

Обзор результатов ANR2025: новые подходы к лечению нейробластомы

Казанцев Илья Викторович

*К.м.н., зав. ОТКМ для детей №2,
НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбвчевой
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава РФ*

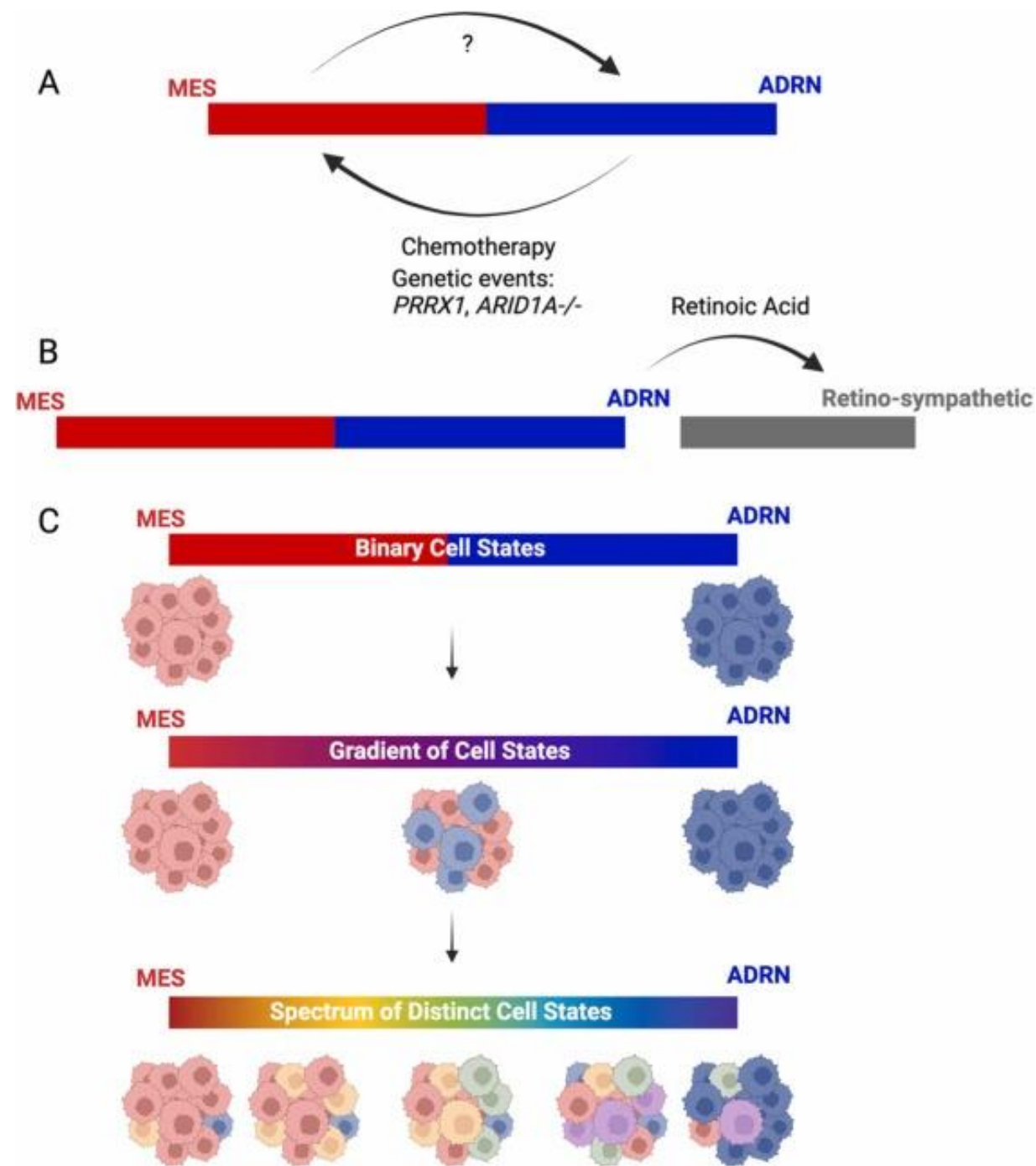
Доклад при поддержке ООО «Инфармус»

X Конференция Энби
Москва | 4–5 октября 2025 года

NB ФОНД
ЭНБИ

Биология опухоли

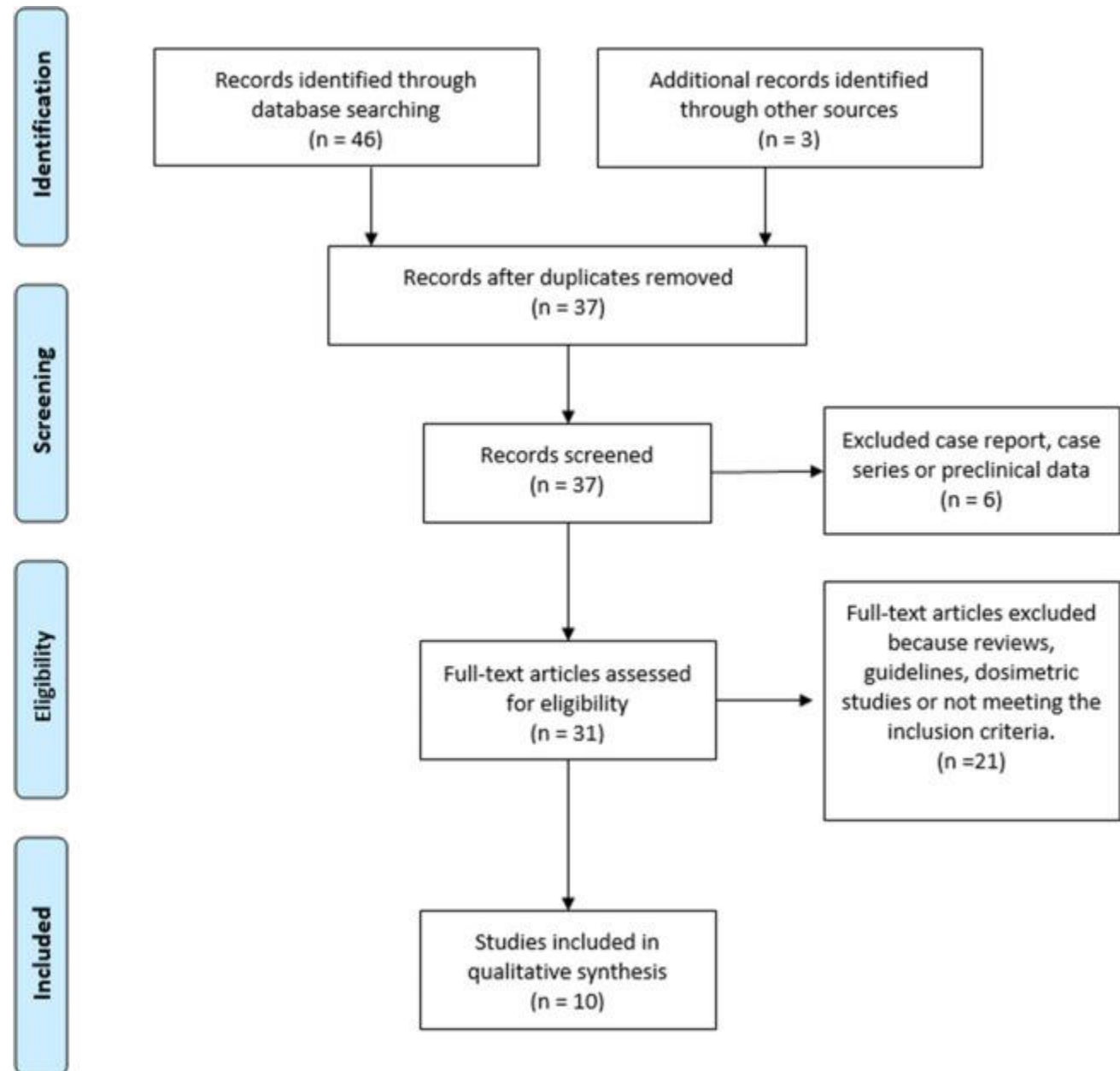
Пластичность клеток нейробластомы



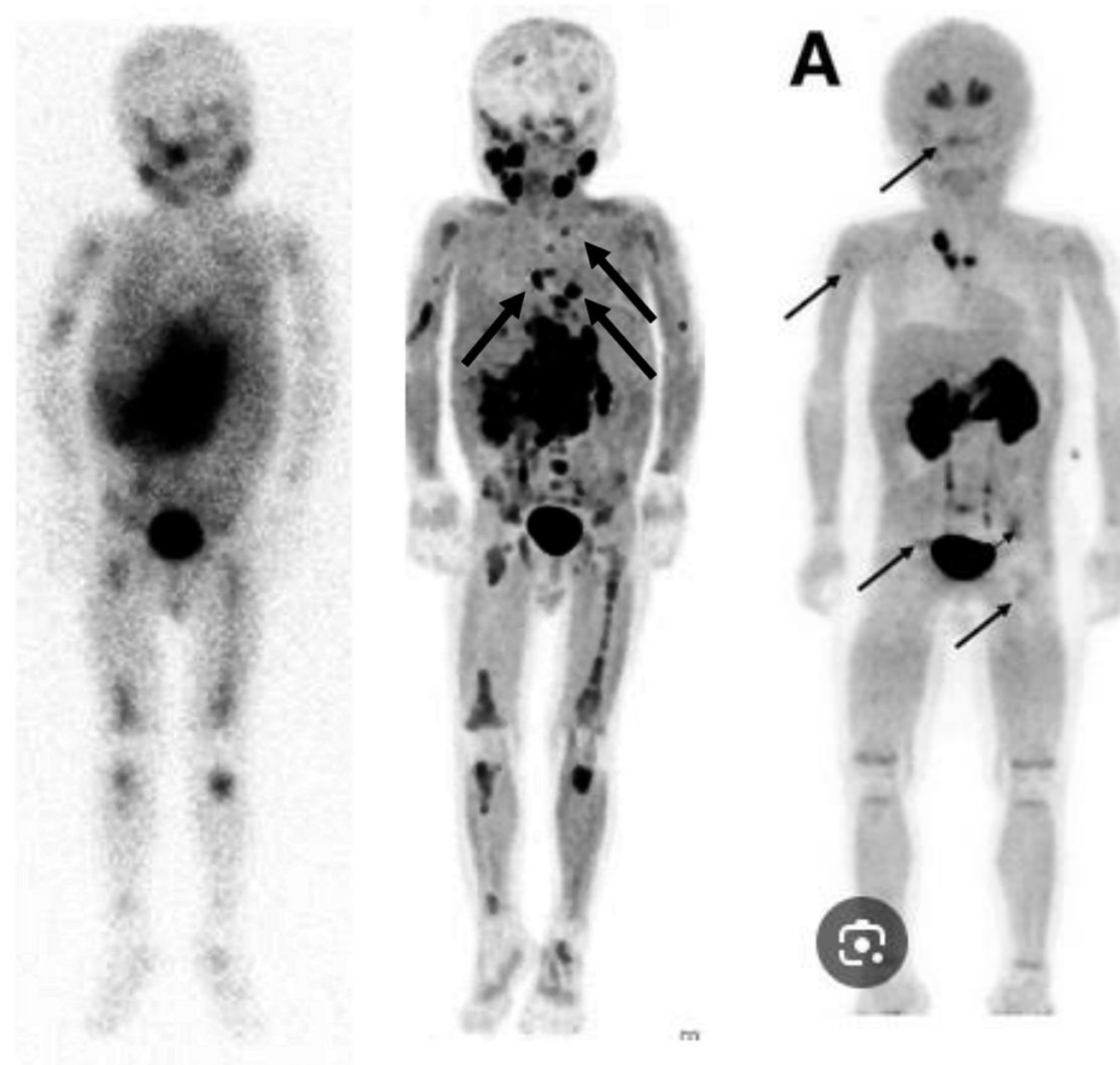
- Клетки нейробластомы могут принимать несколько форм (адренэргические, мезенхимные).
- Разные свойства, в том числе химиорезистентность.
- Селекция субпопуляций.
- Выяснение роли отдельных мутаций.
- Влияние на стратегию терапии.

Диагностика

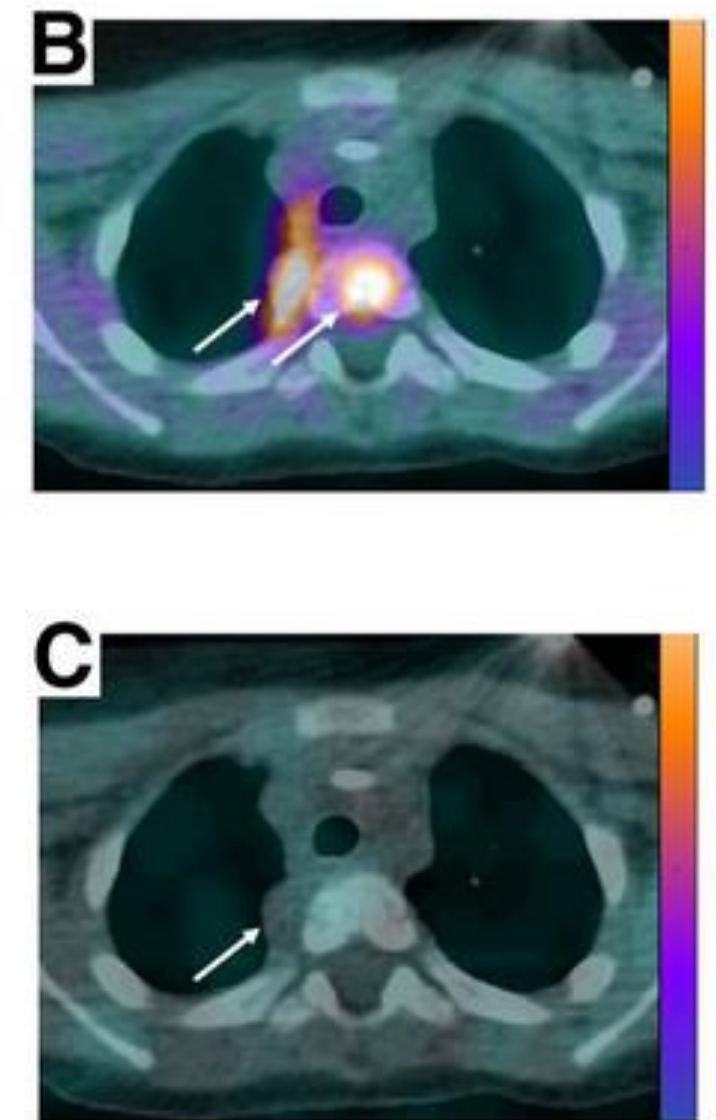
Новые методы исследований



[¹⁸F]MFBG

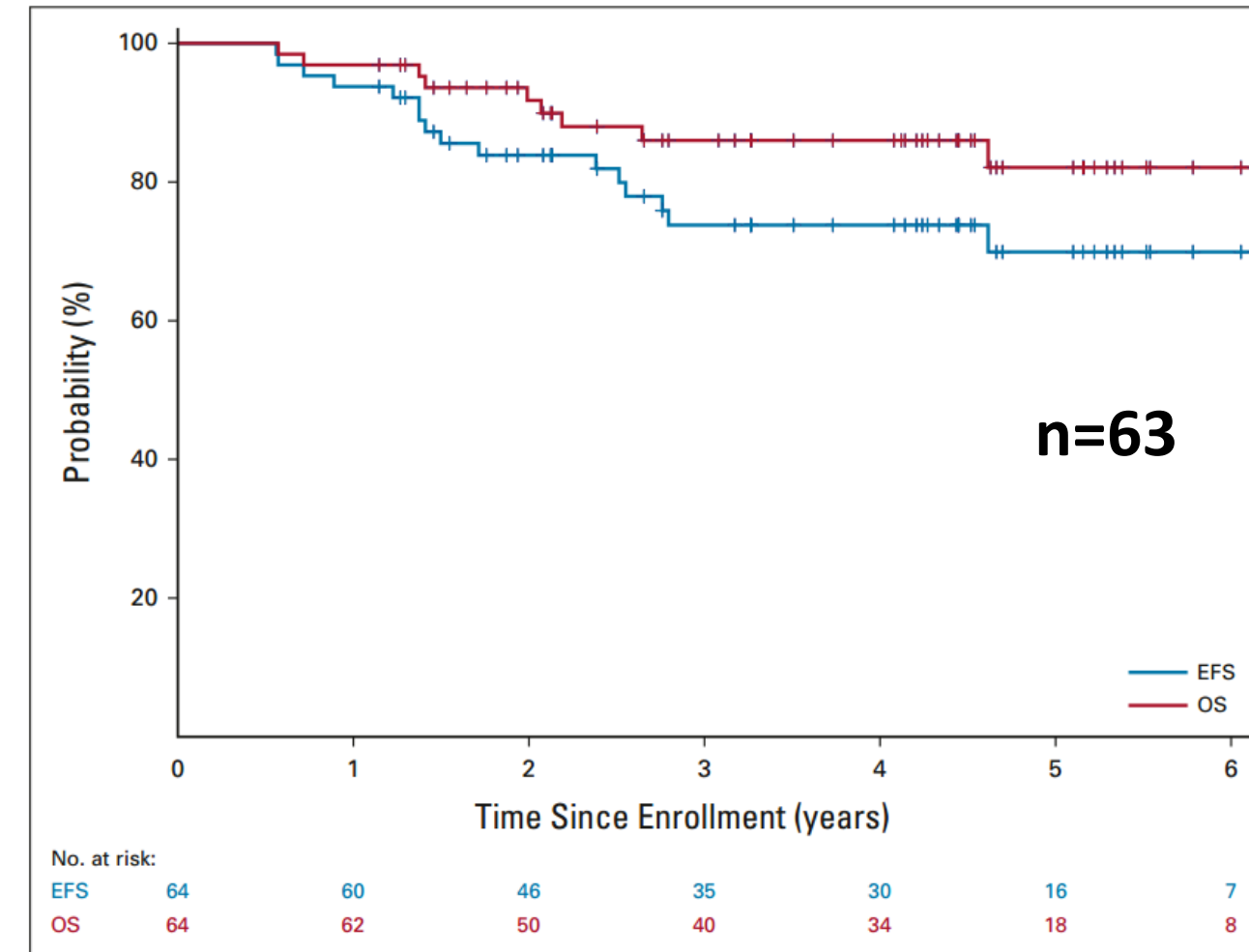
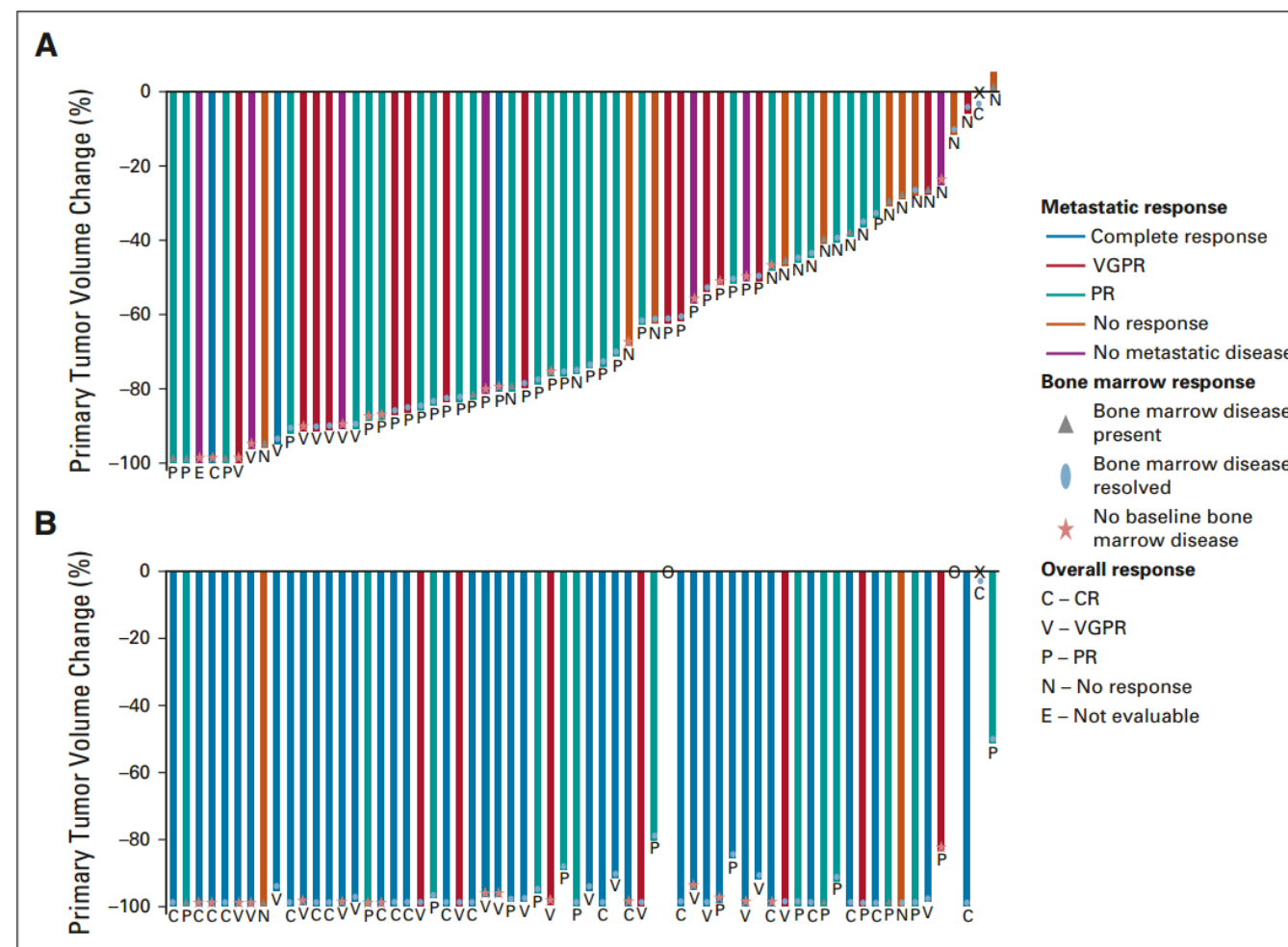


[¹⁸F]F-DOPA



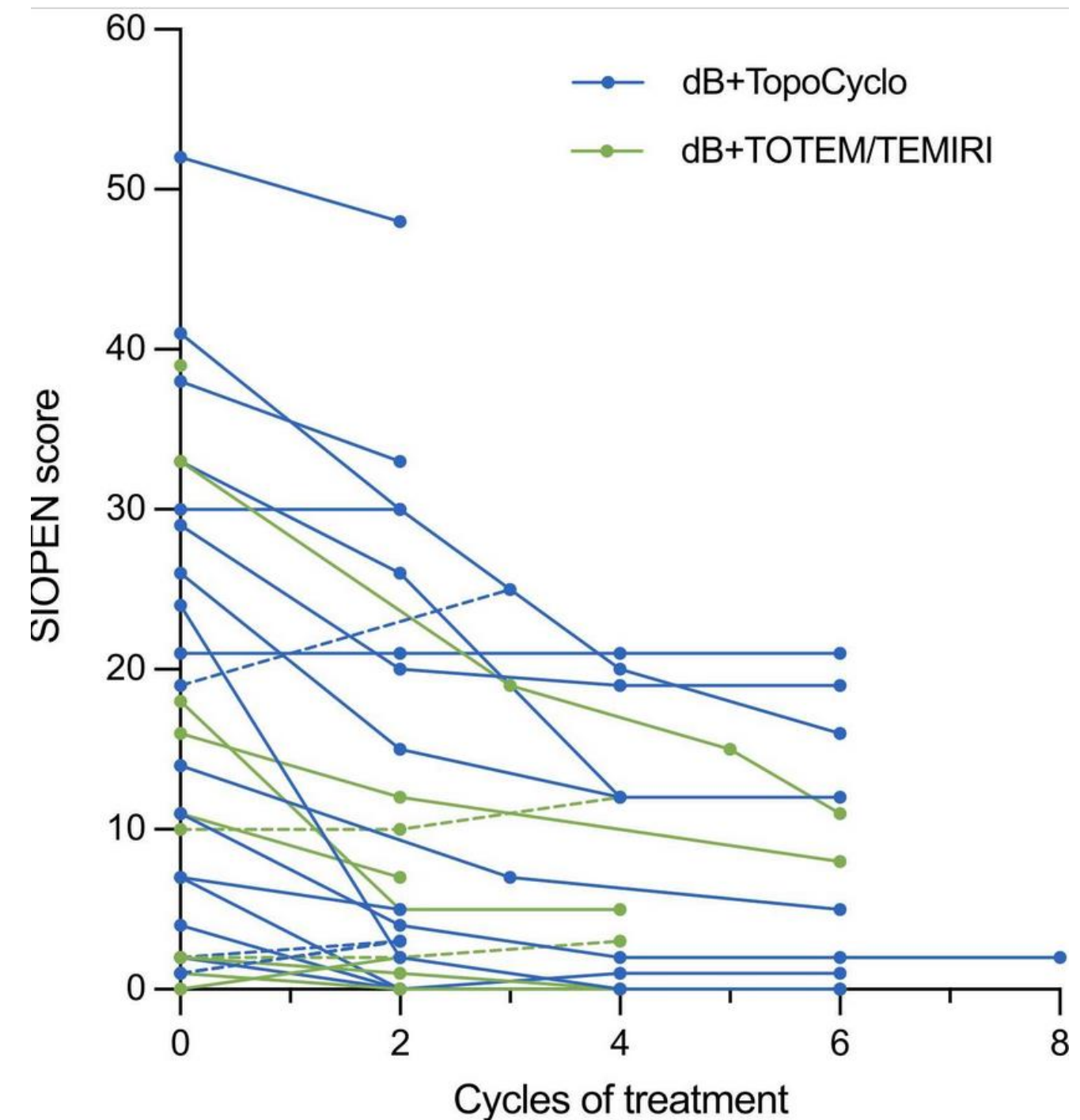
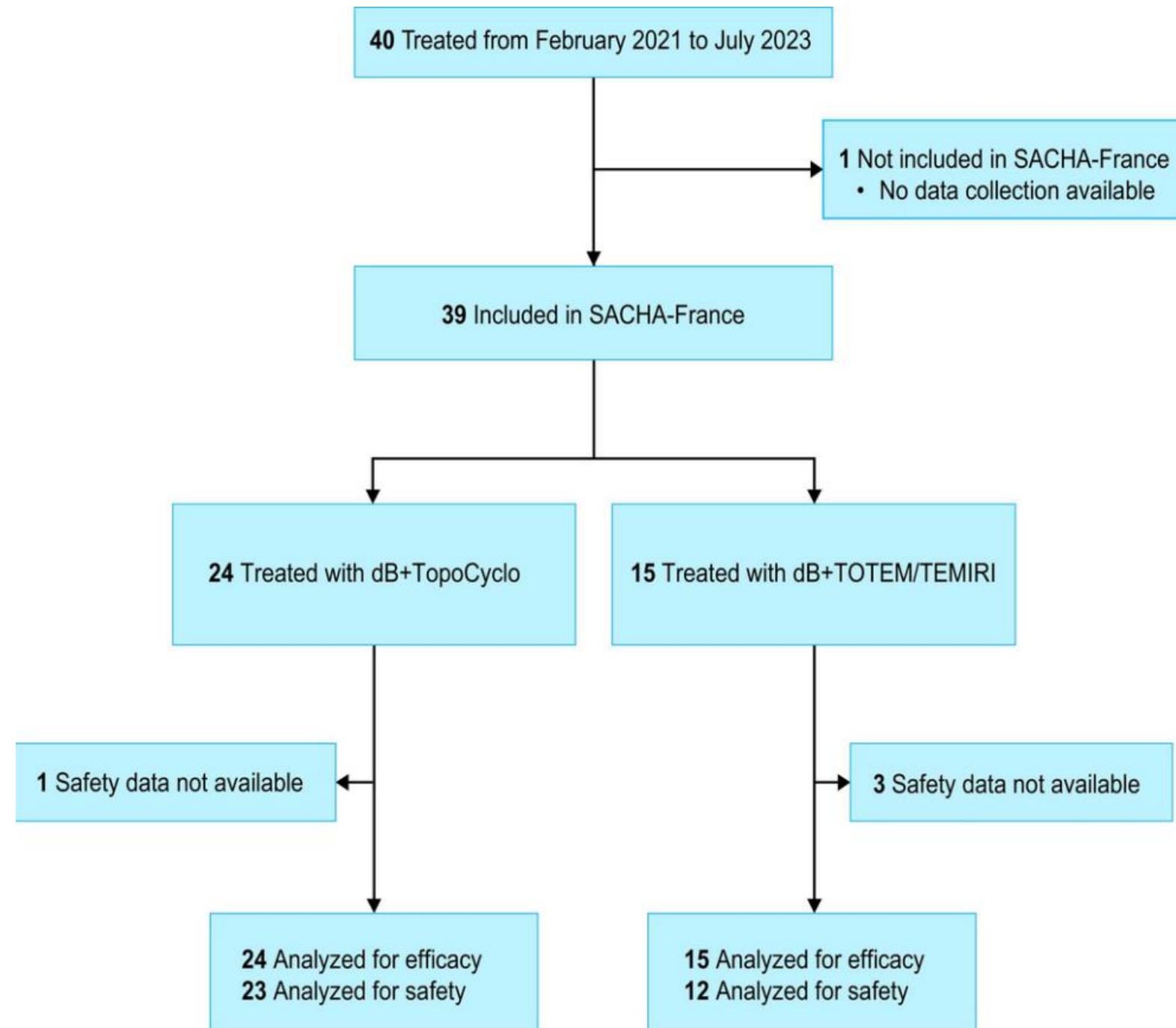
Иммунотерапия

Химио-иммуноterapia в индукции

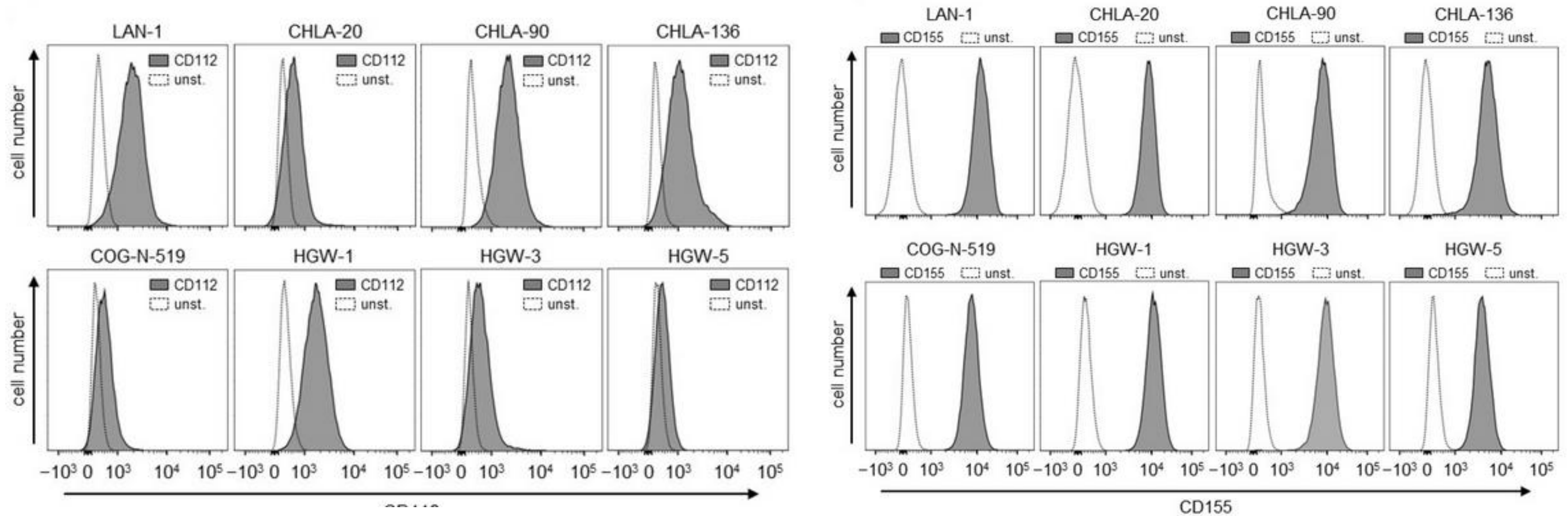


- PR и ОХЧР у 16% пациентов после 2го и 64% пациентов после 6го курса
- По крайней мере ЧР после 2го курса у 68% пациентов
- 3-летняя БСВ 73,7% (95% ДИ, 60,0 – 83,4), 3-летняя ОВ 86,0% (95% ДИ, 73,8 – 92,8)

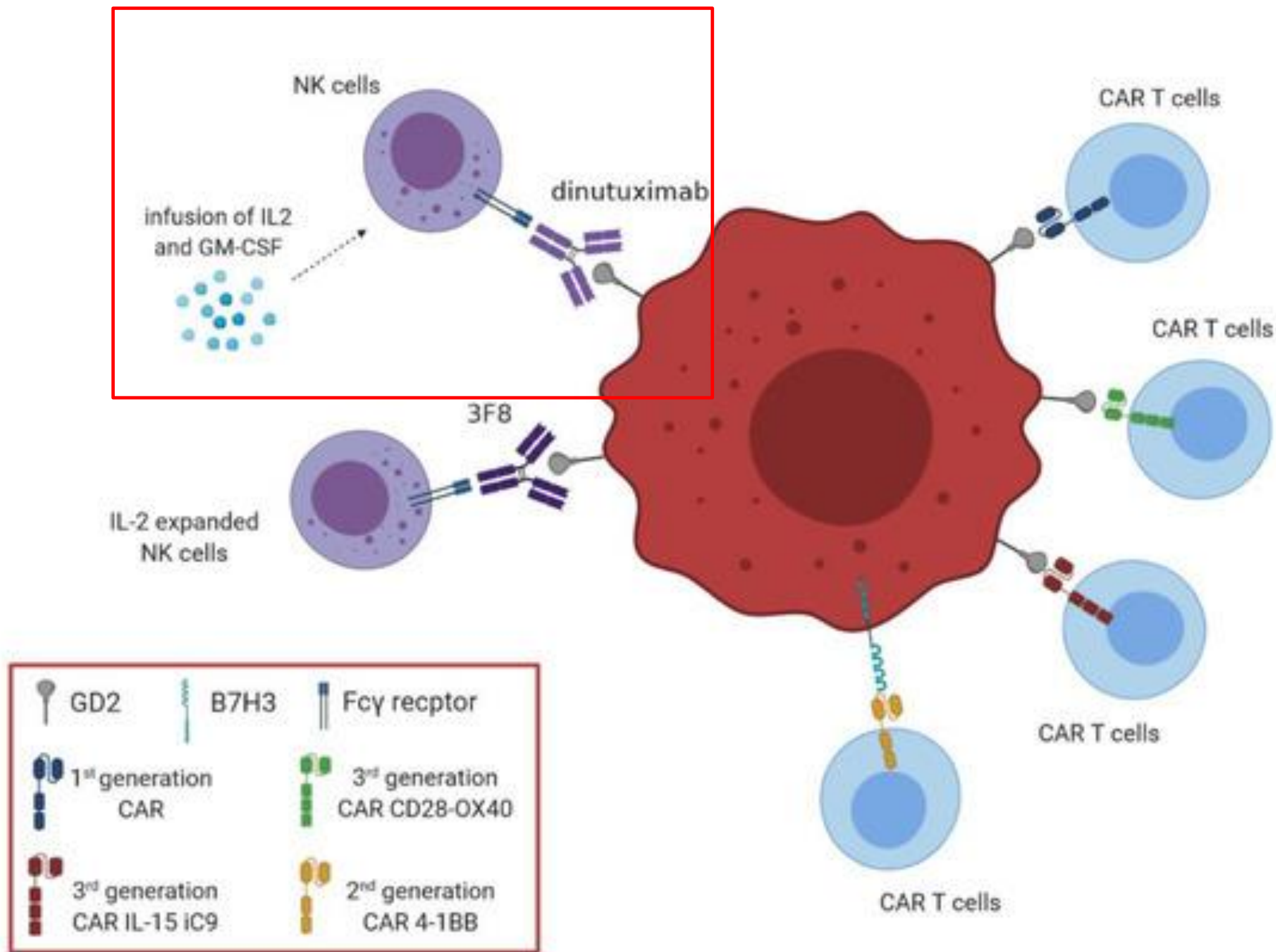
Новые методы терапии вне клинических исследований



Комбинация с ингибиторами ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК



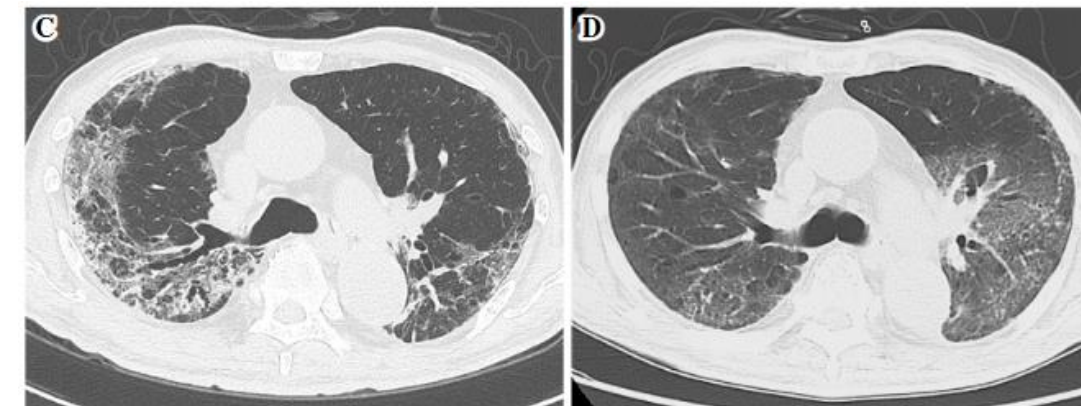
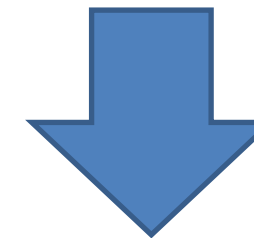
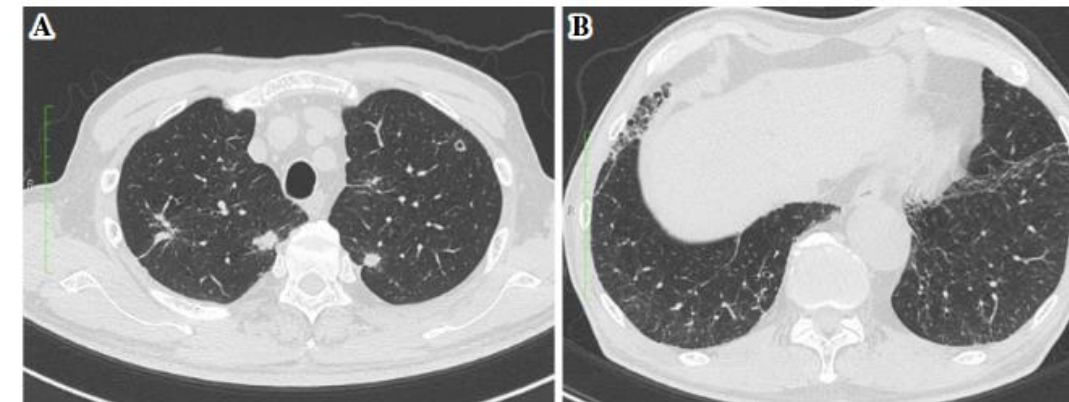
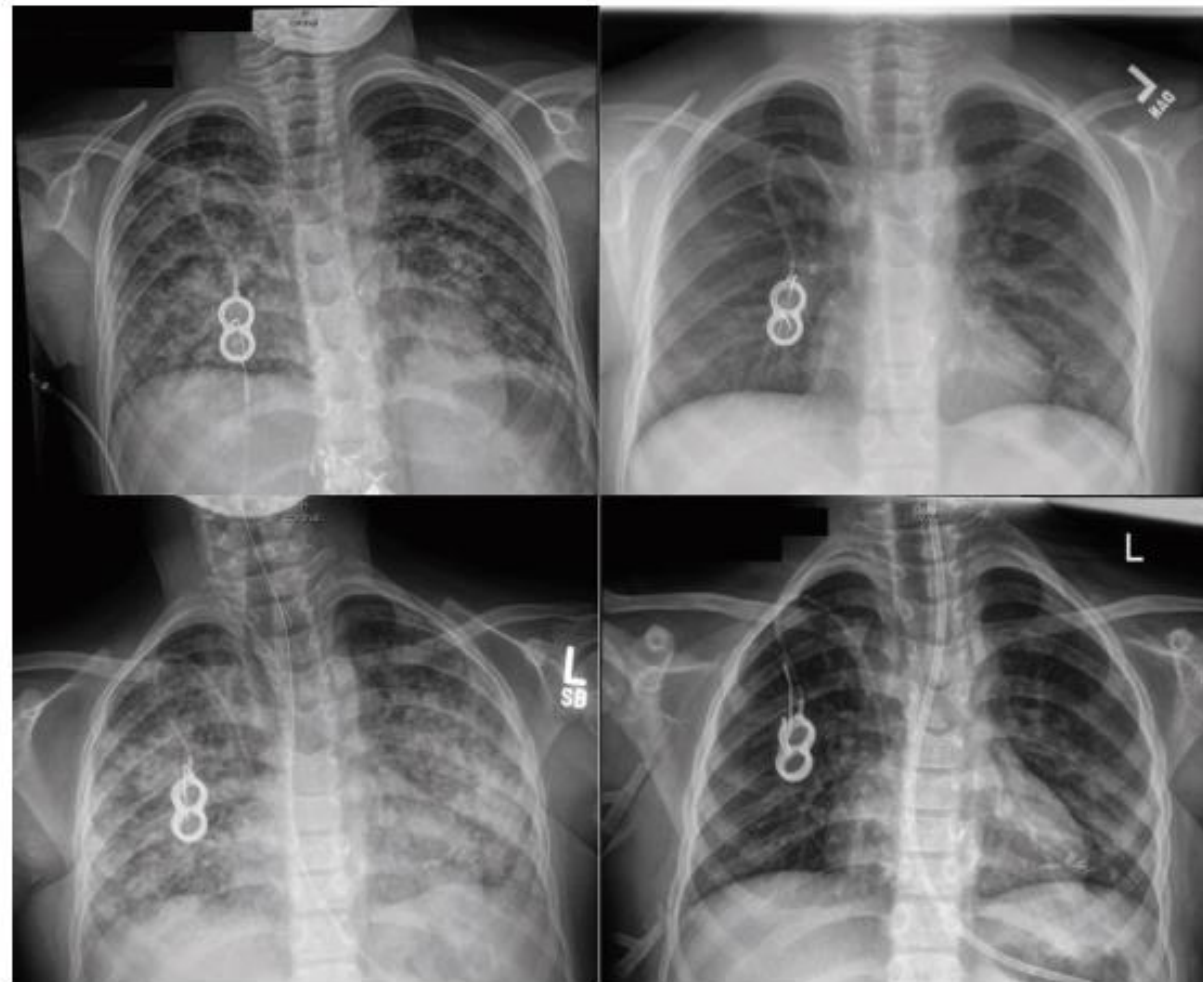
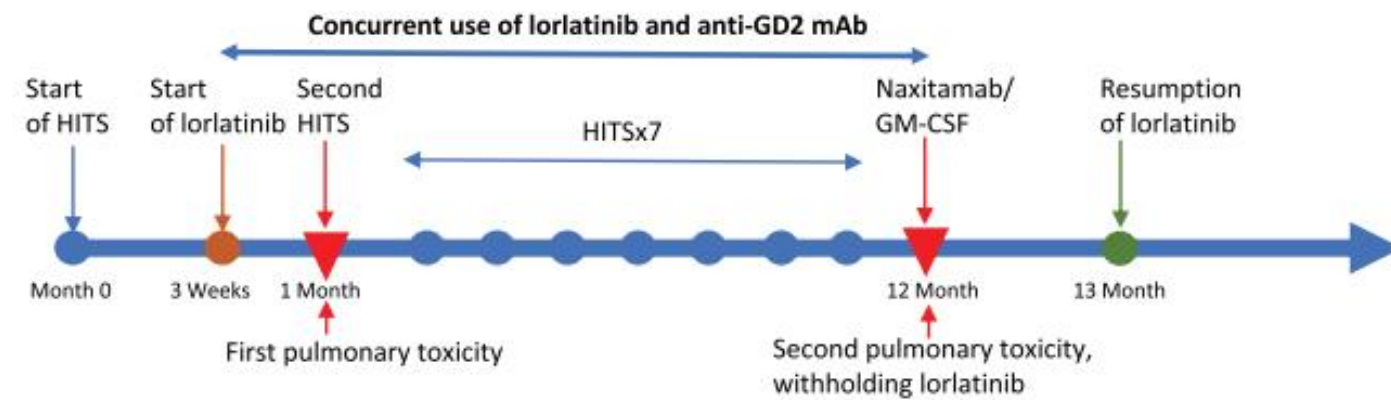
Комбинация с НК-клетками



- Одноцентровое исследование I/II фазы
- Планируется набор 31 пациента с рецидивом или прогрессированием заболевания
- Экспансия аллогенных НК-клеток
- Благоприятный профиль токсичности

Outcome Measure	Measure Description	Time Frame
Assessment of the phenotype of expanded NK cells for neuroblastoma patients	NK cell phenotypes will be measured by mass cytometry (unit of measure= % of nucleated cells)	36 months
Assessment of function of expanded NK cells for neuroblastoma patients	NK cell functional potency will be measured as cytotoxicity by calcien- AM cytotoxicity assays (unit of measure= % of patietns with complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD) with calculated 95% confidence intervals)	36 months
In vivo persistence of NK cells after adoptive transfer.	To assess in vivo persistence of expanded NK cells after adoptive transfer by assessing NK cell number and phenotype in peripheral blood using mass cytometry.	36 months
Correlation of persistence of NK cells after adoptive transfer with clinical outcomes	Clinical outcomes will be assessed by disease response using CT/MRI scans, I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scans, and bone marrow aspiration and biopsy	36 months

Потенциально токсичные комбинации препаратов



Возможные факторы:

- Комбинация с GM-CSF
- Вирусная инфекция
- Заболевания легких

Вероятно НЕ влияют:

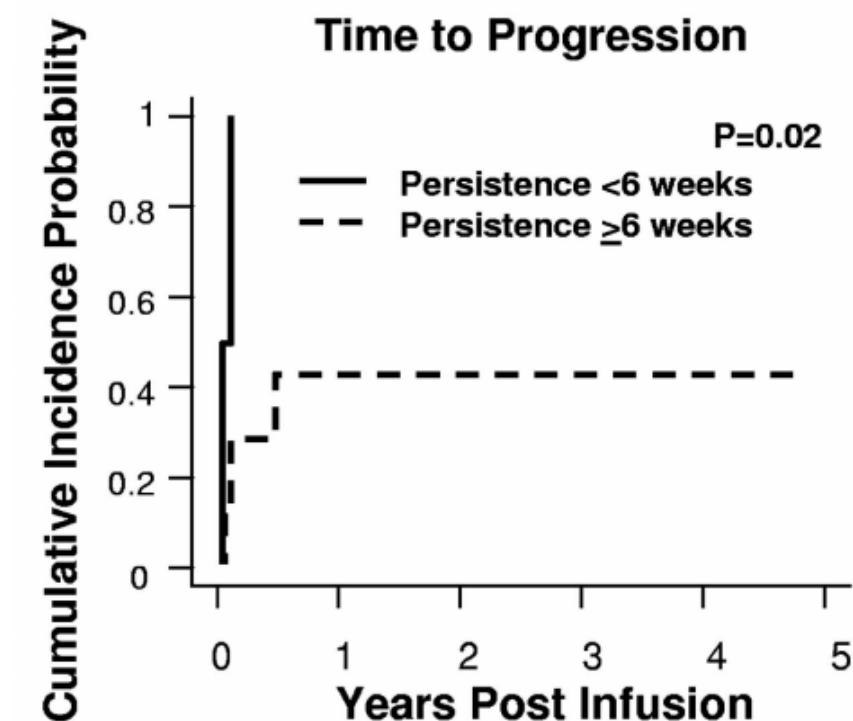
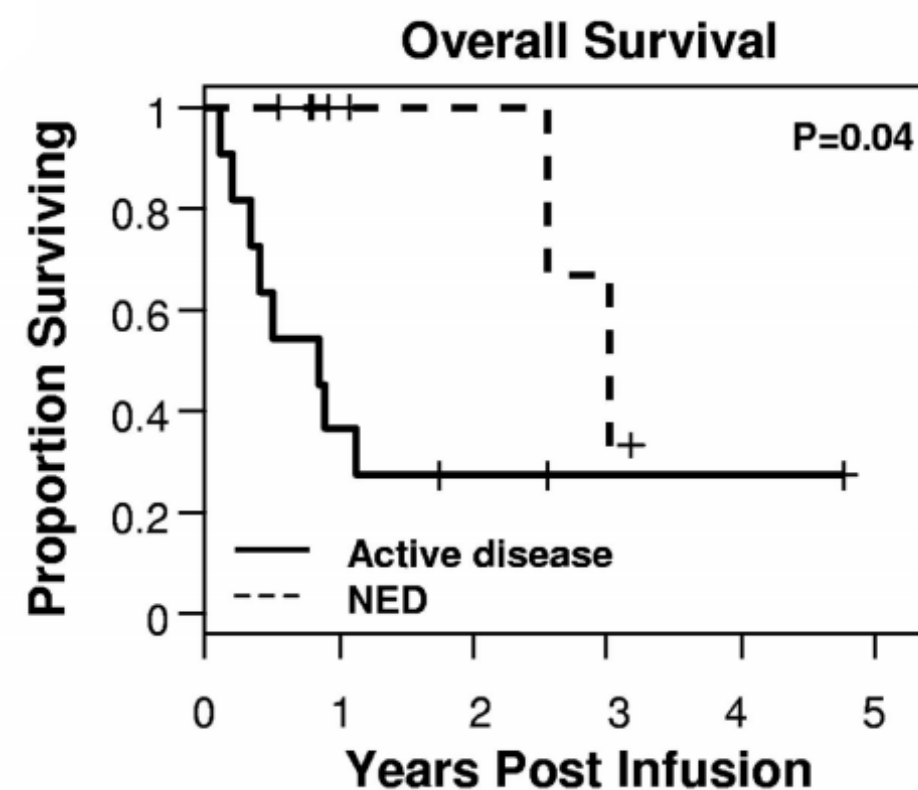
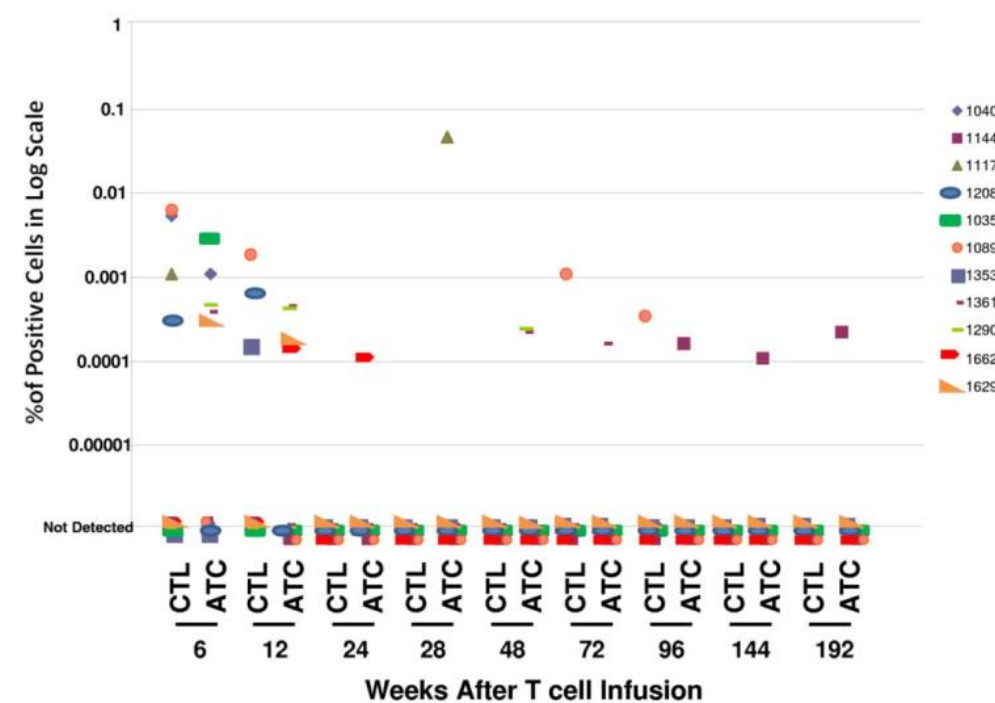
- Длительность терапии
- Лучевая терапия
- ВДПХТ с ауто-ТГСК

Клеточная терапия

Текущие исследования CAR-T у детей с солидными опухолями

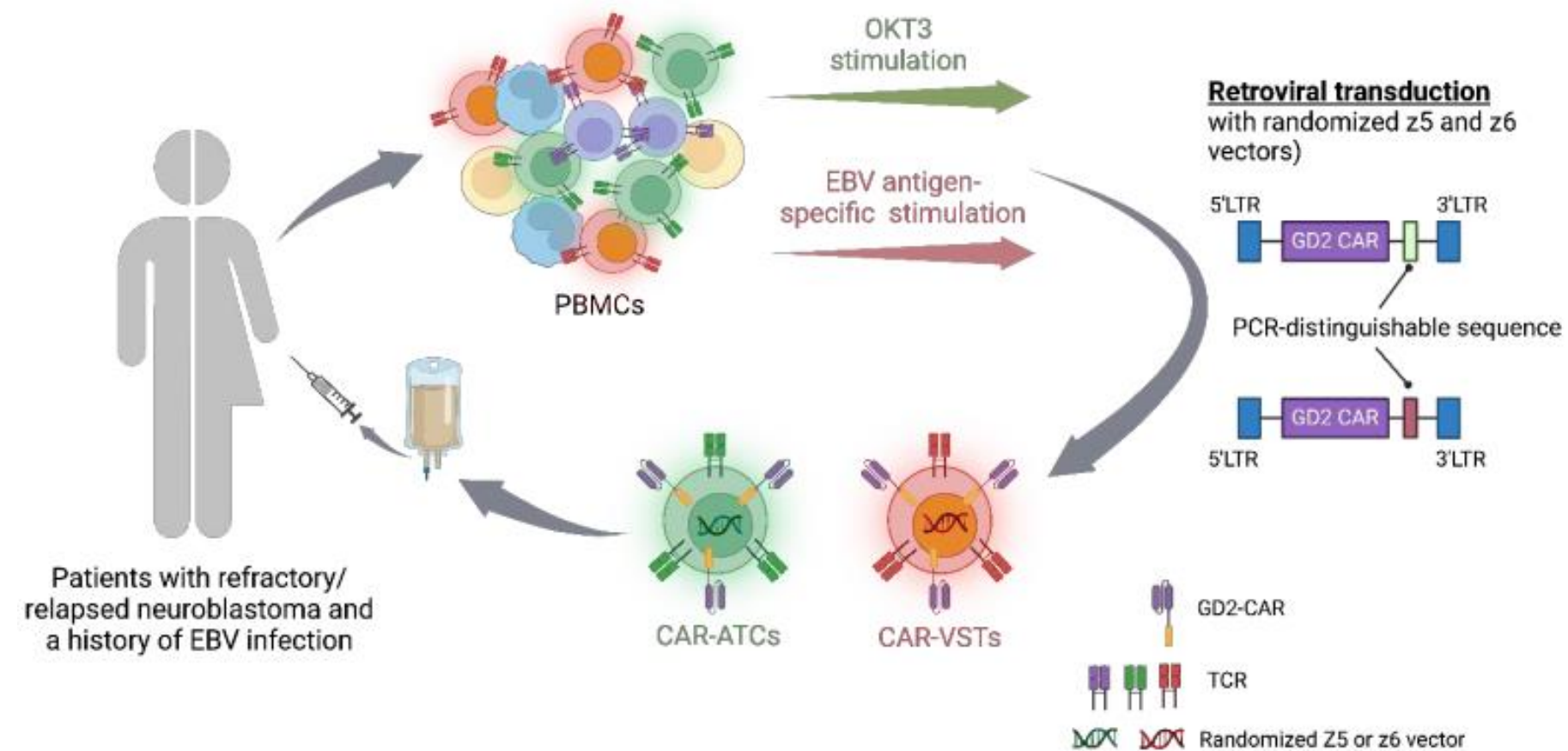
- На clinicaltrials.gov зарегистрировано 29 исследований CAR-T, рекрутирующих пациентов младше 18 лет, в 19 из них продолжается набор пациентов
- Во всех случаях аутологичные CAR-T, монотерапия в 26/29 исследований
- Одноцентровые исследования (n=19), многоцентровые исследования (n=10)
- Фаза 1 (n=25), Фаза 1-2 (n=4)
- США (n=23), Китай (n=4), Италия (n=1), Великобритания (n=1)
- Нейробластома (n=10), нейробластома и саркомы (n=5), basket trial: опухоли с экспрессией B7H3 (n=4), GPC3(n=3), GD2 (n=2), другие (n=5)
- Мишени: GD2 (n=10), GD2/B7H3 (n=1), GD2/PSMA (n=1), B7-H3 (n=6), GPC3 (n=3), GPC2 (n=1), HER2 (n=2), ALK (n=1), EGFR (n=1), FGFR4 (n=1), CD171 (n=1), FITC-E2 (n=1)

Анти-GD2 CAR-T первого поколения

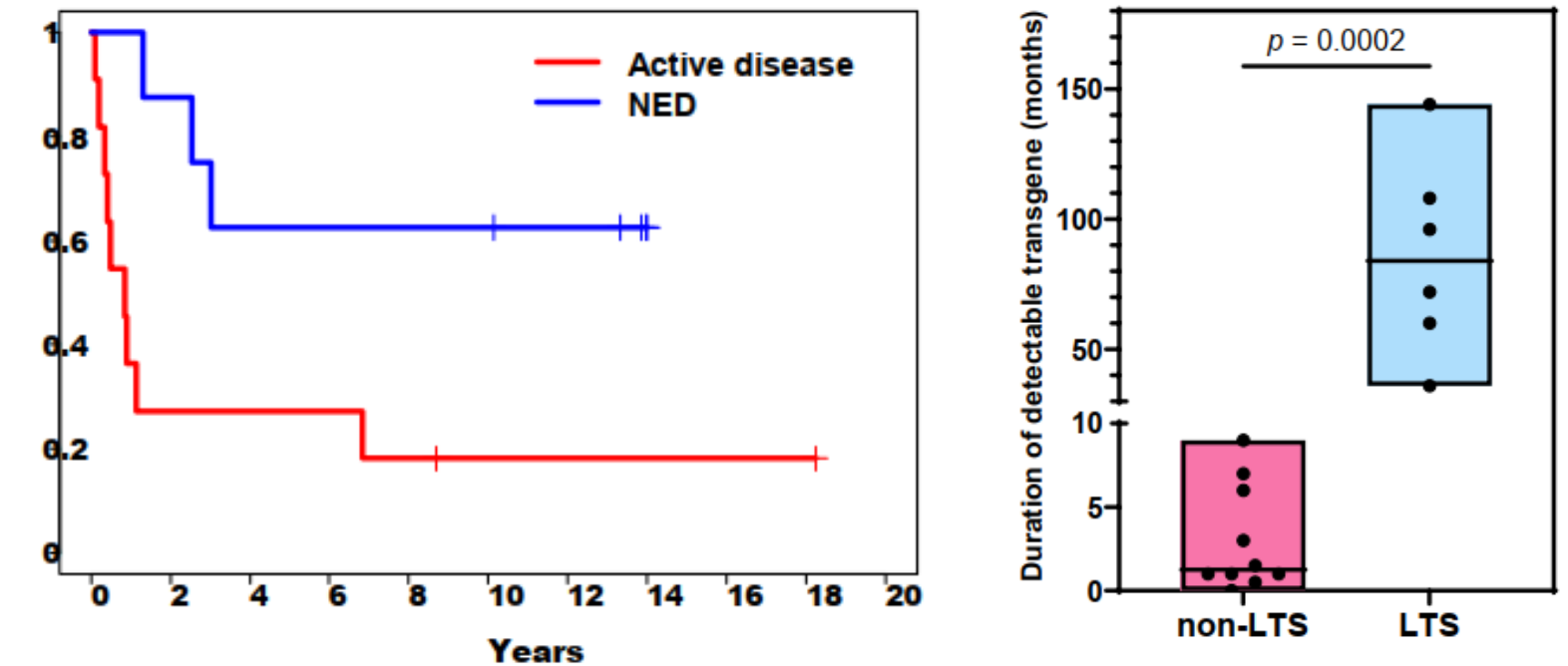


- 19 пациентов с нейробластомой высокого риска (8 в ремиссии и 11 с активным заболеванием)
- Клетки сохранялись в крови в среднем в течение 6 недель
- В 3/11 случаев длительный полный ответ у пациентов с остаточными костными очагами
- Тенденция к лучшим результатам при длительном персистировании CAR-T клеток

Долгосрочная эффективность

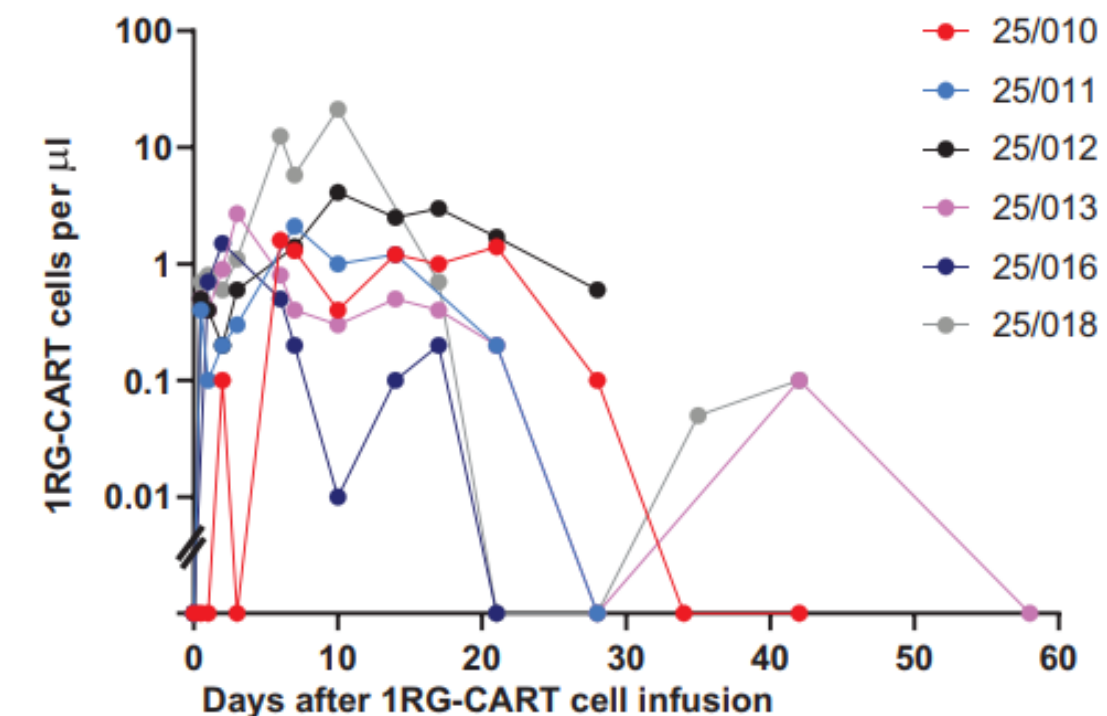
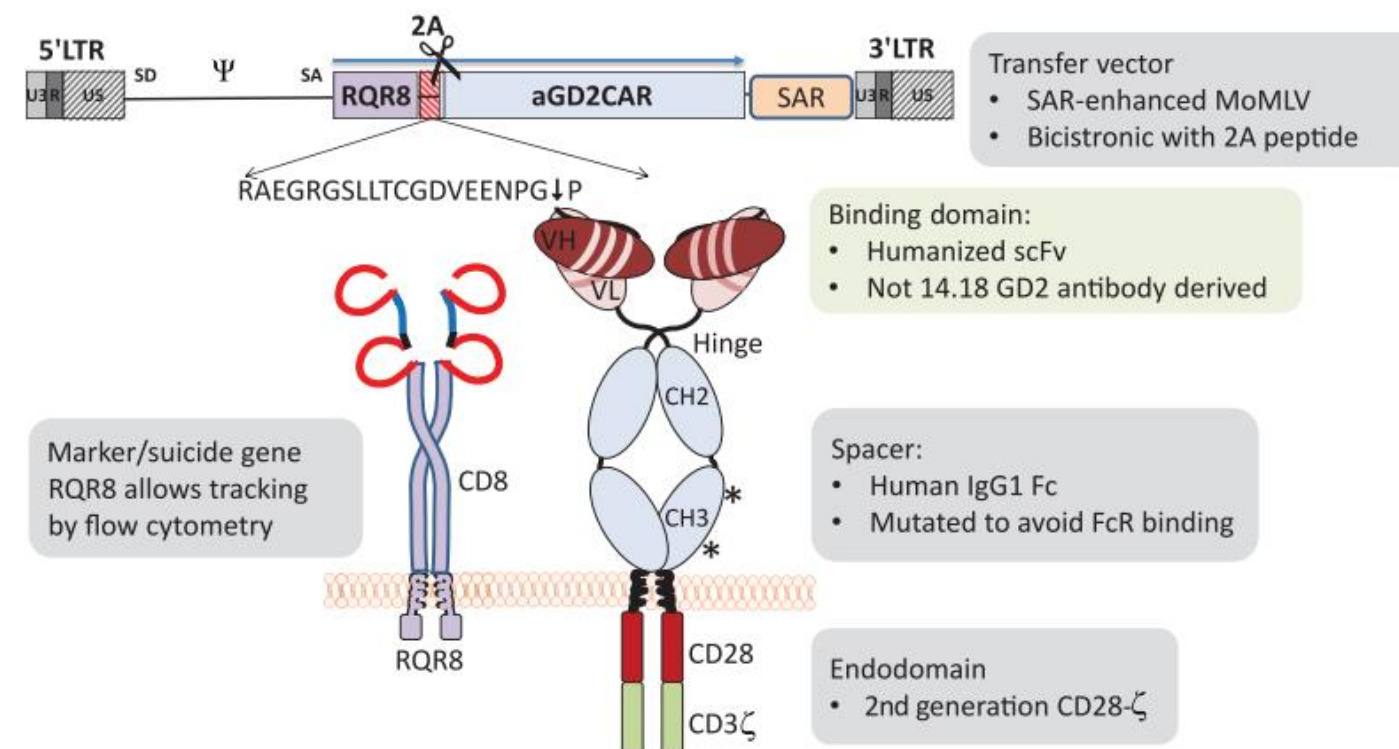


Общая выживаемость



- Из 3 пациентов с остаточными очагами на момент терапии ответ сохраняется в течение 8 и 18 лет
- 5/8 пациентов с полным ответом остаются в ремиссии 10-14 лет
- Длительное персистирование CAR-T

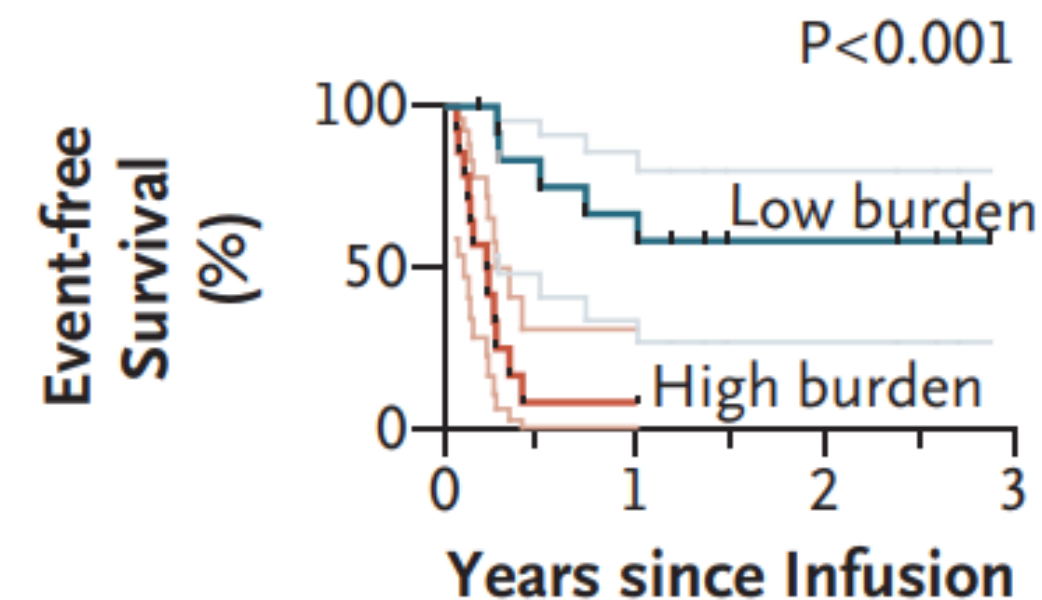
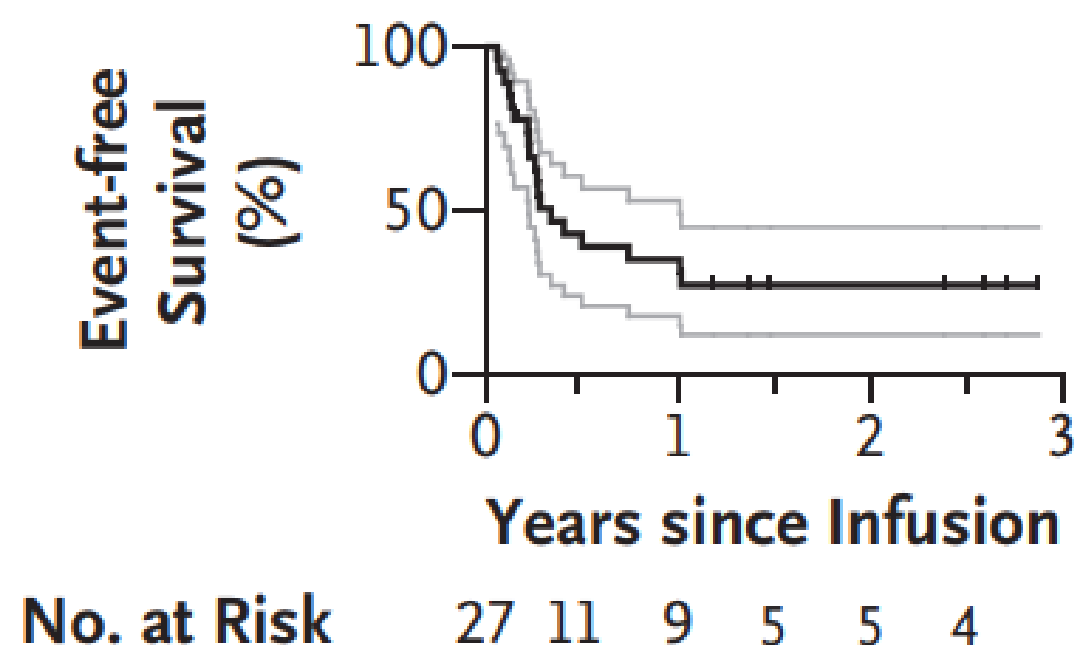
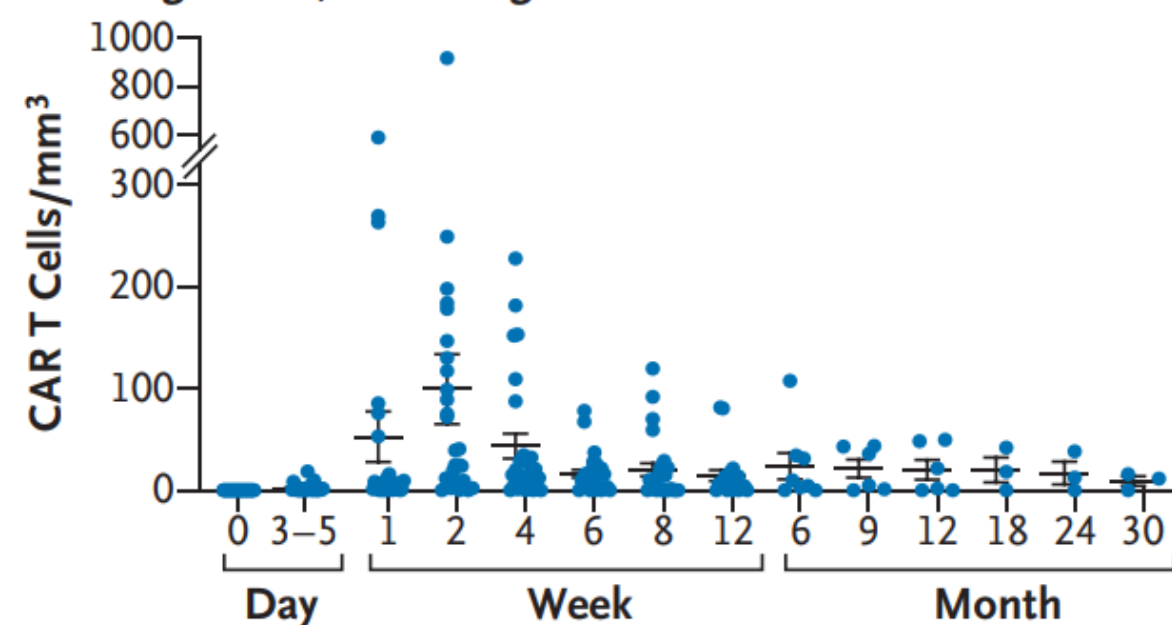
Анти-GD2 CAR-T второго поколения



- 12 детей с резистентным течением заболевания/рецидивом
- Лимфодеплеция: флударабин-циклофосфан
- Отсутствие объективных ответов на Д+28 согласно стандартным радиологическим критериям
- В максимальной дозовой когорте 3 ответа на более поздних сроках, синдром выброса цитокинов у двух пациентов
- Отсутствие off-tumor токсичности

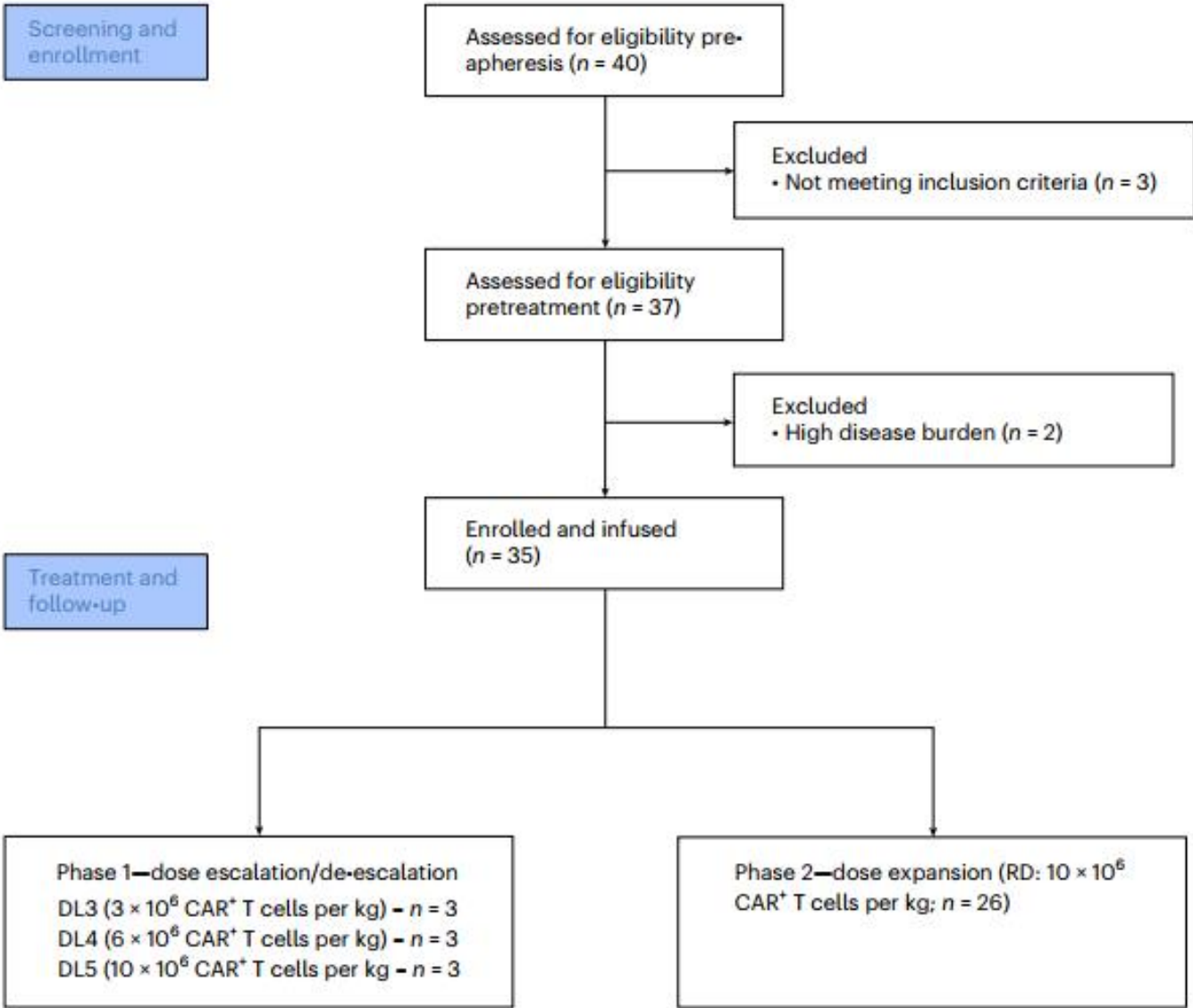
Анти-GD2 CAR-T третьего поколения

Circulating Levels, According to Time since Infusion

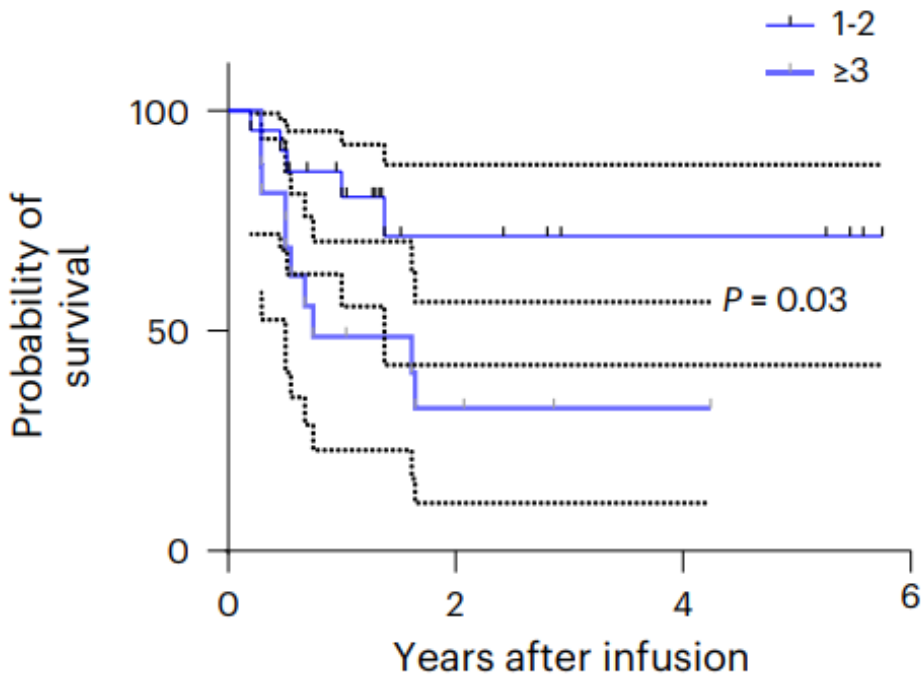


- 27 детей (12 с первичной резистентностью, 14 с рецидивом, 1 с высоким риском рецидива)
- Приемлемая токсичность
- В 26 из 27 случаев длительное (от 1 до 30 месяцев) персистирование
- Ответ на лечение в 17 из 27 (63%) случаев: полный ответ у 9 пациентов, частичный у 8 пациентов
- В группе из 21 пациента, получивших рекомендованную дозу клеток, через три года после завершения терапии 60% были живы, а 36% сохраняли полный ответ

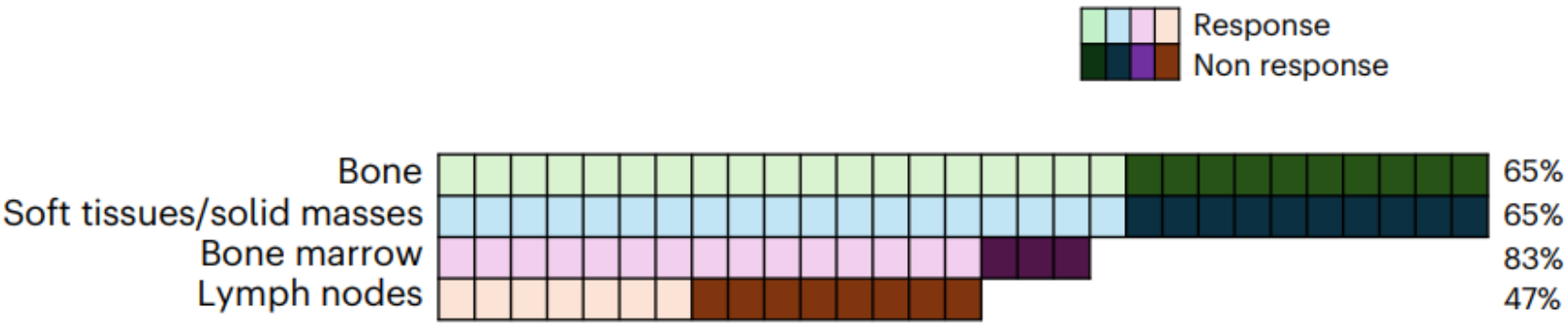
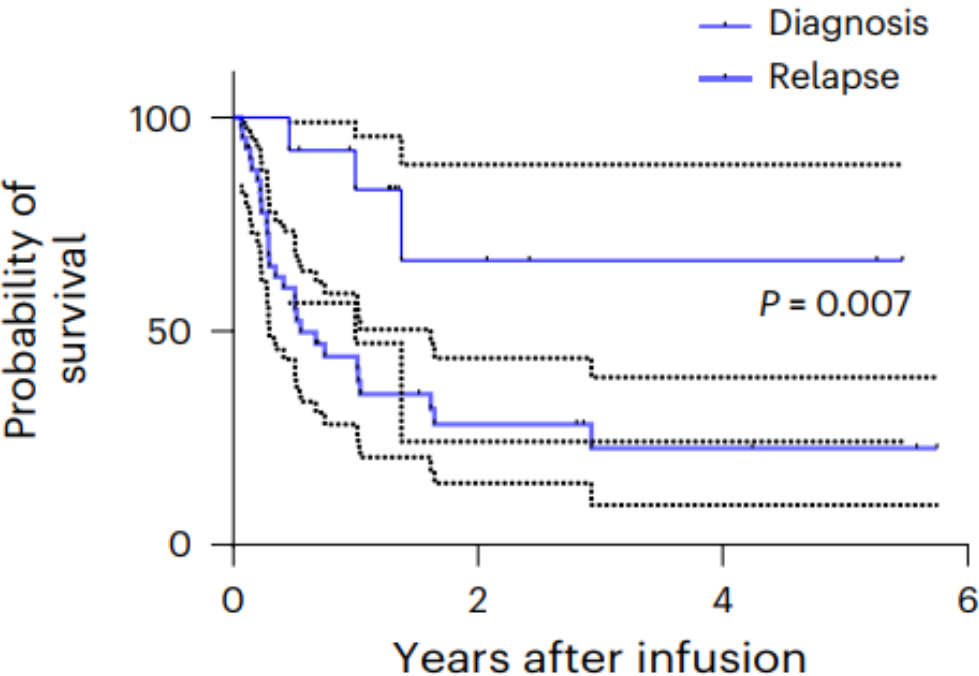
Отдаленные результаты



БСВ и прелеченность



БСВ и сроки афереза



Интеграция клеточной терапии в стратегию лечения пациентов с нейробластомой

BOX 1: Key Meeting Highlights

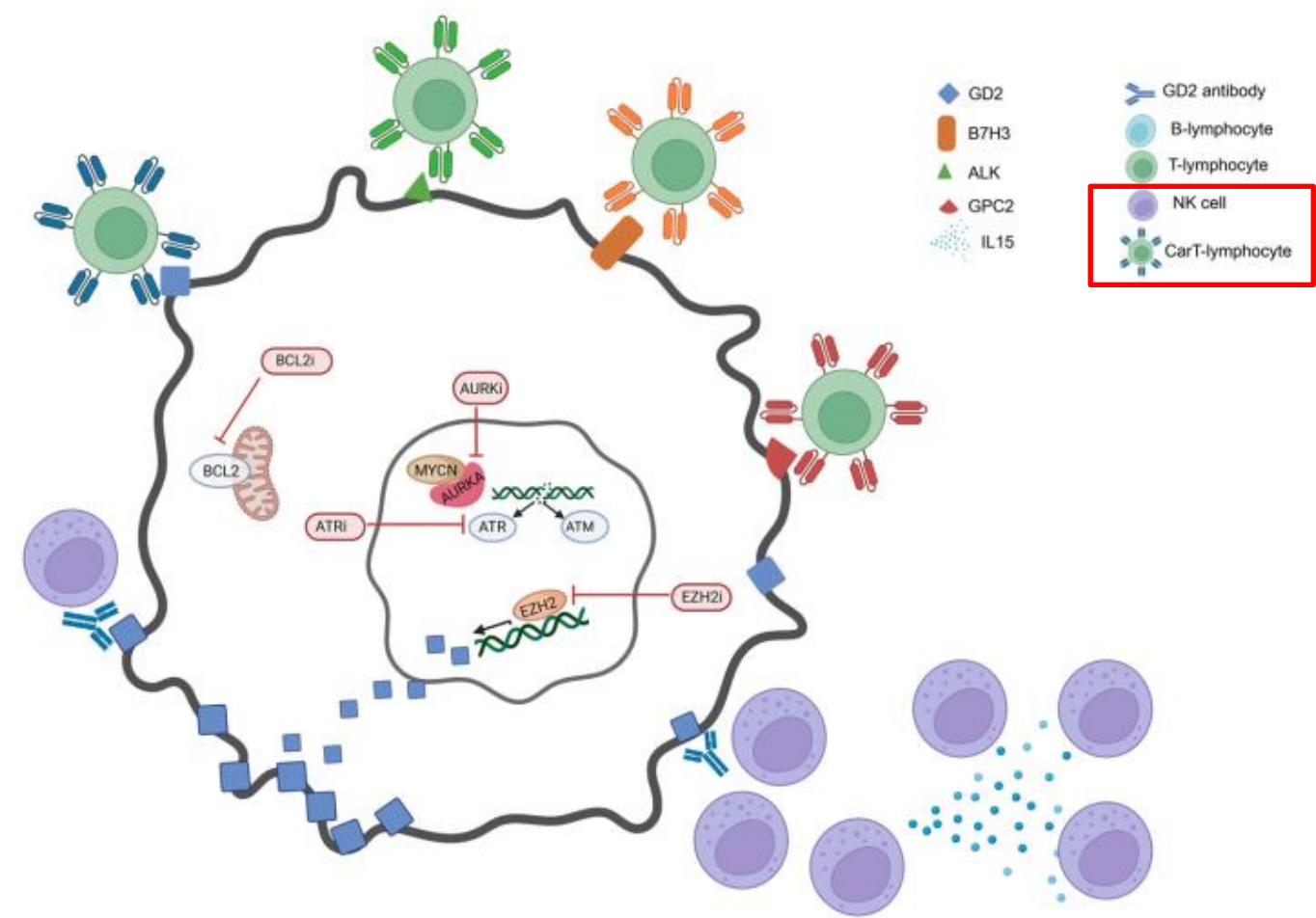
- Very active drug development space, with multiple products in advanced clinical development or with marketing authorization.
- Historically, too many trials in the relapsed/refractory space have been monotherapy studies.
- Paradigm shift with activity of GD2-directed chemoimmunotherapy, and focus now on building upon that success.
- Multiple high-priority targeted therapy combinations, including several rational combinations with ALK, ATR, and Aurora A kinase inhibitors.
- Extensive list of earlier-stage products prioritized for clinical development based upon multistakeholder consensus.
- GD2-directed CAR-T cells are a high priority, and other immunotherapy targets require evaluation.
- In the setting of rare disease, the group advocates that all stakeholders give preference to prioritized targets/combinations to advance to clinical trials.

Third Neuroblastoma Drug Development Strategy Forum

- Значительное число продуктов на финальной стадии разработки и внедрения
- Исторически значительная часть исследований описывает результаты монотерапии
- Химио-иммунотерапия как фактический стандарт лечения, необходимость консолидации
- Потенциально активные комбинации с ингибиторами ALK, ATR, Aurora A
- Стратегия приоритизации доступных продуктов
- Высокий приоритет GD2 CAR-T, необходимость оценки других стратегий иммунотерапии
- Необходимость выбора приоритетов в условиях ограниченной когорты пациентов

Интеграция клеточной терапии в стратегию лечения пациентов с нейробластомой

Приоритетные направления



Приоритетные направления в иммунотерапии

Agent/Target	Adult trials completed or ongoing	Adult regulatory approval	Pediatric trials completed or ongoing	Proposed next step in development
Immunotherapy approaches				
GD2 CAR-T	✓	x	✓	Late-phase trial
ALK-directed immunotherapy	x	x	x	Early-phase trial
B7-H3 CAR-T	✓	x	✓	Await results of ongoing trials
GPC2 CAR-T	x	x	✓	Await results of ongoing trial
GD2 NKT cells	✓	x	✓	Await results of ongoing trials
GD2/GD3 vaccine	✓	x	✓	Late-phase trial
Gamma/delta T cells	✓	x	✓	Await results of ongoing trials

Note: Color code: green = highest priority; light green = high priority. Symbol code: ✓ = yes; x = no.

Необходимость гармонизации подходов к стратификации и лечению пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом в силу небольшого размера и биологической гетерогенности когорты

Интеграция клеточной терапии в стратегию лечения пациентов с нейробластомой

Консолидация у пациентов, достигших частичного или полного ответа на фоне химио-иммунотерапии

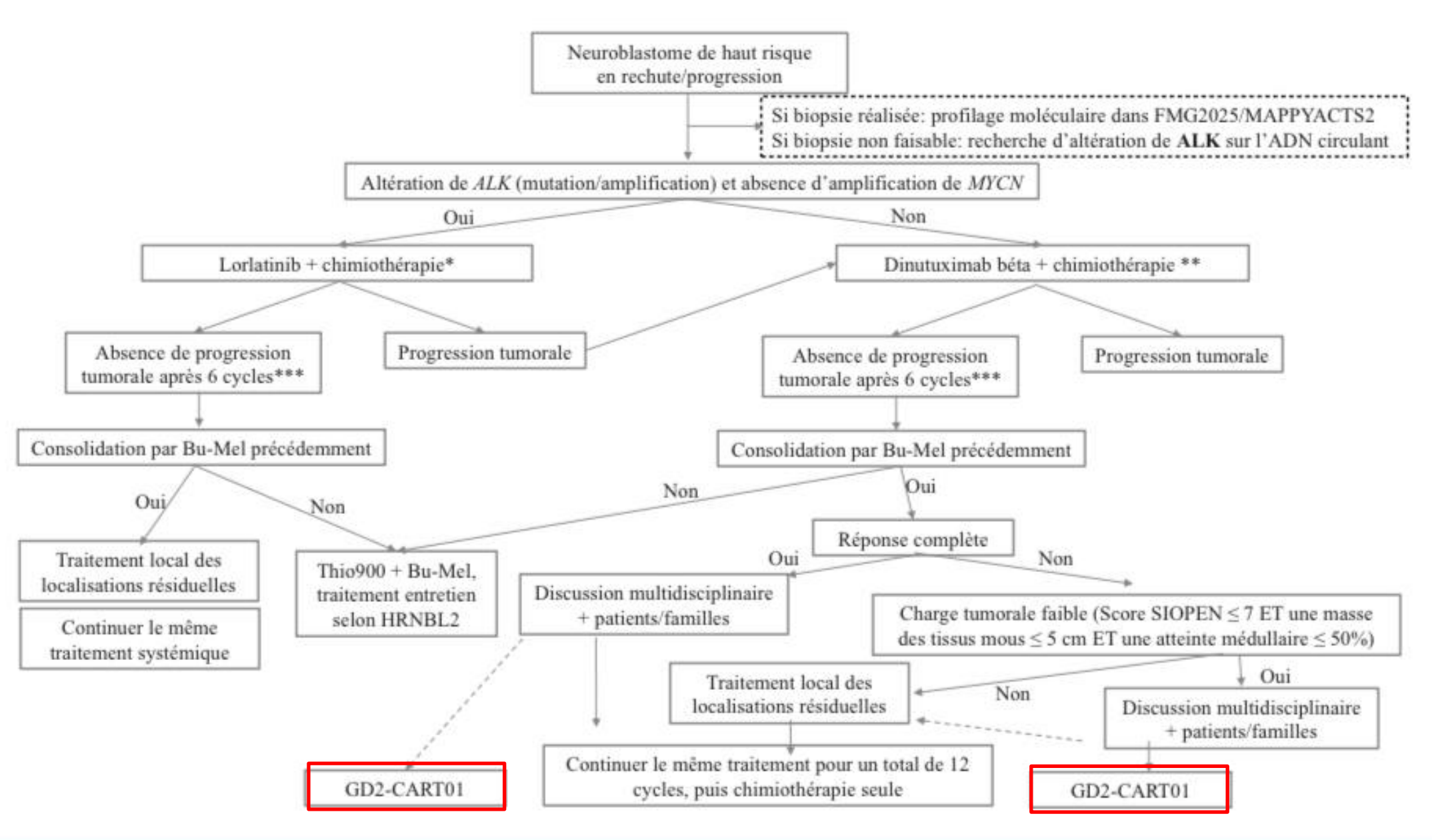
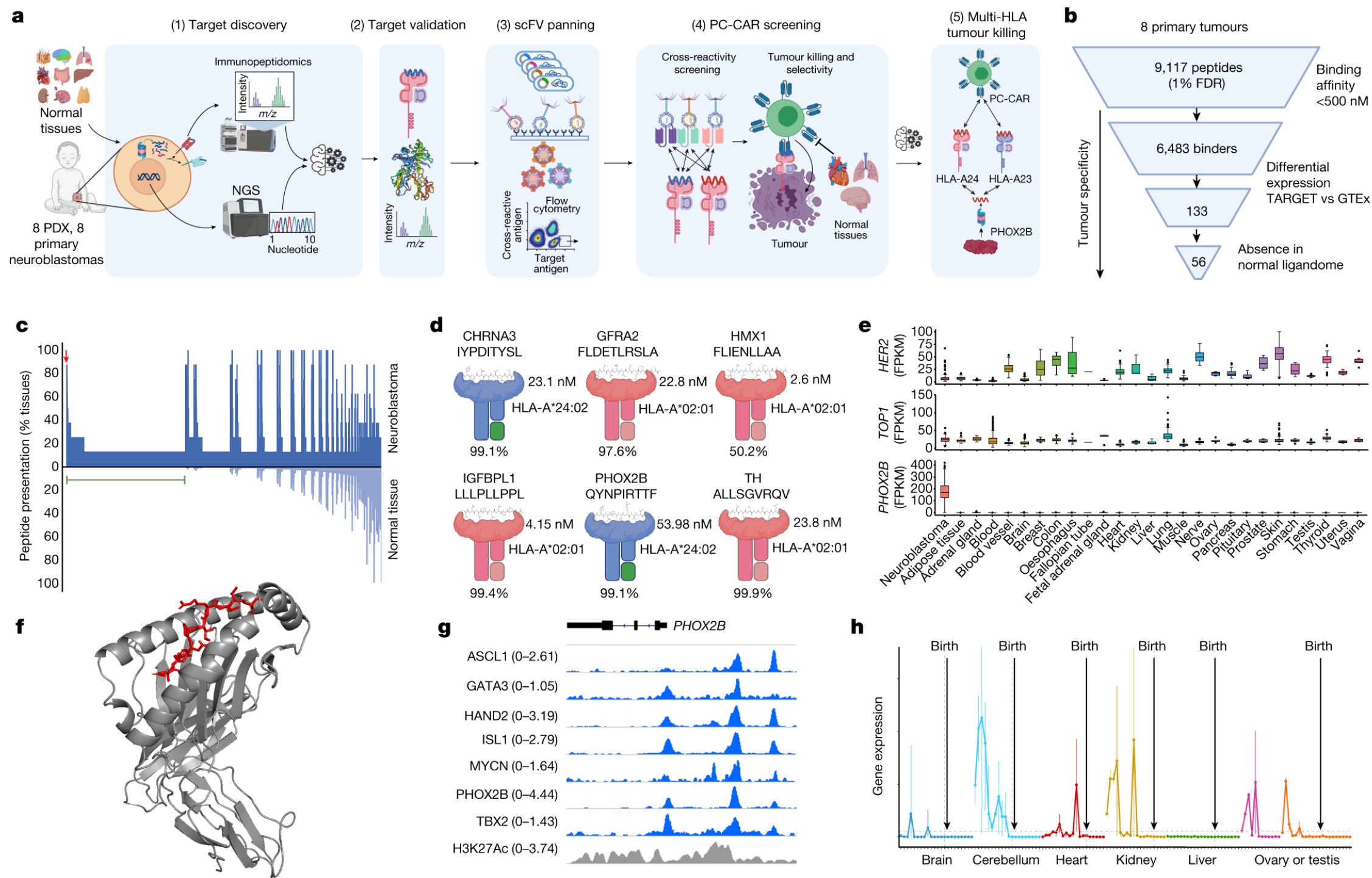


FIGURE 1

Recommandations de prise en charge du Comité neuroblastome de la SFCE. *Voir [tableau I](#) : **Voir [tableau II](#) : ***Si un traitement

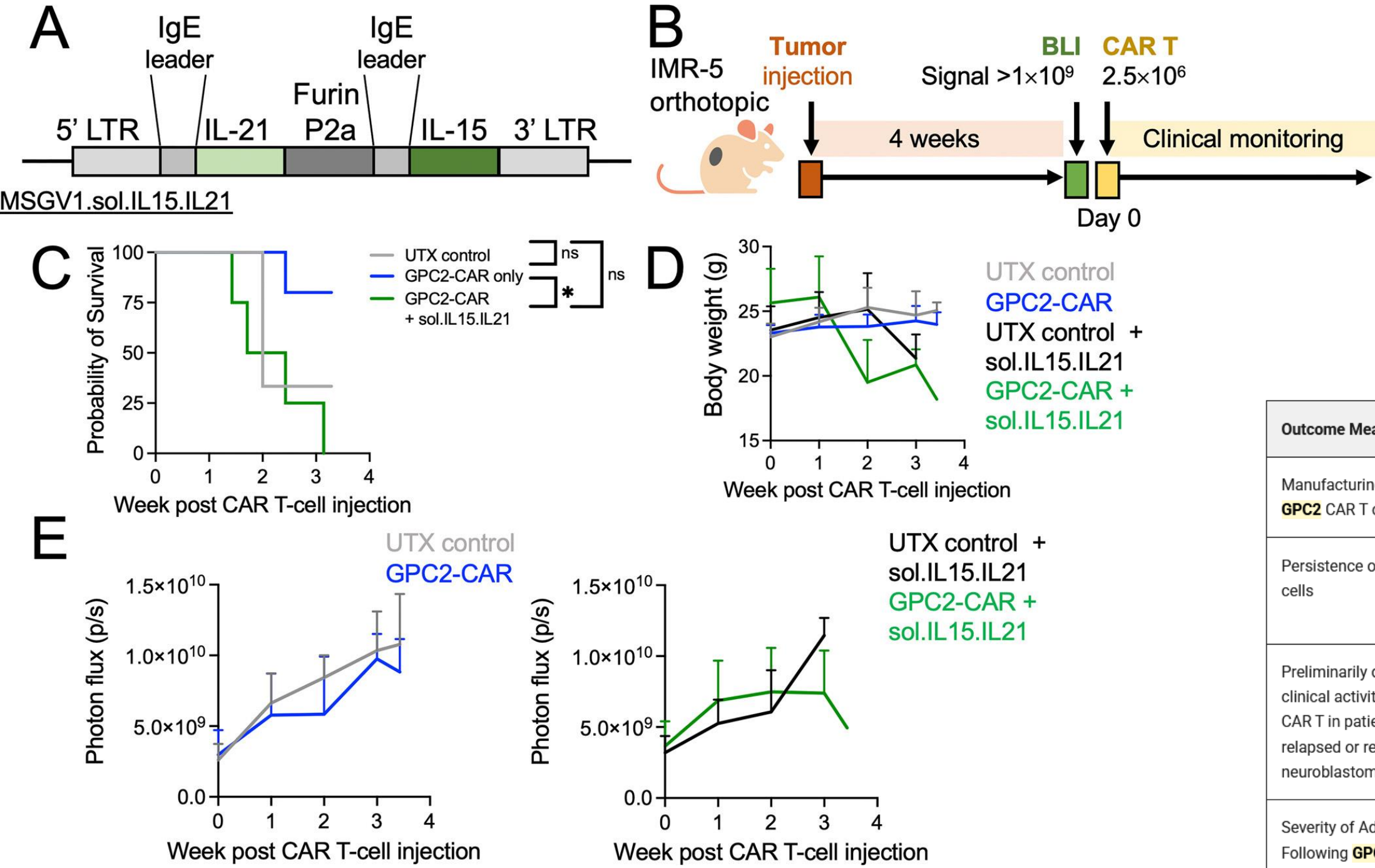
Новые мишени, PHOX2B



- Одноцентровое исследование первой фазы
- Планируется набор 38 пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Outcome Measure	Measure Description	Time Frame
Manufacturing Feasibility of PHOX2B PC-CAR T cells	Manufacturing Feasibility will be evaluated as the Percentage of patients with PHOX2B PC- CAR T cell products that meet release criteria	5 years
Persistence of PHOX2B PC-CAR T cells	Persistence of PHOX2B PC-CAR T cells will be measured by Polymerase Chain Reaction (or flow cytometry) analysis of whole blood to detect and quantify survival of PHOX2B PC-CAR T cells over time.	5 years
Preliminarily define the clinical activity of PHOX2B PC-CAR T cells in patients with relapsed or refractory neuroblastoma	Overall Response Rate will be determined based on international Neuroblastoma Response Criteria	5 years
Severity of Adverse Events Following Repeated dosing of PHOX2B PC-CAR T Cells	The safety of PHOX2B PC-CAR T cell therapy reinfusions will be measured by the monitoring the frequency and severity of adverse events after multiple PHOX2B PC-CAR T cells infusions.	5 years

Новые мишени, GPC2



- Одноцентровое исследование первой фазы
- Планируется набор 38 пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Outcome Measure	Measure Description	Time Frame
Manufacturing Feasibility of GPC2 CAR T cells	Manufacturing Feasibility will be evaluated as the Percentage of patients with GPC2 CAR T cell products that meet release criteria	5 years
Persistence of GPC2 CAR T cells	Persistence of GPC2 CAR T cells will be measured by Polymerase Chain Reaction (or flow cytometry) analysis of whole blood to detect and quantify survival of GPC2 CAR T cells over time.	5 years
Preliminarily define the clinical activity of GPC2 CAR T in patients with relapsed or refractory neuroblastoma	Overall Response Rate will be determined based on international Neuroblastoma Response Criteria	5 years
Severity of Adverse Events Following GPC2 CAR T cell administration.	The safety of GPC2 CAR T cell therapy reinfusions will be measured by the monitoring the frequency and severity of adverse events after multiple GPC2 CAR T cells infusions.	5 years

Трансплантация гемопозитических стволовых клеток

Варианты схем тандемной ВДПХТ

Исследование	N пациентов	Режим	Результаты
Wawrzyniak-Dzierzek et al. ¹ (2019)	17, рез./рец. Ауто (n=8) Алло (n=9)	Treo (10 г/м²/сут x 3), Mel (70 мг/м²/сут x2), Thio (10 мг/кг). При гапло-ТГСК + Flu (40 мг/м ² x 4), АТГ (30 мг/кг)	5-летняя ОВ 33,6%, 5-летняя БСВ 17,8%
Pasqualini C et al. ² (2016)	26, перв. рез.	<u>ТГСК 1</u> : Thio (300 мг/м² x 3) <u>ТГСК 2</u> : Bu (16 мг/кг), Mel (140 мг/м²)	3-летняя ОВ 69,0%, 3-летняя БСВ 37,7%
Yamazaki F et al. ³ (2021)	41	Thio (200 мг/м ² x 4), Mel (70 мг/м ² x 3)	5-летняя ОВ 56,1%, 5-летняя БСВ 41,5%
Park HJ et al. ⁴ (2021)	33	<u>ТГСК 1</u> : Thio (300 мг/м ² x 3), Торо (2 мг/м ² x 4), Carbo (500 мг/м ² x 3) <u>ТГСК 2</u> : Mel (70 мг/м² x 3), Eto (200 мг/м² x 4), Carbo (350 мг/м² x 4)	5-летняя ОВ 80,4%, 5-летняя БСВ 69,4%

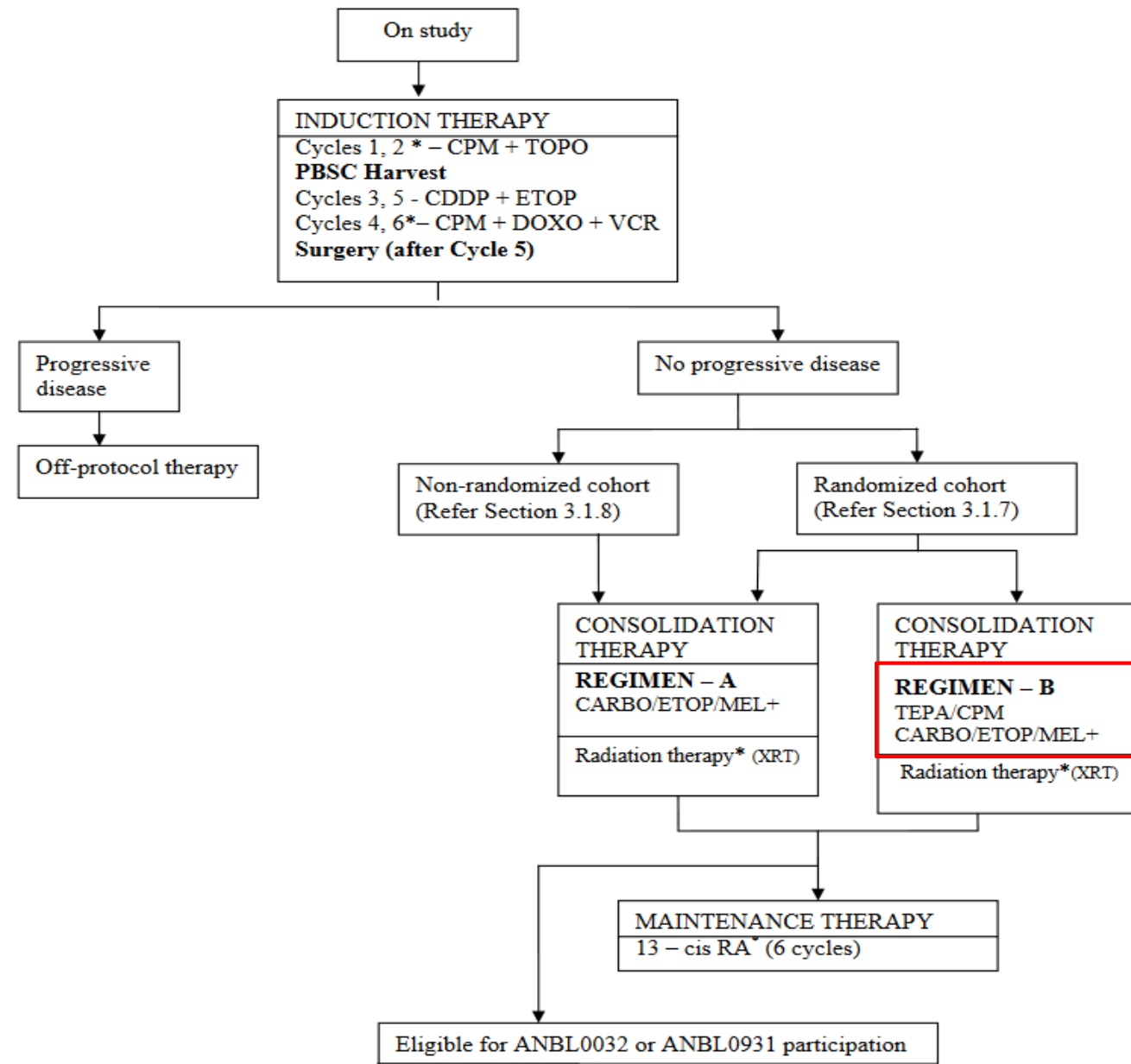
¹ Wawrzyniak-Dzierzek E et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019 Sep;25(9):1792-1797.

² Pascualini C et al. Bone Marrow Transplant 2016 Feb;51(2):227-31.

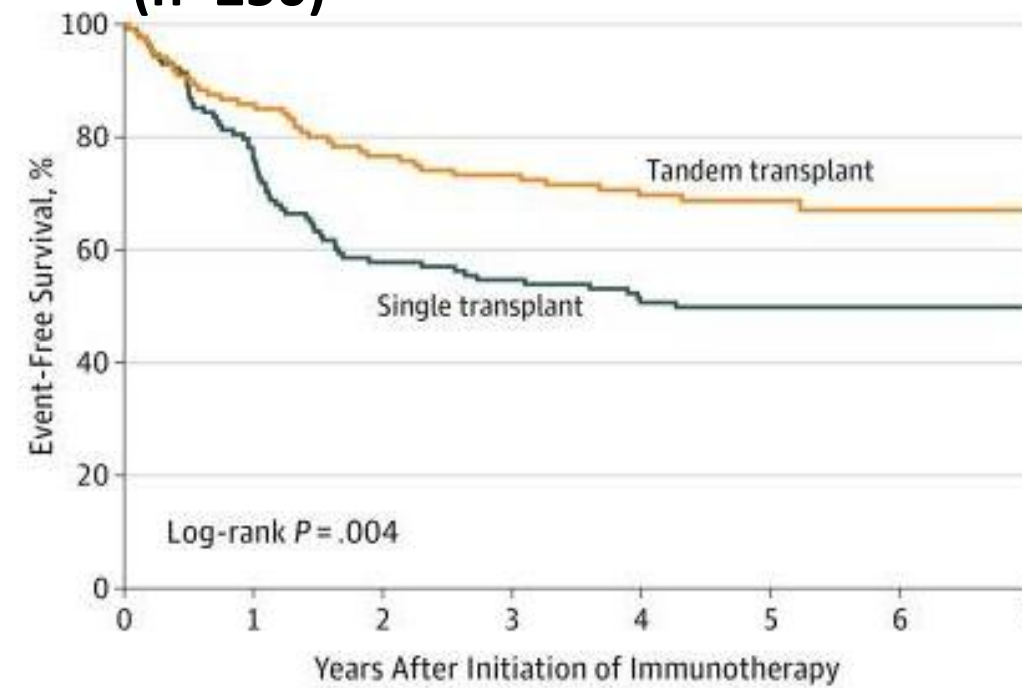
³ Yamazaki F et al. Pediatr Blood Cancer 2021 Jun;68(6):e28896.

⁴ Park HJ et al. Children (Basel) 2023 Dec 18;10(12):1936.

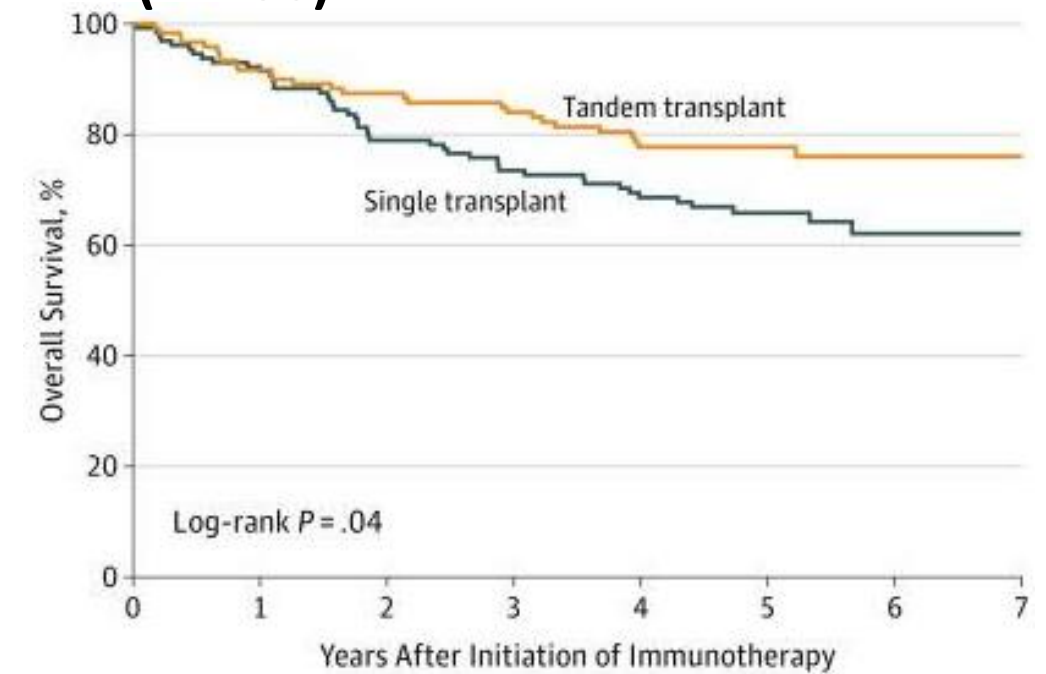
Тандемная ВДПХТ с ауто-ТГСК



БСВ в группе иммунотерапии
(n=250)



ОВ в группе иммунотерапии
(n=250)



- Включено 652 пациентов, 355 рандомизированы (CEM vs. CEM + TC)
- 250 пациентов в группе иммунотерапии
- Сходный профиль токсичности
- Преимущество в ОВ и БСВ группы тандемной трансплантации в когорте пациентов, получивших иммунотерапию

Российский опыт

Город	Учреждение	ЗНО
г. Москва	НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	НБ n=2 ГКО n=10 ГБ n=1 СБ n=1
	ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ	ЗНО ЦНС n=10 ГКО n=2
	РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова	ЗНО ЦНС n=6 ГКО n=3 ГБ n=1
г. Санкт-Петербург	ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ	ЗНО ЦНС n=13 ГКО n=2 НБ n=5
	НИИ ДОГиТ им.Р.М.Горбачевой ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова	ЗНО ЦНС n=30 ГКО n=1
	НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова	НБ n=6
г. Челябинск	ГАУЗ ЧОДКБ	ЗНО ЦНС n=1
г. Екатеринбург	ГАУЗ СО ОДКБ №1	ЗНО ЦНС n=4 ГБ n=2

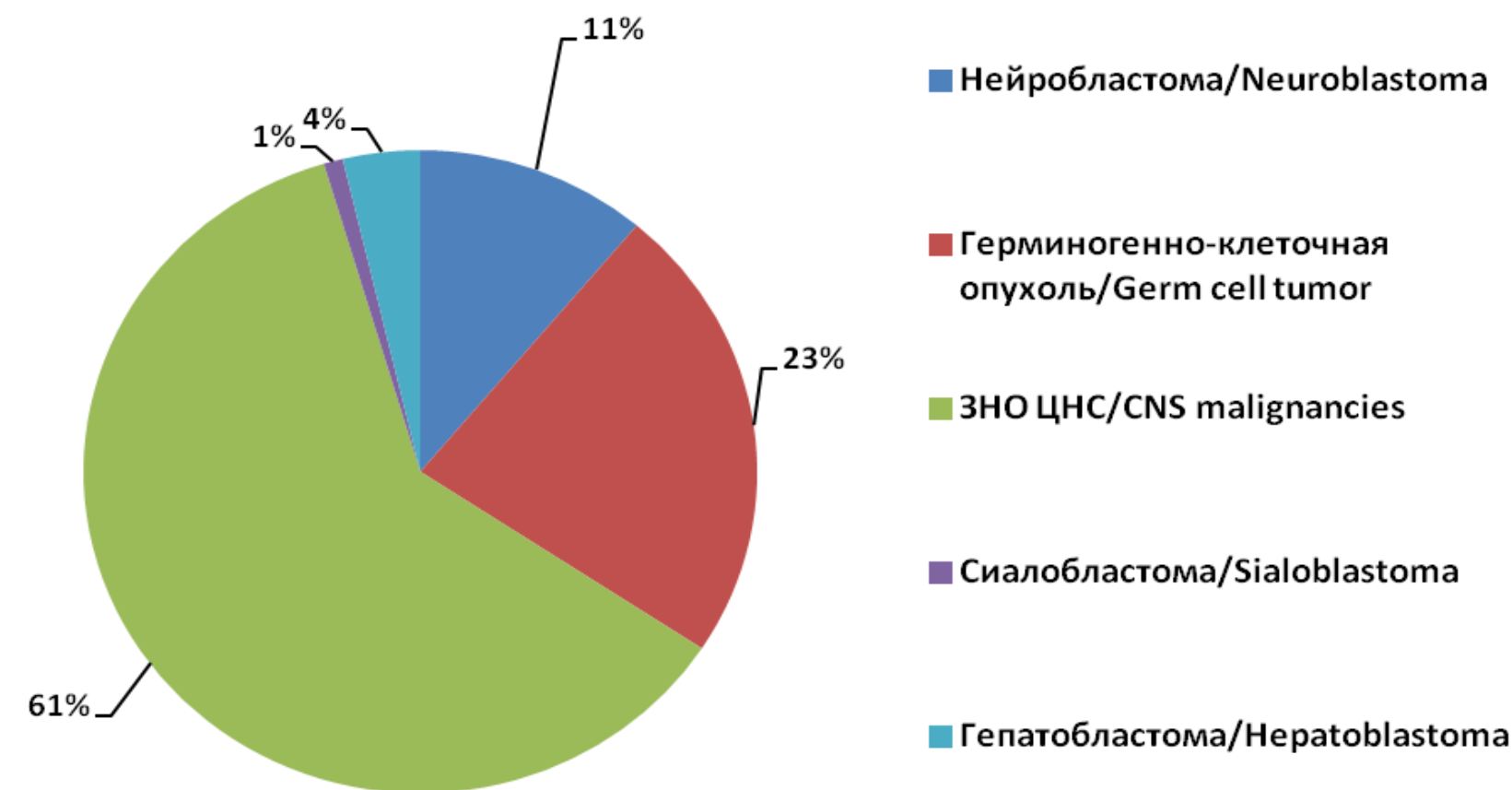
Киргизов К.И. 2024

Российский опыт

Степень	Мукозит ОФ	Мукозит ЖКТ	Почечная ТОКСИЧНОСТЬ	Печеночная ТОКСИЧНОСТЬ	Токсикодермия
0	6 (5,9%)	22 (21,8%)	81 (80,2%)	39 (38,6%)	51 (50,5%)
1	19 (18,8%)	28 (27,7%)	10 (9,95)	17 (16,8%)	13 (12,9%)
2	42 (41,6%)	30 (29,7%)	6 (5,9%)	25 (24,8%)	23 (22,8%)
3	26 (25,7%)	12 (11,9%)	3 (2,9%)	16 (15,8%)	11 (10,8%)
4	5 (4,9%)	4 (3,9%)		1 (0,9%)	

Киргизов К.И. 2024

Тандемная ТГСК у детей с солидными опухолями в РФ



Показатели выживаемости		Нейробластома (n = 13)
ОВ	годовая	90 ± 9,5
	2-летняя	90 ± 9,5
	3-летняя	90 ± 9,5
БСВ	годовая	90 ± 9,5
	2-летняя	90 ± 9,5
	3-летняя	73 ± 15,8

Клинические рекомендации (2024)

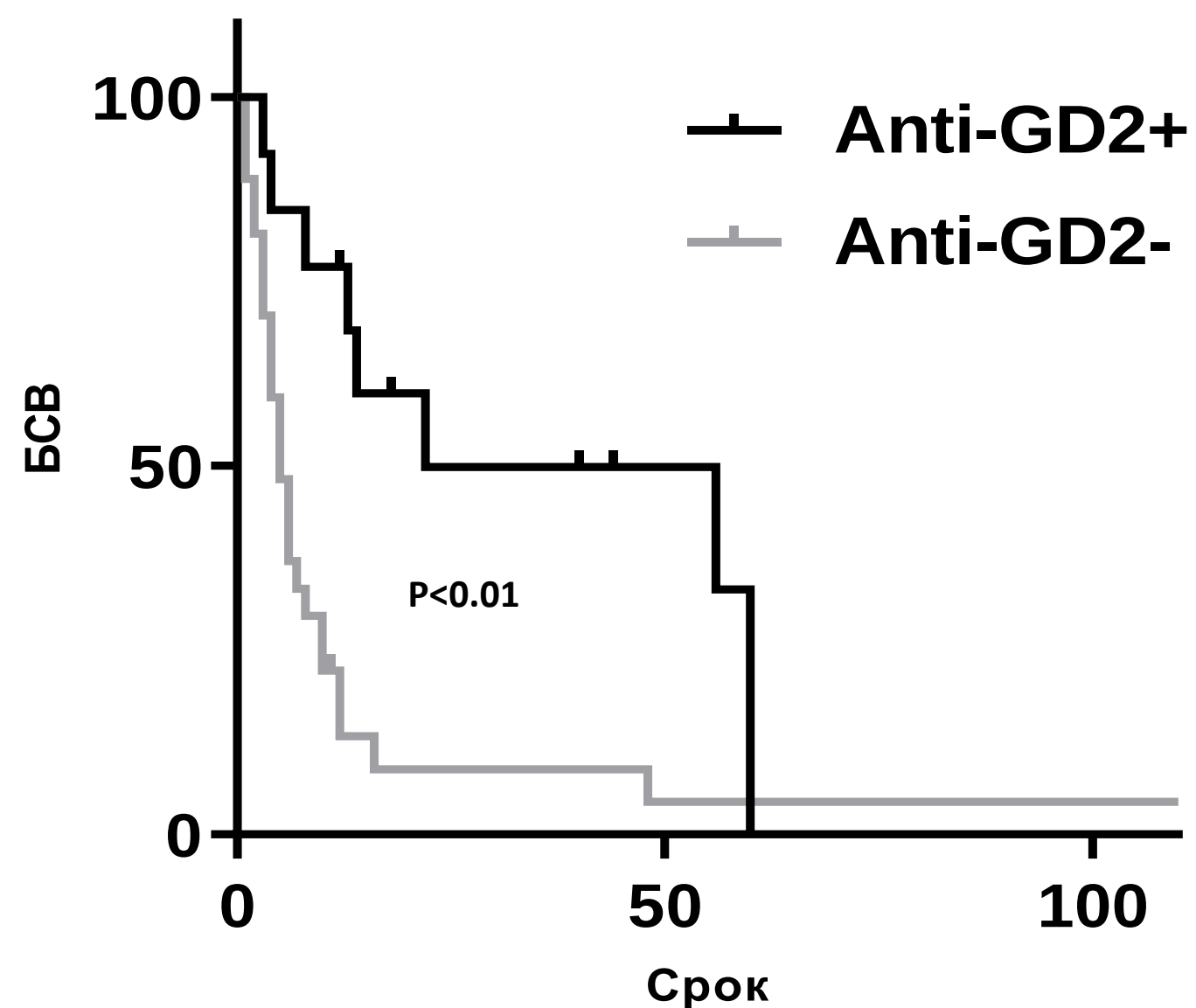
- Возможно проведение одноэтапной или тандемной ВХТ и ауто-ТГСК (на усмотрение клиники проводящей ТГСК).
- Режимы кондиционирования при однократной ауто-ТГСК : CEM, Treo-Mel, Bu-Mel – на усмотрение клиники
- Режимы кондиционирования при тандемной ауто-ТГСК: CEM, Treo-Mel , Bu-Mel, TC, T
- Выбор режима осуществляет клиника. В случае проведения процедуры ТГСК отделением трансплантации, не входящим в состав федерального центра, специализирующегося на выполнении ТГСК у детей, рекомендуется согласование тактики с национальным/федеральным центром.

Переносимость терапии

№ курсов	Токсичность	Отмена морфина	Статус
2	Боль, гипотензия	2 курс	Поздний рецидив (56 мес), смерть
1	Неврологическая (зрение)	1 курс	Поздний рецидив (60 мес), смерть
5	Боль, лихорадка	4 курс	Ранний рецидив, смерть
5	Лихорадка, гипотензия, сыпь	5 курс	Поздний рецидив (60 мес)
5	Лихорадка, гипотензия	5 курс	Сохраняет ответ
5	Сыпь, отек легких, болевой синдром	5 курс	Поздний рецидив (22 мес), смерть
5	Лихорадка, боль, бронхоспазм	5 курс	Сохраняет ответ
4	Боль, хРТПХ с поражением легких	4 курс	Прогрессирование заболевания
1	Боль, хРТПХ с поражением легких	NA	Сохраняет ответ
4	Сыпь, лихорадка, оРТПХ ЖКТ 2 ст.	NA	Прогрессирование , смерть
2	Сыпь, лихорадка, оРТПХ ЖКТ 2 ст., кожи 3 ст.	NA	Прогрессирование , смерть

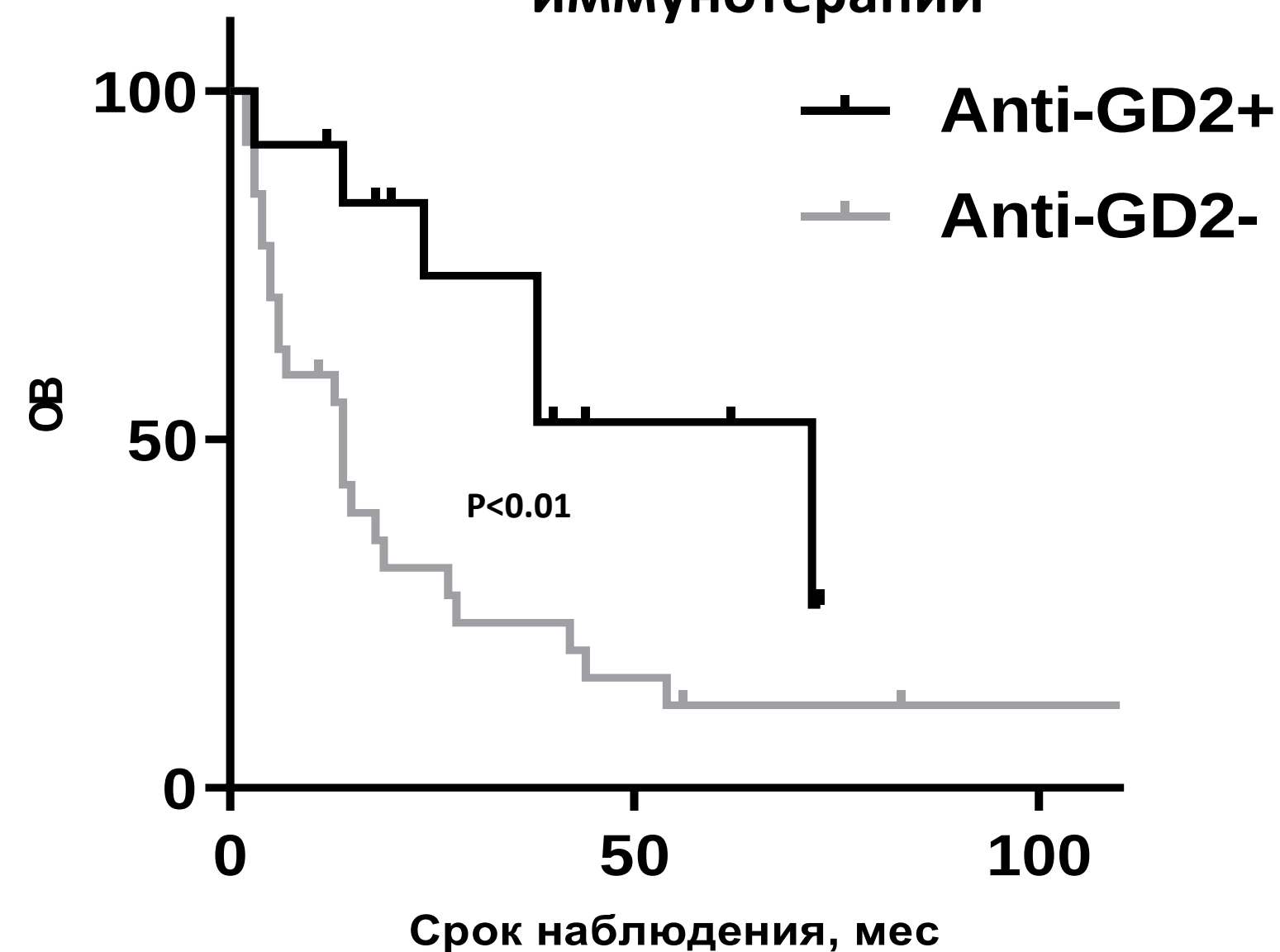
Совместный опыт (n=41)

БСВ в зависимости от проведения
иммунотерапии



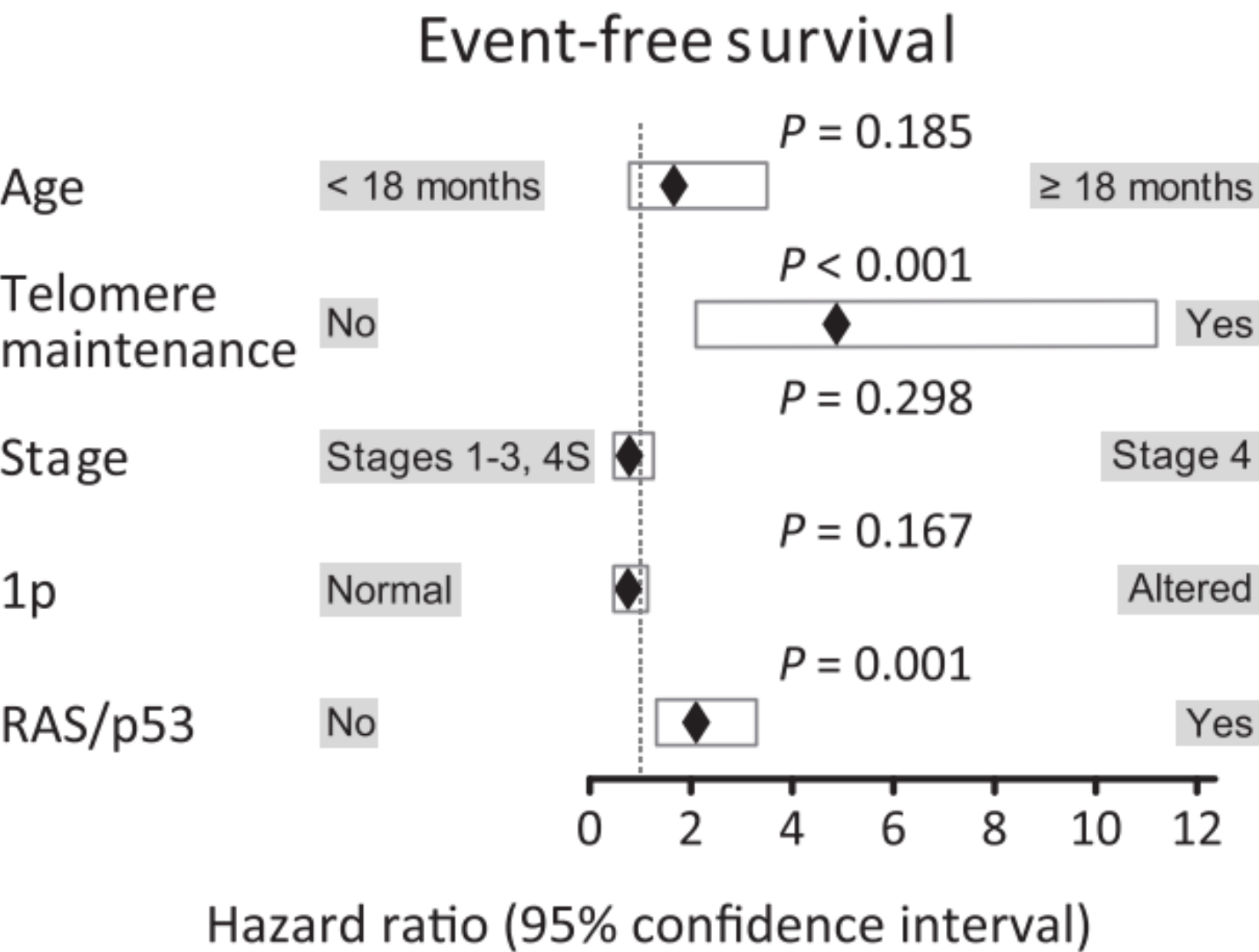
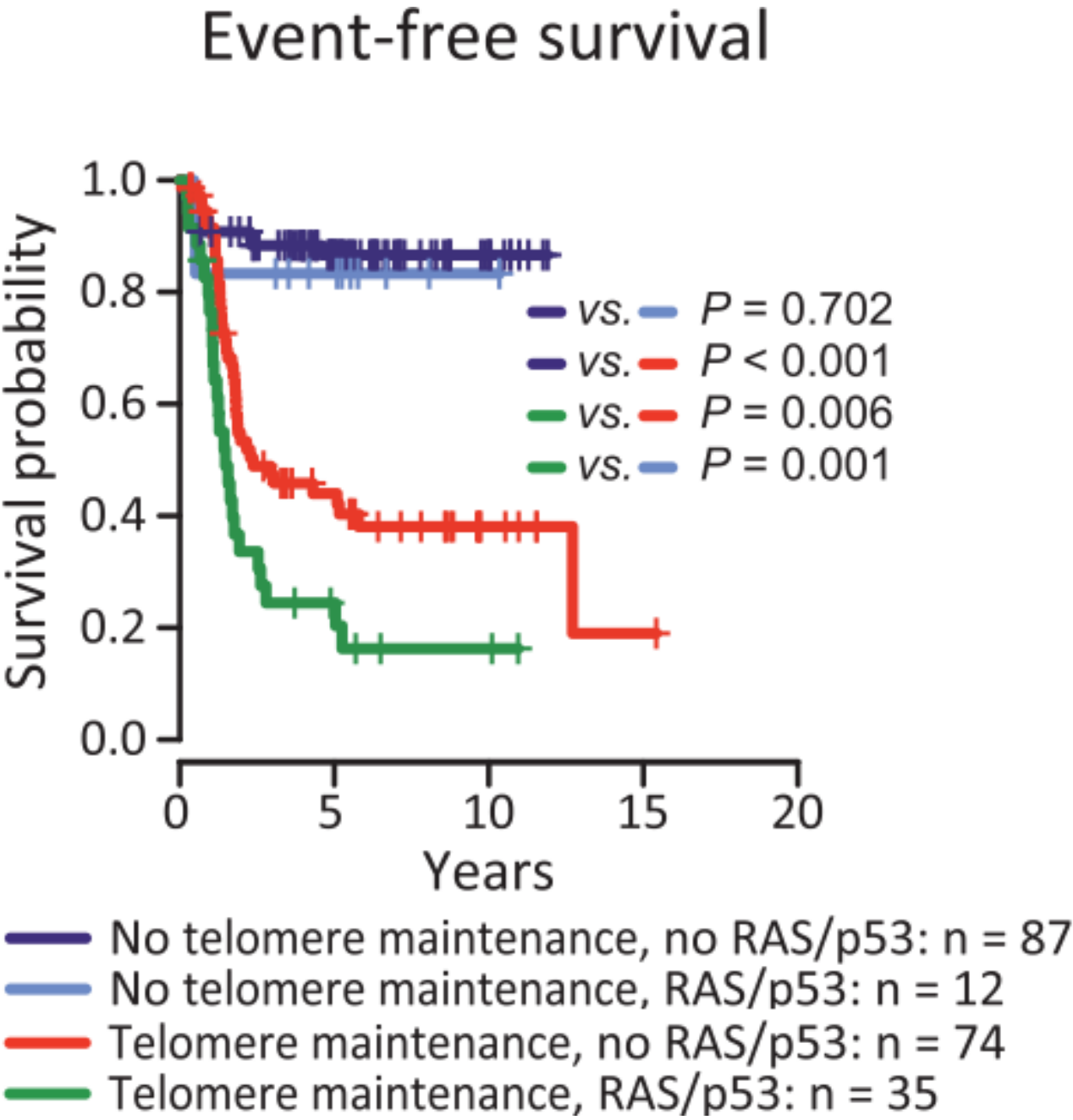
2-летняя БСВ 50%

ОВ в зависимости от проведения
иммунотерапии



2-летняя ОВ 73%

Биологические факторы риска рецидива



Таргетная терапия

Evaluating Combinatorial Effects of 13-cis-RA and DFMO on Neuroblastoma Differentiation Outcomes

O133/#944 Free Paper Session (FPS)

FPS 05: Solid Tumor Clinical 1

Survival Outcomes in Patients with High-Risk Neuroblastoma (HRNB) in Remission After Relapsed or Refractory Treatment Receiving Eflornithine (DFMO) Maintenance

Jacqueline Kraveka¹, **Background and Aims:** Five-year overall survival (OS) in newly-diagnosed patients with HRNB is around 50%. However, patients with relapsed/refractory disease (R/R) still experience poor outcomes and a high risk of subsequent relapse even after remission. DFMO has been evaluated as chemopreventative therapy for HRNB in a single-arm, Phase 2 study comparing EFS and OS with published data. Here, we determined EFS/OS for patients with R/R who historically experienced two-year EFS of approximately 10%.

Methods: Enrolled patients with HRNB (N = 140) were divided prospectively into Stratum 1 (S1; in initial remission after upfront therapy) or Stratum 2 (S2; either relapsed or disease refractory to standard induction chemotherapy but achieving remission with additional therapy) and received 2 years of continuous, oral DFMO (750±250 mg/m² BID) with 7-year follow-up.

Results: S2 enrolled 35 patients with R/R in remission after additional therapy (n = 28 in remission after ≥1 prior relapse (s), n = 7 refractory in remission after subsequent therapies). Pre-enrollment, 23 relapsed patients had one prior relapse, 5 had ≥2 relapses; only one, previously-relapsed patient had received chemoimmunotherapy. For S2 overall, two-year EFS was 46% (95% CI 29%, 61%), the lower CI above the 10% historical estimate. Four-year EFS was 46% (95% CI 29%, 61%) and OS 62% (95% CI 44%, 76%) with no relapses after 18 months. For refractory disease only (n = 7), four-year EFS was 86%. For relapse (n = 28), four-year EFS was 36%, with EFS of 39% in single-relapse patients (n = 23) and 20% in multiple-relapse patients (n = 5).

Conclusions: Patients in remission after chemotherapy for relapsed/refractory HRNB treated with DFMO had improved EFS versus the best, historical control estimate at time of study. While small patient numbers preclude clear conclusions, outcomes in patients with refractory disease trended better than for those who relapsed, with EFS unexpectedly similar to prior reports of DFMO-treated, S1 patients in remission after standard upfront therapy.

**Резолюция Совета экспертов
«Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN)
в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска»**

1. Использование препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) у пациентов с НБ группы высокого риска демонстрирует перспективные результаты в качестве средства поддерживающей терапии у пациентов с НБ высокого риска.
2. Эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) представляет собой перспективное дополнение к существующим протоколам лечения НБ высокого риска у детей. Для оптимальной интеграции данного препарата в клиническую практику рекомендована инициация российских клинических исследований, направленных на определение конкретной когорты пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии DFMO.
3. Механизм действия эфлорнитина заключается в ингибировании орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента в биосинтезе полиаминов, которые играют важную роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток.
4. Следует учитывать, что роль эфлорнитина заключается в поддержании ремиссии и снижении риска рецидива, особенно у пациентов с высоким его риском, и не является заменой стандартным методам лечения НБ.
5. В целях накопления отечественного опыта применения препарата DFMO (IWILFIN) до момента рассмотрения вопроса о его включении в перечень лекарственных средств, закупаемых фондом «Круг добра», предлагается рассмотреть возможность разработки российского протокола по поддерживающей терапии пациентов, продемонстрировавших ответ на предшествующую мультимодальную терапию.
6. Принимая во внимание представленные данные, Совет экспертов считает целесообразным инициировать процедуру подачи досье на препарат эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) для проведения экспертной оценки и последующего рассмотрения вопроса о включении данного лекарственного средства в перечень препаратов, финансируемых благотворительным фондом «Круг добра».

Спасибо!

