

**Білецький Володимир Євгенович,**  
*асистент кафедри онкології променевої терапії онкохірургії та паліативної допомоги,  
Харківський національний медичний університет  
biletsky63@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6021-0400>  
м. Харків, Україна*

## Сучасні тенденції лікування дітей, хворих на нейробластоми

Ера імунотерапії нейробластоми почалася з доказу ефективності використання моноклональних антитіл до дисіалогангліозиду GD2, який експресується на мембрані пухлинних клітин. Сьогодні ці антитіла включаються в схеми підтримуючої терапії нейробластоми високого ризику. Перспективним напрямком імунотерапії нейробластоми є створення Т-клітин, що несуть химерний антигенний рецептор до мембранних структур пухлини (CAR-T клітин). Теоретичні підстави для імунотерапії нейробластоми мають і інгібітори «імунологічних контрольних точок» – антитіла, що блокують рецептор PD1 та відповідний ліганд PD-L1. Впровадження імунотерапії в традиційне багатокomпонентне лікування вимагає подальшого вивчення з метою оптимізації використання цієї технології для пацієнтів з нейробластоми високого ризику [3, 5].

Впровадження мультимодальної терапії, включаючи хірургічне втручання, променеви та агресивну комбіновану хіміотерапію, покращило результати для багатьох дітей із нейробластоми високого ризику, але вчені, здається, досягли плато в тому, чого можна досягти лише за допомогою цитотоксичної терапії. Більшість дітей, хворих на рак, включаючи нейробластоми високого ризику, не отримують користі від лікування інгібіторами імунних контрольних точок (ICI), які зробили революцію в лікуванні багатьох високоімунногенних солідних пухлин у дорослих. Ймовірно, це відображає низький рівень мутації пухлини, а також знижену регуляцію MHC-I, яка характеризує більшість нейробластом високого ризику. З цих причин нейробластома представляє імунотерапевтичний виклик, який може бути моделлю для створення ефективної імунотерапії для інших «холодних» пухлин у дітей і дорослих, які не реагують на ICI. Ідентифікація сильної експресії дисіалогангліозиду GD2 на поверхні майже всіх клітин нейробластоми забезпечила мішень для імунного розпізнавання анти-GD2 mAb, які рекрутують клітини вродженого імунітету, що експресують Fc-рецептор, які опосередковують цитотоксичність або фагоцитоз. Прийняття антитіл проти GD2 як у попередніх протоколах, так і в протоколах лікування рецидивів різко підвищило показники виживаності та змінило ландшафт для дітей із нейробластоми високого ризику [1, 2, 4, 6].

Автор поставив метою цієї роботи проведення аналізу останніх публікацій та базового досвіду про механізми реалізації вродженого та набутого імунітету проти нейробластоми та використання в її лікуванні імунотерапії. Праця над статтею супроводжувалася аналізом літературних джерел за останні сім років.

Автор зауважує, що нейробластома на сьогодні це одна з найскладніших в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин у дітей, яка розвивається з незрілих нервових клітин, нейробластів. Нейробластома може утворитися в межах усієї симпатичної нервової системи. Клінічна та біологічна поведінка цієї пухлини неоднорідна. Вона може як швидко прогресувати з фатальним наслідком, так і спонтанно регресувати або диференціюватися в зрілу гангліоневрому (доброякісну пухлину).

Нейробластома – це злоякісна екстракраніальна солідна пухлина яка найчастіше зустрічаюча у дітей. Крім того, це найпоширеніша солідна пухлина у дітей раннього віку. Пік захворюваності нейробластоми припадає на дітей першого року життя, а 90% усіх випадків діагностується у віці до 10 років (найчастіше у дітей молодше 5 років) [8, 9].

Злоякісні пухлини, що розвиваються в дитячому віці, характеризуються відносно невеликим рівнем генетичної нестабільності і, як наслідок, соматичних мутацій у порівнянні з новоутвореннями «дорослих» типів. Це призводить до меншої їх імунореактивності та ухилення від імунологічного нагляду. Водночас, під час розвитку нейробластоми, найпоширенішої екстракраніальної солідної пухлини дитячого віку, реакція імунної системи може розгортатися досить рано. Низький рівень мутації пухлини, а також знижена регуляція MHC-I, яка характеризує більшість нейробластом високого ризику. Цей феномен відкриває додаткові можливості в плануванні лікування нейробластоми і дає сподівання на добрий ефект використання імунотерапії [3, 4, 7].

Неважаючи на досить помітні успіхи в лікуванні солідних пухлин у дітей за останні 20–30 років, обумовлені широким використанням цитостатичної терапії в комплексі з оперативним втручанням та променевим лікуванням в останні роки вчені та практичні лікарі досягли так званого «плато» в показниках загальної виживаності у дітей, хворих на злоякісні пухлини. І нейробластома, на жаль, не стала виключенням з цього правила.

Створення сучасних протоколів діагностики та лікування які включають різноманітні комбінації хіміопрепаратів а також етапну хірургічну допомогу дозволило підняти загальну виживаність від цієї патології до рівня 60–65%. Це досить хороший результат, але в останні 7–10 років цей результат не покращується, крім того, ефективність лікування агресивних резистентних форм пухлини й досі не перевищує 10–15%.

З цих причин нейробластома представляє імунотерапевтичний виклик, який може бути моделлю для створення ефективної імунотерапії для інших «холодних» пухлин у дітей і дорослих, які не реагують на ICI.

**Ключові слова:** діти, нейробластома, імунотерапія, гуморальний та клітинний імунітет.

## Current Trends in the Treatment of Children with Neuroblastoma

The era of neuroblastoma immunotherapy began with the proof of the effectiveness of monoclonal antibodies to the disialoganglioside GD2, which is expressed on the membrane of tumor cells. Today, these antibodies are included in maintenance therapy regimens for high-risk neuroblastoma. A promising area of immunotherapy for neuroblastoma is the creation of T cells that carry a chimeric antigen receptor to the membrane structures of the tumor (CAR-T cells). Inhibitors of “immunologic checkpoints” – antibodies that block the PD1 receptor and the corresponding PD-L1 ligand – also have theoretical grounds for immunotherapy of neuroblastoma. The introduction of immunotherapy into traditional multicomponent treatment requires further study to optimize the use of this technology for patients with high-risk neuroblastoma.

The introduction of multimodality therapy, including surgery, radiation, and aggressive combination chemotherapy, has improved outcomes for many children with high-risk neuroblastoma, but scientists seem to have reached a plateau in what can be achieved with cytotoxic therapy alone. Most children with cancer, including high-risk neuroblastoma, do not benefit from treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs), which have revolutionized the treatment of many highly immunogenic solid tumors in adults. This likely reflects the low mutation rate of the tumor as well as the downregulation of MHC-I that characterizes most high-risk neuroblastomas. For these reasons, neuroblastoma represents an immunotherapeutic challenge that may serve as a model for the development of effective immunotherapy for other cold tumors in children and adults who do not respond to ICI. The identification of strong expression of the disialoganglioside GD2 on the surface of nearly all neuroblastoma cells provided a target for immune recognition by anti-GD2 mAbs, which recruit Fc-receptor-expressing innate immune cells that mediate cytotoxicity or phagocytosis. The adoption of anti-GD2 antibodies in both preliminary and relapse treatment protocols has dramatically improved survival rates and changed the landscape for children with high-risk neuroblastoma.

The author set the goal of this work to analyze the latest publications and basic experience on the mechanisms of innate and acquired immunity against neuroblastoma and the use of immunotherapy in its treatment. The work on the article was accompanied by an analysis of the literature over the past seven years.

The author notes that neuroblastoma is currently one of the most difficult malignant tumors in children to diagnose and treat, developing from immature nerve cells, neuroblasts. Neuroblastoma can form throughout the sympathetic nervous system. The clinical and biological behavior of this tumor is heterogeneous. It can both progress rapidly with a fatal outcome and spontaneously regress or differentiate into a mature ganglioneuroma (benign tumor).

Neuroblastoma is a malignant extracranial solid tumor that is most commonly found in children. In addition, it is the most common solid tumor in young children. The peak incidence of neuroblastoma occurs in children in the first year of life, and 90% of all cases are diagnosed before the age of 10 (most often in children under 5 years).

Malignant tumors that develop in childhood are characterized by a relatively low level of genetic instability and, as a result, somatic mutations compared to “adult” tumors. This leads to their lower immunoreactivity and evasion of immunologic surveillance. At the same time, during the development of neuroblastoma, the most common extracranial solid tumor of childhood, the immune system response can unfold quite early. The low mutation rate of the tumor, as well as the downregulation of MHC-I, which characterizes most high-risk neuroblastomas. This phenomenon opens up additional opportunities in planning the treatment of neuroblastoma and gives hope for a good effect of immunotherapy.

Despite quite remarkable successes in the treatment of solid tumors in children over the past 20-30 years, due to the widespread use of cytostatic therapy in combination with surgery and radiation treatment, in recent years, scientists and practitioners have reached a so-called “plateau” in the overall survival rate in children with malignant tumors. Unfortunately, neuroblastoma is no exception to this rule.

The creation of modern diagnostic and treatment protocols that include various combinations of chemotherapy drugs and staged surgical care has increased the overall survival rate from this pathology to 60–65%. This is a fairly good result, but in the last 7–10 years, this result has not improved, and the effectiveness of treatment of aggressive resistant forms of the tumor still does not exceed 10–15%.

For these reasons, neuroblastoma represents an immunotherapeutic challenge that may serve as a model for the development of effective immunotherapy for other “cold” tumors in children and adults who do not respond to ICI.

**Key words:** children, neuroblastoma, immunotherapy, humoral and cellular immunity.

**Вступ.** Незважаючи на прогрес у лікуванні багатьох дитячих солідних пухлин, діти з агресивним захворюванням та захворюванням високого ризику продовжують мати несприятливий прогноз. Для тих, хто має метастатичне або рецидивуюче захворювання, типовим методом лікування є кілька курсів посиленої хіміотерапії та опромінення, але найчастіше це не контролює прогресування захворювання. Таким чином, для покращення результатів лікування цих дітей вкрай необхідні нові методи лікування. Нещодавні досягнення в нашому розумінні як біології імунної системи, так і її взаємодії з пухлинами призвели до розробки нових імунотерапевтичних препаратів як альтернативних варіантів лікування цих агресивних злоякісних новоутворень. Імунотерапевтичні підходи показали багатообіцяючі результати для лікування дитячих солідних пухлин у ранніх клінічних випробуваннях, але залишаються проблеми щодо безпеки та протипухлинної ефективності. У цьому огляді ми маємо на меті обго-

ворити та узагальнити основні класи імунотерапевтичних препаратів, що використовуються для лікування дитячих солідних пухлин.

За останні роки імуноterapia стала перспективним напрямком у лікуванні нейробластоми, особливо при рецидивах та поширених формах захворювання. Однак її застосування супроводжується певними ризиками та обмеженнями.

Нейробластома, пухлина симпатичної нервової системи, що походить з клітин нервового гребінця, є найпоширенішою екстракраніальною солідною пухлиною у дітей і становить приблизно 10% дитячих смертей від раку. Як і багато дитячих новоутворів, нейробластома є дизонтогенетичним захворюванням, що означає, що злоякісність викликана аномальною експресією та регуляцією білків розвитку. Основна регуляторна схема, що керує нейробластомою, складається з нормальних людських білків, які експресуються під час ембріонального розвитку, але в основному виникають після наро-

дження в нормальних тканинах. Вважається, що адаптивна імунна система не може націлюватися на ці так звані онкофетальні антигени, оскільки Т-клітини з високою афінністю, що реагують на власні антигени, видаляються під час тимопоезу, щоб запобігти аутоімунітету.

Однак нейробластома виділяється серед дитячих солідних раків як приклад, де імунотерапія (з анти-GD2 антитілами) була інтегрована як у протоколи лікування першої лінії, так і в протоколи лікування рецидивів, щоб значно покращити результати для пацієнтів і підвищити рівень одужання [3, 5].

**Метою** даного дослідження було проведення аналізу останніх публікацій та базового досвіду про механізми реалізації вродженого та набутого імунітету проти нейробластоми та використання в її лікуванні імунотерапії.

**Методологія та методи дослідження.** Праця над статтею супроводжувалася аналізом літературних джерел за останні сім років.

Використання клітинних технологій у дитячій онкології та гематології займає значне місце і продовжує розвиватися та вдосконалюватися. Високодозова хіміотерапія з підтримкою аутологічними стовбуровими клітинами є стандартом лікування хіміочутливих пухлин (нейробластома, саркома Юінга, медулобластома). Водночас аlogenна трансплантація кісткового мозку та периферичних гемопоетичних стовбурових клітин створила прорив в терапії агресивних гемобластозів і продовжує залишатися предметом активних досліджень. Маніпуляції, спрямовані на зміну клітинного складу трансплантата та його біологічних властивостей (graft-engineering), є перспективними з точки зору зниження токсичності терапії (боротьба з гострою та хронічною реакцією трансплантат проти господаря) та потенціювання імунотерапевтичного компонента (реакція трансплантат проти пухлини). У клінічній практиці використовуються властивості взаємодії стовбурових клітин з клітинами мікрооточення. Стромальні клітини беруть участь у регуляції диференціації, проліферації та самопідтримання стовбурових клітин, а також їх захисту від несприятливих впливів. Використовуючи в терапії мезенхімальні клітини та їх модифікації, можливо створення конкурентних взаємодій між пухлинними та нормальними стовбуровими клітинами.

Імунотерапія – це комплекс методів, спрямованих на активацію або посилення природних механізмів імунної відповіді проти пухлини. У випадку нейробластоми використовуються кілька стратегій:

– Моноклональні антитіла: наприклад, антитіла до GD2 – глікозилсерфагліколіпіду, що є характерним маркером нейробластоми.

– Клітинна терапія: застосування CAR-T клітин або інших модифікованих лімфоцитів.

– Інші біологічно активні агенти: інтерферони, цитокіни тощо.

Найбільш широко застосовуються моноклональні антитіла до GD2 (наприклад, dinutuximab), які мають здатність активувати імунну систему для знищення пухлинних клітин.

Імунотерапія пухлин як варіант клітинної терапії в загальній та дитячій онкології переживає періоди роз-

квіту та занепаду. Перші пов'язані з відкриттями у фундаментальній імунології та створенням потенційно ефективних механізмів активації імунної системи проти пухлини; другі – з розчаруванням, яке настає, коли в клінічній практиці багато імунотерапевтичних підходів виявляються недостатньо ефективними. Наразі імуноонкологія є бурхливо розвиваючоюся областю медицини, в першу чергу завдяки інтеграції досягнень молекулярної біології та біотехнології (створення та виробництво модифікованих клітин і ефекторних молекул), імунологічної фізіології (розуміння тонких механізмів регуляції імунних функцій) та клінічної медицини (адекватна супутня терапія, що допускає маніпуляції з імунною системою пацієнта) [4, 5, 6].

За останні п'ять років було проведено кілька важливих досліджень щодо застосування антитіл до GD2 у лікуванні високоризикової нейробластоми:

– Дослідження із застосування dinutuximab показали значне покращення показників виживаності при додаванні його до стандартної терапії. Так, у дослідженні COG (Children's Oncology Group) було встановлено, що додавання dinutuximab до хіміотерапії підвищує 2-річну виживаність на 15–20% порівняно з традиційним лікуванням.

– Комбіновані схеми із застосуванням антитіл та цитокінів (наприклад, алімтузумаб + інтерлейкін-2) демонструють підвищену ефективність у боротьбі з рецидивами.

Антитіла до GD2 активують комплемент-залежний цитотоксичний механізм та опосередковану клітинну цитотоксичність через NK-клітини. Це дозволяє цілеспрямовано знищувати пухлинні клітини без значного ушкодження здорових тканин.

Теоретичні підстави для імунотерапії нейробластоми мають і інгібітори «імунологічних контрольних точок» – антитіла, що блокують рецептор PD1 та відповідний ліганд PD-L1. Впровадження імунотерапії в традиційне багатоконпонентне лікування вимагає подальшого вивчення з метою оптимізації використання цієї технології для пацієнтів з нейробластомою високого ризику.

Складові імунного захисту організму поділяються на вроджені (неспецифічні) та набуті (специфічні) фактори, серед яких присутні як клітинні, так і гуморальні компоненти. До клітинних елементів неспецифічного захисту відносяться гранулоцити, компоненти системи фагоцитуючих мононуклеарів та натуральні кілери (NK – natural killer). Серед гуморальних факторів виділяють систему комплементу, лізоцим, С-реактивний білок, систему інтерферонів. Специфічні реакції захисту організму забезпечує сукупність клітинних і гуморальних факторів набутого імунітету, клітинними елементами якого є антигенпрезентуючі клітини, Т і В лімфоцити, регуляторні клітини лімфоїдного та мезенхімального походження; гуморальними – антитіла та обширна мережа регуляторних сигнальних молекул – цитокінів. Усі клітинні фактори, що беруть участь у формуванні імунних реакцій, представлені в центральних (тимус, кістковий мозок) та периферичних (лімфатичні вузли, селезінка, лімфатична тканина органів і систем) органах імоногенезу та беруть початок з стовбурової кровотворної клітини [7, 9].

Методи активації компонентів вродженого та набутого імунітету дозволяють подолати імунологічну толерантність і, в ряді випадків, досягти розгорнутого протипухлинного імунного відповіді.

З методів імунотерапії пухлин можна виділити наступні:

- протипухлинні вакцини;
- використання активованих антигенпрезентуючих клітин;
- застосування активуючих цитокінів;
- моноклональні антитіла (хімерні, гуманізовані, а також модифіковані, в тому числі, що несуть цитотоксичний агент або радіоактивний ізотоп);
- застосування ефекторних клітин (в тому числі, генетично модифікованих);
- використання інгібіторів сигнальних молекул.

Злоякісні пухлини, що розвиваються в дитячому віці, характеризуються відносно невеликим рівнем генетичної нестабільності і, як наслідок, соматичних мутацій у порівнянні з новоутвореннями «дорослих» типів. Це призводить до меншої їх імунореактивності та ухилення від імунологічного нагляду. Водночас, під час розвитку нейробластоми, найпоширенішої екстракраніальної солідної пухлини дитячого віку, реакція імунної системи може розгортатися досить рано.

Про це свідчать спостереження виникнення синдрому опсоклонус-міоклонус, імунноопосередкованого паранеопластичного синдрому, задовго до клінічної маніфестації нейробластоми або виявлення об'ємного утворення з використанням методів візуалізації.

У процесі свого розвитку пухлина інфільтрується імункомпетентними клітинами та взаємодіє з факторами мікрооточення, серед яких макрофаги, нейтрофіли, НК-клітини, Т і В лейкоцити, тучні клітини, пухлина-асоційовані фібробласти, а також мієлоїдні предшественники і мієлоїдні імуносупресорні клітини. Ці клітинні елементи, з одного боку, беруть участь у реалізації протипухлинного імунітету, а з іншого – підтримують запалення, що стимулює розвиток пухлини [1, 2, 4, 7]. Інфільтрація тканини пухлини імункомпетентними клітинами – процес, що супроводжує прогресію будь-якої пухлини. Активно проліферуючі клітини в умовах дефіциту нутрієнтів і гіпоксії підлягають некротичній загибелі, що призводить до залучення клітин вродженого імунітету, а в подальшому – лімфоцитів і похідних мієлопоєзу (клітин, які одночасно експресують маркери макрофагів і нейтрофілів). Знаходячись в осередку запалення, клітини продукують фактори ремоделювання позаклітинного матриксу (металопротеази, гепаранази, катепсин-протеази), які в нормі спрямовані на утилізацію некротичного детриту, а також ефекторні молекули, серед яких ростові (HGF – фактор росту гепатоцитів, EGF – епідермальний фактор росту), ангіогенні (VEGF – фактор росту ендотелію судин, FGF2 – фактор росту фібробластів – 2) фактори, провоспалювальні цитокіни та хемокіни (IL-1 – інтерлейкін-1, IL-6 – інтерлейкін-6, IL-10 – інтерлейкін-10, PGE2 – простагландин E2) [4, 5].

Вказані фактори впливають не лише на імункомпетентні клітини, підтримуючи хронічне запалення, але й безпосередньо на клітини пухлини. При цьому

саме запалення призводить до розвитку пухлинних судин (неоангіогенезу), пухлинної стромы (за рахунок залучення фібробластів і міофібробластів, здатних продукувати хемокіни та підтримувати запалення) і створення умов для локальної експансії пухлини та метастазування (за рахунок руйнування позаклітинного матриксу та базальної мембрани ендотеліоцитів). У клітинах нейробластоми під дією провоспалювальних цитокінів активується сигнальний шлях STAT3 (переносники сигналу та активатори транскрипції 3), що реалізується в збільшенні експресії онкогенів (MYC, WAF1), блокуванні апоптозу, пригніченні окислювального метаболізму та індукції ангіогенної програми HIF1a-VEGF (індукований гіпоксією фактор 1). Активні форми кисню, які продукуються фагоцитами, призводять до пошкодження ДНК та збільшення генетичної нестабільності пухлинних клітин [3, 6].

Використання моноклональних антитіл до GD2 на сьогодні є стандартом підтримуючої терапії нейробластоми високого ризику в протоколах лікування, запропонованих дослідницькими групами COG (Children's Oncology Group – група вивчення пухлин у дітей) та SIOPEN (International Society of Paediatric Oncology – Europe Neuroblastoma Group – міжнародне товариство дитячої онкології – Європейська група вивчення нейробластоми). Терапія антитілами застосовується після проведення високодозної хіміотерапії з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин паралельно з диференціаційною терапією 13-цис-ретиноевою кислотою. Група COG продемонструвала ефективність застосування антитіл у комбінації з інтерлейкіном-2 та гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором (GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор), що проявляється в значному збільшенні показників загальної та безподійної виживаності пацієнтів при медіані часу спостереження 2,1 року. Подальше спостереження за цими пацієнтами виявило часткове нівелювання цього ефекту, однак виживаність пацієнтів у групі, що отримувала імунотерапію, все ще залишається вищою. Основними факторами токсичності застосування антитіл до GD2 є нейропатичний біль (52%), викликаний зв'язуванням дисіалогангліозиду на мембрані периферичних сенсорних нейронів і що потребує введення високих доз наркотичних анальгетиків, реакції гіперчутливості (25%) та синдром підвищеної проникності капілярів (23%) [4, 5, 6]. Європейське дослідження SIOPEN HR-NBL1 (група високого ризику нейробластоми) не виявило доказів ефективності застосування IL-2 у комбінації з хімерним антитілом Ch14.18, однак профіль токсичності був більш прийнятним при виключенні IL-2 з схеми терапії. Саме по собі застосування антитіл до GD2 підвищувало показники виживаності пацієнтів у порівнянні з використанням тільки диференціаційної терапії. Дослідницька група з Memorial Sloan Kettering Cancer Center під керівництвом N.K. Cheung продемонструвала відмінний ефект поєднання мишачого антитіла до GD2 3F8 з GM-CSF та 13-цис-ретиноевою кислотою у пацієнтів, які досягли повної або дуже доброї часткової ремісії у відповідь на індукційну терапію. Показники

виживаності пацієнтів при проведенні тільки імунотерапії та диференціаційної терапії не відрізнялися від рівня виживаності хворих, які отримали високодозну хіміотерапію з підтримкою аутологічними стовбуровими клітинами. У 2015 році Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA – Food and Drug Administration) схвалило препарат динутуксимаб (химерне антитіло Ch14.18 до GD2) для лікування нейроblastоми групи високого ризику. Було показано, що додатковими факторами, які визначають успіх імунотерапії антитілами до GD2, є поліморфізм гена Fcγ-рецептора FcγR2A-131 H/H, що призводить до його більшої афінності до константного фрагмента молекули імуноглобуліну, а також невідповідність KIR-рецептора (KIR – рецептори, подібні до імуноглобулінів, NK-клітин) і KIR-ліганда після проведення реінфузії гемопоетичних стовбурових клітин. Імуноглобуліноподібний рецептор NK-клітин неспецифічно розпізнає молекули MHC I класу. При відповідності KIR-MHC I клітина не сприймається як чужорідна і уникає знищення. У випадку невідповідності KIR-MHC I та формуванні імунологічного синапсу шляхом утворення комплексу антиген (GD2) – антитіло – Fc-рецептор NK-клітина знищує пухлину. Оскільки гени, що кодують KIR-рецептори та молекули MHC I, успадковуються незалежно, невідповідність за системою KIR може виникнути всередині одного організму. Цей сценарій розглядається як сприятливий фактор прогнозу при дитячих солідних пухлинах після проведення аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [7, 8, 9].

Так звані протипухлинні вакцини є одним із найдавніших методів модулювання імунної відповіді. Ідея, що лежить в основі цієї терапії, полягає в тому, що контакт з патогеном дозволяє активувати адаптивну імунну відповідь на майбутнє повторне зіткнення з цим патогеном. У контексті онкології ця концепція також досліджується з метою генерації антитуморної відповіді та клітинного імунітету [5]. У порівнянні з іншими видами імунотерапії, ця маніпуляція імунною системою має обнадійливі результати, зокрема для педіатричних солідних пухлин, хоча її дослідження є обмеженими.

Протипухлинні вакцини зазвичай використовують дендритні клітини (ДК). Ці антиген-презентуючі клітини виконують важливу роль у з'єднанні адаптивного й вродженого імунітету, забезпечуючи як активний, так і пасивний напад на пухлину [10, 12]. Різні механізми, що використовуються для стимуляції Т-клітинних відповідей з ДК, включають молекули mRNA, рецептори на поверхні клітин та лізовані внутрішньоклітинні білки. Дослідники підтвердили цю точку зору, імпульсуючи ДК лізатом саркомних клітин і активуючи їх за допомогою цитокінів. Ці ДК були введені мишам для імунізації. Виявилося, що ці клітини здатні продукувати первинну Т-клітинну відповідь, а також значно знижувати легенеvu метастазу саркомних клітин [11]. У педіатрії була вирощена *in vivo* клітинна лінія рабдоміосаркоми, відома як M3-9-M, та протестована аналогічно з вакциною. Авторами було продемонстровано зниження швидкості росту пухлини *in vivo*,

а також відсутність відповіді клітин пухлини після виснаження Т-клітин CD4+ і CD8+, що свідчить про необхідність Т-клітинної відповіді для антитуморних ефектів [11, 12, 13]. В клінічних дослідженнях вакцини стали об'єктом уваги для лікування гліом, нейроblastом, сарком та Вільмсової пухлини. У одному з клінічних випробувань дендритні вакцини були введені педіатричним пацієнтам з солідними пухлинами, при цьому у одного пацієнта спостерігалось значне зменшення розміру пухлини, а у двох пацієнтів – відсутність захворювання. Лізати пухлин були протестовані на імунну відповідь. У порівнянні з пробами до вакцинації, лізати пухлин після вакцинації продемонстрували значно вищий рівень IFN-γ, що свідчить про ефективність цієї вакцини у формуванні імунної відповіді [12, 13]. Це дослідження також продемонструвало, що вакцини на основі дендритних клітин можуть бути введені в амбулаторних умовах і не пов'язані зі значними токсичними реакціями у дітей [10]. Багато з майбутніх напрямків використання вакцин на основі дендритних клітин спрямовані на покращення ефективності через подальшу імуномодуляцію [14]. Інші клінічні дослідження вивчають комбінацію вакцин з хіміотерапевтичними засобами. У дослідженні фази I/II для рецидивуючої або рефрактерної нейроblastоми та саркоми використовувалися dekitabine та вакцини на основі пептидів DC/MAGE-A1, MAGE-A3 та NY-ESO-1 (NCT01241162). Використовуючи CD137 як маркер Т-клітин, у 6 з 10 пацієнтів, які отримали вакцину, спостерігалася Т-клітинна відповідь. З цих шести пацієнтів

Перспективним напрямком імунотерапії нейроblastоми є створення Т-клітин, що несуть химерний антигенний рецептор (CAR – chimeric antigen receptor) до мембранних структур пухлини. В якості таких антигенів можуть виступати GD2, CD171 (L1-CAM), DNAM1. Химерний антигенний рецептор являє собою штучно створену конструкцію, що складається з легкої та важкої ланок варіабельного фрагмента імуноглобуліну та фрагмента корецептора CD3ζ, яка вводиться в аутологічні Т-клітини за допомогою лентівірусного вектора. CAR другого та третього покоління також містять один або два коstimуляторних домена (4-1BB, CD27, CD28, ICOS або OX40). Т-клітина, що несе CAR, не потребує антигенної презентації для власної активації, а взаємодіє з антигеном на поверхні клітини-мішені завдяки фрагменту імуноглобуліну, формує імунологічний синапс і реалізує програму клітинної цитотоксичності [15, 16, 17].

Інгібітори «імунологічних контрольних точок» – антитіла, що блокують рецептор PD1 та відповідний ліганд PD-L1, мають теоретичні підстави для застосування в імунотерапії нейроblastоми. PD1 експресується на Т-лімфоцитах, тоді як PD-L1 – на антигенпрезентуючих та клітинах-мішенях. Ця система виконує роль корепресора, тобто інгібує імунну відповідь, вступаючи в антагоністичні взаємовідносини з коstimуляторною системою (B7-CD28). Якщо після розпізнавання комплексу антигенного пептиду та MHC I Т-клітина отримує більше активуючих сигналів (через рецепторні молекули CD28) – запускається

програма клітинної цитотоксичності, якщо більше інгібуючих сигналів (через рецептор PD1) – настає її анергія. Нейробластома характеризується невеликою кількістю соматичних мутацій і, відповідно, неоантигенів, що утворюються при синтезі білка з мutowаних генів. Однак при розвитку феномена хромотріпсиса кількість неоантигенів у клітинах нейробластоми різко зростає, і вони стають доступними для розпізнавання власними Т-лімфоцитами. При цьому вимкнення корепресорного каскаду PD1–PD-L1 за рахунок застосування блокуючих антитіл до відповідних молекул зміщує баланс сигналізації в бік коактиваційних факторів і призводить до запуску екзогенної програми апоптозу пухлинної клітини [18, 19, 20]. Виявлення хромотріпсиса може стати предиктивним біологічним маркером для прогнозування ефективності застосування інгібіторів «імунологічних контрольних точок» у пацієнтів з нейробластою. Попри обнадійливі результати в експериментальних моделях, клінічне застосування ще перебуває на стадії досліджень.

Хоча імунотерапія має потенціал для покращення результатів лікування нейробластоми, вона супроводжується рядом ризиків:

Застосування антитіл може викликати гострі алергічні реакції різного ступеня тяжкості – від легких шкірних висипань до анафілаксії.

Побічними проявами є гіпотонія, тахікардія, лихоманка – пов’язані із вивільненням цитокинів («цитокіновий шторм»). Це особливо актуально при комбінованому застосуванні цитокинів із антитілами.

Оскільки GD2 присутній у периферичних нервових волокнах, його блокада може спричинити неврологічні побічні ефекти: болі в ногах, парестезії тощо.

Можливе виникнення інфекцій через пригнічення імунної системи або розвиток аутоімунних реакцій.

Оскільки імунотерапія є відносно новою технологією для дитячого віку, довгострокові наслідки ще недостатньо вивчені.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Білецький В.С. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

Застосування імунотерапії при нейробластомі має очевидний потенціал для покращення виживаності високоризикових пацієнтів. Однак ризики серйозних побічних ефектів вимагають ретельного моніторингу та підготовки медичного персоналу.

Ключовими аспектами є:

- Вибір пацієнтів із високим потенціалом відповіді.
- Оптимізація дозувань та режимів введення.
- Розробка профілактичних заходів щодо мінімізації побічних реакцій.
- Вивчення довгострокових наслідків терапії.

**Висновки.**

1. Імунотерапія – перспективний напрям у лікуванні нейробластоми у дітей із доказами її високої ефективності при високоризикових формах захворювання. Застосування моноклональних антитіл до GD2 вже довело свою здатність покращити результати лікування й збільшити виживаність пацієнтів.

2. Проте вона супроводжується значними ризиками й побічними ефектами, що потребують подальшого дослідження й удосконалення методик застосування. Майбутнє розвитку цієї галузі пов’язане з створенням більш безпечних форм терапії (наприклад, CAR-T), а також із глибшим розумінням біології пухлини й імунної відповіді.

3. Нейробластома представляє імунотерапевтичний виклик, який може бути моделлю для створення ефективної імунотерапії для інших «холодних» пухлин у дітей і дорослих, які не реагують на ICI.

4. Нейробластома, одна з найбільш імуногенних пухлин дитячого віку, розглядається як потенційно успішна модель застосування різних імунотерапевтичних підходів у педіатричній онкології.

5. У створюваних в даний час дослідницьких протоколах і стандартах лікування цієї пухлини імунотерапії буде відведена провідна роль у підтримуючій терапії пацієнтів групи високого ризику.

6. Подальше спостереження за цими пацієнтами дозволить покращити результати загальної виживаності у пацієнтів з цією патологією

## ЛІТЕРАТУРА

1. Automated and closed clinical-grade manufacturing protocol produces potent NK cells against neuroblastoma cells and AML blasts / F. Jahan et al. *Scientific reports*. 2024. Vol. 14, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76791-2> (date of access: 07.03.2025).
2. Chang Y.-J., Zhao X.-Y., Huang X.-J. Strategies for enhancing and preserving anti-leukemia effects without aggravating graft-versus-host disease. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03041> (date of access: 07.03.2025).
3. Combining immunocytokine and ex vivo activated NK cells as a platform for enhancing graft-versus-tumor effects against GD2+ murine neuroblastoma / P. D. Bates et al. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668307> (date of access: 07.03.2025).
4. Haploidentical natural killer cells infused before allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: A phase I trial / D. A. Lee et al. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2016. Vol. 22, no. 7. P. 1290–1298. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.009> (date of access: 07.03.2025).
5. High-Dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma / J. Toporski et al. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2009. Vol. 15, no. 9. P. 1077–1085. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.05.007> (date of access: 07.03.2025).

6. Incorporation of high-dose <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine treatment into killer immunoglobulin-like receptor/HLA-ligand mismatched haploidentical stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem cell transplantatio / J. W. Lee et al. *Pediatric blood & cancer*. 2016. Vol. 64, no. 6. P. e26399. URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.26399> (date of access: 07.03.2025).
7. Natural killer cells in neuroblastoma: immunological insights and therapeutic perspectives / M. Rados et al. *Cancer and metastasis reviews*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10212-8> (date of access: 07.03.2025).
8. Petersen S. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan med bull*. 2007. Vol. 54, no. 2.
9. Phase I/II clinical trial of high-dose [<sup>131</sup>I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation / R. Kuroda et al. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021. Vol. 49, no. 5. P. 1574–1583. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05630-7> (date of access: 07.03.2025).
10. Modak S., et al. (2020). Advances in immunotherapy for neuroblastoma: current status and future prospects. *Frontiers in Oncology*, 10, 607123.
11. Yu AL., et al. (2021). Anti-GD2 antibody therapy in neuroblastoma: recent advances and future directions. *Cancer Immunology Research*, 9(4), 377–385.
12. Pappo AS., et al. (2019). A phase I trial of dinutuximab combined with cytokines in children with relapsed neuroblastoma: safety and efficacy results. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15), 1240–1248.
13. Sung L., et al. (2022). Long-term outcomes of immunotherapy in pediatric neuroblastoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, 69(3), e29545.
14. Liu Y., et al. (2023). CAR T-cell therapy targeting GD2 for neuroblastoma: current status and future challenges. *Cancers*, 15(4), 1020.
15. Waters A.M., Friedman G.K., Ring E.K., Beierle E.A. (2016) Oncolytic virotherapy for pediatric malignancies: Future prospects. *Oncolytic Virother*. 2016;5:73–80. doi: 10.2147/OV.S96932.
16. Bridle B.W., Stephenson K.B., Boudreau J.E., Koshy S., Kazdhan N., Pullenayegum E., Brunelliere J., Bramson J.L., Lichty B.D., Wan Y. Potentiating(2010) cancer immunotherapy using an oncolytic virus. *Mol. Ther*. 2010;18:1430–1439. doi: 10.1038/mt.2010.98.
17. Bommareddy P.K., Aspromonte S., Zloza A., Rabkin S.D., Kaufman H.L. MEK inhibition enhances oncolytic virus immunotherapy through increased tumor cell killing and T cell activation. *Sci. Transl. Med*. 2018;10 doi: 10.1126/scitranslmed.aau0417.
18. Nguyen R., Moustaki A., Norrie J.L., Brown S., Akers W.J., Shirinifard A., Dyer M.A. Interleukin-15 Enhances Anti-GD2 Antibody-Mediated Cytotoxicity in an Orthotopic PDX Model of Neuroblastoma. *Clin. Cancer Res*. 2019 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1045
19. 22.Ploessl C., Pan A., Maples K.T., Lowe D.K. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann. Pharmacother*. 2016;50:416–422
20. Pol J.G., Levesque S., Workenhe S.T., Gujar S., Le Boeuf F., Clements D.R., Fahrner J.E., Fend L., Bell J.C., Mossman K.L., et al. Trial Watch: Oncolytic viro-immunotherapy of hematologic and solid tumors. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1503032.

Дата першого надходження рукопису до видання: 12.08.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 10.09.2025

Дата публікації: 28.11.2025