

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 09.11.2023
Принята к печати 16.01.2024



EDN: MPHSNS

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна,
канд. мед. наук, заведующая отделом
изучения эмбриональных опухолей
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-108-118

Переносимость и токсичность индукционной химиоиммунотерапии с динутуксимабом бета у первичных пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.С. Иванов, Л.Л. Рабаева, М.Я. Ядгаров, О.С. Зацаринная,
Д.Т. Уталиева, Д.В. Литвинов, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

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

Применение GD2-направленных моноклональных антител (мАТ) в терапии пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска является одним из элементов этапа постконсолидационного лечения при наличии минимальной опухолевой массы после завершения этапа индукционной терапии. При этом лучший ответ на индукционный этап лечения ассоциирован с более высокими показателями бессобытийной и общей выживаемости. В ряде международных исследований применение мАТ в комбинации с химиопрепаратами показало свою эффективность при лечении пациентов с рецидивами НБ. Таким образом, необходимость достижения хорошего ответа на индукционный этап лечения в группе высокого риска и возможность сочетанного применения химиотерапии и мАТ является основанием для внедрения иммунотерапии в лечение первичных пациентов с НБ на этапе индукции. В статье представлен первый российский опыт проведения химиоиммунотерапии (ХИТ) на этапе индукционного лечения у первичных пациентов с НБ группы высокого риска в рамках моноцентрового исследования. В проспективное исследование, выполненное в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» с 01.2023 по 08.2023, были включены 5 пациентов старше 18 месяцев с НБ группы высокого риска с 4-й стадией заболевания. Данное исследование утверждено экспертным советом и независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол №10э/9-22 от 10.12.2022). Терапия проводилась по модифицированному протоколу GPOH NB2004. Начиная с 3-го индукционного курса, пациенты получали 4 курса химиотерапии в альтернирующем режиме в комбинации с GD2-направленными мАТ ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) в дозе 10 мг/м²/сут в виде непрерывной инфузии в течение 5 сут. Оценка токсичности проводилась согласно CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0). Всего было проведено 20 курсов ХИТ. Все пациенты завершили индукционную терапию с достижением как минимум частичного ответа у 3/5 (60%) детей. Ни в одном случае не было отмечено эпизодов тяжелой непредвиденной токсичности или летального исхода. Все курсы ХИТ были проведены без пауз во время введения мАТ и пациенты получили полные дозы динутуксимаба бета. Основным профилем токсичности III–IV степени отмечался со стороны гематологических показателей. Негематологическая токсичность ≥ III/IV степени регистрировалась в отношении гипокалиемии на 5/20 (25%) курсах, артериальной гипертензии на 4/20 (20%) и диарейного синдрома на 3/20 (15%), что было обусловлено присоединением вирусной инфекции. Потребность в назначении опиоидных анальгетиков уменьшалась от курса к курсу. Выбранный режим комбинации индукционной химиотерапии GPOH NB2004 и динутуксимаба бета показал свою безопасность и приемлемую токсичность у первичных пациентов старше 18 месяцев с НБ 4-й стадии группы высокого риска. Дальнейшие многоцентровые исследования позволят выработать оптимальный индукционный режим на основе комбинации химиопрепаратов и мАТ в целях улучшения выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, дети, высокий риск, индукционная химиотерапия, иммунотерапия, моноклональные антитела, динутуксимаб бета

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 108–118. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-108-118

Tolerability and toxicity of induction chemoimmunotherapy with dinutuximab beta in newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.S. Ivanov, L.L. Rabaeva, M.Ya. Yadgarov, O.S. Zatsarinnaya, D.T. Utalieva, D.V. Litvinov, A.G. Romyantsev, G.A. Novichkova

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

Monoclonal antibodies (mAbs) directed against GD2 are used as part of post-consolidation treatment for high-risk neuroblastoma (NB) patients with minimal residual tumor after induction therapy. It has been reported that a good end-of-induction response is associated with better event-free survival and overall survival rates. The use of mAbs in combination with chemotherapy has been shown to be effective in treating patients with relapsed NB in several international studies. Thus, the need to achieve a good end-of-induction response in high-risk NB and the feasibility of combining chemotherapy with mAbs serve as a rationale for employing immunotherapy during induction treatment of newly diagnosed patients with NB. Here, we present the results of the first Russian single-center study on the use of chemoimmunotherapy (CIT) during induction treatment in newly diagnosed patients with high-risk NB. In this prospective study carried out at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between January and August 2023, we enrolled 5 high-risk stage 4 NB patients aged > 18 months. This study was approved by the Institutional Review Board and the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No. 103/9-22 dated 10.12.2022). Therapy was carried out according to the modified GPOH NB2004 protocol. Starting from the 3rd course of induction, patients received 4 alternating courses of chemotherapy in combination with anti-GD2 mAbs ch14.18/CHO (dinutuximab beta) at a dose of 10 mg/m²/day administered as a continuous infusion over 5 days. Toxicity was assessed as per the CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0). A total of 20 courses of CIT were given. All patients completed induction therapy, with 3/5 (60%) achieving at least a partial response. There were no cases of unexpected severe toxicity or death. There were no pauses in the administration of mAb throughout all the CIT cycles, and all the patients received dinutuximab beta at full dose. Grade 3/4 toxicity was predominantly hematological. Non-hematological toxicity of grade ≥ III/IV included hypokalemia in 5/20 (25%) courses, hypertension in 4/20 (20%) courses and diarrhea in 3/20 (15%) courses (due to viral infection). The need for opioid analgesics decreased with each successive course of treatment. The selected CIT regimen combining induction chemotherapy as per the GPOH NB2004 protocol and dinutuximab beta demonstrated safety and acceptable toxicity in newly diagnosed patients with high-risk stage 4 NB older than 18 months. Further multicenter cooperative studies will allow for the development of the optimal induction regimen consisting of chemotherapy and mAbs for improved survival in patients with high-risk NB.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk, induction therapy, immunotherapy, monoclonal antibodies, dinutuximab beta

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 108–118.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-108-118

Нейробластома (НБ) – солидная нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы, которая характеризуется вариабельным клиническим поведением, обусловленным внутри- и межопухолевой гетерогенностью [1, 2]. Стратификация пациентов на группы риска с учетом возраста, генетического профиля и степени распространенности опухолевого процесса, лежащая в основе концепции риск-адаптированной терапии, безусловно, позволила улучшить показатели выживаемости детей с НБ, однако прогноз у наиболее неблагоприятной подгруппы пациентов высокого риска по-прежнему остается неудовлетворительным [1]. Показатели 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов с НБ группы высокого риска до внедрения иммунотерапии составляли 36% и 25% соответственно [3]. В то же время результаты терапии с применением модифицированного протокола, основанного на концепции немецкой группы NB2004, в Российской Федерации (РФ) продемонстрировали сопоставимые с оригинальным протоколом показатели 5-летней ОВ и БСВ, равные 49,4% и 33,3% соответственно, при этом внутригрупповая гетерогенность пациентов позволила выделить наиболее неблагоприятную в прогностическом плане категорию пациентов с 4-й стадией заболевания (показатели 5-летней ОВ и БСВ – 42,9% и 25,9% соответственно) [4]. Таким образом, несмотря на приме-

нение мультимодального подхода, современные возможности по оптимизации и совершенствованию режимов полихимиотерапии посредством комбинации различных цитостатических агентов, похоже, достигли плато [5], что актуализирует потребность в разработке более эффективных схем терапии НБ группы высокого риска [4].

Внедрение метода иммунотерапии моноклональными антителами (МАТ) на этапе постконсолидации позволило достоверно улучшить прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших хорошего ответа на терапию первой линии [6], увеличив показатели 5-летней ОВ и БСВ на 14% и 15% соответственно [7]. Однако показатели выживаемости по-прежнему остаются недостаточно удовлетворительными.

Преодоление гетерогенной лекарственной резистентности посредством синергического взаимодействия лекарственных веществ – одно из самых перспективных направлений по совершенствованию режимов противоопухолевой терапии [8].

Известная способность МАТ к потенцированию цитостатических эффектов ряда химиотерапевтических препаратов в доклинической фазе экспериментальных исследований анти-GD2-МАТ стала одной из перспективных моделей для клинических исследований [9]. Режимы химиоиммунотерапии (ХИТ), основанные на различных комбинациях цитостатических препаратов с МАТ (ch14.18/SP2/0, hu14.18K322A,

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya,
Cand. Med. Sci., Head of the Department for Embryonal Tumor Research at the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

ch14.18/CHO, Hu3F8), выполнимы и обеспечивают клинически значимые ответы у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ, что наряду с важностью ответа на индукционный этап терапии [10, 11] актуализирует потребность исследования этого подхода не только при рецидивах заболевания, но также и у больных с впервые диагностированной НБ на этапе индукции [12].

Наиболее широко применяемым в Европе и доступным в РФ GD2-специфическим препаратом мАТ является ch14.18/CHO (динутуксимаб бета). Ретроспективный анализ результатов терапии 25 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ, получавших лечение длительной инфузией динутуксимаба бета в сочетании с курсами N5 и N6, входящими в рекомендации по лечению НБ Немецкого общества детских онкологов и гематологов (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH), не продемонстрировал каких-либо выраженных проявлений токсичности, в том числе летальных, и не привел к серьезным задержкам в лечении [13]. Таким образом, включение режима ХИТ на основе индукционной терапии GPOH в сочетании с мАТ ch14.18/CHO в более раннюю фазу мультимодальной терапии у первичных пациентов с НБ представляется крайне перспективным направлением, нуждающимся во всесторонней оценке переносимости и токсичности, подающим надежду на улучшение результатов лечения у наиболее неблагоприятной в прогностическом плане подгруппы пациентов с 4-й стадией в возрасте старше 18 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели пилотное исследование – проспективный анализ применения ХИТ на этапе индукционного лечения у пациентов с впервые установленным диагнозом НБ/ганглионейробластомы (ГНБ) 4-й стадии группы высокого риска в возрасте старше 18 месяцев, получавших лечение в рамках модифицированного протокола GPOH NB2004 в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с января по август 2023 г. (клиническое исследование NB-HR-2023).

В клиническое моноцентровое исследование NB-HR-2023, утвержденное экспертным советом и независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол №10э/9-22 от 10.12.2022), были включены 5 пациентов, соответствовавших основным критериям включения: верифицированный диагноз НБ/ГНБ 4-й стадии и возраст на момент установления диагноза старше 18 месяцев. Диагноз был верифицирован на основании соответствия одному из международных критериев [14]. Определение степени

распространенности опухолевого процесса осуществлялось в соответствии с международной системой стадирования НБ INSS (International Neuroblastoma Staging System) [14] и международной системой стадирования групп риска нейробластомы INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) [15]. Для стратификации пациентов на группы риска использовались критерии протокола GPOH NB2004 (главный исследователь – профессор F. Berthold) [3].

Дизайном клинического исследования NB-HR-2023 было предусмотрено применение интенсифицированного этапа индукционной терапии, в рамках которого после биопсии или удаления опухоли применялось 2 стандартных курса химиотерапии по схемам N5 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в день 1, цисплатин 40 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4, этопозид 100 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4) и N6 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1 и 8, дакарбазин 200 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1–5, ифосфамид 1500 мг/м²/сут внутривенно за 23 ч в дни 1–5, доксорубицин 30 мг/м²/сут внутривенно за 4 ч в дни 6–7). Начиная с 3-го курса пациенты получали 4 курса аналогичной химиотерапии в альтернирующем режиме в комбинации с GD2-направленными мАТ ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) – курсы N5-Q и N6-Q. Динутуксимаб бета в дозе 10 мг/м²/сут вводился непрерывной инфузией в течение 5 сут, начиная с 5-го дня в курсе N5-Q и с 6-го дня в курсе N6-Q. Стимуляция гранулоцитопоза в курсах ХИТ осуществлялась с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг, начиная с +9-х суток в курсе N5-Q и с +10-х суток в курсе N6-Q, подкожно ежедневно до достижения абсолютного количества нейтрофилов > 2,0 × 10⁹/л.

Отсроченная операция выполнялась после 4–6-го курсов индукционной терапии, мобилизация и аферез периферических стволовых клеток (ПСК) осуществлялись после 2–5-го курсов, при этом этапы консолидации и постконсолидации проводились в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными на заседании Научно-практического совета Минздрава России (протокол от 14.04.2020 №16/2-3-4), или в рамках текущей клинической практики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России вне рамок протокола клинического исследования NB-HR-2023. В частности, пациенты, достигшие хорошего ответа на проводимую индукционную терапию (не менее чем частичного ответа (ЧО)), в последующем в качестве постконсолидации получали комбинацию 13-цис-Ретиноевой кислоты и динутуксимаба бета.

Оценка переносимости и токсичности терапии

Анализ переносимости и токсичности терапии осуществлялся на основании общих критериев для оценки нежелательных явлений CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) [16]. Оценка боли производилась родителями и медицинским персоналом посредством применения валидированных и адаптированных по возрасту систем: шкалы Вонга–Бейкера (Wong–Baker scale) [17], детской шкалы дискомфорта и боли (Kindliche unbehagens-und Schmerzskala) [18]. Для корректной интерпретации результатов исследования на протяжении всех курсов у пациентов использовалась одна и та же шкала. Также на фоне введения МАТ производилась оценка длительности применения опиоидных анальгетиков.

Оценка эффективности терапии

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с международными критериями оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [14] после 4-го и 6-го курсов индукционной ХИТ. В рамках данных критериев выделялись следующие варианты ответа: полный ответ (ПО), очень хороший ЧО (ОХЧО), ЧО, смешанный ответ (СО), стабилизация (СЗ) и прогрессирование (ПЗ) заболевания. При оценке ответа проводилось полное обследование, включая магнитно-резонансную и компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, оценку концентрации опухолевых маркеров (нейроспецифическая енолаза, лактатдегидрогеназа, ферритин), цитологическое исследование костного мозга из 4 точек и морфологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга из 2 точек, а также радионуклидные методы исследования: скintiграфия с ^{123}I -метайод-бензилгуанидином и/или позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой.

Статистический анализ

В качестве описательной статистики выбрано представление в виде медианы и разброса данных (минимальное и максимальное значения). Для сравнительной оценки интервала между курсами терапии использовался тест Уилкоксона, критический p -уровень значимости выбран равным 0,05 (двусторонний). Статистический анализ данных проводился с использованием XLSTAT и IBM SPSS Statistics 27.0. Дата окончания сбора данных для анализа – 28.08.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 80 месяцев (разброс

29–131 месяц). Соотношение мальчики:девочки составило 0,25:1. У всех пациентов установлена 4-я стадия заболевания по INSS и М-стадия по INRGSS. Первичная локализация опухоли в 4/5 (80%) случаях была представлена надпочечником, в 1/5 (20%) случае имела место первично-множественная форма заболевания с поражением надпочечника, паравертебральных ганглиев заднего средостения и забрюшинного пространства. Среди гистологических вариантов доминировала низкодифференцированная НБ ($n = 4/5$; 80%), в 1/5 (20%) случае имела место смешанная ГНБ, при этом верификация диагноза осуществлялась на основании гистологического исследования биоптата первичной опухоли ($n = 3/5$; 80%) или метастаза ($n = 1/5$; 20%) и только в 1/5 случае была произведена первичная туморадреналэктомия в объеме макроскопически радикальной операции. Среди компартментов метастатического распространения превалировало поражение костного мозга и костей скелета, которое отмечено у всех пациентов ($n = 5/5$; 100%), реже встречалось поражение отдаленных лимфатических узлов ($n = 3/5$; 60%). Исследование цитогенетического профиля опухоли продемонстрировало наличие амплификации гена *MYCN* у 2/5 (40%) больных, в 1/5 (20%) случае имело место увеличение числа копий (gain) гена *MYCN*. Делеция локуса 1p была установлена у 3/5 (60%) пациентов, делеция локуса 11q – у 3/5 (60%). В 1/5 (20%) случае выявлена высококопийная амплификация гена *ALK*. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Оценка безопасности и токсичности

Всего проведено 20 курсов ХИТ. Все пациенты завершили индукционную терапию. Ни в одном случае не было отмечено пауз в проведении иммунотерапии, все курсы ХИТ были полностью завершены. В течение 20 оцениваемых курсов ХИТ, комбинированных с динутуксимабом бета, не было зарегистрировано никаких неожиданных серьезных токсических явлений, в том числе летальных исходов.

Гематологическая токсичность зарегистрирована у всех пациентов во всех циклах ХИТ и была представлена тяжелой лейкопенией \geq III–IV степени в 95% циклов ($n = 19/20$), анемией и тромбоцитопенией в 80% циклов ($n = 16/20$), в 2/20 циклах отмечена специфическая для динутуксимаба бета эозинофилия I степени, которая не проявлялась клинически и не требовала проведения симптоматической терапии (таблица 2).

В профиле негематологической токсичности \geq III–IV степени наиболее часто регистрировались гипокалиемия ($n = 5/20$; 25%), артериальная гипертензия ($n = 4/20$; 20%) (у 1 пациента гипертензия определялась на протяжении всех курсов ХИТ),

тошнота ($n = 1/20$; 5%), диарея ($n = 3/20$; 15%) (при этом в 2 случаях было подтверждено течение норо-вирусной инфекции) и повышение печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы ($n = 2/20$; 10%), оральная мукозит отмечен на $1/20$ (5%) курсе. Повышения

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование NB-HR-2023

Table 1
Characteristics of the patients included in the NB-HR-2023 study

Категория Category	Пациенты ($n = 5$) Patients ($n = 5$)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон), месяцы Age at diagnosis, median (range), month	80 (29–131)
Пол, n : Sex, n :	
мальчики male	1
девочки female	4
Гистологический вариант, n : Histological variant, n :	
низкодифференцированная НБ poorly differentiated NB	4
смешанная ГНБ intermixed GNB	1
Стадия по INSS, n : INSS stage, n :	
1	0
2	0
3	0
4	5
4s	0
Стадия по INRGSS, n : INRGSS stage, n :	
L1	0
L2	0
M	5
MS	0
Локализация первичной опухоли, n : Primary tumor site, n :	
надпочечник adrenal gland	4
первично-множественная форма multiple primary tumors	1
Локализация метастазов, n : Site of metastasis, n :	
костный мозг bone marrow	5
кости скелета bones	5
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	3
MYCN, n : amplified	2
отсутствие амплификации non-amplified	2
gain	1
Делеция 1p, n : 1p deletion, n :	
есть yes	3
нет no	2
Делеция 11q, n : 11q deletion, n :	
есть yes	3
нет no	2
Амплификация ALK, n : ALK amplified, n :	
есть yes	1
нет no	4

Notes. NB, neuroblastoma; GNB, ganglioneuroblastoma

тяжелой негематологической токсичности от цикла к циклу отмечено не было. При присоединении лихорадки во время введения МАТ или после завершения курса ХИТ при развитии клиники инфекционного процесса выполнялись бактериологические и вирусологические исследования. Всего было выполнено 37 заборов крови для бактериологического исследования, случаев бактериемии отмечено не было. Среди специфических возбудителей инфекций были идентифицированы Norwalk virus ($n = 3/20$; 15%), Rhinovirus, Adenovirus, Parainfluenza-3-virus, Astrovirus, Rotavirus ($n = 1/20$; 5%).

Боль, связанная с приемом динутуксимаба бета, была наиболее интенсивной в 1-м цикле (I–II степени – у 4/5 пациентов, \geq III/IV степени – у 1/5) и снижалась от цикла к циклу: во 2-м цикле (I–II степени – у 5/5 пациентов, \geq III/IV степени – у 0), в 3-м цикле (I–II степени – у 2/5 пациентов, \geq III/IV степени – у 0), в 4-м цикле (I–II степени – у 2/5 пациентов, \geq III/IV степени – у 0).

Потребность в ежедневном использовании опиоидных анальгетиков, детерминированная механизмами развития нейропатической боли, ассоциированной с применением GD2-специфических антител [19, 20], уменьшалась от цикла к циклу и полностью нивелировалась к 6-му порядковому курсу индукционной терапии. Длительность введения морфина на курсах ХИТ представлена в таблице 3.

Мы также определили интервалы между курсами терапии для оценки серьезности отклонения от тайминга по сравнению с запланированным интервалом в 21 день. Медиана межкурсового интервала между 1-м и 2-м курсами составила 21 (21–23) день, 2-м и 3-м – 22 (21–22) дня, 3-м и 4-м – 21 (21–22) день, 4-м и 5-м – 28 (21–36) дней, 5-м и 6-м – 25 (22–32) дней, при этом наблюдалось статистически значимое увеличение длительности межкурсовых интервалов между курсами химиотерапии и ХИТ ($p = 0,023$). Увеличение интервалов между курсами ХИТ было обусловлено проведением мобилизации и афереза ПСК и хирургического лечения.

Отсроченная операция у 3/5 (60%) детей выполнялась между 4-м и 5-м курсами (с интервалом до операции 22, 23 и 26 дней), у одного больного макроскопически радикальная операция была проведена инициально, у другого пациента хирургическое лечение было выполнено после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аферез ПСК у всех пациентов был проведен после 5-го курса индукционной полихимиотерапии. Ни в одном случае не было удлинения интервала между курсами ХИТ из-за токсичности терапии.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы после 4 и 6 запланированных курсов программной индукционной терапии. Ответ

Таблица 2
Характеристика токсичности курсов ХИТ
Table 2
Toxicity of chemoimmunotherapy cycles

Критерий по СТСАЕ CTCAE term	Степень токсичности по СТСАЕ, n (%) CTCAE grade, n (%)							
	Цикл 1 Cycle 1		Цикл 2 Cycle 2		Цикл 3 Cycle 3		Цикл 4 Cycle 4	
	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV
Анемия Anemia	2/5 (40)	3/5 (60)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	5/5 (100)	2/5 (40)	3/5 (60)
Лейкопения White blood cell decreased	1/5 (20)	4/5 (80)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	5/5 (100)
Эозинофилия Eosinophilia	2/5 (40)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Нейтропения Neutrophil count decreased	2/5 (40)	3/5 (60)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	5/5 (100)
Тромбоцитопения Platelet count decreased	2/5 (40)	3/5 (60)	1/5 (20)	4/5 (80)	0/5 (0)	5/5 (100)	1/5 (20)	4/5 (80)
Повышение креатинина Creatinine increased	2/5 (40)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Повышение билирубина Blood bilirubin increased	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Повышение аланинаминотрансферазы/ аспартатаминотрансферазы Alanine/aspartate aminotransferase increased	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	2/5 (40)	3/5 (60)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)
Повышение щелочной фосфатазы Alkaline phosphatase increased	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	3/5 (60)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	4/5 (80)	0/5 (0)
Гипонатриемия Hyponatremia	1/5 (20)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Гипокалиемия Hypokalemia	1/5 (20)	1/5 (20)	2/5 (40)	2/5 (40)	3/5 (60)	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)
Кардиотоксичность (снижение фракции выброса левого желудочка) Cardiac toxicity (ejection fraction decreased)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Нефротоксичность (хроническая болезнь почек) Nephrotoxicity (chronic kidney disease)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Инфекция Infections and infestations	2/5 (40)	1/5 (20)	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Лихорадка Fever	3/5 (60)	0/5 (0)	5/5 (100)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)
Оральный мукозит Mucositis oral	1/5 (20)	1/5 (20)	3/5 (60)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)
Тошнота Nausea	4/5 (80)	1/5 (20)	2/5 (40)	0/5 (0)	4/5 (80)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)
Диарея Diarrhea	1/5 (20)	2/5 (40)	4/5 (80)	0/5 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/5 (20)	0/5 (0)
Констипация Constipation	2/5 (40)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Синдром повышенной проницаемости капилляров Capillary leak syndrome	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Гипотензия Hypotension	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)
Гипертензия Hypertension	1/5 (20)	1/5 (20)	1/5 (20)	1/5 (20)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/5 (20)	1/5 (20)
Асцит Ascites	1/5 (20)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Респираторный дистресс-синдром взрослого типа Adult respiratory distress syndrome	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Периферическая моторная нейропатия Peripheral motor neuropathy	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (0)
Сомноленция Somnolence	1/5 (20)	0/5 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Снижение остроты зрения Vision decreased	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Боль Pain	4/5 (80)	1/5 (20)	5/5 (100)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)
Бронхоспазм Bronchospasm	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Крапивница Urticaria	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
Анафилаксия Anaphylaxis	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)

был проанализирован с применением международных критериев оценки ответа у пациентов с НБ (таблица 4).

Хорошего ответа (ПО/ОХЧО/ЧО) после завершения 6 курсов индукционной терапии достигли 3/5 (60%) человека. Только в 1 случае было достигнуто улучшение характера ответа после 6-го курса по сравнению с 4-м. В настоящее время все пациенты живы без развития неблагоприятных событий и находятся на этапе проведения терапии первой линии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пятьдесят лет назад результаты лечения пациентов с НБ группы высокого риска были крайне неудовлетворительными и 10-летняя БСВ в первых протоколах GPOH не превышала 3% [21]. В настоящее время при применении многокомпонентной модели лечения с использованием высокодозной химиотерапии, лучевой терапии и иммунотерапии на этапе консолидации удалось повысить 5-летнюю БСВ и ОВ до 56,6% и 73,2% соответственно [22]. При этом известно, что большинство пациентов с НБ группы высокого риска достигают удовлетворительного ответа после завершения индукционного этапа лечения, однако порядка 20–30% пациентов характеризуются плохим ответом, включая раннюю ПЗ в 7–15% случаев [23]. Неоспоримые доказательства международных исследовательских групп, систематизированные отечественным метаанализом, о

Таблица 3

Длительность внутривенной инфузии морфина на курсах ХИТ (дни)

Table 3

Duration of intravenous morphine infusions during chemotherapy cycles (days)

Пациент Patient	N5-Q (1)	N6-Q (2)	N5-Q (3)	N6-Q (4)
№1	2	2	0	0
№2	4	2	0	0
№3	3	2	0	0
№4	2	2	1	0
№5	3	1	1	0

Таблица 4

Ответ на индукционную терапию

Table 4

Response to the induction therapy

Пациент Patient	4 курса 4 cycles	6 курсов 6 cycles
№1	ЧО PR	ОХЧО VGPR
№2	СО MR	СО MR
№3	СО MR	СО MR
№4	ЧО PR	ЧО PR
№5	ЧО PR	ЧО PR

Note. CR – complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response; MR – mixed response; SD – stable disease; PD – progressive disease.

влиянии индукционного ответа на долгосрочную выживаемость [10, 11] закономерно актуализируют проблему улучшения индукционного ответа, при этом интенсификация индукционной терапии путем добавления цитостатических препаратов, по-видимому, не оказывает значимого влияния на улучшение долгосрочных результатов лечения пациентов группы высокого риска [3], что обосновывает необходимость переноса новых методов лечения, в частности GD2-направленной иммунотерапии МАТ, продемонстрировавшей свою эффективность в других фазах лечения (консолидация), в индукционную терапию.

Обоснованием для реализации представленного в статье пилотного протокола является не только важность улучшения ответа на индукционный этап лечения в группе высокого риска, но и результаты комбинированного использования МАТ с химиотерапией [24], а также опыт американской группы по применению МАТ (hu14.18K322A), начиная с этапа индукционной терапии [25], которые продемонстрировали улучшение ответа на индукционный этап лечения (ПО/ОХЧО/ЧО был достигнут в 97% случаев).

Позднее была опубликована работа, продемонстрировавшая эффективность другого коммерчески доступного МАТ – динутуксимаба, который вводился с первого цикла индукционной полихимиотерапии со 2-го по 5-й день 10-часовой инфузией в комбинации с цитокинами: интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [26]. ЧО или лучше был достигнут у 96% больных, при выявлении токсичности более III степени в отношении гематологических показателей – у всех пациентов, лихорадки – в 44% случаев, гипоксии – в 20% и гипоальбуминемии – в 11%.

Так как исторически на территории РФ для лечения пациентов с НБ, в том числе группы высокого риска, использовались протоколы GPOH с индукционным режимом, несколько отличающиеся от других международных исследований, большой интерес представляли данные Н. Lode и соавт. по комбинированному использованию МАТ (динутуксимаб бета) и курсов стандартной полихимиотерапии по схемам N5/N6.

В работе Н. Lode и соавт. на группе больных с рецидивами НБ была показана возможность комбинации динутуксимаба бета с курсами полихимиотерапии по схемам N5/N6 (режим индукционной терапии группы GPOH) при отсутствии тяжелой и летальной токсичности с достижением лучшего ответа в 48% случаев [13]. При этом МАТ вводились длительной 24-часовой инфузией без добавления цитокинов с 5-го дня от начала химиотерапии (курсовая доза препарата 50 мг/м²). Профиль выраженной токсичности более III степени отмечался в отношении гема-

тологических показателей и инфекционных эпизодов. Однако авторы подчеркивают, что включенные в исследование пациенты ранее получали интенсивную терапию.

Таким образом, в свете растущего интереса к комбинированным режимам индукционной терапии на основе GD2-направленных МАТ мы проспективно проанализировали выполнимость и безопасность применения режима ХИТ на основе курсов N5 и N6 GPOH в сочетании с ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) в качестве терапии первой линии у наиболее неблагоприятной в прогностическом плане когорты пациентов с впервые диагностированной НБ 4-й стадии группы высокого риска старше 18 месяцев.

При разработке пилотного протокола мы учитывали опыт международных исследовательских групп по проведению ХИТ, который различается как по срокам инициации индукционной ХИТ, так и дозовому режиму МАТ [12]. Вопрос о том, с какого курса индукционной терапии необходимо добавление иммунотерапии анти-GD2-МАТ, остается открытым [12]. Так, в рамках пилотного клинического исследования II фазы ANBL17P1 (NCT03786783) Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group) оценивала безопасность и эффективность применения МАТ динутуксимаб в сочетании с ГМ-КСФ у пациентов с впервые диагностированной НБ группы высокого риска, начиная с 3-го курса индукционной терапии [27]. Кроме того, режимы индукционной полихимиотерапии, используемые в Северной Америке, и режим GPOH отличаются по набору используемых цитостатических препаратов и количеству курсов терапии. В связи с этим в рамках представленного в настоящей статье пилотного протокола, направленного в первую очередь на оценку безопасности и переносимости ХИТ, было принято решение о применении динутуксимаба бета, начиная с 3-го курса индукции, что позволило избежать применения исследуемого режима ХИТ у пациентов в тяжелом состоянии, обусловленном большой массой опухоли в дебюте заболевания.

Вопрос о дозовом режиме МАТ в рамках индукционной ХИТ также остается не решенным. В нашем пилотном исследовании мы использовали дозу, равную 50% от стандартной, применяемой в курсах постконсолидационной терапии (50 мг/м²/курс) [13]. Обоснованием выбора данного дозового режима являются результаты анализа, проведенного группой H. Lode и соавт. у пациентов с рецидивами заболевания, которые показали эффективные концентрации динутуксимаба бета на момент окончания инфузии МАТ при использовании указанной дозы препарата [13]. Также необходимо отметить, что медиана интервала между курсами терапии у первичных пациентов в нашем исследовании была меньше, чем аналогичный

временной интервал у значительно предлеченных пациентов с рецидивами в исследовании немецких авторов (медиана 28–35 дней) [13]. Данный факт может оказывать положительное влияние на минимальные концентрации МАТ, определяемые перед следующим циклом терапии, поскольку они важны для поддержания непрерывной активации эффекторных клеток на фоне терапии. Однако последнее утверждение требует подтверждения в рамках проспективных исследований с оценкой фармакокинетики динутуксимаба бета в режимах индукционной ХИТ.

В нашем исследовании было показано, что добавление динутуксимаба бета в виде 5-дневной непрерывной инфузии в дозе 10 мг/м²/сут (50 мг/м²/курс) с 3-го цикла индукционной терапии является переносимой терапевтической опцией при отсутствии тяжелых, в том числе летальных, побочных эффектов. Выбранная модель комбинированной ХИТ не приводила к задержке начала последующих курсов полихимиотерапии, хирургического этапа лечения и афереза.

Профиль токсичности, наблюдавшийся в нашей когорте, отражает те данные, о которых сообщалось ранее как для динутуксимаба бета [28, 29], так и для курсов индукции немецкой группы, применяемой для лечения пациентов с НБ группы высокого риска [3].

Основной профиль токсичности III–IV степени, который был отмечен в нашем исследовании при использовании ХИТ, относился к гематологическим показателям и хорошо корректировался заместительной гемотрансфузионной терапией и рутинным применением Г-КСФ, что в целом является ожидаемым моментом на этапе проведения индукционной терапии с использованием курсов N5/N6. Эпизоды лихорадки в ряде случаев были обусловлены присоединением инфекционного процесса вирусной этиологии.

Эпизоды негематологической токсичности > III степени были относительно редки. К ним относились электролитные нарушения (гипокалиемия) и повышение артериального давления (у 1 пациента старшего возраста). Клиника тяжелого диарейного синдрома была связана с присоединением доказанной вирусной инфекции.

Таким образом, мы увидели ожидаемую гематологическую токсичность, которая в целом сопровождает курсы индукционной химиотерапии, и почти полное отсутствие тяжелой негематологической токсичности, которая помешала бы дальнейшему продолжению ХИТ.

Аналогично предшествующим исследованиям, оценивавшим возникновение нейропатической боли [19, 20], ассоциированной с динутуксимабом бета [29], в нашей работе потребность в ежедневном

использовании опиоидных анальгетиков уменьшалась от цикла к циклу и полностью нивелировалась к 6-му порядковому курсу индукционной терапии (4-му курсу ХИТ), при этом ни один пациент не испытывал боли \geq III/IV степени, начиная со 2-го (4-го порядкового) курса терапии.

Ни у одного ребенка в нашем исследовании не было отмечено синдрома высвобождения цитокинов III/IV степени или анафилактических реакций, о которых обычно сообщают у пациентов, получавших МАТ [28, 29]. Это, вероятнее всего, обусловлено использованием МАТ в монорежиме без добавления цитокинов.

В дополнение к ожидаемому профилю токсичности осуществимость индукционного режима ХИТ на основе курсов N5 и N6 GPOH и динутуксимаба бета дополнительно подтверждалась относительно постоянными временными интервалами между запланированными курсами химиотерапии. Более длительные промежутки после 4-го и 5-го курсов ХИТ были обусловлены необходимостью проведения хирургического этапа и афереза ПСК. Для 2 пациентов, которым не выполнялось хирургическое лечение после 4-го курса индукционной терапии, интервалы до следующего курса были равны 21 и 27 дням.

В нашем исследовании 60% больных достигли как минимум Ч0 на индукционный этап терапии. При этом необходимо подчеркнуть, что в исследование были включены преимущественно пациенты старшего возраста и в 3/5 случаях была выявлена делеция 11q, что является единственным маркером неблагоприятного ответа на индукционный этап лечения [10].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что сочетанное применение режима комбинированной ХИТ на основе курсов индукции N5 и N6 GPOH с ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) является возможным вариантом лечения в качестве индукционной терапии первой линии у пациентов с НБ группы высокого риска с 4-й стадией старше 18 месяцев и сопровождается приемлемым уровнем токсичности. Однако для реализации такого комбинированного подхода в лечении НБ группы высокого риска в других лечебных учреждениях в целом необходим опыт проведения иммунотерапии МАТ, а также определенный уровень подготовки медицинского персонала и клиники. Необходимы доступность заместительной гемотрансфузионной терапии, круглосу-

точная поддержка врачами-реаниматологами в случае возникновения тяжелых нежелательных реакций, возможность проведения вирусологических и бактериологических исследований для коррекции антимикробной терапии.

Таким образом, разработка новых подходов к индукции в лечении пациентов с НБ группы высокого риска с внедрением иммунотерапии GD2-направленными МАТ в дополнение к другим инновационным методам лечения, таким как молекулярно-направленная терапия ингибиторами ALK, радиоизотопная терапия, позволит не только улучшить отдаленные результаты лечения, но и, возможно, в будущем снизить количество отдаленных побочных эффектов за счет отказа от некоторых высокотоксичных методов терапии (аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пилотном проекте мы сообщили о безопасности, приемлемом профиле токсичности и возможности комбинирования динутуксимаба бета с курсами индукционной терапии N5 и N6 GPOH в качестве первой линии у пациентов с НБ 4-й стадии группы высокого риска старше 18 месяцев. Дальнейшее изучение индукционной ХИТ планируется путем организации мультицентрового исследования, направленного на оценку эффективности выбранного режима ХИТ, при включении большего числа пациентов и более длительном периоде наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Ivanov N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Rabaeva L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Zatsarinnaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

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

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Qiu B., Matthay K.K. Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19 (8): 515–33. DOI: 10.1038/s41571-022-00643-z
2. Gomez R.L., Ibragimova S., Ramachandran R., Philpott A., Ali F.R. Tumoral heterogeneity in neuroblastoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877 (6): 188805. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188805
3. Berthold F., Faldum 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
4. Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М. и др. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (2): 65–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91 [Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Teleshova M.V., Konovalov D.M., et al. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 65–91. (In Russ.)].
5. Anderson J., Majzner R.G., Sondel P.M. Immunotherapy of Neuroblastoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2022; 28 (15): 3196–206. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1356
6. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных анти-тел 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. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (3): 173–8. (In Russ.)].
7. 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
8. 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
9. Troschke-Meurer S., Zumpe M., Meißner L., Siebert N., Grabarczyk P., Forkel H. et al. Chemotherapeutics Used for High-Risk Neuroblastoma Therapy Improve the Efficacy of Anti-GD2 Antibody Dinutuximab Beta in Preclinical Spheroid Models. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (3): 904. DOI: 10.3390/cancers15030904
10. Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., et al. 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
11. 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. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (2): 141–56. (In Russ.)].
12. Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. Химиоиммунотерапия нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2023; 10 (2): 77–91. DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-77-91 [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. (In Russ.)].
13. Lode H.N., Ladenstein R., Troschke-Meurer S., Struppe L., Siebert N., Zumpe M., et al. Effect and Tolerance of N5 and N6 Chemotherapy Cycles in Combination with Dinutuximab Beta in Relapsed High-Risk Neuroblastoma Patients Who Failed at Least One Second-Line Therapy. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (13): 3364. DOI: 10.3390/cancers15133364
14. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. 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
15. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298–303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5, US: Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.
17. Garra G., Singer A.J., Taira B.R., Chohan J., Cardoz H., Chisena E., et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2010; 17 (1): 50–4. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x
18. Buttner W., Breitkopf L., Miele B., Finke W. Initial results of the reliability and validity of a German-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children. *Anaesthesist* 1990; 39 (11): 593–602.
19. Balaguer J., García Hidalgo L., Hladun R., Márquez Vega C., Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Target Oncol* 2023; 18 (1): 77–93. DOI: 10.1007/s11523-022-00930-w
20. Mastrangelo S., Rivetti S., Triarico S., Romano A., Attinà G., Maurizi P., et al. Mechanisms, Characteristics, and Treatment of Neuropathic Pain and Peripheral Neuropathy Associated with Dinutuximab in Neuroblastoma Patients. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (23): 12648. DOI: 10.3390/ijms222312648
21. Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017; 19 (6): 577–93. DOI: 10.1007/s40272-017-0251-3
22. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., et al. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (8): 2179–89. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909
23. 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
24. Mody R., Yu A.L., 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
25. Furman W.L., McCarville B., Shulkin B.L., Davidoff A., Krasin M., Hsu C.W., et al. 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
26. Cupit-Link M., Federico S.M. Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Dinutuximab and Chemotherapy Administered in all Cycles of Induction. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18): 4609. DOI: 10.3390/cancers15184609
27. Federico S.M., Naranjo A., Zhang F., Marachelian A., Desai A.V., Shimada H., et al. 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
28. 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/S1470-2045(18)30578-3
29. Mueller I., Ehlert 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-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018; 10 (1): 55–61. DOI: 10.1080/19420862.2017.1402997