

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Пролесковская Инна Витальевна

X Конференция Энби
Москва | 4–5 октября 2025 года

ЭНБИ ФОНД
ЭНБИ

**Что такое CAR-T клеточная
терапия?**

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для пациентов онкологические заболевания обычно означают множество линий терапии и фазы ремиссии, но также и рецидивы.

Ремиссия означает, что болезнь поддалась лечению. Лабораторные анализы показали улучшение, а симптомы ослабли или исчезли.

Рецидив, с другой стороны, означает, что симптомы вернулись и болезнь снова вспыхнула.

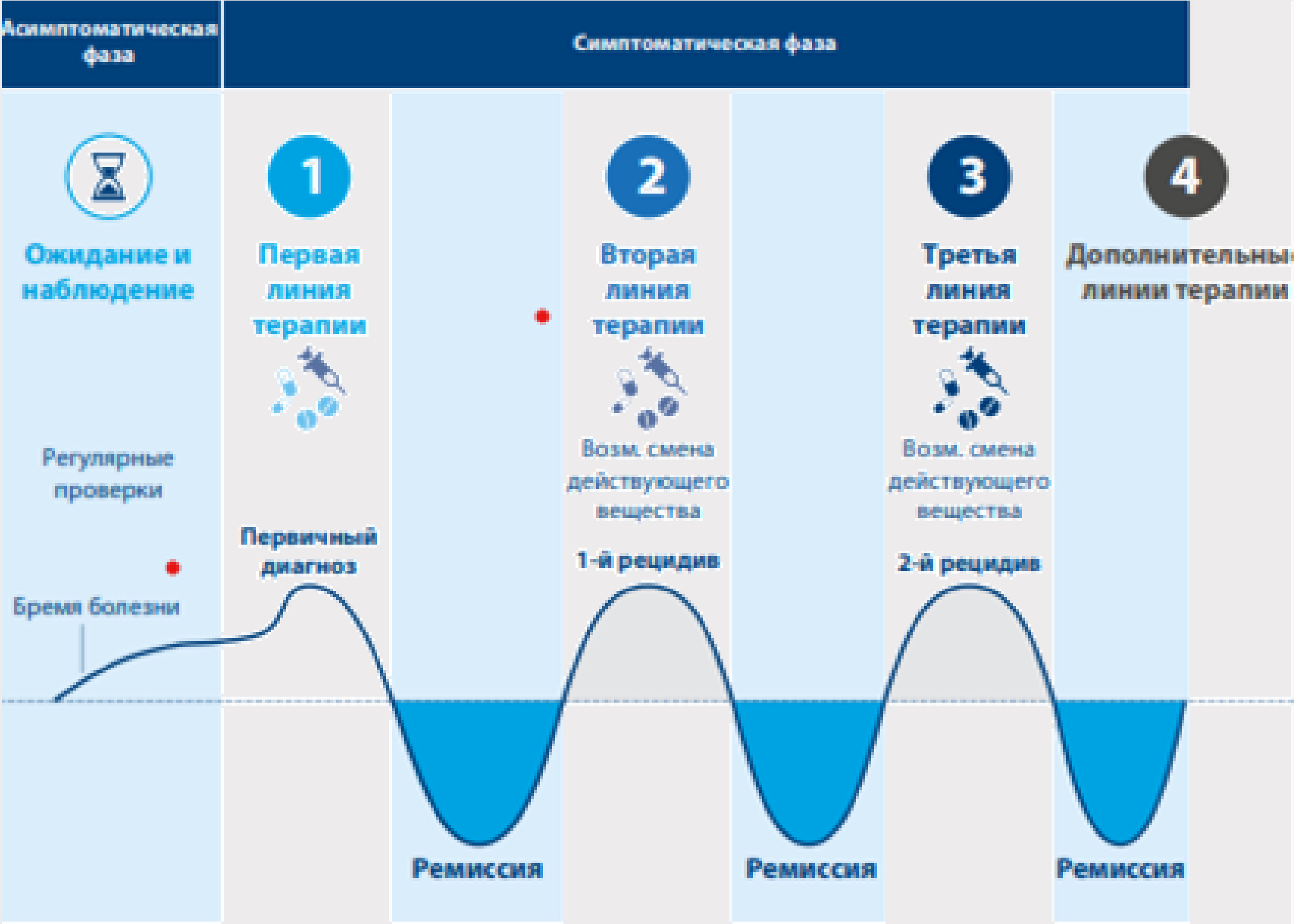
Если болезнь перестает реагировать на определенное лечение, ее называют **рефрактерной**.

Для лечения такого рецидивирующего или рефрактерного заболевания необходимо подобрать подходящую терапию!!!

В последние годы было разработано несколько инновационных методов лечения, которые могут быть использованы после рецидива, то есть возобновления заболевания, и дать хороший результат.

Для лечения некоторых онкологических заболеваний теперь можно использовать и CART-клеточную терапию.

ЛИНИИ ТЕРАПИИ



Лекарственная терапия подразделяется на различные линии в зависимости от того, на какой стадии заболевания находятся пациенты.

В настоящее время CAR-T-клеточная терапия может применяться, в частности, при множественной миеломе (ММ), остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) или мантийноклеточной лимфоме (МКЛ).

CAR-T-клеточные терапии разрешены к применению в разных линиях терапии. В настоящее время их можно использовать только после проведения другой, предшествующей им терапии.

ЧТО ТАКОЕ CAR-T-КЛЕТКИ?

CAR-T-клетки — это собственные иммунные клетки организма (Т-клетки), оснащенные химерным антигенным рецептором (CAR) для борьбы с раковыми клетками.

CAR-T-клеточная терапия представляет собой современную форму терапии, которая использует части иммунной системы для борьбы с такими онкологическими заболеваниями, как ММ, ОЛЛ или ДВКЛ.

Для этого используются белые кровяные тельца, известные как Т-клетки. Они являются частью иммунной системы и отвечают за борьбу с возбудителями заболеваний, такими как бактерии, вирусы и раковые клетки.

Однако раковые клетки обладают способностью «маскироваться» под Т-клетки и расти неузнанными.

В ходе CAR-T-клеточной терапии собственные Т-клетки организма извлекают и специально модифицируют в лаборатории таким образом, чтобы они могли обнаруживать раковые клетки и бороться с ними. Для этого Т-клетки оснащают искусственно созданным белковым комплексом, называемым химерным антигенным рецептором (CAR).

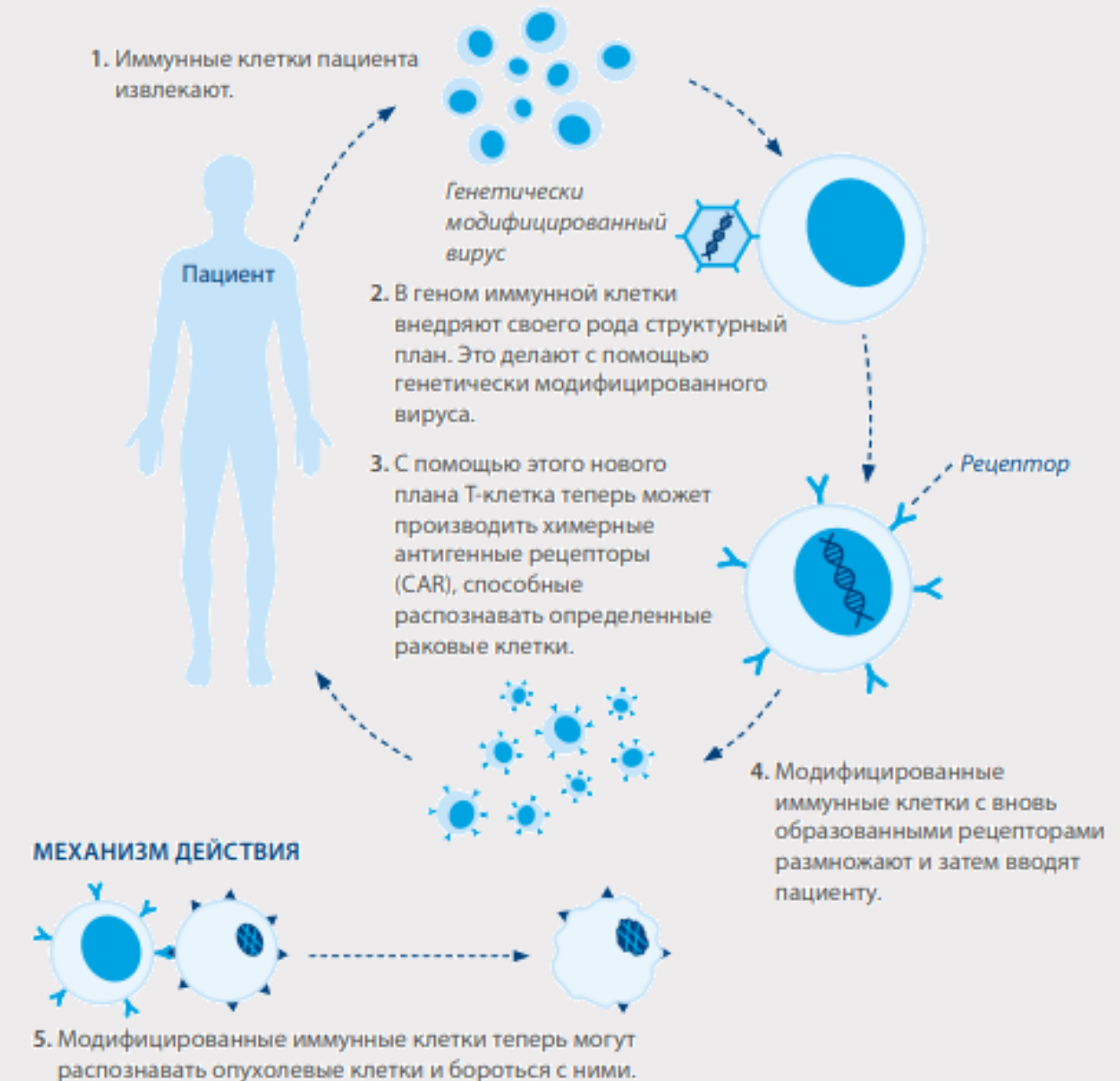
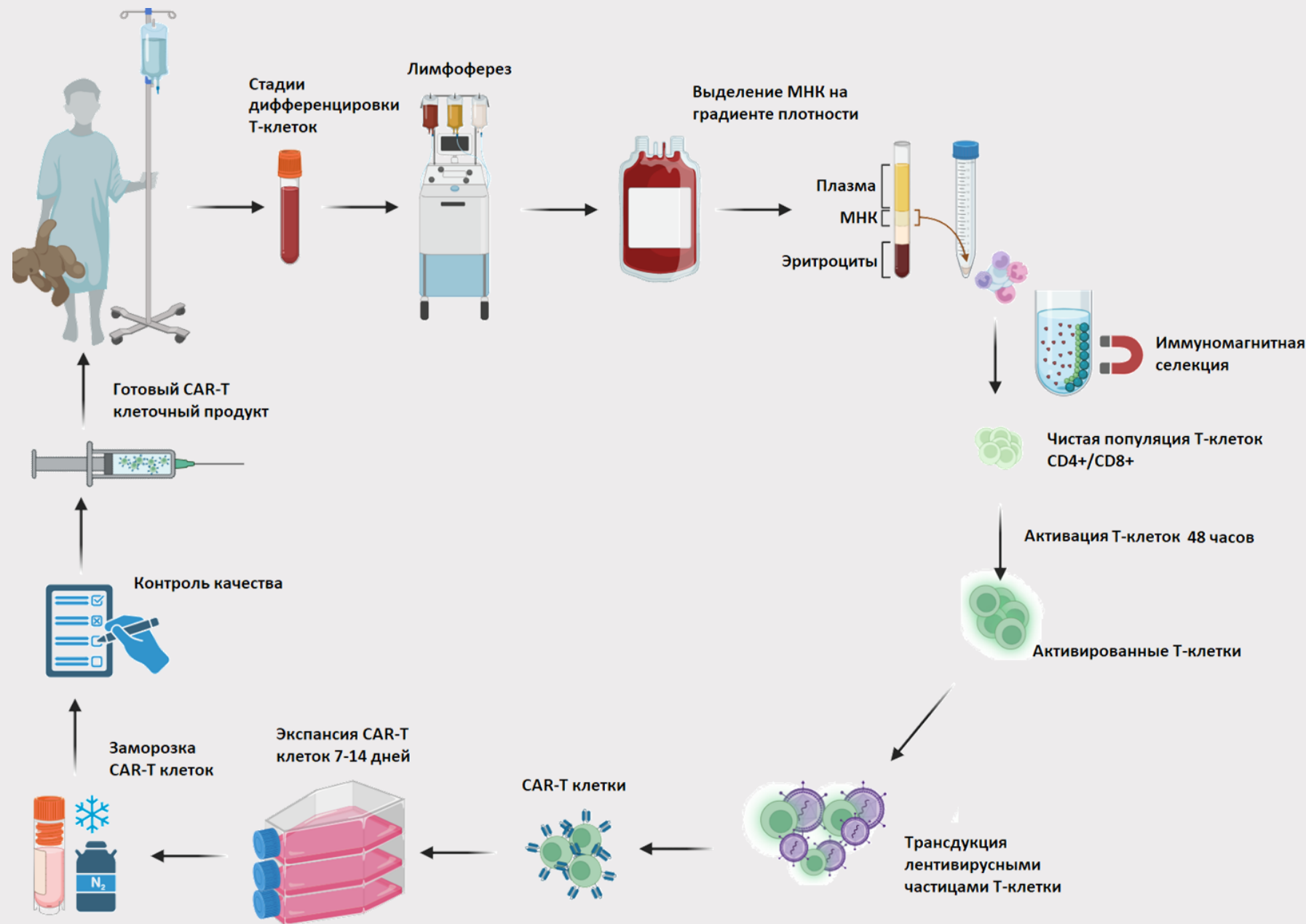
Эти новые CAR-T-клетки способны распознавать специфическую структуру на поверхности раковых клеток, чтобы впоследствии уничтожить их.

CAR-T-клеточная терапия также известна как аутологичная терапия, поскольку она основана на собственных иммунных клетках организма и, таким образом, позволяет иммунной системе пациента бороться с раковыми клетками

КАК РАБОТАЕТ CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ?

CAR-T-клеточная терапия представляет собой одну из форм иммунотерапии.

Это современная и специфическая процедура, которая подбирается для каждого пациента индивидуально. В ходе этой процедуры Т-клетки извлекают, подготавливают в лаборатории и в виде CAR-T-клеток методом внутривенного вливания возвращают в организм, где они теперь могут распознавать и целенаправленно атаковать раковые клетки.



КАК РАБОТАЕТ CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ?

ПРОЦЕДУРА CAR-T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

CAR-T-клеточная терапия обычно проводится в стационаре и только в сертифицированных центрах. Ниже приведены различные этапы терапии в хронологическом порядке.



КАК РАБОТАЕТ CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ?

Этап 1. ЗАБОР Т-КЛЕТОК (ЛЕЙКАФЕРЕЗ)

Процедура забора Т-клеток называется лейкоферезом. Для ее проведения в вену вводится небольшая гибкая трубка для забора крови — внутривенный катетер. Кровь направляется в аппарат, который отделяет Т-клетки от остальной крови, после чего она возвращается в вену. Забор Т-клеток обычно проводится один раз и занимает от трех до шести часов. Затем собранные клетки крови отправляются на производство клеток, где генерируются CAR-T-клетки.

Этап 2. ПЕРЕХОДНАЯ ТЕРАПИЯ

Пока производятся отдельные CAR-T-клетки, может быть проведена так называемая промежуточная терапия. Она нужна для того, чтобы не допустить обострения онкологического заболевания и чтобы за это время не изменились медицинские условия для инфузии CAR-T-клеток. Эта промежуточная терапия представляет собой форму лечения рака, которую команда специалистов обсуждает индивидуально с пациентом. В это время пациенту рекомендуется регулярно посещать врача, чтобы убедиться в хорошей переносимости терапии и стабилизации заболевания.

Этап 3. ПОДГОТОВКА К ИНФУЗИИ CAR-T-КЛЕТОК (ЛИМФОДЕПЛЕЦИЯ)

За 2–14 дней до инфузии CAR-T-клеток пациенты проходят курс химиотерапии. Это лечение уменьшает количество белых кровяных телец в крови пациента, чтобы генетически модифицированные CAR-T-клетки могли увеличиться в количестве, когда будут возвращены в организм.

Этап 4. ИНФУЗИЯ CAR-T-КЛЕТОК

Через несколько дней после лимфодеплеции команда специалистов еще раз проверяет, готов ли пациент к инфузии CAR-T-клеток, и объясняет, как будет проходить день инфузии. Перед инфузией пациенту дают лекарства, улучшающие переносимость инфузии. Сама инфузия CAR-T-клеток проводится только один раз. При этом инфузионный раствор вводится через вену, что обычно занимает менее часа.

Этап 5. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После инфузии следует этап наблюдения продолжительностью не менее 4 недель, в течение которого команда специалистов проверяет, насколько эффективна терапия. Обычно этот этап включает в себя пребывание в стационаре около 10 дней и последующее наблюдение в течение нескольких недель, во время которого пациент должен находиться недалеко от центра CAR-T-клеточной терапии. Это позволяет пациенту немедленно обратиться к врачу и быстро получить помощь в случае возможных побочных действий. После этой фазы пациент может вернуться в свою гематоонкологическую клинику, где ему будет обеспечен долгосрочный уход на основании рекомендаций центра CAR-T-клеточной терапии.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Клеточная терапия CAR-T может вызывать побочные действия. Для того, чтобы специалисты могли быстро отреагировать на возможные побочные действия, после проведения CAR-T-клеточной терапии пациенты должны оставаться недалеко от центра и следить за тем, проявятся ли у них такие побочные действия. Полный список всех побочных действий, которые когда-либо наблюдались, можно найти в соответствующей инструкции по применению. Далее приведена подборка серьезных побочных действий, которые могут возникнуть в результате CAR-T-клеточной терапии.

СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ (CRS)

Во время лечения активность иммунной системы резко повышается.

Наиболее распространенным побочным действием такой активации является синдром выброса цитокинов (CRS).

CRS — это системная воспалительная реакция, которая влияет на весь организм. Активированные иммунные клетки могут выделять в организм большое количество цитокинов. Эти вещества играют важную роль в иммунной защите и регулируют, например, температуру тела или кровяное давление.

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ

Данное лечение может оказывать влияние на нервную систему. Это может быть признаком редкой, но потенциально серьезной иммунной реакции, известной как «синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками» (ICANS). Медперсонал проверяет пациентов на наличие возможных признаков такой реакции во время наблюдения в стационаре. Пациенты также должны внимательно отслеживать появление у себя следующих симптомов и попросить своих родственников или сиделок делать то же самое.

Некоторые симптомы ICANS:

- чувство спутанности сознания
- снижение внимания
- проблемы с письмом (дисграфия)

Лечение CAR-T-клетками повышает риск возникновения инфекций.

Возможные симптомы инфекции:

- повышение температуры
- озноб
- дрожь
- кашель
- одышка
- учащенное дыхание
- учащенный пульс

Кроме того, лечение CAR-T-клетками может серьезно нарушить способность управлять автомобилем или работать с инструментами и механизмами.

Пациентам не разрешается водить автомобиль или выполнять опасные работы в течение первых 8 недель после терапии или в случае повторного появления неврологических симптомов. Возможны и другие побочные действия, например чувство усталости, проблемы с равновесием и координацией, а также чувство спутанности сознания, слабость и головокружение.

Данные литературы о car-t терапии нейробластомы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эффективность лечения солидных опухолей с помощью CAR T-клеток была ограничена, хотя при некоторых видах рака наблюдался ответ опухоли, а другие типы лечения, основанные на Т-лимфоцитах, получили одобрение FDA.

Лабораторные исследования, в которых мышам имплантировали опухоли для моделирования лечения рака, выявили факторы, связанные с Т-клетками, которые влияют на эффективность лечения, такие как способность CAR T-клеток мигрировать в опухоль, пролиферировать и оставаться жизнеспособными в организме пациента; преодолевать ингибирующие факторы, такие как трансформирующий фактор роста- β , проникающий в микросреду опухоли; и поддерживать свои противоопухолевые функции.

Остается неясным, какой из этих механизмов, если таковой имеется, ограничивает эффективность лечения у людей.

Основные ограничения для клеточной терапии и других видов иммунотерапии могут быть обусловлены внутренними факторами опухолевых клеток, такими как экспрессия целевого антигена, презентация антигена и чувствительность к эффекторным молекулам Т-клеток.

Выявление и нацеливание на «чистые» мишени, специфические молекулярные структуры в раковых клетках, которые могут быть направлены без серьезной токсичности вследствие повреждения здоровых клеток, остается серьезной проблемой.

GD2-CAR-T ДЛЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ/РЕФРАКТЕРНЫХ НЕЙРОБЛАСТОМ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

- Исследование представляет собой открытое нерандомизированное исследование фазы I/II. Основной целью исследования I фазы по подбору дозы была оценка безопасности и возможности внутривенных инъекций аутологичного GD2-CART01 пациентам с рефрактерной/рецидивирующей нейробластомой; основной целью II фазы была оценка противоопухолевого эффекта GD2-CART01 через 6 недель после инфузии путём оценки общей частоты ответа (ОЧО) и доли пациентов, достигших полной ремиссии.
- Все родители/законные опекуны детей или пациентов предоставили письменное информированное согласие перед аферезом периферических моноклеарных клеток. После первых трёх пациентов, получавших лечение в дозе DL3, по схеме эскалации/деэскалации дозы 3+3, последующие пациенты могли получать лечение в дозах DL4 и DL5 при отсутствии какой-либо дозолимитирующей токсичности или в дозах DL2 и DL1 в случае возникновения двух дозолимитирующих токсичностей в каждой дозе.
- Безопасность дозирования оценивалась клинической исследовательской группой, состоящей из спонсора, медицинского наблюдателя исследования и исследователей, которые анализировали появляющиеся данные по безопасности в каждой когорте, чтобы определить необходимость эскалации или деэскалации дозы.
- Токсичность оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений версии 4.03. Дозолимитирующая токсичность (DLT) определялась как любой из следующих видов токсичности, возникающих в течение 4 недель после инфузии GD2-CART01 и не связанных с инфекцией или фоновым злокачественным новообразованием:
 - Негематологическая токсичность 3 или 4 степени, связанная с GD2-CART01 и не поддающаяся лечению инфузиями Римидуцида®
 - Реакции 4 степени, связанные с инфузией
 - Смерть, связанная с GD2-CART01 или инфузиями Римидуцида

GD2-CAR-T ДЛЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ/РЕФРАКТЕРНЫХ НЕЙРОБЛАСТОМ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

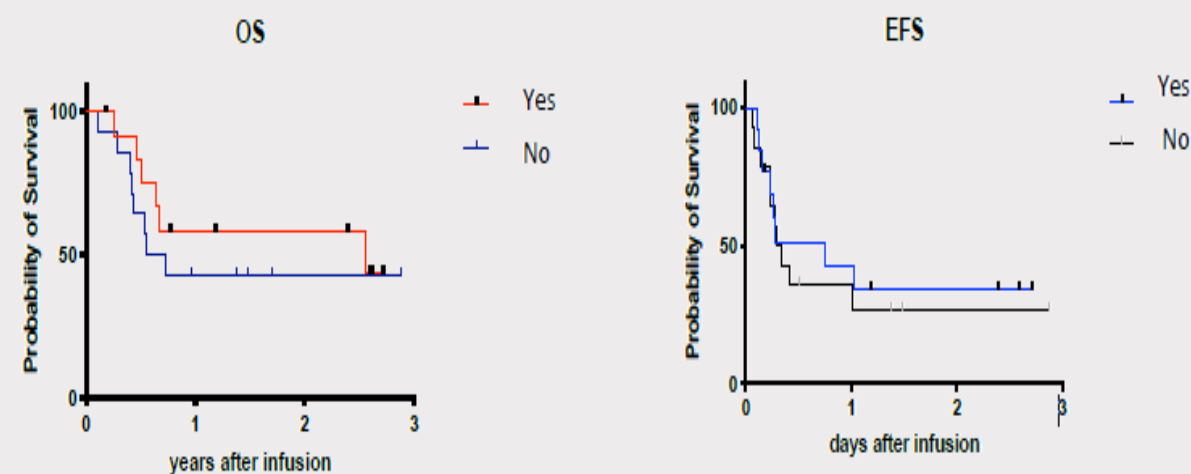
Метод: В академическое клиническое исследование фазы 1-2 были включены пациенты (в возрасте от 1 до 25 лет) с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой высокого риска для тестирования аутологичных Т-клеток GD2-CAR третьего поколения, экспрессирующих индуцируемый ген суицида каспазы 9 (GD2-CART01).

Результаты:

- В исследование было включено 27 детей с нейробластомой, прошедших интенсивное предварительное лечение (12 с рефрактерным заболеванием, 14 с рецидивом заболевания и 1 с полным ответом к концу терапии первой линии).
- Случаев отсутствия продукции GD2-CART01 не наблюдалось. В рамках фазы 1 исследования были протестированы три уровня доз (3, 6 и 10×10^6 CAR-позитивных Т-клеток на килограмм массы тела), и никаких токсических эффектов, ограничивающих дозу, зарегистрировано не было.
- Рекомендуемая доза для фазы 2 исследования составляла 10×10^6 CAR-позитивных Т-клеток на килограмм. Синдром высвобождения цитокинов наблюдался у 20 из 27 пациентов (74%) и был лёгким у 19 из 20 (95%). У 1 пациента активировался ген самоубийцы с быстрой элиминацией GD2-CART01.
- Количество CAR-Т-клеток, нацеленных на GD2, увеличивалось *in vivo* и обнаруживалось в периферической крови у 26 из 27 пациентов в течение 30 месяцев после инфузии (медиана персистенции – 3 месяца; диапазон – от 1 до 30).
- У семнадцати детей наблюдался ответ на лечение (общий ответ – 63%); у девяти пациентов наблюдался полный ответ, а у восьми – частичный.
- Среди пациентов, получивших рекомендуемую дозу, трёхлетняя общая выживаемость и бессобытийная выживаемость составили 60% и 36% соответственно.**

Выводы: Применение GD2-CART01 оказалось возможным и безопасным при лечении нейробластомы высокого риска. В ходе лечения наблюдались токсические эффекты, а активация гена суицида контролировала побочные эффекты. GD2-CART01 может обладать устойчивым противоопухолевым эффектом.

Figure S9. Outcomes stratified per previous treatment with anti-GD2 monoclonal antibody.



ЗАВЕРШЕННЫЕ АНТИ-GD2 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Дизайн продукта CAR	Количество пациентов	Доза	Ответ	Ответ
1 поколение GD2 EBV и ATC CAR-T клетки (scFv 14G2a,z)	19 (11 с активным заболеванием и 8 с ПО)	DL1 - 2×10^7 клеток/ m^2 ; DL2 - 5×10^7 клеток/ m^2 ; DL3 - 1×10^8 клеток/ m^2 ;	27% (3/11 пациентов) ПО (с активным заболеванием) Медиана ОВ 931 дня	У трех пациентов наблюдалась локализованная боль 1–3 степени.
2 поколение GD2 CAR-T клетки (scFv KM8138, CD28z, RQR8)	12	1×10^7 клеток/ m^2 to 1×10^9 клеток/ m^2	0%	42% (5/12 пациентов) с CRS степени I/II, 8% (1/12 пациентов) с CRS степени III/IV
3 поколение ATC GD2 CAR-T клетки (scFv 14G2a, CD28OX40z, iCasp9)	11	1×10^7 клеток/ m^2 to 1.5×10^8 клеток/ m^2	45% (5/11 пациентов) C3.	9% (1/11 пациентов) с CRS степени I/II; У двух пациентов наблюдались преходящие, спонтанно проходящие парестезии.
3 поколение GD2 CAR-T клетки (scFv 14.G2a, 28BBz, iCasp9)	27 (26 с активным заболеванием и 1 с ПО)	DL1 - 3×10^6 на кг массы тела; DL2 - 6×10^6 на кг массы тела, DL3 - 10×10^6 на кг массы тела	33% (9/27 пациентов) ПО; 30% PR (8/27 пациентов) 3 года PFS 36% 3 года OS 60%	70% (19/27 пациентов) с CRS степени I/II. 4 % (1/27 пациентов) с CRS степени III/IV. Без ICANS. Гепатотоксичность степени 3 - 7/27 patients (26%) Периферическая нейротоксичность степени I/II - 6/27 (22%)
3 поколение GD2-CAR-T клетки (scFv hu3F8, 28BBz, iCasp9)	10	$0.13 - 34 \times 10^6$ на кг массы тела	40% (4/10 пациентов) C3 Medium PFS 8 months OS 25 months	90% (9/10 пациентов) с CRS степени I/II; 30% (3/10 пациентов) с легкой, преходящей невропатической болью.
GD2-CAR- NKT клетки с мембранным рецептором IL-15 (scFv 14.G2, 28z)	12	От 3×10^6 клеток/ m^2 до 1×10^9 клеток/ m^2	8% (1/12 пациентов) ПО; 17% (2/12 пациентов) ЧО; 33% (4/12 пациентов) C3.	8% (1/12 пациентов) с CRS степени I/II.

ПРОТОКОЛ

ПИЛОТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

АУТОЛОГИЧНОЙ CAR-T ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С

GD2+/V7H3+/GPC2+ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

РНПЦ ДОГИ, МИНСК, БЕЛАРУСЬ

ТАРГЕТИРУЕМЫЕ АНТИГЕНЫ (МИШЕНИ)

Дисиалоганглиозид GD2

Ганглиозид GD2 в низкой концентрации экспрессируется в центральной нервной системе, на периферических нервах, меланоцитах кожи и мезенхимальных стволовых клетках у здоровых взрослых.

С другой стороны, GD2 сверхэкспрессирован в опухолях, включая нейробластому, меланому, мелкоклеточную карциному легкого, опухоли головного мозга, ретинобластому, саркому Юинга и остеосаркому.

Фактически, пилотная программа Национального института рака по приоритизации наиболее важных раковых антигенов ставит GD2 на 12 место из 75 выбранных опухолевых антигенов на основе терапевтической функции, иммуногенности, онкогенности, специфичности, уровня экспрессии и процента антиген-положительных клеток.

ТАРГЕТИРУЕМЫЕ АНТИГЕНЫ (МИШЕНИ)

B7-Homolog 3 (B7-H3), также известный как CD276

B7-H3 (CD276) костимуляторная молекула из суперсемейства иммуноглобулинов и семейства белков B7, и подобно PD-L1 лиганду, является лигандом для рецепторов иммунологического чекпойнта, таким образом подавляет врожденный и адаптивный иммунный ответ.

Помимо иммунологической роли, экспрессия B7-H3 на опухолевых клетках способствует прогрессии опухоли, инвазии и метастазированию и связана с плохим прогнозом. Экспрессия B7-H3 выявлена во многих типах опухоли, включая карциномы толстой кишки, печени, почек, легких, а также нейробластомы.

Моноклональные антитела, направленные на опухоль-ассоциированные B7-H3 - 8H9, TE9 и MGA271, не обнаруживаются методом ИГХ в нормальных тканях, за исключением слюнных желез, эпителиальных клеток желудка и надпочечников, но и там уровень его экспрессии низкий, о чем свидетельствует слабая интенсивность окрашивания. B7-H3 рассматривается как перспективная мишень для таргетной иммунотерапии.

В настоящее время анти-B7-H3 CAR-T терапия проводится в 4 клинических испытаниях 1 фазы (NCT04691713, NCT04864821, NCT04897321, NCT04483778) и двух испытаниях 1/2 фазы (NCT04637503, NCT04432649). Первые опубликованные результаты показали неплохую безопасность, умеренную экспансию и персистенцию и относительно скромную эффективность у 3 из 9 пациентов.

ТАРГЕТИРУЕМЫЕ АНТИГЕНЫ (МИШЕНИ)

Глипикан 2 (GPC-2)

Глипиканы являются семейством (включающие 6 членов) гепарансульфатпротеогликанов, которые сцеплены с клеточной поверхностью с помощью гликозил-фосфатидилинозитолового якоря.

Большинство исследований глипиканов при раке сосредоточены на GPC1 и GPC3, однако именно белок GPC2 описан как наиболее типичный для нейробластомы. Белки этого семейства участвуют в эмбриональном развитии за счет стимуляции Wnt/ β -catenin сигналов и вовлечены в патогенез многих опухолей.

Показано, что экспрессия GPC2 специфичная для нейробластов, и редко встречается на заметном уровне в нормальных тканях.

Недостатком этой мишени является низкая плотность экспрессии белка на поверхности опухолевых клеток, примерно в 100 раз меньше, чем GD2, и в 5 раз меньше, чем B7-H3, что требует не только совершенной оптимизации чувствительности рецептора, но и дополнительных механизмов усиления активности CAR-T клеток.

Таргетирование GPC2 с помощью CAR-T клеток показало эффективное уничтожение опухолевых клеток в мышинных моделях. В конце 2022 г. было начато первое клинические испытание анти-GPC2 CAR-T терапии (NCT05650749).

Частота встречаемости данных мишеней при нейробластоме:

GD2 - 100%,
B7-H3 (CD276) – 89%,
GPC2 – 85-90%.

При саркомах частота антигенов варьирует:

GD2 экспрессируется при остеосаркоме в 35-61%,
саркоме Юинга в 40-90%,
B7-H3 (CD276) встречается при разных типах сарком в 90-95%.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Пилотное клиническое испытание, одноцентровое, не рандомизированное.

В исследование планируется включение пациентов со злокачественными солидными новообразованиями, получившие первую и более линий противоопухолевой системной полихимиотерапии, либо имеющие рефрактерное течение заболевания, с доказанным фактом отсутствия эффективности от проведенного специального лечения и ожидаемой низкой эффективностью в результате применения стандартных терапевтических протоколов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность лечения пациентов с прогностически неблагоприятными формами солидных опухолей (саркомы, нейробластома), положительных по B7-H3 (CD276), GD2 и/или GPC2 за счет использования CAR-T терапии.

ВЫБОР КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА (ТИПА РЕЦЕПТОРА)

- Согласно доклиническим и экспериментальным данным, лучшую терапевтическую эффективность демонстрируют биспецифические CAR-T, а также CAR-T клетки, армированные секреторными цитокинами ИЛ-18 и ИЛ-15. Однако, армированные CAR-T клетки обладают повышенным риском токсических осложнений и off-target токсичностью. Поэтому дизайн исследования включает поэтапную проверку рецепторов от простых к более сложным вариантам.
- Наиболее широкий спектр экспрессии имеет B7-H3 антиген, поэтому монорецептор анти-B7-H3 2-го поколения, показавший наилучшие результаты доклинической проверки, выбран в качестве первого кандидата.
- GD2 является наиболее изученной мишенью для нейробластомы, но имеет гетерогенную экспрессию при некоторых саркомах, поэтому монорецептор анти-GD2 3-го поколения, показавший наилучшие результаты доклинической проверки, выбран в качестве второго кандидата.
- GPC2 является очень специфичным для опухоли, но встречается, как правило, при нейробластоме и всегда имеет очень низкий уровень экспрессии, поэтому рассматривается только в формате биспецифического рецептора с GD2 и B7-H3.
- Дизайн пилотного исследования подразумевает пациент-ориентированный выбор мишени. На этапе диагностического скрининга выявляются мишени, присутствующие в опухоли данного пациента. После чего пациент относится в одну из групп согласно этапу клинического исследования.

ТЕРАПИЯ АУТОЛОГИЧНЫМИ CAR-T ЛИМФОЦИТАМИ ВКЛЮЧАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ЭТАПЫ:

1. Скрининг пациентов
2. Диагностика экспрессии искомых антигенов в опухолевом материале
3. Диагностика иммунного статуса
4. Проведение лейкофереза
5. Производство CAR-T клеточного продукта
6. Лимфодеплеция (кондиционирование)
7. Инфузия CAR-T клеток
8. Профилактика и лечение осложнений
9. Мониторинг персистенции CAR-T клеток в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) после введения CAR-T клеточного продукта
10. Оценка ответа на терапию

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ:

1. Наличие врачебного консилиума о необходимости проведения данного метода лечения с использованием CAR-T клеточной терапии.
2. Наличие добровольного, подписанного информированного согласия законных представителей пациента/пациента на участие в данном исследовании и проведении CAR-T клеточной терапии.
3. Комплаентность родителей (законных представителей) и самого пациента на протяжении протокола исследования.
4. Пациенты, имеющие гражданство Республики Беларусь, в возрасте от 1 года до 25 лет.
5. Наличие экспрессии B7-H3(CD276), GD2, GPC2 на поверхности опухолевых клеток (хотя бы одного антигена из перечисленных).
6. Пациенты со злокачественными солидными новообразованиями, получившие первую и более линий противоопухолевой системной полихимиотерапии, либо имеющие рефрактерное течение заболевания, с доказанным фактом отсутствия эффективности от проведенного специального лечения и ожидаемой низкой эффективностью в результате применения стандартных терапевтических протоколов.
7. Общее состояние пациента по шкале ECOG 0–2 балла (старше 18 лет), согласно индексу Карновского (старше 16 лет) не менее 60%, согласно индексу Ланского (младше 16 лет) не менее 60%.
8. Отсутствие неприемлемой токсичности после специального лечения по решению врачебного консилиума.
9. Пациенты, имевшие вовлечение ЦНС, пролеченные и находящиеся в стадии стабилизации как минимум 6 недель после окончания терапии, могут быть включены в исследование.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Пациенты в возрасте до 1 года.
2. Общее состояние пациента по шкале ECOG >2 баллов или индекс Карновского/Ланского менее 60%.
3. Абсолютное число лимфоцитов в периферической крови менее 300/мкл, абсолютное число CD3+ лимфоцитов в периферической крови менее 100/мкл.
4. Наличие любого верифицированного первичного иммунодефицита
5. Беременность
6. Превышение уровней общего билирубина, АСТ и/или АЛТ в 3 раза и более верхней границы нормы.
7. Превышение уровня креатинина в 3 раза и более верхней границы нормы.
8. Дыхательная недостаточность (сатурация O₂ на вдыхаемом атмосферном воздухе <90%).
9. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 55%; фракция укорочения левого желудочка менее 20-35%; наличие аритмии.
10. Наличие психических заболеваний или социальных проблем, которые повлияют на комплаентность к требованиям исследования, либо подвергнут пациента не приемлемому риску.
11. Прогрессирование основного заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 недель.

Спасибо!

