя ни у одного больного не было констатировано каких-либо измеримых ответов (полных или частичных), у нескольких пациентов было показано наличие противоопухолевой активности в виде уменьшения количества метастатических очагов и атипичных клеток в костном мозге. Таким образом, доза hu14.18-IL2 12 мг/м²/сут была рекомендована для исследований II фазы [55]. В этом исследовании химерный белок hu14.18-IL2 применялся на 2 группах пациентов: 1-я группа – больные с рецидивами НБ и измеряемой опухолевой массой по данным методов визуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография) и 2-я группа – пациенты с рецидивами, выявленными по данным сканиграфии с ¹²³I-МИБГ и/или оценке костного мозга. В 1-й группе ($n = 13$) не было зарегистрировано ни одного ответа на проводимую терапию, во 2-й ($n = 23$) – у 5 (21,7%) пациентов отмечено достижение полного ответа длительностью наблюдения 9, 13, 20, 30 и 35 мес. Также еще 2 пациента во

2-й группе показали снижение опухолевой нагрузки. Профиль токсичности был сопоставим с другими исследованиями и контролировался терапевтическими методами. Одногодичная БСВ и ОВ была равна 26% и 63% соответственно, значимо снижаясь после первого года наблюдения, при этом при распределении пациентов по указанным 2 группам показатели выживаемости были сопоставимо низкими в обеих. Это исследование показало потенциальную эффективность указанной терапевтической комбинации у пациентов с рецидивами НБ, а также подталкивала к поиску наиболее оптимальных комбинаций с другими препаратами (например, ГМ-КСФ) [55].

Комбинация иринотекана и темозоломида рассматривается как одна из наиболее эффективных у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами НБ, в связи с этим были предприняты попытки выбора оптимальной комбинации данных цитостатических препаратов с другими терапевтическими агентами для улучшения результатов выживаемости [56]. В качестве иммунотерапевтического агента исследователями COG был выбран препарат динутуксимаб. Рандомизированное исследование II фазы показало преимущество комбинации курсов на основе иринотекана и темозоломида с динутуксимабом против комбинации этих химиопрепаратов с ингибитором mTOR – темсиролимузом [57]. Из 17/35 пациентов, включенных в исследование и получавших комбинацию на основе иринотекана/темозоломида с динутуксимабом у 9 человек был достигнут объективный ответ (у 5 – полный и 4 – частичный). Таким образом, данный режим продемонстрировал свою потенциальную эффективность, и так как исследование было ограничено небольшой когортой больных, оно было продолжено за счет рекрутирования дополнительных пациентов. В 2020 г. были опубликованы результаты, которые включали анализ как уже описанных ранее 17 пациентов, так и дополнительно еще 36 больных, которые получали курсы иринотекана/темозоломида с динутуксимабом, вводимым внутривенно со 2-го по 5-й день цикла в комбинации с ГМ-КСФ (подкожное введение в дни 6–12) [58]. Объективные ответы (полный и частичный) были достигнуты в 41,5% ($n = 22/53$) случаев: 9/17 (52,9%) в 1-й группе и 13/36 (36,1%) – во второй. Из этих 22 пациентов 18 (81,8%) достигли ответа уже после 2-го курса терапии. Также еще у 22/53 пациентов удалось добиться стабилизации процесса. У половины больных со стабилизацией ($n = 22/53$) первичная опухоль имела большие размеры (более 8 см в диаметре). Одногодичная безрецидивная выживаемость и ОВ для всех пациентов, получающих комбинацию иринотекан/темозоломид/динутуксимаб/ГМ-КСФ, составили $67,9 \pm 6,4\%$ и $84,9 \pm 4,9\%$ соответственно. Объективные ответы наблюдались у 12/22 (54,5%) паци-

ентов с рецидивом НБ и у 10/31 (32,3%) больных с рефрактерной/прогрессирующей болезнью. При выделении пациентов ≥ 18 месяцев с 4-й стадией НБ по INSS объективные ответы были достигнуты у 21/44 (47,7%). Токсичность \geq III степени включала лихорадку/инфекции (18/51, 35,3%), нейтропению (17/51, 33,3%), болевой (15/51, 29,4%) и диарейный (10/51, 19,6%) синдромы. У 1 пациента была задокументирована неприемлемая для протокола токсичность (степень IV – гипоксия) [58]. Таким образом, применение химиоиммунотерапии показало свою эффективность при рецидивах/рефрактерных формах НБ и, по мнению американских авторов, требует изучения в терапии первой линии у пациентов с НБ группы высокого риска. Однако механизмы чувствительности или резистентности к указанной комбинации еще не до конца изучены, но средняя концентрация динутуксимаба, оцениваемая перед началом второго курса терапии, была выше у ответивших на лечение пациентов [57]. Влиянием химиотерапии на микроокружение опухоли и циркулирующие иммунные клетки также можно объяснить улучшение ответа на указанную комбинацию. Так, иринотекан модулирует иммунное микроокружение путем снижения Foxp3-позитивных регуляторных Т-клеток (Treg-клетки) и миелоидных клеток-супрессоров и приводит к увеличению пролиферации продуцирующих интерферон-гамма опухоль-специфических CD8⁺-Т-клеток [59]. Низкие дозы темозоломида также снижают количество Treg-клеток [60]. Показана возможность проведения GD2-направленной терапии с различными химиопрепаратами. Так, работа S.M. Federico и соавт. из St. Jude Children's Research Hospital (Госпиталь Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США) показала наличие клинически значимых ответов у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением НБ при терапии гуманизированными антителами hu14.18K322A в дозе 40 мг/м² (дни 2–5) с ГМ-КСФ и ИЛ-2 в комбинации с курсами химиотерапии: циклофосфамид/топотекан, иринотекан/темозоломид и ифосфамид/карбоплатин/этопозид и гаплоидентичными NK-клетками. Достижение положительного ответа было выявлено у 8/13 (61,5%) больных (4 полных, 1 очень хороший частичный и 3 частичных ответов), у 5 пациентов отмечена стабилизация заболевания. Десять (77%) из 13 пациентов, включенных в исследование, пережили рубеж в 12 мес [61]. Таким образом, оптимальную комбинацию химиопрепаратов, иммунотерапии и других иммуномодулирующих агентов еще предстоит изучить.

Другим аспектом применения иммунотерапии при рецидивах НБ является возможность использования ее как этапа постконсолидационной терапии для воздействия на минимальную остаточную болезнь по аналогии с планом лечения первичных паци-

ентов с НБ группы высокого риска и в итоге достижения более длительной выживаемости в рецидиве. Инициально пациентам проводится реиндукционная химиотерапия с применением различных комбинаций химиопрепаратов, показавших свою эффективность в лечении рецидивов. Данная терапия проводится для снижения опухолевой нагрузки. При достижении удовлетворительного ответа в качестве этапа консолидации возможно применение МЙБГ-терапии и/или высокодозной химиотерапии с повторной ТГСК. Как вариант выбора проводятся работы по оценке роли аллогенной или гаплоидентичной (гапло-ТГСК) ТГСК у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением НБ, основанной на синергичном противоопухолевом эффекте высокодозной химиотерапии и иммунологического эффекта «трансплантат против опухоли» [62]. Работа P. Lang из Университетской клиники Тюбингена (Германия), опубликованная в 2006 г. [63], показала потенциальную выполнимость и низкую токсичность гапло-ТГСК у пациентов педиатрического возраста с солидными злокачественными новообразованиями (4 из 6 пациентов были с рецидивами метастатической формы НБ) [63]. В дальнейшем было продемонстрировано, что лучшие показатели выживаемости удается получить у пациентов с достижением полного или очень хорошего частичного ответа перед этапом гапло-ТГСК [64]. Применение после этапа гапло-ТГСК иммунотерапии моноклональными антителами ch14.18/СНО (динутуксимаб бета) у пациентов с рецидивами метастатической формы НБ показало не только потенциальную выполнимость данной комбинации без повышения риска хронической реакции «трансплантат против хозяина», но и улучшение противоопухолевого ответа [65]. Инфузию антител ch14.18/СНО начинали на 60–180-й день после трансплантации. Всего проводили 6 циклов иммунотерапии в суточной дозе 20 мг/м² в течение 5 дней, в циклах 4–6 дополнительно вводили ИЛ-2. У 20 (59%) из 34 пациентов, включенных в исследование, удалось улучшить ответ или достичь стабилизации заболевания. Двух- и 3-летняя выживаемость без прогрессии составили 55% и 38% соответственно при медиане наблюдения 550 дней. Наиболее частыми побочными эффектами были болевой синдром, лихорадка. Редкие побочные эффекты включали синдром повышенной проницаемости капилляров, судороги и нарушения аккомодации [65]. Таким образом, проведение иммунотерапии может быть использовано как этап постконсолидационного лечения второй линии у пациентов с рецидивами/рефрактерной формой НБ.

Исследование SIOPEN APN311-303 по применению динутуксимаба бета в виде непрерывной 10-дневной инфузии в комбинации с ИЛ-2 и 13-цис-Ретиноевой кислотой в качестве посткон-

солидационной терапии показало по сравнению с исторической когортой больных с рецидивами НБ из итальянского канцер-регистра, которые не получали иммунотерапию, лучшие отдаленные результаты терапии: 3-летняя ОВ составила 55% против 24% ($p = 0,0009$) [66].

Таким образом, в настоящее время включение иммунотерапии анти-GD2-антителами в терапевтический план ведения пациентов с рецидивами позволяет у части больных добиться улучшения ответа или стабилизации заболевания и повышения БСВ.

Вместе с тем иммунотерапия с использованием динутуксимаба бета сопряжена с целым рядом особенностей, которые необходимо учитывать при ее проведении. В первую очередь чрезвычайно важно принимать во внимание профиль токсичности препарата, включая развитие пусть и в незначительном проценте случаев жизнеугрожающих состояний. Как уже отмечалось выше, использование пролонгированных 10-дневных инфузий динутуксимаба бета в исследованиях группы SIOPEN и отказ от параллельного применения ИЛ-2 позволили значительно улучшить профиль токсичности [51]. Тем не менее лечение должно осуществляться только подготовленной командой специалистов при условии доступности врача-реаниматолога и строгом соблюдении протокола сопроводительной терапии, включающей наряду с продленным введением морфина, которое, как правило, начинают в дозе 0,03 мкг/кг/ч за 2 ч до начала инфузии моноклональных антител, применение антипиретиков, антигистаминных препаратов, ингибиторов протонной помпы и габапентина для контроля нейропатической боли [50]. Требуется осуществление четкого мониторинга витальных функций пациента (температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, сатурация), контроль массы тела ребенка 2 раза в сутки. Кроме того, у лечащих врачей должен быть четкий алгоритм действий в случае развития острых реакций на препарат.

Отдаленные эффекты терапии моноклональными антителами ch14.18 изучены недостаточно полно. Большинство побочных эффектов носят обратимый характер. Вместе с тем в литературе описана возможность развития тяжелых повреждений ЦНС в виде поперечного миелита, проявления которого могут разрешаться лишь частично [67, 68].

Другой проблемой при использовании химерных человеческих/мышинных моноклональных антител является возможность формирования иммунного ответа на антитела с образованием человеческих антихимерных антител (Human Anti-Chimeric Antibody, HACA) [69]. Частота выявления HACA оценивается на уровне 19–21%, при этом влияние HACA на

общую эффективность иммунотерапии химерными антителами ch14.18 до конца не выяснено [69].

При назначении препарата у пациентов с рецидивами НБ следует учитывать тот факт, что антитела ch14.18 не проникают через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим их применение для лечения ЦНС-рецидивов НБ представляется необоснованным. В настоящее время для терапии пациентов с ЦНС-рецидивами НБ разработаны альтернативные варианты лечения, основанные на радиоиммунотерапии [70].

Перспективы применения динутуксимаба бета связаны с поиском оптимального места данного вида лечения в мультимодальной терапии НБ группы высокого риска. Полученные у пациентов с рецидивами заболевания данные о выполнимости и безопасности параллельного введения комбинации иринотекана/темозоломида и анти-GD2-моноклональных антител, послужили основанием для изучения возможности их применения с другими режимами ПХТ, в частности требующими значительной инфузионной терапии. Результаты пилотного исследования указывают на безопасность введения динутуксимаба бета параллельно с циклами индукционной терапии Немецкой группы по изучению НБ (курсы N5, N6) [71]. Группами COG и SIOPEN планируются исследования, направленные на оценку безопасности и влияния на частоту объективных ответов, применения динутуксимаба/динутуксимаба бета со стандартными режимами индукционной ПХТ, по аналогии с исследованием St. Jude Children's Research Hospital, использующего другой тип анти-GD2-моноклональных антител [72]. Детской онкологической группой COG планируется пилотное исследование комбинации иринотекана/темозоломида и динутуксимаба в качестве постконсолидационной терапии у первичных пациентов с НБ группы высокого риска, завершивших этап высокодозной терапии и ауто-ТГСК [73].

Кроме того, проводится поиск возможных комбинаций анти-GD2-моноклональных антител с другими иммунотерапевтическими агентами в целях усиления противоопухолевой активности. Доклинические исследования указывают на потенциально синергичный эффект ингибиторов PD-1 и динутуксимаба бета [74]. Опыт применения ниволумаба и динутуксимаба бета у единичных пациентов указывает на удовлетворительную переносимость данной комбинации препаратов [75]. Однако необходимо проведение проспективных клинических исследований для демонстрации преимуществ данного режима. Синергичный эффект отмечен также при параллельном применении динутуксимаба и анти-CD105 моноклонального антитела, направленного на элиминацию клеток опухолевого микроокружения, обладающих иммуносупрессивными свойствами [76].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что GD2-направленная иммунотерапия с использованием динутуксимаба бета, применяющаяся в качестве постконсолидационной терапии, в настоящее время позволяет достоверно улучшить прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших ответа на терапию первой линии. Кроме того, ведутся активные исследования, направленные на поиск наиболее оптимальных сроков инициации иммунотерапии и возможности проведения химиоиммунотерапии у первичных пациентов с НБ группы высокого риска. Получены положительные результаты применения различных режимов иммунотерапии и химиоиммунотерапии у пациентов с рецидивами НБ группы высокого риска. Будущие исследования должны быть направлены на поиск дополнительных и валидацию уже выявленных биомаркеров эффек-

тивности иммунотерапии в целях селекции больных для проведения данного вида лечения, а также на активное изучение сочетанного использования динутуксимаба бета с другими иммуномодулирующими препаратами для повышения противоопухолевых эффектов моноклональных антител.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Andreeva N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Utalieva D.T. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller 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
- Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980–2014). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2015.
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. 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
- Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., et al. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 977–81. DOI: 10.1002/xbc.24713
- Berthold F., Falduum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. 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
- Matthay K.K., Atkinson J.B., Stram D.O., Selch M., Reynolds C.P., Seeger R.C. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11 (11): 2226–33. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2226
- Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2018.
- Park J.A., Cheung N.V. Targets and Antibody Formats for Immunotherapy of Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (16): 1836–48. DOI: 10.1200/JCO.19.01410
- Modak S., Cheung N.K. Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma. *Cancer Invest* 2007; 25 (1): 67–77. DOI: 10.1080/07357900601130763
- Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2017; 17 (10): 889–904. DOI: 10.1080/14737140.2017.1364995
- Kholodenko I.V., Kalinovskiy D.V., Doronin I.I., Deyev S.M., Kholodenko R.V. Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy. *J Immunol Res* 2018; 2018: 7394268. DOI: 10.1155/2018/7394268
- Yanagisawa M., Yoshimura S., Yu R.K. Expression of GD2 and GD3 gangliosides in human embryonic neural stem cells. *ASN Neuro* 2011; 3 (2): e00054. DOI: 10.1042/AN20110006
- Lammie G.A., Cheung N.K.V., Gerald W., Rosenblum M., Cordon-Cardo C. Ganglioside GD2 expression in the human nervous system and in neuroblastomas – an immunohistochemical study. *Int J Oncol* 1993; 3 (5): 909–15. DOI: 10.3892/ijo.3.5.909
- Wondimu A., Liu Y., Su Y., Bobb D., Ma J.S., Chakrabarti L., Radoja S., et al. Gangliosides drive the tumor infiltration and function of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2014; 74 (19): 5449–57.
- Dobrenkov K., Ostrovskaya I., Gu J., Cheung I.Y., Cheung N.K. Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1780–5.
- Wu Z., Schwartz E., Seeger R.C., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986; 46 (1): 440–3.
- Balis F.M., Busch C.M., Desai A.V., Hibbitts E., Naranjo A., Bagatell R., et al. The ganglioside G(D2) as a circulating tumor biomarker for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (1): e28031. DOI: 10.1002/xbc.28031
- Kramer K., Gerald W.L., Kushner B.H., Larson S.M., Hameed M., Cheung N.K. Disialoganglioside GD2 loss following monoclonal antibody therapy is rare in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (1): 194–6. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<194::AID-MPO1046>3.0.CO;2-B
- Cheever M.A., Allison J.P., Ferris A.S., Finn O.J., Hastings B.M., Hecht T.T., et al. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (17): 5323–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0737

22. Cheung N.K., Lazarus H., Miraldi F.D., Abramowsky C.R., Kallick S., Saarinen U.M., et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5 (9): 1430–40. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.9.1430
23. Cheung N.K., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovnaya I., Chamberlain E., Kramer K., et al. 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
24. Kushner B.H., Ostrovnaya I., Cheung I.Y., Kuk D., Modak S., Kramer K., et al. Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin. *Oncotarget* 2016; 7 (4): 4155–66. DOI: 10.18632/oncotarget.6393
25. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., et al. 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
26. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (12): 1617–29. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30578-3
27. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309
28. Gillies S.D., Lo K.M., Wesolowski J. High-level expression of chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes. *J Immunol Methods* 1989; 125 (1–2): 191–202. DOI: 10.1016/0022-1759(89)90093-8
29. Barker E., Mueller B.M., Handgretinger R., Herter M., Yu A.L., Reisfeld R.A. Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1991; 51 (1): 144–9.
30. Matthay K.K., George R.E., Yu A.L. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (10): 2740–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1939
31. Doronin I.I., Vishnyakova P.A., Kholodenko I.V., Ponomarev E.D., Ryazantsev D.Y., Molotkovskaya I.M., et al. Ganglioside GD2 in reception and transduction of cell death signal in tumor cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 295. DOI: 10.1186/1471-2407-14-295
32. Zeng Y., Fest S., Kunert R., Katinger H., Pistola V., Michon J., et al. Anti-neuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice. *Mol Immunol* 2005; 42 (11): 1311–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.12.018
33. Lode H.N., Xiang R., Dreier T., Varki N.M., Gillies S.D., Reisfeld R.A. Natural killer cell-mediated eradication of neuroblastoma metastases to bone marrow by targeted interleukin-2 therapy. *Blood* 1998; 91 (5): 1706–15.
34. Kushner B.H., Cheung N.K. GM-CSF enhances 3F8 monoclonal antibody-dependent cellular cytotoxicity against human melanoma and neuroblastoma. *Blood* 1989; 73 (7): 1936–41.
35. Handgretinger R., Anderson K., Lang P., Dopfer R., Klingebiel T., Schrappe M., et al. A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A (2): 261–7. DOI: 10.1016/0959-8049(94)00413-y
36. Yu A.L., Uttenreuther-Fischer M.M., Huang C.S., Tsui C.C., Gillies S.D., Reisfeld R.A., et al. Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2169–80. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.6.2169
37. Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Niethammer D., et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (17): 3549–57. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.143
38. Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Klingebiel T., et al. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 21. DOI: 10.1186/1471-2407-11-21
39. Simon T., Hero B., Faldum A., Handgretinger R., Schrappe M., Niethammer D., et al. Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy. *Klin Padiatr* 2005; 217 (3): 147–52. DOI: 10.1055/s-2005-836518
40. Ozkaynak M.F., Sondel P.M., Krailo M.D., Gan J., Javorsky B., Reisfeld R.A., et al. Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14.18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantation: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (24): 4077–85. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.24.4077
41. Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Matthay K.K., Krailo M., Yu A.L., Gan J., et al. Phase I study of ch14.18 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
42. Ozkaynak M.F., Gilman A.L., London W.B., Naranjo A., Diccianni M.B., Tenney S.C., et al. A Comprehensive Safety Trial of Chimeric Antibody 14.18 With GM-CSF, IL-2, and Isotretinoin in High-Risk Neuroblastoma Patients Following Myeloablative Therapy: Children's Oncology Group Study ANBL0931. *Front Immunol* 2018; 9: 1355. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01355
43. Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., et al. COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 985–93. DOI: 10.1002/pbc.24433
44. Dhillon S. Dinutuximab: first global approval. *Drugs* 2015; 75 (8): 923–7. DOI: 10.1007/s40265-015-0399-5
45. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Sondel P.M., London W.B., Cretella S., et al. Update of Outcome for High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of chimeric Anti-GD2 Antibody (ch14.18) + GM-CSF / IL2 Immunotherapy in 1st Response: A Children's Oncology Group Study. *Proceedings of the Advances in Neuroblastoma Research Congress 2014*. Cologne, Germany. P. 108. Web access. https://www.anrmeetings.org/dl/ANR2014/ANR_2014_Infomation_Book_2014-05-08.pdf
46. Ladenstein R., Weixler S., Baykan B., Bleeke M., Kunert R., Katinger D., et al. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEN Phase 1 study. *MAbs* 2013; 5 (5): 801–9. DOI: 10.4161/mabs.25215
47. Ladenstein R., Valteau-Couanet D., Brock P., Yaniv I., Castel V., Laureys G., et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: The European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (21): 3516–24. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3524
48. Ladenstein R., Pötschger U., Siablis D., Garaventa A., Bergeron C., Lewis I.J., et al. Dose finding study for the use of subcutaneous recombinant interleukin-2 to augment natural killer cell numbers in an outpatient setting for stage 4 neuroblastoma after megatherapy and autologous stem-cell reinfusion. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 441–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.5465
49. Siebert N., Eger C., Seidel D., Jüttner M., Zumpe M., Wegner D., et al. 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
50. Mueller I., Ehler K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD(2) antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018; 10 (1): 55–61. DOI: 10.1080/19420862.2017.1402997
51. Ladenstein R., Poetschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Balwier W., et al. 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.
52. Siebert N., Jensen C., Troschke-Meurer S., Zumpe M., Jüttner M., Ehler K., et al. Neuroblastoma patients with high-affinity FCGR2A, -3A and stimulatory KIR 2DS2 treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO show higher ADCC levels and improved event-free survival. *Oncoimmunology* 2016; 5 (11): e1235108. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1235108
53. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beaunoyer M., et al. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated with Anti-GD2 Immunotherapy. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21 (4): 355–62. DOI: 10.1177/1093526617723972
54. Osenga K.L., Hank J.A., Albertini M.R., Gan J., Sternberg A.G., Eickhoff J., et al. Children's Oncology Group A phase I clinical trial of the hu14.18-IL2 (EMD 273063) as a treatment for children with refractory or recurrent neuroblastoma and melanoma: a study of the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (6): 1750–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2000
55. Shusterman S., London W., Gillies S., Hank J., Voss S., Seeger R., et al. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4969–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8861
56. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., et al. 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
57. Mody R., Naranjo A., Ryn C., Yu A., London W., Shulkin B., et al. 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
58. Mody R., Yu A., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., et al. 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
59. Iwai T., Sugimoto M., Wakita D., Yorozu K., Kurasawa M., Yamamoto K. Topoisomerase I inhibitor, irinotecan, depletes regulatory T cells and up-regulates MHC class I and PD-L1 expression, resulting in a supra-additive antitumor effect when combined with anti-PD-L1 antibodies. *Oncotarget* 2018; 9 (59): 31411–21. DOI: 10.18632/oncotarget.25830
60. Heynckes S., Daka K., Franco P., Gaebele A., Frenking H.J., Doria-Medina R., et al. Crosslink between temozolomide and PD-L1 immune-checkpoint inhibition in glioblastoma multiforme. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 117. DOI: 10.1186/s12885-019-5308-y
61. Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B., Sondel P., Hank J.A., Hutson P., et al. 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
62. Kanold J., Paillard C., Tchirkov A., Merlin E., Marabelle A., Lutz P., et al. Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 2: S25–30. DOI: 10.1038/bmt.2008.279
63. Lang P., Pfeiffer M., Müller I., Schumm M., Ebinger M., Koscielniak E., et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006; 218 (6): 321–6. DOI: 10.1055/s-2006-942256
64. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H., Ebinger M., et al. 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
65. Lang P., Illhardt T., Ebinger M., Schlegel P., Teltschik H.M., Feuchtinger T., et al. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15 Suppl): 10056. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.10056
66. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Dinutuximab beta Apeiron (Qarziba®), EMA/263814/2017, 23 March 2017.
67. Barcikowski J., Fitzgerald M.P., Jaffe A.M., Mowery D. Poster 463 Unexpected Transverse Myelitis after Dinutuximab Therapy for Relapsed Neuroblastoma: A Case Report. *PM R* 2016; 8 (9S): S311. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.07.384
68. Ding Y.Y., Panzer J., Maris J.M., Castañeda A., Gomez-Chiari M., Mora J. Transverse myelitis as an unexpected complication following treatment with dinutuximab in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (1). DOI: 10.1002/pbc.26732
69. Siebert N., Troschke-Meurer S., Marx M., Zumpe M., Ehler K., Gray J., et al. Impact of HACA on Immunomodulation and Treatment Toxicity Following ch14.18/CHO Long-Term Infusion with Interleukin-2: Results from a SIOPEN Phase 2 Trial. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (10): 387. DOI: 10.3390/cancers10100387
70. Kramer K., Kushner B.H., Modak S., Pandit-Taskar N., Tomlinson U., Wolden S.L., et al. A curative approach to central nervous system metastases of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15): 10545. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10545
71. Lode H., Eggert A., Ladenstein R., Riesebeck S., Siebert N., Dworzak M., et al. Combination of Ch14.18/CHO and GPOH Induction Chemotherapy Cycles in Refractory Relapsed or Progressing High Risk Neuroblastoma Patients. *Proceedings of the Advances in Neuroblastoma Research Congress* 2018. San Francisco, USA; 2014. P. 61.
72. Furman W.L., Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Davidoff A.M., Krasin M.J., et al. 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
73. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04385277. Treatment With Dinutuximab in Combination With Irinotecan and Temozolomide After Intensive Therapy for People With High-Risk Neuroblastoma. Assessed 15.07.2020.
74. Siebert N., Zumpe M., Jüttner M., Troschke-Meurer S., Lode H.N. PD-1 blockade augments anti-neuroblastoma immune response induced by anti-GD(2) antibody ch14.18/CHO. *Oncoimmunology* 2017; 6 (10): e1343775. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1343775
75. Ehler K., Hansjuergens I., Zinke A., Otto S., Siebert N., Henze G., et al. Nivolumab and dinutuximab beta in two patients with refractory neuroblastoma. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (1): e000540. DOI: 10.1136/jitc-2020-000540
76. Wu H.W., Sheard M.A., Malvar J., Fernandez G.E., DeClerck Y.A., Blavier L., et al. Anti-CD105 Antibody Eliminates Tumor Microenvironment Cells and Enhances Anti-GD2 Antibody Immunotherapy of Neuroblastoma with Activated Natural Killer Cells. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (15): 4761–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3358