

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАРКОВА Инна Викторовна

ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ В-КЛЕТОЧНОГО
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.21 – гематология и переливание крови

Научный руководитель: д. м. н. И.С. Моисеев

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Острый лимфобластный лейкоз: эпидемиология, классификация, принципы терапии.....	12
1.2. Результаты терапии острых лимфобластных лейкозов у детей и взрослых	15
1.3. Рецидивы и резистентные формы В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Варианты терапии.....	18
1.4. Анти-CD19 моноклональное антитело, блинатумомаб, в терапии рецидивов и резистентных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза	20
1.5. Анти-CD22 моноклональное антитело, инотузумаб озогамицин, в терапии рецидивов и резистентных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза	25
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Характеристика общей группы пациентов	30
2.2. Характеристика группы пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получивших терапию блинатумомабом.....	35
2.3. Характеристика группы пациентов с рецидивами и резистентным течением В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получивших терапию инотузумабом озогамицином	36
2.4. Применение моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза	38
2.5. Методы оценки эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител. Факторы прогноза ответа на терапию	39

2.6. Методы оценки безопасности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител	42
2.7. Методы статистической обработки результатов	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ	
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ	
И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО	
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА	
	44
3.1. Частота и характеристика ответов на терапию блинатумомабом в различных подгруппах пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Предикторы ответа.....	44
3.2. Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость в группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получавших терапию блинатумомабом.....	51
3.3. Сравнение эффективности терапии блинатумомабом в различных возрастных группах (дети/взрослые)	57
3.4. Безопасность терапии блинатумомабом, частота и спектр нежелательных явлений.....	67
3.5. Частота и характеристика ответов на терапию инотузумабом озогамицином в различных подгруппах пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Предикторы ответа.....	70
3.6. Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость в группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получавших терапию инотузумабом озогамицином	72
3.7. Сравнение эффективности терапии инотузумабом озогамицином в различных возрастных подгруппах (дети/взрослые).....	73

3.8. Безопасность терапии инотузумабом озогамицином, частота и спектр нежелательных явлений	78
3.9. Сравнение эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза блинатумомабом и инотузумабом озогамицином в общей группе пациентов	81
ГЛАВА 4. РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.....	88
4.1. Оценка выживаемости в общей группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после достижения ответа на терапию моноклональными антителами	89
4.2. Оценка выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после терапии моноклональными антителами и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	92
4.3. Оценка выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и терапии моноклональными антителами.....	93
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Успехи в терапии острых лейкозов в исторической перспективе очевидны. Благодаря современным терапевтическим схемам, стратификации пациентов на группы риска с учетом молекулярных, биологических, клинических факторов риска, после инициального курса терапии достичь ответ удастся у значительной доли пациентов, хотя имеются существенные отличия результатов в разных возрастных подгруппах. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей, по результатам исследований крупных кооперативных групп, показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) составляют 85–95% [13, 24, 76, 109]. Однако, у пациентов старше 18 лет, в зависимости от возраста, показатель пятилетней ОВ составляет лишь 20–50% [19, 22, 37, 62]. Неудачи в терапии во всех возрастных группах связаны с рецидивами заболевания, частота которых у детей составляет 25–30%, у взрослых 40–50%, и рефрактерным течением, которое встречается у 5–15% пациентов. Сегодня для пациентов данной группы единственным терапевтическим методом с доказанным потенциалом эффективности является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), успех которой зависит от статуса заболевания на момент выполнения [1, 26, 33, 39]. Более чем двадцатилетний опыт нашего центра показал, что общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК при ОЛЛ высокого риска, выполненной в первой ремиссии, как у детей, так и у взрослых, статистически значительно превышает результаты алло-ТГСК в представленной группе пациентов, выполненной в продвинутых стадиях заболевания (67% против 28%) [14, 16, 33]. Поэтому достижение ремиссии, предпочтительно без признаков минимальной остаточной болезни (МОБ), является важной составляющей программной терапии ОЛЛ, в том числе рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (р/р В-ОЛЛ). Оптимальным решением данной задачи представляется использование таргетной и иммунотерапии, что позволяет целенаправленно воздействовать на клетки опухолевого клона без повышения

уровня общей токсичности терапии. Для лечения рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ доступны два моноклональных антитела (МАТ), эффективность которых доказана результатами крупных международных исследований: анти-CD19, блинатумомаб, и анти-CD22, инотузумаб озогамицин, – принципиально различные по механизму действия, но направленные на единую конечную цель – вызвать апоптоз опухолевых клеток. Частота общих ответов на терапию блинатумомабом в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ старше 18 лет, в зависимости от статуса заболевания на начало терапии, составила 43–82%, медиана ОВ 6,5–6 месяцев, в педиатрической группе частота ответа составила 39%, медиана ОВ 7,5 месяца [111, 122]. В группе взрослых пациентов, получавших инотузумаб озогамицин, частота общих ответов составила 58–80%, медиана ОВ 6,2–11 месяцев, в педиатрической группе ответ на терапию был получен у 67%, 12-месячная ОВ составила 36 месяцев, однако данные об использовании этих препаратов вне клинических исследований в доступной литературе ограничены [80, 81].

Достижения в области молекулярной генетики, благодаря полногеномным методам исследования, позволили доказать гетерогенность В-ОЛЛ на молекулярном уровне, что определяет различные патогенетические механизмы, особенности клинического течения заболевания, чувствительность или резистентность к проводимой терапии [72, 98]. Следовательно, приобретенный опыт использования блинатумомаба и инотузумаба озогамицина в терапии р/р В-ОЛЛ в реальной клинической практике, анализ полученных результатов эффективности в различных подгруппах пациентов, поиск предикторов ответа на терапию, оценка безопасности препаратов, особенно в контексте показаний к алло-ТГСК, несомненно актуальны и улучшат долгосрочные результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением В-ОЛЛ, прогноз у которых в настоящее время оценивается как неблагоприятный.

Цель исследования

Изучить роль биспецифического и конъюгированного вариантов моноклональных антител в повышении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и характеристику ответов на терапию блинатумомабом, инотузумабом озогамицином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Выявить предикторы ответа на терапию блинатумомабом, инотузумабом озогамицином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.
2. Определить факторы, влияющие на долгосрочную выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после терапии блинатумомабом, инотузумабом озогамицином.
3. Сравнить эффективность двух моноклональных антител – блинатумомаба и инотузумаба озогамицина – в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.
4. Сравнить результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител у детей и взрослых.
5. Оценить роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.
6. Изучить структуру и частоту возможных нежелательных явлений у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза на фоне терапии блинатумомабом и инотузумабом озогамицином.

Положения, выносимые на защиту

1. Блинатумомаб и инотузумаб озогамицин эффективны в достижении высокой частоты ответов на терапию у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, в том числе без признаков минимальной остаточной болезни, однако при гематологическом рецидиве частота ответов выше при применении инотузумаба озогамицина.
2. Возраст младше 2 лет, большой объем опухолевой массы, короткий временной интервал до следующей линии терапии определяют высокую вероятность отсутствия ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Имеющих статистическую значимость предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов исследуемой группы не выявлено.
3. При сравнении эффективности терапии блинатумомабом и инотузумабом озогамицином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза значимых различий не получено. Ключевым фактором, определяющим выживаемость пациентов, является достижение МОБ-негативного статуса в ответ на терапию моноклональными антителами.
4. Показатели эффективности терапии моноклональными антителами рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых сопоставимы.
5. Достижение МОБ-негативного статуса в ответ на терапию моноклональными антителами при рецидиве или рефрактерном течении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза не отменяет последующего выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но при сравнении результаты эффективности в группах алло-ТГСК+ и алло-ТГСК– сопоставимы из-за высокого риска посттрансплантационных осложнений.

6. Оба препарата обладают относительно удовлетворительным профилем токсичности с невысокой долей негематологических осложнений 3–4-й степени.

Научная новизна

Впервые в одном исследовании проведено сравнение эффективности МАТ анти-CD19 (блинатумомаба) и анти-CD22 (инотузумаб озогамицина) в терапии р/р В-ОЛЛ у детей и взрослых. Впервые установлено, что, несмотря на различия в ответе при гематологическом рецидиве (гемР) на блинатумомаб и инотузумаб озогамицин (выше), оба препарата имеют сопоставимую степень эффективности при оценке отдаленных результатов. Впервые выявлены особенности предикторов ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от возраста. Впервые выполнен анализ факторов, определяющих общую и безрецидивную выживаемость (БРВ) пациентов при комбинации МАТ с алло-ТГСК, значение комбинации МАТ с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ) в лечении рецидивов после трансплантации. Впервые в одном исследовании проведена оценка безопасности двух МАТ в зависимости от сроков проведения ТГСК от аллогенного донора, показано, что терапия инотузумабом озогамицином повышает риск развития веноокклюзионной болезни (ВОБ) после выполненной последовательно алло-ТГСК.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении в клиническую практику подхода планирования программной терапии у пациентов с р/р В-ОЛЛ с учетом влияния различных факторов прогноза, что позволяет определить подгруппы пациентов для терапии МАТ, смены терапии, выполнения алло-ТГСК, использования альтернативных/экспериментальных схем, с целью улучшения результатов лечения пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом в долгосрочной перспективе.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты, полученные в процессе выполнения исследования, внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Областного гематологического центра государственного бюджетного учреждения Свердловской областной клинической больницы № 1, онкогематологического отделения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», отделения онкогематологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Основные положения работы используются при проведении циклов последипломного образования на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования основывалась на системном подходе к проблеме и комплексной оценке эффективности терапии с использованием МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ. В работе использовались клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, анализ, построение гипотезы).

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации доложены на XII, XIII, XIV ежегодных международных симпозиумах памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2018–2020); на IX и X Конгрессах НОДГО (Санкт-Петербург, 2018; Сочи, 2019), представлены в постерных докладах на 44–47-м ежегодных

симпозиумах Европейской группы по трансплантации костного мозга (Франкфурт-на-Майне, 2019; Мадрид, 2020), на 61-м ежегодном симпозиуме Американского общества гематологов (Орландо, 2019) на 24-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации гематологов (Амстердам, 2019). По теме работы опубликовано 9 работ, в том числе 3 в журнале ВАК.

Личное участие автора

Автор лично принимал участие на всех этапах работы, результаты которой изложены в диссертации, включая ведение пациентов, составление электронной базы данных, анализ, статистическую обработку и оформление полученных результатов, подготовку публикаций по результатам выполненного исследования.

Структура работы

Материалы диссертации изложены на 133 страницах, включают 27 таблиц, 34 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением собственных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 132 источника, из них 33 отечественных, 99 зарубежных.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Острый лимфобластный лейкоз: эпидемиология, классификация, принципы терапии

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – клональное заболевание системы кроветворения из клеток-предшественниц лимфоидного ряда, которое встречается во всех возрастных группах, включая младенцев и лиц пожилого возраста. Частота заболевания имеет бимодальное распределение с двумя возрастными пиками – в возрасте от 2 до 5 лет (около 80% всех случаев ОЛЛ) и в возрасте старше 50 лет (около 20% всех случаев). На пациентов младше 1 года приходится менее 5% всех детских лейкозов. ОЛЛ относится к орфанным заболеваниям, но при этом является самым частым злокачественным заболеванием у детей, составляя 25% от всех онкологических заболеваний педиатрической группы и занимая первое место в структуре причин детской смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость острыми лейкозами несколько колеблется в разных странах, составляя 4–5 случаев на 100 000 населения. Каждый год в Российской Федерации среди пациентов в возрасте от 0 до 18 лет диагностируется около 900 случаев ОЛЛ. Среди пациентов старше 18 лет частота ОЛЛ составляет около 1% всех злокачественных заболеваний. Среди пациентов всех возрастных групп лиц мужского пола несколько больше (соотношение мужчин к женщинам определяется как 55% к 45%) [14, 85, 107, 109].

В США ОЛЛ у детей встречается с частотой 30 случаев на 1 миллион населения в возрасте до 20 лет, с определенной зависимостью от рас и этнических групп – так 14 случаев на миллион составляют пациенты афроамериканского происхождения, 35 случаев на миллион – пациенты европеоидной расы и 40 случаев на миллион составляют пациенты – выходцы из Латинской Америки. По данным Американского национального института рака в США каждый год регистрируется 18 000 случаев острых лейкозов у взрослого населения, из которых около 40% – это случаи ОЛЛ [36].

Факторы риска, приводящие к развитию острых лейкозов, до сих пор остаются неуточненными, но хорошо известно, что внешние факторы, к которым относятся физические воздействия (ионизирующая радиация, рентгеновское излучение), химические (воздействия пестицидов), токсические (алкоголь, никотин), в сочетании с эндогенными факторами, такими как гены предрасположенности, спонтанные мутации, имеют существенное значение в процессе лейкемогенеза. В результате в стволовой кроветворной клетке возникают генетические изменения, влекущие за собой нарушения процесса дифференцировки и созревания, неконтролируемую пролиферацию клеток опухолевого клона и замещение клеток нормального гемопоэза.

В соответствии с пересмотренной классификацией миелоидных новообразований и острых лейкозов ВОЗ 2016 года, выделяют лимфобластные лейкозы/лимфомы из предшественников В- и Т-клеток [127].

Линейную принадлежность и степень дифференцировки (фенотип) клеток опухолевого клона определяют методом проточной цитофлуориметрии, выявляя экспрессию специфических белков – клеточных мишеней (CD-кластеры дифференцировки). К В-клеточным маркерам относят CD19, CD79a (суCD79a), CD22 (суCD22), CD10, CD20. Фенотипы CD19+CD10+ при В-ОЛЛ являются наиболее распространенными. По иммунофенотипическим признакам, в соответствии с классификацией EGLI (Европейская группа по иммунологическому изучению лейкозов), выделяют следующие варианты В-ОЛЛ: VI (Про-В-ОЛЛ), VII («common» -ОЛЛ), VIII (Пре-В-ОЛЛ), XIV (В-ОЛЛ).

Специфические подтипы В-ОЛЛ, имеющие различный прогноз и исходы в различных возрастных группах, и, следовательно, различные терапевтические подходы, определяются разнообразием молекулярно-генетических аномалий [65, 72, 98, 130].

До середины прошлого века острый лейкоз оставался абсолютно фатальным заболеванием. Прорыв в области лечения онкологических заболеваний и острых лейкозов, в частности, связан с именем Сиднея Фарбера (1903–1973) – американского педиатра, патолога, онколога, открывшего эру

современной химиотерапии (ХТ), которому в 1947 году, совместно с коллегами, впервые удалось индуцировать преходящую ремиссию острого лейкоза на фоне аминоптерина – антагониста фолиевой кислоты. Препарат показал свою эффективность у 5 детей из 16 включенных в исследование [126]. Полученные данные подтолкнули группу С. Фарбера к внедрению в клиническую практику препаратов – аналогов аминоптерина, но с меньшей степенью токсичности и большей эффективностью. Как результат в арсенале онкологов появился, и используется до настоящего времени, синтезированный американским биохимиком Йеллапрагада Суббарао (1895–1948) цитостатик метотрексат. В те же годы С. Фарбер основал Фонд исследования рака у детей, который позже превратился в крупнейший мировой научный центр – Дана–Фарбер онкологический институт, Бостон, США (Dana-Farber Boston Children’s Cancer and blood disorders center, Boston, USA). Вслед за созданием метотрексата в клиническую практику последовательно вошли и другие противоопухолевые препараты: 6-меркаптопурин, предположение о высокой специфичности которого при острых лейкозах было сделано той же американской группой [61] на основании результатов клинического исследования с включением 15 случаев острого лейкоза у взрослых пациентов ($n = 9$) и детей ($n = 6$). В 1959 году FDA (Food and Drug Administration, США) утвердила к использованию циклофосфамид – цитотоксический препарат, высокая противоопухолевая активность которого была продемонстрирована в конце 1950-х годов в серии клинических исследований с включением пациентов с различными формами онкологических заболеваний. Цитостатическое действие винкристина было обнаружено в ходе исследований эффективности препарата из листьев розового барвинка, который содержит значительное количество природных алкалоидов, при лечении сахарного диабета. С 1963 года винкристин широко используется как мощный противоопухолевый агент при целом ряде онкологических заболеваний. Но при использовании этих новых, высокоактивных препаратов при острых лейкозах в режиме монотерапии все равно не удавалось добиться стойкого терапевтического результата, и пациенты погибали в течение короткого времени.

Создание принципиально нового терапевтического подхода – использования комбинаций химиопрепаратов с учетом стадии заболевания с четким планированием этапов лечения, доз препаратов и соблюдением строгого тайминга – позволило резко улучшить результаты терапии. Разработку и внедрение в практику программной терапии острых лейкозов у детей осуществил Дональд Пинкель – американский педиатр, онколог, директор (1962–1970) клиники Сент-Джуд, Мемфис, США. Развив идеи своих коллег Е. Фрея и Дж. Фрейриха, он четко разделил схему терапии на фазы, выделив индукцию ремиссии, консолидацию, поддерживающую терапию, терапию осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Воплощение концепции Д. Пинкеля на практике привело к росту выживаемости пациентов с острыми лейкозами из детской когорты и предоставило возможность экстраполировать результаты этой работы на взрослых пациентов.

1.2. Результаты терапии острых лимфобластных лейкозов у детей и взрослых

В течение последних пятидесяти лет были достигнуты невероятные успехи в лечении ОЛЛ, особенно у детей. Создание кооперативных исследовательских групп, организация мультицентровых исследований, достижения молекулярной генетики, внедрение системы прогностических факторов и программной терапии позволили существенно повысить эффективность ХТ при ОЛЛ. По данным американской Группы по изучению рака у детей и Детской онкологической группы (Children Cancer Group, Children Oncology Group) в период с 1968 по 2009 годы общая выживаемость пациентов увеличилась с 10% до 90% [70, 109]. Данные европейских исследовательских групп показали повышение бессобытийной выживаемости (БСВ) у детей с ОЛЛ до 75,9–79% (AIEOP, Италия; ALL-BFM, Германия) [89, 97]. В России с 1990 года для лечения детей с ОЛЛ используется оригинальный протокол ALL-Москва-Берлин, разработанный специалистами НИИ детской гематологии (сейчас НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева,

Москва). Основной идеей данного протокола стала борьба с нейролейкемией как причиной рецидивов острого лейкоза у детей. Созданный новый режим терапии отличался от базового, применяемого немецкими коллегами: вместо преднизолона в протокол был включен другой стероидный агент – дексаметазон, был внедрен более длительный курс использования L-аспарагиназы и трехкомпонентная интратекальная терапия (метотрексат, преднизолон, цитарабин). В первом исследовании ALL-MВ группу из 91 пациента разделили на две группы риска с учетом основных предикторов – возраст, инициальный лейкоцитоз. Результаты первого исследования продемонстрировали сопоставимость полученных данных с результатами европейских групп: БСВ составила 67% [8, 12]. В 2002 году была создана кооперативная исследовательская группа «Москва–Берлин», последовательно инициировавшая ряд исследований в области лечения ОЛЛ у детей. В 2014 году завершено исследование ALL-MВ-2008, предварительные результаты которого представляют увеличение БСВ пациентов до 81% [12, 13, 30]. Но, несмотря на значимые успехи в терапии ОЛЛ у детей, результаты пятилетней ОВ, достигнутые к началу 2000-х годов, спустя 20 лет не меняются [76]. У 20–25% пациентов с ОЛЛ из детской группы в отсроченном периоде наблюдения развиваются рецидивы заболевания, примерно у 2–3% пациентов не удается достичь ремиссии после индукционного курса. В общем, терапия остается интенсивной и токсичной, что существенно влияет на исходы терапии, качество жизни пациентов и на отдаленные результаты [13, 19, 89, 102, 104, 107].

С точки зрения прогноза заболевания и результатов терапии, отдельно следует выделить группу пациентов с младенческим ОЛЛ, у которых дебют заболевания происходит в первые 12 месяцев жизни. В сравнении с детьми старше одного года, заболевание у младенцев имеет более агрессивное течение – значительно чаще отмечается гиперлейкоцитоз, выраженный синдром лимфопролиферации, специфическое поражение ЦНС, кожи. Существенно более низкие показатели выживаемости в этой группе связаны с развитием рефрактерности к ХТ и частыми рецидивами заболевания, обусловленными

возрастными биологическими и генетическими особенностями, а также высокой частотой осложнений, связанных с органотоксичностью ХТ, и инфекционных осложнений на фоне миелосупрессии [28]. По результатам клинических исследований крупнейших международных групп: американской COG, японской JPLSG и европейской Interfant – показатели БСВ в группе пациентов с младенческим лейкозом составляют 38–48% [35, 38, 90, 91, 106].

Результаты терапии взрослых пациентов существенно отличаются от полученных в детской группе, поскольку возраст при ОЛЛ является фактором неблагоприятного прогноза. Дети и взрослые имеют различный цитогенетический профиль заболевания, что определяет гетерогенность клинических вариантов ОЛЛ. Частота первичных генетических перестроек, позволяющих прогнозировать низкий риск В-ОЛЛ, таких как транслокация $t(12;21)/ETV6-RUNX1$, высокая гипердиплоидия, существенно выше у пациентов детского возраста, тогда как генетические биомаркеры неблагоприятного прогноза – транслокация $t(9;22)/BCR-ABL$, реаранжировки КМТ2А гена, низкая гиподиплоидия, комплексный кариотип, определяют цитогенетический профиль В-ОЛЛ у взрослых пациентов. Отмечено, что частота неблагоприятных генетических факторов прогноза у взрослых пациентов в четыре раза выше в сравнении с детской группой [98]. Тем не менее возраст как фактор прогноза при ОЛЛ имеет относительное значение, уступая по значимости цитогенетическим, биологическим маркерам заболевания, что продемонстрировано, например, результатами клинического исследования европейской группы SEOG (Southwest Oncology Group 9400 study) [72].

Попытки внедрить педиатрические протоколы в группе взрослых пациентов ОЛЛ осложнились более низкой переносимостью интенсивных режимов, наличием токсических осложнений. Российской исследовательской группой по лечению острых лейкозов, созданной на базе ФГБУ «Национальный исследовательский центр гематологии», МЗ России, Москва, внедрен разработанный на основе собственного опыта и опыта педиатрической российской группы протокол по лечению ОЛЛ, претерпевшей ряд модификаций

за последние 20 лет и представляющий следующие результаты лечения В-ОЛЛ у взрослых пациентов: ОЛЛ-2009 – ОВ 49,6%, БРВ 51,4% [17]. Существующие сегодня современные схемы ХТ ОЛЛ с учетом прогностических факторов, включая оценку и мониторинг МОБ, в общей группе пациентов позволяют достичь полной ремиссии в 80–90% впервые выявленных случаев после индукционного курса, однако пятилетняя БРВ пациентов составляет 20–40% [8, 17, 19, 22, 62, 115]. В 40–60% случаев наблюдаются рецидивы заболевания или рефрактерность к проводимой ХТ, что серьезно ухудшает дальнейший прогноз – снижается частота достижения ответа на последующие линии терапии, сокращается продолжительность последующих ремиссий [20, 76, 89, 109].

1.3. Рецидивы и резистентные формы В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Варианты терапии

Причины развития резистентности клеток опухолевого клона к ХТ различны. Первичная резистентность может определяться генетическими событиями, которые вызвали злокачественное заболевание [53, 93, 119]. Так бывает при опухолях мозга, когда из-за отсутствия механизма проникновения химиопрепаратов через гематоэнцефалический барьер клетки опухоли остаются нечувствительными к лекарственным препаратам. Нарушения механизмов поступления активных веществ в или из опухолевой клетки могут быть связаны со снижением функциональной активности или нарушением экспрессии мембраной опухолевой клетки специфических транспортных белков. При ОЛЛ экспрессия белка Pgp, в функции которого входит обеспечение ускоренного выброса лекарственного препарата из клетки-мишени, нарастает у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, вызывая снижение адекватной внутриклеточной концентрации химиопрепаратов. Экспрессия Pgp обнаруживается при ОЛЛ с плохим прогнозом, характеризующимся наличием Ph-хромосомы. Развитие вторичной лекарственной резистентности может возникать из-за метаболических нарушений в опухолевых клетках, которые снижают

степень внутриклеточной активации химиопрепаратов: при рецидиве ОЛЛ развитие вторичной резистентности к метотрексату происходит из-за повышения активности лизосомального фермента гаммаглутаматсинтетазы (GGH), которая расщепляет активную форму метотрексата – метотрексатполиглутамат внутри опухолевой клетки. Результаты анализа клинических данных 235 детей с ОЛЛ, выполненного нидерландской педиатрической группой, продемонстрировали перспективы повышения эффективности терапии ОЛЛ за счет идентификации группы пациентов, потенциально резистентных к метотрексату в дебюте заболевания, путем определения активности ферментов, участвующих в метаболизме метотрексата [94]. Резистентность к 6-меркаптопурину при ОЛЛ также возникает из-за изменения активности внутриклеточных ферментов, обеспечивающих перевод химиопрепарата в активную форму. Еще один возможный механизм резистентности – это мутации в генах, отвечающих за программу апоптоза, которые появляются на фоне опухолевой трансформации, как бывает при мутации в гене p53 при ОЛЛ [3, 98]. Химиоиндуцированные мутации у пациентов с ОЛЛ вносят существенный вклад в развитие резистентности к лекарственным препаратам [129]. Одним из достоверных предикторов рецидива В-ОЛЛ как у взрослых, так и у детей является персистенция МОБ после лечения, что подразумевает обнаружение остаточных клеток опухолевого клона методом проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических маркеров заболевания, присутствующих в дебюте заболевания, методом ПЦР. Несмотря на высокий уровень гематологических ремиссий у пациентов с В-ОЛЛ общей группы после первого курса инициальной ХТ, у 30–50% взрослых и 10–20% детей определяются признаки МОБ [73, 97]. Оценка МОБ является обязательной частью основных терапевтических протоколов при В-ОЛЛ и у детей, и у взрослых. Полученные результаты используются для стратификации пациентов и выбора следующей линии программной терапии [52, 118].

Терапия р/р В-ОЛЛ остается сложной задачей. Использование химиотерапевтических схем более высокой интенсивности не приводит к

повышению эффективности терапии, но увеличивает кумулятивное токсическое воздействие препаратов на органы и ткани. Каждая последующая линия терапии снижает частоту ответа и продолжительность достигнутой ремиссии, что усложняет последовательное выполнение алло-ТГСК, которая до сих пор остается единственным терапевтическим методом с доказанным потенциалом излечения у пациентов с р/р В-ОЛЛ [1, 16, 23, 39, 40, 67, 77, 78, 130]. Алло-ТГСК, выполненная в I–II полной ремиссии (ПР), позволяет повысить показатель ОВ пациентов данной группы до 45–79%, однако результаты алло-ТГСК в третьей и более ремиссиях или при рецидиве (прогрессии) заболевания существенно хуже – ОВ 25% и 8–16% соответственно [26, 33, 109].

Добиться улучшения результатов лечения р/р В-ОЛЛ стало возможным с внедрением методов таргетной и иммунотерапии. МАТ, алло-ТГСК, ингибиторы иммунных контрольных точек (Immune Checkpoint Inhibitors), использование Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T терапия) изменили терапевтические подходы к р/р В-ОЛЛ, В-клеточных лимфом у детей и взрослых [7, 18, 24, 31, 57, 67, 73, 78, 83, 92, 101, 110, 131]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два МАТ для лечения рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ: блинатумомаб, анти-CD19, и инотузумаб озогамицин, анти-CD22.

1.4. Анти-CD19 моноклональное антитело, блинатумомаб, в терапии рецидивов и резистентных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Блинатумомаб – рекомбинантное, биспецифичное антитело-конструктор (BiTE-bispecific T-cells engager), способное вызывать гибель клеток опухолевого клона за счет цитотоксического воздействия собственных Т-лимфоцитов. Представляет собой мышинное антитело, состоящее из одной полипептидной цепи, которая включает 504 аминокислоты и имеет молекулярную массу 54 кДа. Антитело обладает специфичностью к молекуле CD19, с одной стороны, и к молекуле CD3 – с другой. CD19-рецептор – трансмембранный гликопротеин

суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов на всех стадиях созревания и присутствует практически на 90–100% опухолевых клеток при В-ОЛЛ. Рецептор не обладает опухолевой специфичностью, выполняет роль сигнальной молекулы, участвует в регулировании развития, активации и дифференцировки В-клеток. Механизм действия блинатумомаба состоит в сближении эффекторных CD3+ лимфоцитов с В-линейными лимфоцитами, несущими маркер CD19. Временная цитолитическая связь ведет к активации и усилению пролиферации Т-лимфоцитов и индукции апоптоза CD19+ лимфоцитов за счет действия перфоринов и гранзимов цитотоксических Т-лимфоцитов. Впоследствии, как при реализации любого цитотоксического действия, CD3+Т-лимфоцит, активированный блинатумомабом, освобождается от CD19+ клетки-мишени и имеет возможность вступить в следующий цитотоксический контакт с несущей CD19+ маркер клеткой, вызывая и ее гибель [34, 71]. На сегодняшний день неизвестно, сколько таких «циклов» может пройти одна молекула блинатумомаба, но в литературе высказываются предположения о возможности элиминировать 60–70 CD19+-лимфоцитов, что позволяет обеспечить эффективность терапии. Также существует мнение, что CD19+-фрагмент молекулы блинатумомаба обладает большей аффинностью в сравнении с CD3+-фрагментом, что может обуславливать высокую эффективность препарата даже при низком количестве CD3+-лимфоцитов. Постепенно, с повтором этих циклов, киллерная способность активированных блинатумомабом Т-лимфоцитов снижается, приводя к уменьшению эффективности терапии. Причины механизма «истощения» CD3+ клеток не совсем ясны, однако можно предположить, что система перфорин-гранзимы и другие цитокины, включая провоспалительные (IL-2, IL-6, IL-10), а также способность к пролиферации активированных CD3+-лимфоцитов не в состоянии самовосстанавливаться в режиме высокой активности Т-лимфоцитов [7, 10, 123].

Результаты многоцентровых международных клинических исследований показали эффективность использования блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ различного возраста. При проведении 2–4–6 курсов препарата в рекомендуемых

режимах и дозах удалось достичь ремиссии заболевания, улучшить показатели выживаемости у пациентов – и детей, и взрослых – с различным статусом заболевания перед началом терапии: персистенция МОБ(+)/молекулярный рецидив (мР), гематологический рецидив/резистентность [45, 99, 111, 114, 116, 122, 124].

В 2011 году немецкая группа опубликовала результаты открытого мультицентрового нерандомизированного исследования, в ходе которого изучалась эффективность блинатумомаба у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ, у которых после курса индукции/консолидации стандартной ХТ отмечалась персистенция МОБ. Ответ на терапию блинатумомабом был зарегистрирован у 16 пациентов (80%) из 21 включенного, у 12 из них зафиксирована мР, девяти пациентам последовательно была выполнена алло-ТГСК. БРВ составила 78%, медиана наблюдения была 405 дней. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, зафиксированные в ходе данного исследования, включали лимфопению, которая была обратимой [125].

В первое исследование, которое показало эффективность блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ и было выполнено той же немецкой группой, вошли 36 взрослых пациентов с р/р Rh-негативного В-ОЛЛ. Полная ремиссия в ответ на терапию была достигнута у 69% пациентов, из них у 88% получен МОБ(–) статус. Алло-ТГСК была выполнена 52%. Медиана ОВ составила 9,8, медиана БРВ была 7,6 месяца [113].

Опубликованные в 2014 году результаты продемонстрировали эффективность и безопасность препарата у пациентов высокого риска. Из 189 включенных пациентов с р/р В-ОЛЛ 43% ответили на терапию, 40% из которых впоследствии была выполнена алло-ТГСК. Медиана ОВ составила 6 месяцев [122]. Результаты многоцентрового, международного рандомизированного исследования III фазы TOWER, в ходе которого проводилось сравнение эффективности терапии блинатумомабом и стандартной ХТ по выбору лечащего врача в группе взрослых пациентов с Rh-негативным В-ОЛЛ (405 пациентов, 271 блинатумомаб / 174 ХТ), показали более высокую

частоту ответов на терапию в группе блинатумомаба – 34% против 16% соответственно. Медиана ОВ составила 7,7 месяца в группе блинатумомаба против 4,0 месяца в группе ХТ, шестимесячная БРВ пациентов, которые получали блинатумомаб, была 31% против 12% в группе ХТ [50]. Результаты применения блинатумомаба у пациентов р/р В-ОЛЛ с признаками МОБ в открытом, нерандомизированном многоцентровом исследовании немецкой группы показали, что после одного цикла терапии 80% пациентов, включенных в исследование, достигли МОБ-негативного статуса и имели БРВ 61% при медиане наблюдения 33 месяца [86].

Эффективность и безопасность блинатумомаба у детей с р/р В-ОЛЛ продемонстрирована результатами нескольких международных, многоцентровых исследований. В первом из них, открытом исследовании I/II фазы, направленном на оценку безопасности, определение рекомендуемой дозы и потенциальной эффективности блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ младше 18 лет, участвовали 26 центров из Европы и США. В первой фазе исследования с участием 44 пациентов была определена оптимальная доза для педиатрической группы пациентов – 5 мкг/м²/сутки в первые 7 дней цикла, 15 мкг/м²/сутки в последующие дни цикла. Во второй фазе исследования у 39% пациентов после двух циклов блинатумомаба был достигнут ответ на терапию, с достижением МОБ(–) статуса у 52% пациентов, медиана ОВ в этой группе составила 7,3 месяца. БРВ составила 42% при медиане наблюдения 6 месяцев [111]. При сравнении результатов эффективности терапии блинатумомабом, полученных на этом этапе, с результатами интенсивной полихимиотерапии у пациентов с р/р В-ОЛЛ младше 18 лет из группы исторического контроля было показано, что монотерапия блинатумомабом ассоциируется с более высокой частотой ответов, более продолжительной ОВ [51]. В настоящее время COG проводится рандомизированное исследование III фазы оценки эффективности блинатумомаба в сравнении с ХТ в качестве постиндукционной терапии у пациентов младше 18 лет с первым рецидивом В-ОЛЛ.

Внутривенное введение CD19-направленных препаратов, таких как блинатумомаб, может вызвать быстрое высвобождение медиаторов воспаления и клеточных цитокинов с развитием острых клинических проявлений и возможным поражением сердечно-сосудистой, нервной систем, почек. Такая системная воспалительная реакция – «синдром высвобождения цитокинов» – может характеризоваться различной степенью выраженности клинических симптомов [44]. В мультицентровом, неконтролируемом, открытом клиническом исследовании II фазы по оценке безопасности блинатумомаба у взрослых пациентов с р/р Rh-негативного В-ОЛЛ, в которое было включено 189 пациентов, среди НЯ 3-й и более степени в соответствии с терминологией общих признаков НЯ в версии 4.03 (CTCAE – common terminology criteria for adverse events) наиболее частыми были: у 25% пациентов – фебрильная нейтропения, у 16% – нейтропения, 14% – анемия. Редкое и наиболее серьезное осложнение – синдром выброса цитокинов – развилось у 2% пациентов. Неврологическая симптоматика 3–4-й степени (головные боли, астения, головокружения, полинейропатия, нарушение речи) отмечалась у 13% [122]. Оценка безопасности блинатумомаба у детей с р/р В-ОЛЛ проводилась в ходе открытого неконтролируемого многоцентрового исследования I/II фазы. В группе, состоящей из 70 пациентов, которые получили рекомендуемую дозу препарата, наиболее частыми НЯ с градацией 3-й степени и выше были: анемия – 36%, тромбоцитопения – 21% и гипокалиемия – 17%. У 4 пациентов (5%) развился синдром выброса цитокинов. По литературным данным, НЯ на фоне терапии блинатумомабом часто разрешаются самостоятельно, а в серьезных случаях, являясь прогнозируемыми, хорошо контролируются терапевтически. В ходе III фазы исследования TOWER выполнялась оценка качества жизни, связанного со здоровьем (Health-related quality of life – HRQL), у взрослых пациентов на фоне терапии блинатумомабом с использованием специального опросника по качеству жизни (Quality of Life Questionnaire QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC). В результате 247 пациентов с р/р Rh-негативным В-ОЛЛ, получавшие терапию

блинатумомабом, сообщили о лучшем качестве жизни по всем субшкалам QLQ-S30 в сравнении с пациентами, которые получали ХТ (n = 95) [68].

1.5. Анти-CD22 моноклональное антитело, инотузумаб озогамицин, в терапии рецидивов и резистентных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Вторым препаратом из группы МАТ, доказавшим свою эффективность у пациентов с р/р В-ОЛЛ, является инотузумаб озогамицин. Это иммуноконъюгат (антитело-цитостатик), который состоит из гуманизированного МАТ, направленного на молекулу CD22, и связанного с ним мощного ДНК-повреждающего агента – калихеамицина. Мишенью для инотузумаба озогамицина является трансмембранный белок CD22, который экспрессируется на определенных стадиях созревания В-лимфоцитов и присутствует на поверхности 60–90% бластных клеток при В-ОЛЛ. Калихеамицин – природный противоопухолевый антибиотик, является продуктом жизнедеятельности бактерии *Micromonospora echinospora* sup. *Calichensis*, был открыт в середине 80-х годов прошлого столетия при разработке меловых почв в штате Техас, США. Инотузумаб озогамицин можно отнести к агентам пассивной иммунотерапии, поскольку анти-CD22-антитело лишь обеспечивает специфическую связь с молекулой-антигеном на поверхности опухолевой клетки, а терапевтический эффект препарата непосредственно связан с внутриклеточным цитотоксическим действием калихеамицина, который, превращаясь в активный дирадикал в цитоплазме клетки, попадает внутрь ядра CD22-позитивных лимфобластов, воздействует на двухцепочечную ДНК, нарушает клеточный цикл и индуцирует апоптоз [11, 121].

В отличие от традиционных химиотерапевтических агентов, которые нацелены на высокопролиферативные клетки, инотузумаб озогамицин обладает способностью обеспечить доступ цитостатического агента не только к пролиферирующим бластам, но и к лейкемическим стволовым клеткам.

Высокая противоопухолевая активность инотузумаба озогамицина у пациентов с р/р В-ОЛЛ подтверждена результатами ряда одноцентровых и многоцентровых клинических исследований. Американской группой MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, Техас, США) в 2013 году опубликованы результаты одноцентрового исследования безопасности, эффективности инотузумаба озогамицина в группе взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ ($n = 90$) крайне неблагоприятного прогноза, которые получали терапию в двух режимах. В одной группе ($n = 49$) препарат вводили в дозе $1,3-1,5 \text{ мг/м}^2$ один раз в течение цикла продолжительностью 3–4 недели, в другой группе ($n = 41$) использовали дробный режим введения: $0,8 \text{ мг/м}^2$ в день 1, $0,5 \text{ мг/м}^2$ в дни 8 и 15. Частота общего ответа составила 58% и не различалась в двух подгруппах пациентов, медиана общей выживаемости в общей группе составила 6,2 месяца, 36 пациентам последовательно, после достижения ответа, была выполнена алло-ТГСК. Также исследование показало, что однократное введение инотузумаба озогамицина, в сравнении с дробным, ассоциировано с более высокой частотой НЯ [120].

В 2017 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования 1/2 фазы оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики, фармакодинамики инотузумаба озогамицина в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ ($n = 72$), которые получали препарат еженедельно в виде внутривенных инфузий в курсовых дозах $1,2 \text{ мг/м}^2 - 1,6 \text{ мг/м}^2 - 1,8 \text{ мг/м}^2$. По результатам исследования эффективной и безопасной была определена курсовая доза $1,8 \text{ мг/м}^2$ с режимом введения $0,8 \text{ мг/м}^2$ в день 1 цикла – $0,5 \text{ мг/м}^2$ в день 8 – $0,5 \text{ мг/м}^2$ в день 15. Частота ответов на терапию составила 68%, из них 84% пациентов достигли МОБ-негативного статуса заболевания, медиана ОВ в исследуемой группе составила 7,4 месяца [80]. Эффективность инотузумаба озогамицина в педиатрической группе оказалась сопоставима с результатами, полученными в группе взрослых пациентов в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании, в которое был включен 51 пациент в возрасте от 0 до 21 года из 30 центров США, Австралии и Европы, терапию инотузумабом озогамицином проводили в

курсовой дозе $1,8 \text{ мг/м}^2$ с еженедельным введением – $0,8 \text{ мг/м}^2$ в первый день, $0,5 \text{ мг/м}^2$ в 7-й, 15-й дни. Общий ответ на терапию составил 67%, из ответивших пациентов 81% достигли МОБ-негативного статуса, 21 пациенту последовательно была выполнена алло-ТГСК [81]. Результаты многоцентрового международного открытого рандомизированного клинического исследования INO-VATE ALL, опубликованные в 2019 году, продемонстрировали достоверно более высокую частоту ответов на инотузумаб озогамицин в сравнении со стандартной ХТ у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ (80,7% против 29,4%), частоту МОБ(–) ответов (78,4% против 28,1%), лучшую ОВ и БСВ (7,7 месяца против 6,6 месяца, 5 месяцев против 1,8 месяца) соответственно [82]. Терапия инотузумабом озогамицином в целом переносится хорошо, в то же время среди возможных НЯ препарата наиболее серьезным является синдром синусоидальной обструкции – ВОБ, риск развития которого повышается у пациентов в раннем периоде после алло-ТГСК, выполненной вслед за терапией инотузумабом озогамицином. В представленных клинических исследованиях частота развития ВОБ после алло-ТГСК составила 17% в группе взрослых пациентов [120] и 52% в детской группе [81]. Среди прочих НЯ в ответ на терапию инотузумабом озогамицином отмечены следующие: подъем температуры тела до фебрильных цифр в первые 1–3 дня терапии, повышение уровня печеночных ферментов, гипотензия. У большего числа пациентов степень выраженности НЯ соответствовала 1–2-й степени в соответствии с терминологией общих признаков НЯ в версии 4.03 (CTCAE – common terminology criteria for adverse events). Разрешение клинических проявлений осложнений у большего числа пациентов наступало самостоятельно [81, 120].

Представление данные – это результаты регистрационных клинических исследований с включением пациентов, отвечающих строгим критериям отбора. Но хорошо известно, что такие показатели не всегда можно экстраполировать на общую популяцию больных, в которую входят пациенты с различными подтипами заболевания, в различной стадии, с различной степенью предлеченности. В настоящее время в доступной литературе сообщения об

использовании в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ МАТ в реальной клинической практике ограничены несколькими публикациями. В одноцентровом ретроспективном исследовании американской группы из Университета Мэриленда (University of Maryland, Baltimore County, USA) проанализированы варианты модификации курса блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от степени НЯ. В исследование были включены 23 пациента с заведомо высоким риском развития НЯ – старший возраст (медиана 49 лет), значительный объем опухолевой массы, высокий уровень лактатдегидрогеназы. У 78% пациентов были зафиксированы НЯ в ответ на терапию, наиболее частыми среди которых были нейротоксичность и синдром высвобождения цитокинов. У 18 пациентов терапия потребовала модификации (прерывания), но в целом исследование показало, что проявления токсичности блинатумомаба управляемые и возможность провести/завершить курс блинатумомаба существует практически для каждого пациента, даже с высоким риском развития токсичности [60]. Оценка эффективности и безопасности инотузумаба озогамицина в терапии р/р В-ОЛЛ у пациентов старше 18 лет в реальной клинической практике выполнена в многоцентровом ретроспективном исследовании при участии 11 академических институтов США [117]. Анализируемая когорта включала 84 пациента с р/р В-ОЛЛ с медианой возраста 50 лет. Группа отличалась гетерогенностью по клиническим признакам. Уровень общего ответа в группе составил 63%, у 44% пациентов был достигнут молекулярный ответ. Среди них 27% пациентов, которые ответили на терапию инотузумабом озогамицином, последовательно получили алло-ТГСК, медиана ОВ составила 11,5 месяца. В данном исследовании продемонстрирован приемлемый профиль токсичности инотузумаба озогамицина. В 2020 году Рабочей группой по изучению лейкозов общества педиатров, гематологов, онкологов Испании (The Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP)) опубликованы данные использования МАТ в терапии р/р В-ОЛЛ в педиатрической группе. В исследовании проанализированы результаты терапии р/р В-ОЛЛ с использованием блинатумомаба, инотузумаба озогамицина

или обоих препаратов. Общий ответ в группе крайне предлеченных пациентов ($n = 29$) составил 46%, 12-месячная ОВ в группе пациентов после терапии блинатумомабом составила 50%, в группе после терапии инотузумабом озогамицином – 45% [46].

Обобщая обзор литературных данных, становится очевидным, что проблема терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ у взрослых и детей остается сложной задачей. Использование анти-CD19 и анти-CD22 МАТ в лечении этих пациентов, по результатам международных многоцентровых клинических исследований, улучшает результаты терапии. Однако в настоящее время опыт применения МАТ при р/р В-ОЛЛ в реальной клинической практике ограничен. Представленное исследование выполнялось с целью оценить эффективность терапии МАТ р/р В-ОЛЛ у пациентов разного возраста, с различными вариантами/подтипами заболевания, клиническими характеристиками, выполнить анализ прогностических факторов ответа на терапию, проанализировать профиль токсичности и определить место МАТ в программной терапии р/р В-ОЛЛ.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика общей группы пациентов

Исследование выполнено в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. В анализ включены данные о 182 пациентах с диагнозом рецидива или рефрактерного течения В-ОЛЛ, которым проводилась терапия МАТ (анти-CD19, блинатумомаб, анти-CD22 инотузумаб озогамицин) в период с апреля 2015 года по октябрь 2019 года. Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемой популяции и подгрупп исследования (n = 82)

Клинические/демографические признаки (n = 182)	Группа 1: пациенты анти-CD19 n = 128 (70%)	Группа 2: пациенты анти-CD22 n = 54 (30%)	p
Пол:			
мужчины	74 (58)	30 (55)	0,7
женщины	54 (42)	24 (44)	
Возраст (годы):			
0–18	52 (40)	26 (48)	0,3
> 18	76 (60)	28 (52)	
Диагноз EGIL:			
V	1 (1)	5 (9)	0,48
VI	22 (17)	7 (13)	
VII (common)	88 (69)	35 (65)	
VIII	12 (9)	5 (9)	
VIV	5 (4)	2 (4)	

Продолжение таблицы 1

Клинические/демографические признаки (n = 182)	Группа 1 пациенты анти-CD19 n = 128 (70%)	Группа 2 Пациенты анти-CD22 n = 54 (30%)	p
Группа риска с учетом факторов цитогенетического/молекулярного прогноза:			
низкий	10 (8)	7 (13)	0,29
промежуточный	65 (51)	28 (52)	
высокий	53 (41)	19 (35)	
Цитогенетика/молекулярная генетика:			
t(9;22)BCR-ABL+	18 (14)	3 (6)	0,1
КМТ2А+	18 (14)	4 (7)	0,2
Предшествующая терапия:			
ХТ	100 (78)	36 (66)	0,1
алло-ТГСК	28 (22)	18 (34)	
Статус заболевания до начала терапии МАТ:			
*МОБ(+)	69 (54)	0	< 0,001
гемР	54 (42)	49 (90)	
рефрактерность к предшествующей ХТ	5 (4)	5 (10)	
Предшествующая терапия блинатумомабом	0	22 (44)	

Примечания: *МОБ(+) – объединенная группа пациентов, включающая пациентов с мР и персистенцией МОБ.

Медиана времени наблюдения составила 244 дня (диапазон 14–1095). Общую группу пациентов составили две сопоставимые подгруппы: подгруппа 1 – пациенты с р/р В-ОЛЛ, которые получали терапию блинатумомабом (n = 128) и подгруппа 2 – пациенты с р/р В-ОЛЛ, которые получали терапию инотузумабом озогамицином (n = 54). Общая группа пациентов отличалась гетерогенностью по клиническим и прогностическим факторам. В исследование были включены дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет (n = 78) и взрослые пациенты старше 18 лет (n = 108) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Структура общей группы пациентов с р/р В-ОЛЛ с учетом возраста к началу терапии МАТ

Медиана возраста составила 19 лет (диапазон 3 месяца – 71 год). Диагноз В-ОЛЛ верифицировали в соответствии с Классификацией ВОЗ 2016 года, Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОЛЛ у детей и подростков 2015 года, Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОЛЛ у взрослых 2018 года с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков периферической крови и костного мозга, проточной цитофлуорометрии клеток костного мозга для определения ключевых маркеров линейной дифференцировки бластной популяции, цитогенетического и молекулярного анализа опухолевых клеток [9, 29]. В соответствии с международной классификацией острой лейкемии EGIL, все пациенты, включенные в исследование, относились к В-ОЛЛ. У всех пациентов перед началом терапии МАТ на клетках опухолевого клона определялась экспрессия соответствующих антигенов. В подгруппе пациентов, которые получали терапию блинатумомабом, – CD19, в подгруппе, в которой выполнялась терапия инотузумабом озогамицином, – CD22.

Стратификацию на группы риска в дебюте заболевания выполняли с использованием основных прогностических факторов. Генетические aberrации, которые использовали для определения группы риска в дебюте заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Молекулярные/генетические биомаркеры, определяющие группу риска В-ОЛЛ в дебюте заболевания [98]

Группа риска	Генетические aberrации
Низкий риск	t(12;21)/ETV6-RUNX1 Высокая гипердиплоидия
Промежуточный	t(1;19)/E2A-PBX1 Перестройки локуса 14q32 Нормальный кариотип/мутация IKZF1
Высокий	t(9;22)/BCR-ABL1 Перестройки гена KMT2A Комплексные перестройки (> 5)

Как наиболее неблагоприятные варианты течения заболевания отмечены: Ph-положительный В-ОЛЛ (n = 21), младенческий лейкоз (n = 9), В-ОЛЛ с реаранжировкой KMT2A гена (n = 22). Первичную ХТ пациенты получали в различных медицинских учреждениях в рамках существующих стандартных протоколов для лечения пациентов В-клеточного ОЛЛ в соответствии с определенной группой риска.

Пациенты, входящие в группу исследования отличались высокой степенью предлеченности. Среди пациентов в МОБ(+) статусе 38% (n = 26) находились в первой ремиссии заболевания, 62% (n = 43) – во второй, третьей и более. В группе пациентов с гемР В-ОЛЛ 67% (n = 69) находились во втором, третьем и более рецидиве заболевания.

В случае отсутствия полной ремиссии заболевания после завершения двух курсов индукционной терапии, у пациентов констатировали рефрактерность к предшествующей ХТ (n = 10). Гематологический рецидив заболевания диагностировали при появлении лимфобластов с прежним иммунофенотипом после периода ремиссии, в течение которого клетки лейкозного клона морфологически не определялись. При выявлении в костном мозге (КМ) $\geq 5\%$ лимфобластов без признаков экстрамедуллярных поражений констатировали изолированный костномозговой рецидив. Диагноз комбинированного рецидива

устанавливали при наличии двух и более очагов поражения различной локализации, которые выявлялись с использованием данных лабораторного и инструментального исследований в соответствии с рекомендуемыми методами диагностики.

Ранним рецидивом заболевания считали рецидив, который возник через 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии, но не позднее 18 месяцев от начала курса лечения. Молекулярный рецидив В-ОЛЛ диагностировали в случае выявления вновь молекулярных/генетических маркеров, которые определялись у пациента в дебюте заболевания, на фоне сохраняющейся полной гематологической ремиссии (гемПР) и/или появления признаков персистенции МОБ. Для определения признаков МОБ – выявления у пациента в полной ремиссии заболевания остаточных клеток опухолевого клона – использовали высокочувствительные лабораторные методы: ПЦР и/или многоцветную проточную цитометрию, при которой пороговым значением МОБ считали более 1×10^{-4} .

В качестве противорецидивной терапии с целью индукции последующих ремиссий у пациентов детской группы использовали следующие протоколы: ALL-MB, ALL-IC-BFM – схемы для пациентов групп высокого риска, схемы с препаратами аналогами пурина – клофарабином, схемы с флударабином (FLAG). У взрослых пациентов использовали протоколы: ОЛЛ-2009, HyperCVAD, FLAG.

В рамках программной терапии рецидива В-ОЛЛ 25% (n = 46) пациентов была выполнена алло-ТГСК, 44 пациента из подгруппы 2 получили курс инотузамаба озогамидина после предшествующей терапии блинатумомабом.

По основным исследуемым параметрам обе подгруппы пациентов были сопоставимы, за исключением статуса заболевания на момент начала терапии МАТ. Все пациенты подгруппы 2 начали получать терапию инотузамабом озогамидином в стадии развернутого гемР.

2.2. Характеристика группы пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получивших терапию блинатумомабом

В исследуемую группу вошли 128 пациентов р/р В-ОЛЛ разного возраста. Медиана наблюдения составила 327 дней (диапазон 19–1095). Основные характеристики пациентов группы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика группы пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом

Характеристика	Дети n = 52 Абс. (%)	Взрослые n = 76 Абс. (%)	p
Медиана возраста к началу терапии (лет)	8 (3 мес. – 18)	30 (18–71)	
Пол: мужской женский	32 (62) 20 (38)	42 (55) 34 (45)	0,4
Диагноз EGIL: В ВI ВII (common) ВIII ВIV	0 8 (15) 33 (63) 6 (12) 5 (10)	1 (1) 14 (19) 55 (72) 6 (8) 0	0,07
Группа риска с учетом генетических факторов прогноза: низкий промежуточный высокий	8 (15) 23 (44) 21 (40)	2 (3) 43 (56) 31 (41)	0,025
Цитогенетика/молекулярная генетика: t(9;22)BSR-ABL+ KMT2A+	2 (4) 6 (12)	16 (21) 12 (18)	0,06 0,15

Продолжение таблицы 3

Характеристика	Дети n = 52 Абс. (%)	Взрослые n = 76 Абс. (%)	p
Ранний рецидив	16 (31)	28 (37)	0,46
Комбинированный рецидив	6 (12)	10 (13)	0,7
Статус перед началом терапии:			
МОБ(+)	33 (63)	36 (47)	0,62
рецидив	19 (34)	35 (46)	
рефрактерность	0	5 (7)	
Количество линий терапии до блинатумаба:			
одна	18 (35)	35 (46)	0,028
две	20 (38)	34 (45)	
три и более	14 (27)	7 (9)	
Количество бластов в КМ > 50%	10 (19)	17 (22)	0,66
Предшествующая алло-ТГСК	13 (25)	15 (19)	0,47

Перед началом терапии блинатумабом у всех пациентов методом иммунофенотипирования на поверхности клеток бластной популяции определяли экспрессию антигена CD19, которая отмечалась в пределах 90–100%. Ни у кого из пациентов перед началом терапии блинатумабом не было отмечено специфического поражения ЦНС.

2.3. Характеристика группы пациентов с рецидивами и резистентным течением В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получивших терапию инотузумабом озогамицином

Данную группу составили 54 пациента с р/р В-ОЛЛ. Медиана наблюдения составила 154 дня (35–605). Клинико-демографическая характеристика группы представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика группы пациентов с р/р В-ОЛЛ, которым проводилась терапии инотузумабом озогамицином

Характеристика	Дети n = 26 Абс. (%)	Взрослые n = 28 Абс. (%)	p
Медиана возраста к началу терапии (лет)	9 (1–16)	31 (18–52)	
Пол:			
мужской	16 (62)	14 (50)	0,39
женский	10 (38)	14 (50)	
Диагноз EGIL:			
В	1 (4)	4 (14)	0,001
VI	0	7 (25)	
VII (common)	19 (73)	16 (57)	
VIII	4 (15)	1 (4)	
IV	2 (8)	0	
Группа риска с учетом генетических факторов прогноза:			
низкий	7 (27)	0	0,013
промежуточный	11 (42)	17 (61)	
высокий	8 (31)	11 (39)	
Цитогенетика/молекулярная генетика:			
t(9;22)BCR-ABL+	0	3 (10)	0,08
KMT2A+	3 (11)	1 (4)	0,26
Ранний рецидив	22 (85)	18 (64)	0,56
Комбинированный рецидив	5 (19)	10 (36)	0,2
Статус к началу терапии:			
МОБ(+)	0	0	0,024
рецидив	26(100)	23(82)	
рефрактерность к предшествующей терапии	0	5(18)	
Количество линий терапии перед инотузумабом озогамицином:			
одна	5 (19)	14 (50)	0,06
две	13 (50)	9 (32)	
три и более	8 (31)	5 (18)	

Продолжение таблицы 4

Характеристика	Дети n = 26 Абс. (%)	Взрослые n = 28 Абс. (%)	p
Количество бластов в КМ > 50%	11 (42)	16 (57)	0,27
Предшествующая алло-ТГСК	11 (42)	7 (25)	0,17
Предшествующая терапия блинатумомабом	17 (65)	12 (43)	0,097

Всем пациентам данной группы перед началом терапии инотузумабом озогамицином на клетках бластной популяции методом иммунофенотипирования определяли экспрессию антигена CD22. Ни у кого из пациентов к началу терапии не зафиксировано специфического поражения ЦНС.

2.4. Применение моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Введение блинатумомаба осуществляли путем продленной внутривенной инфузии через центральный венозный катетер с использованием фильтра B Braun Sterifix Neonat 0.2 μm в течение 28 дней (что представлено нами как один цикл терапии) с 14-дневным перерывом. В первые 7 дней доза препарата для пациентов с массой тела более 45 кг составляла 9 $\text{мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$, с увеличением в последующие дни до 28 $\text{мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$. Пациенты с массой тела менее 45 кг получали препарат в дозах 5 $\text{мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$ и 15 $\text{мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$ соответственно.

Пациенты получили от одного до трех курсов блинатумомаба, большинство пациентов получили 1 курс.

Госпитализация была необходима в течение первой недели курса из-за риска серьезного осложнения – синдрома выброса цитокинов. Далее введение препарата выполнялось амбулаторно, в режиме дневного стационара.

В случае констатации ответа на терапию следующий цикл блинатумомаба не выполняли. В последующем пациенты, достигшие МОБ(–) статуса, получали консолидирующую/поддерживающую ХТ и/или алло-ТГСК.

Введение инотузумаба озогамицина осуществляли в соответствии с утвержденными компанией-производителем и FDA дозами и режимом. Курс включал три внутривенных введения в виде внутривенной инфузии: 0,8 мг/м² в первый день терапии и 0,5 мг/м² в два последующих (8-й и 15-й день). Пациенты получили от одного до трех курсов инотузумаба озогамицина (медиана 1). При выявлении признаков МОБ после курса инотузумаба озогамицина для достижения полной молекулярной ремиссии (мПР) выполняли повторные курсы (0,8–0,5–0,5 мг/м²). При достижении ответа у части пациентов в максимально короткие сроки выполняли алло-ТГСК. При отсутствии такой возможности или из-за отказа пациента/родителей с целью консолидации полученной ремиссии выполняли повторный курс инотузумаба озогамицина в дозах 0,5 мг/м² × в дни 1, 8, 15.

Пациентам с Rh-положительным В-ОЛЛ терапию МАТ выполняли в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ в рекомендуемых дозах и режимах введения – 13 пациентов получали дазатиниб, 6 – иматиниб, 3 – нилотиниб.

В группе пациентов с р/р В-ОЛЛ после предшествующей алло-ТГСК с целью усиления терапевтического ответа части пациентам (n = 19) терапию МАТ выполняли в комбинации с ИДЛ в стартовой дозе 1×10^4 – 1×10^6 . Показанием к применению ИДЛ служило снижение уровня донорского химеризма и/или появление признаков МОБ.

2.5. Методы оценки эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител. Факторы прогноза ответа на терапию

Для выполнения оценки эффективности терапии МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ были использованы следующие показатели: частота достижения ответов,

общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость, частота рецидивов (ЧР), летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), количество пациентов, которым после достижения ответа на терапию МАТ, была выполнена алло-ТГСК.

Лабораторное обследование пациентов подгруппы 1 с целью оценки эффективности терапии блинатумомабом выполняли через 14 дней после окончания введения препарата. В подгруппе 2 лабораторное обследование проводили в конце четвертой недели курса инотузумаба озогамицина. В ходе обследования выполняли цитологическое исследование мазков периферической крови и костного мозга, исследование клеток костного мозга, которое включало цитогенетический и молекулярный анализ, проточную цитофлуорометрию. Определение МОБ выполняли двумя методами: молекулярно-биологическим у пациентов с выявленными стойкими генетическими нарушениями – методом ПЦР и методом проточной цитометрии у остальных пациентов, при которой порогом МОБ считалось значение более 1×10^4 .

В исследовании отмечали следующие варианты ответа на терапию: гемПР, мПР, достижение МОБ-негативного статуса.

Полную клинико-гематологическую ремиссию (гемПР) констатировали при отсутствии клинических проявлений заболевания, количестве лимфобластов в костном мозге $< 5\%$, нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии признаков экстрамедуллярного поражения.

Молекулярную ремиссию (мПР) диагностировали в случае гемПР, при которой у пациента не определялись генетические/молекулярные маркеры заболевания, которые отмечались в дебюте заболевания и не определялись остаточные лейкемические клетки.

Поскольку МОБ в исследуемой группе диагностировали двумя способами, для объективной оценки ответа на терапию МАТ в общей группе пациентов введен следующий критерий ответа – достижение МОБ-негативного статуса (МОБ(-)), объединяющий результаты пациентов, которые достигли мПР и пациентов, у которых после терапии МАТ признаки МОБ не определялись методом иммунофенотипирования.

У части пациентов, которые получали терапию МАТ в комбинированном рецидиве, констатировали ремиссию по данным морфологического исследования костного мозга – количество лимфобластов $< 5\%$, но при этом у пациента сохранялись проявления экстрамедуллярных поражений. Данное состояние не оценивали как достижение ответа на терапию.

Для определения возможных предикторов ответа на терапию на основании имеющихся литературных данных в представленном исследовании была определена группа клинических и лабораторных факторов: возраст пациентов к началу терапии, иммунологический вариант В-ОЛЛ с учетом классификации EGIL, генетические/молекулярные перестройки, статус заболевания перед началом терапии МАТ, количество линий терапии до терапии МАТ, предшествующая алло-ТГСК, объем опухолевой массы в рецидиве. Подгруппа пациентов, которым терапию р/р В-ОЛЛ выполняли блинатумомабом, отличалась выраженной гетерогенностью по клиническим факторам – статус заболевания перед началом терапии, сроки возникновения рецидивов, степень предлеченности. Поэтому, для анализа зависимости ответа от продолжительности предыдущих ремиссий и количества предшествующих линий терапии, для этой подгруппы введен дополнительный временной показатель – «время до следующей линии терапии» – время от даты постановки диагноза до начала терапии МАТ, которое рассчитывалось как отношение сумм длительности всех прошлых ремиссий (в месяцах) к числу этих ремиссий. Точкой разделения на короткий/длинный интервал считали 18 месяцев. Пациентов, у которых этот показатель был менее 18 месяцев, считали более предлеченными.

Общую выживаемость рассчитывали от даты начала терапии блинатумомабом/инотузумабом озогамицином до даты последнего контакта или смерти пациента от любой причины.

БРВ рассчитывали от даты достижения полной ремиссии в ответ на терапию МАТ до даты рецидива или последнего контакта, или смерти от любой причины.

БСВ рассчитывалась от даты начала терапии МАТ до любого события (рецидив/смерть) или даты последнего контакта.

ЧР рассчитывали от даты констатации ответа на терапию МАТ до даты возникновения рецидива заболевания.

ЛНР рассчитывали от даты достижения ремиссии, до любого неблагоприятного события, не связанного с рецидивом заболевания.

2.6. Методы оценки безопасности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител

Переносимость и безопасность терапии МАТ оценивали путем анализа частоты и спектра НЯ, которые возникли непосредственно в течение курса терапии МАТ и в течение 4 недель после, в соответствии с терминологией общих признаков НЯ в версии 5.0 СТСАЕ (common terminology criteria for adverse events), 2010 года: 1 степень – легкое, бессимптомное проявление НЯ, не требующие терапии; 2 степень – местные или неинвазивные проявления, которые могут разрешиться самостоятельно или на фоне местной терапии; 3 степень – серьезные, значимые проявления, требующие госпитализации или продления госпитализации без непосредственной угрозы жизни; 4 степень – жизнеугрожающие проявления, требующие серьезного медицинского вмешательства; 5 степень – смерть больного от НЯ [58].

2.7. Методы статистической обработки результатов

В статистическую обработку включены данные, полученные до 31 октября 2019 года.

В соответствии с общепринятыми правилами и международными рекомендациями по обработке и предоставлению результатов, анализ полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При описании групп использовали медианы, максимальные и минимальные значения. Для расчета медианы наблюдения за

пациентами использовали медиану времени наблюдения до цензурирования в соответствии с рекомендациями для онкологических пациентов [27]. При сравнении категориальных данных использовали тест хи-квадрат Пирсона или тест Фишера (в зависимости от состава таблицы сопряженности). Количественные и ординальные переменные сравнивали между группами с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни–Уилкоксона. Анализ общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, частоты рецидивов и летальности, не связанной с рецидивом (ОВ, БРВ, БСВ, ЧР, ЛНР), расчет их доверительных интервалов проводили по методу Каплана–Майера с использованием лог-ранк теста для оценки статистической значимости различий. При анализе результатов был использован порог статистической значимости $p < 0,05$. Оптимальный порог принятия решения (optimal cut-off) при прогнозировании ответа определяли методом ROC-анализа (receiver operating characteristic). Многофакторный анализ выполняли по методу пошаговой логистической регрессии и регрессии Кокса. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002 и SPSS, version 22, StatSoft, Inc.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

В анализ эффективности терапии МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ включены две подгруппы пациентов: подгруппа 1 – пациенты, которые получали терапию блинатумомабом ($n = 128$), и подгруппа 2 – пациенты, в лечении которых применяли инотузумаб озогамицин ($n = 54$). Контрольная группа для сравнения не использовалась потому, что исследуемая группа пациентов показала устойчивость/невосприимчивость к общепринятой ХТ, которая, следовательно, заведомо демонстрировала низкую эффективность.

3.1. Частота и характеристика ответов на терапию блинатумомабом в различных подгруппах пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Предикторы ответа

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом, общий ответ на терапию составил 75%, из них 66% ($n = 85$) пациентов достигли МОБ-негативного статуса, у 9% ($n = 11$) пациентов зафиксирована гемПР. Среди пациентов с комбинированным рецидивом заболевания у 3% ($n = 4$) была достигнута гемПР, однако при этом у них сохранялось прогрессирование заболевания по экстрамедуллярным очагам, что в итоге не считали ответом на терапию. Таким образом, не ответили на терапию 28 пациентов, из которых у 8 пациентов терапия блинатумомабом была прекращена из-за прогрессии заболевания на фоне лечения (рисунок 2).

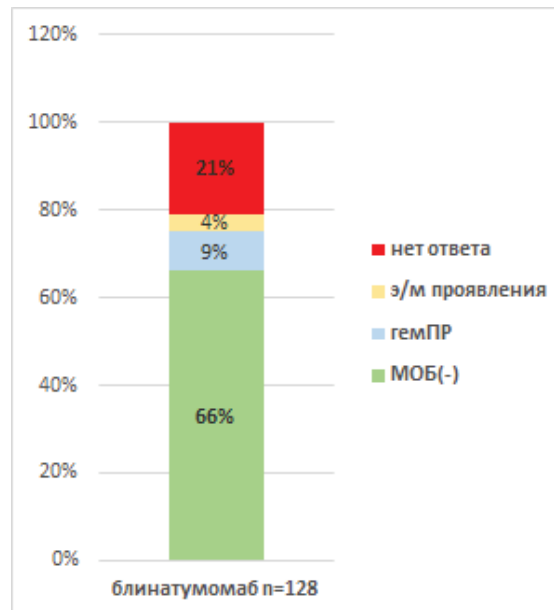


Рисунок 2 – Частота и характеристика ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с p/p B-ОЛЛ в общей группе (n = 128)

При сравнении по возрасту частота ответа на терапию у детей с p/p B-ОЛЛ была несколько ниже, чем в группе пациентов старше 18 лет, включая полный ответ по МОБ-статусу: общий ответ у детей составил 64% (n = 33), из них МОБ(-) 54% (n = 28), общий ответ у взрослых пациентов составил 83% (n = 63), МОБ(-) 75% (n = 57) (p = 0,07) (рисунок 3).

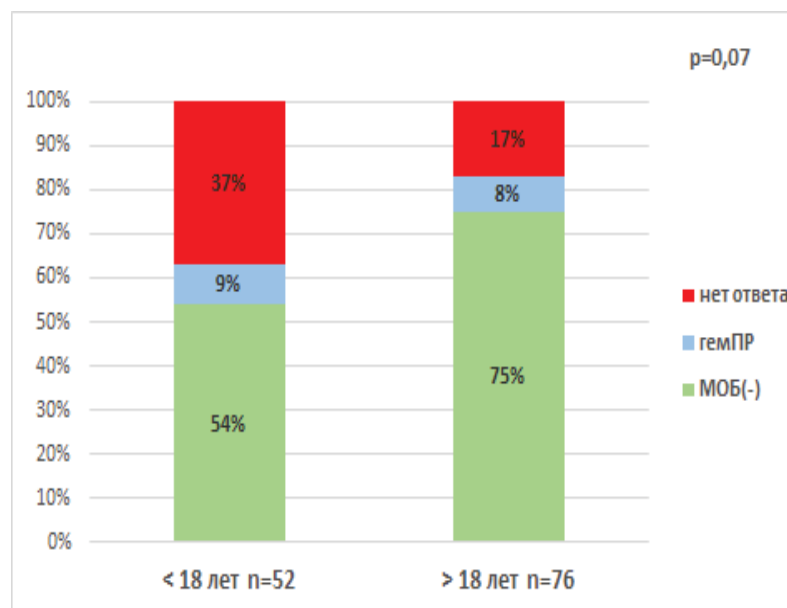


Рисунок 3 – Частота и характеристика ответа на терапию блинатумомабом в зависимости от возраста в общей группе пациентов с p/p B-ОЛЛ (n = 128)

Вместе с тем вероятность ответа на терапию блинатумомабом при р/р В-ОЛЛ в различных возрастных подгруппах (возраст к началу терапии < 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, > 35 лет) отличалась статистически значимо, $p = 0,002$ (рисунок 4).

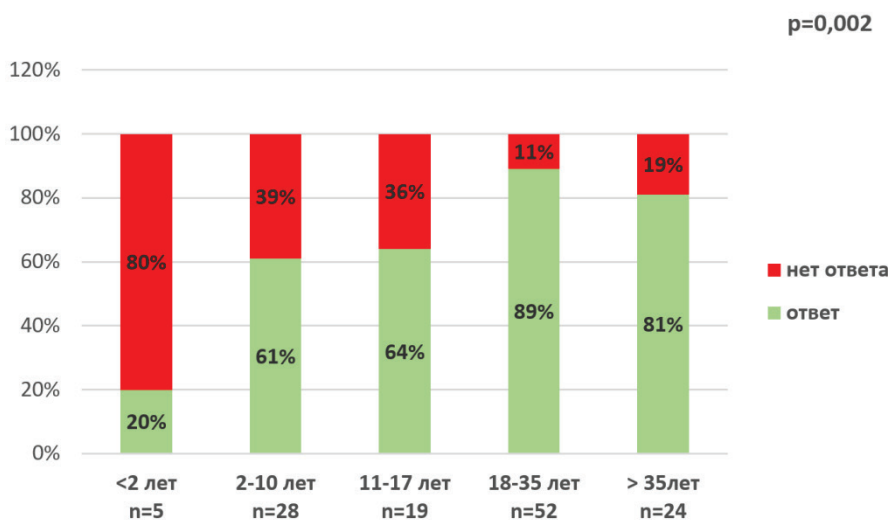


Рисунок 4 – Частота ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ в различных возрастных подгруппах в общей группе (n = 128)

Зависимости ответа на терапию блинатумомабом от молекулярно-биологических факторов в дебюте заболевания в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ не было выявлено (рисунок 5).

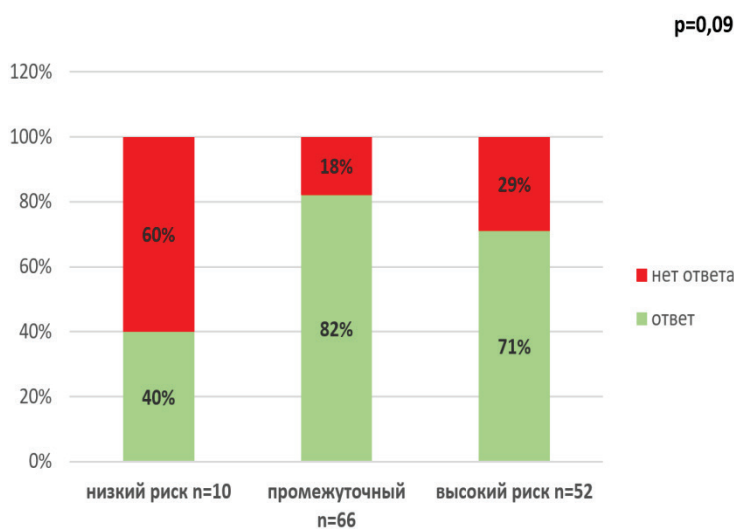


Рисунок 5 – Частота ответа на терапию блинатумомабом в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ (n = 128) в зависимости от молекулярно-биологических факторов заболевания, выявленных в дебюте заболевания

В то же время у пациентов с наиболее неблагоприятными молекулярными маркерами отмечали удовлетворительный ответ на терапию. Так, среди пациентов с р/р Rh-позитивным В-ОЛЛ (n = 18) частота общего ответа составила 83% (n = 15), причем 66% (n = 12) пациентов достигли МОБ(-) статуса. В группе пациентов с наличием перестройки КМТ2А гена (n = 18) 50% (n = 9) пациентов ответили на терапию блинатумомабом, у 44% (n = 8) пациентов зафиксирован МОБ(-) статус.

В группе пациентов, которым проводили терапию по поводу МОБ(+) статуса, общий ответ составил 90% (n = 62), из которых МОБ(-) достигли 80% (n = 55). В группе пациентов с гемР частота общего ответа составила 58% (n = 34), из них у 51% (n = 30) пациентов зафиксирована МОБ(-) ремиссия (рисунок 6).

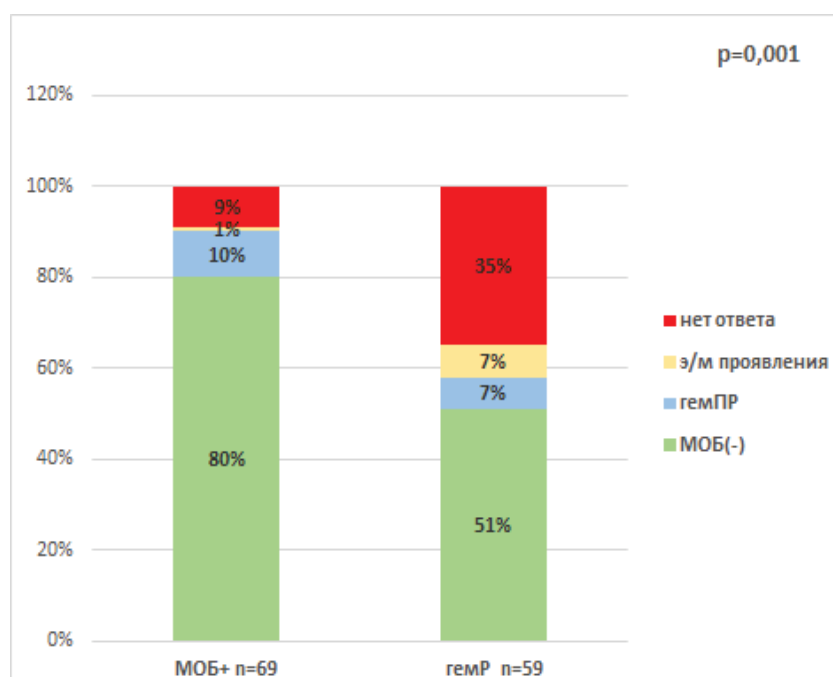


Рисунок 6 – Частота и варианты ответа на терапию блинатумомабом в зависимости от статуса заболевания к началу терапии в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ (n = 128)

Выполненный однофакторный анализ вероятных предикторов ответа на терапию блинатумомабом в общей группе пациентов р/р В-ОЛЛ показал, что младший детский возраст пациентов (< 2 лет) на начало терапии, короткое время

до следующей линии терапии (< 18 мес.), гемР заболевания перед началом терапии, значительный объем опухолевой массы статистически значимо снижают вероятность ответа на терапию (таблица 5).

Таблица 5 – Предикторы ответа на терапию блинатумомабом в общей группе пациентов (n = 128) с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Факторы	р
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, > 35 лет)	0,002
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,2
Статус заболевания к началу терапии МОБ(+)/гемР	0,001
Рефрактерность к предшествующей ХТ	0,7
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,004
Количество линий терапии перед курсом блинатумомаба	0,11
Комбинированный рецидив	1,0
Глубина рецидива к началу терапии (бласты в КМ < 50% / бласты в КМ > 50%)	0,001
Предшествующая курсу блинатумомаба алло-ТГСК	1,0

Для многофакторного анализа были использованы факторы, статистическая значимость которых на предыдущем этапе анализа оказалась менее 0,1. ROC-анализ для фактора, определяющего объем опухолевой массы (% бластных клеток по данным миелограммы) перед началом терапии блинатумомабом в исследуемой группе, показал, что оптимальный порог принятия решения составляет 10%.

В результате в отношении ответа на терапию блинатумомабом пациентов с р/р В-ОЛЛ статистическую значимость показали возраст к началу терапии, время

до следующей линии терапии и статус заболевания перед началом терапии (объем опухолевой массы менее 10%). Наличие генетических/молекулярных маркеров, определяющих группу риска в дебюте заболевания, не влияло на достижение ответа (таблица 6).

Таблица 6 – Предикторы ответа на терапию блинатумомабом пациентов с р/р В-ОЛЛ (многофакторный анализ)

Факторы	P	ОШ	95% ДИ	
			Низкий	Высокий
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, > 35 лет)	< 0,001	2,234	1,426	3,499
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,01	0,296	0,116	0,754
Статус заболевания перед началом терапии (МОБ(+)/гемР)	0,001	0,168	0,060	0,472

Используя факторы, подтвердившие свою статистическую значимость при однофакторном и многофакторном анализах, методом логистической регрессии была создана модель для предсказания возможного ответа у пациентов с р/р В-ОЛЛ на терапию блинатумомабом с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности. Порог принятия решений был определен для получения максимальной специфичности 0,85, чувствительности – 0,5 (т. е. отобраны пациенты, которые ответят на терапию с более высокой вероятностью) (рисунок 7).

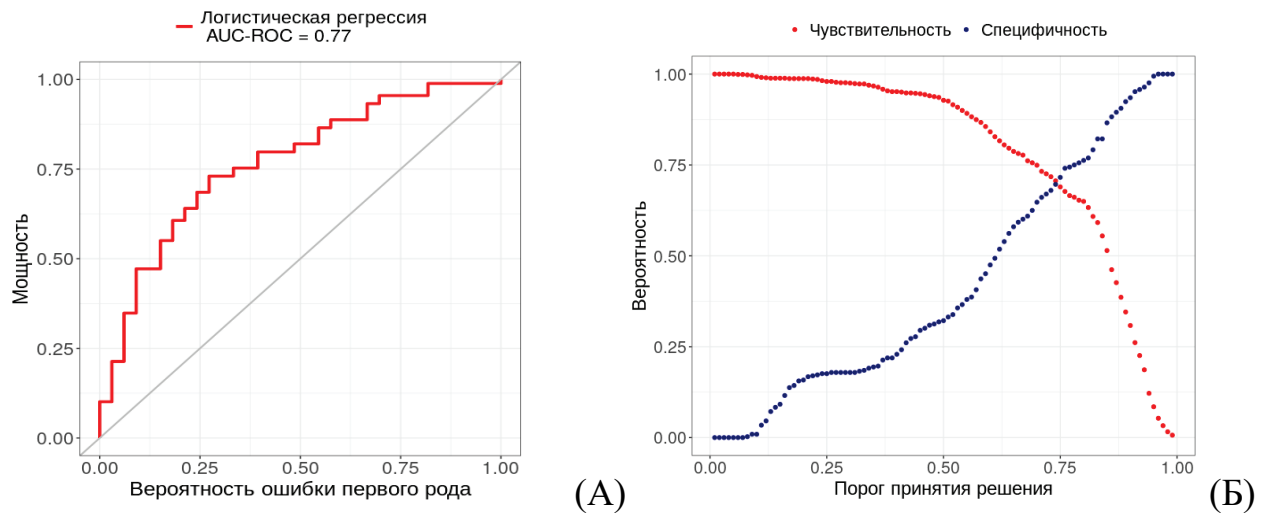


Рисунок 7 – ROC-анализ (receiver operating characteristic) модели логистической регрессии (А), компромисс чувствительность/специфичность (Б)

Исходя из представленной на рисунке 8 модели, в случае короткого времени до следующей линии терапии высокая вероятность ответа наблюдается только у взрослых пациентов с низким или умеренным количеством бластов. Если время до следующей линии терапии более 18 месяцев, то высокую вероятность ответа имеет более широкая популяция пациентов.

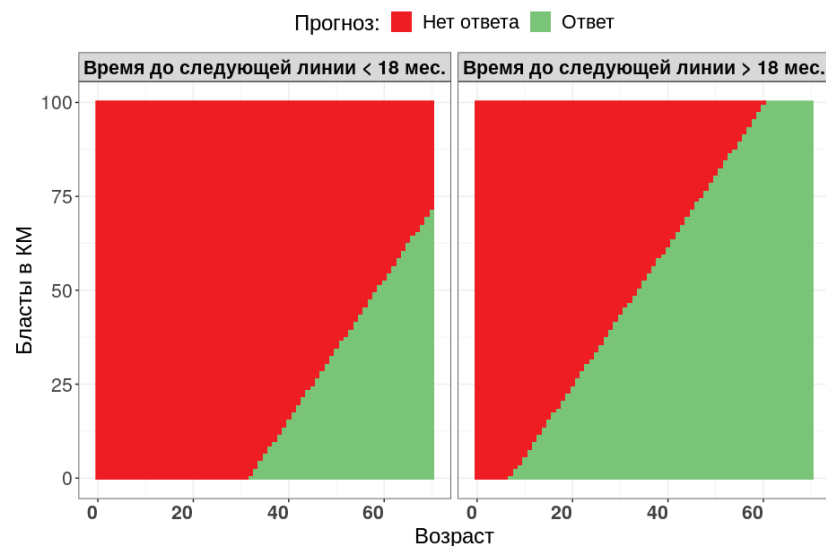


Рисунок 8 – Карта, позволяющая предсказать ответ на терапию блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ

В последующим, после достижения ответа на терапию блинатумомабом (МОБ(-) статуса и гемР), 46 (48%) пациентам была выполнена алло-ТГСК: 8 от

совместимого родственного донора, 23 от совместимого неродственного донора и 17 от гаплоидентичного донора.

3.2. Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость в группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получавших терапию блинатумомабом

В исследуемой группе показатели трехлетней ОБ и БСВ составили 47% (95% ДИ 35–59) и 34,9% (95% ДИ 24,9–44,9) соответственно (рисунок 9).

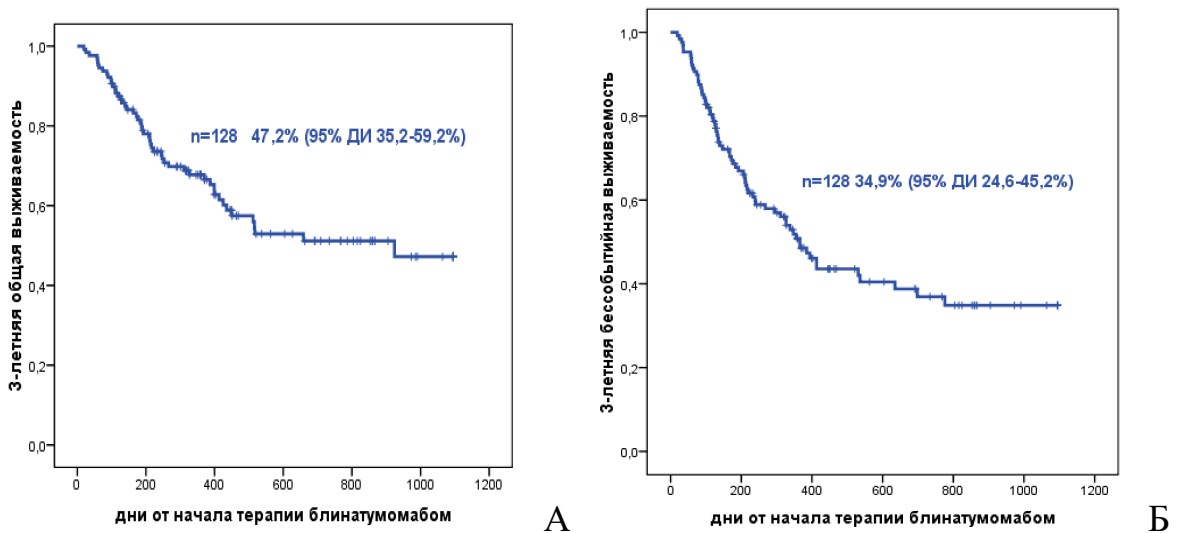


Рисунок 9 – Трехлетняя общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом, общая группа (n = 128)

Пациенты, которые в ответ на терапию блинатумомабом достигли МОБ(–) статуса, в сравнении с неответившими или достигшими только гематологической ремиссии, демонстрировали статистически значимые различия показателей выживаемости. В группе пациентов, которые достигли в ответ на терапию МОБ(–) статуса, ОБ составила 60,2% против 20,3% ($p < 0,001$), БСВ составила 44,2% против 17,0% ($p < 0,001$) (рисунок 10).

При однофакторном анализе показателей ОБ и БСВ не было выявлено статистически значимых различий в группах, отличных по возрасту: в группе

пациентов старше 18 лет ОВ составила 48,7% (95% ДИ 31,9–65,5), в детской группе – 46,8% (95% ДИ 30,9–61,7), $p = 0,29$. БСВ у пациентов старше 18 лет составила 41,1% (95% ДИ 27,4–54,8), у пациентов младше 18 лет – 27,2% (95% ДИ 12,7–41,7), $p = 0,108$ (рисунок 11).

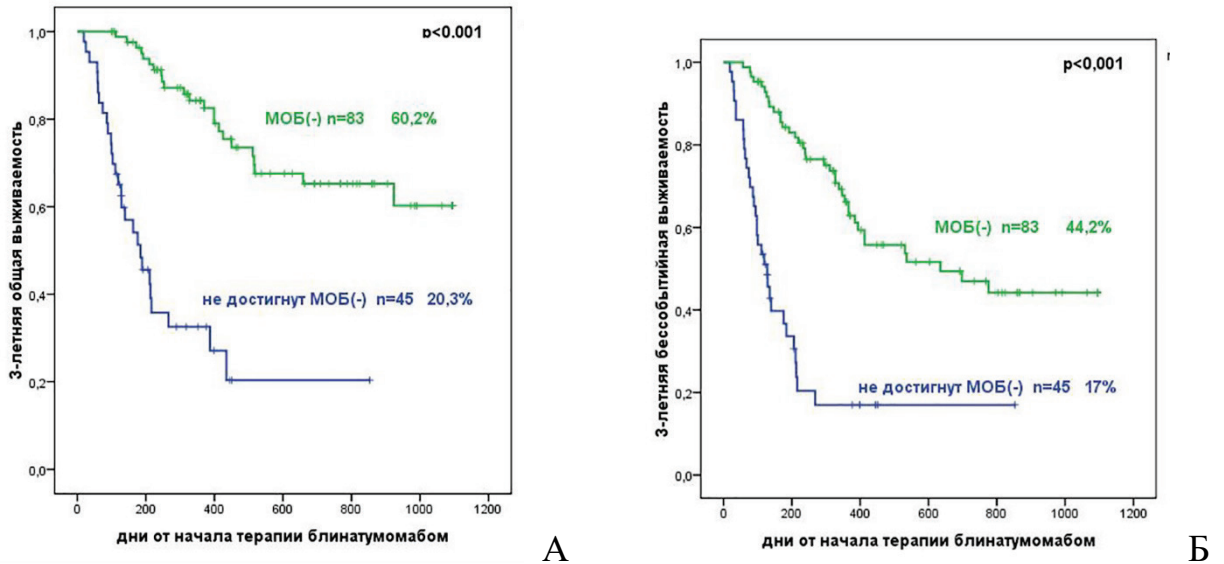


Рисунок 10 – Трехлетняя общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от характеристики ответа на терапию блинатумомабом: МОБ(–) статус достигнут (n = 83) / МОБ(–) статус не достигнут (n = 43)

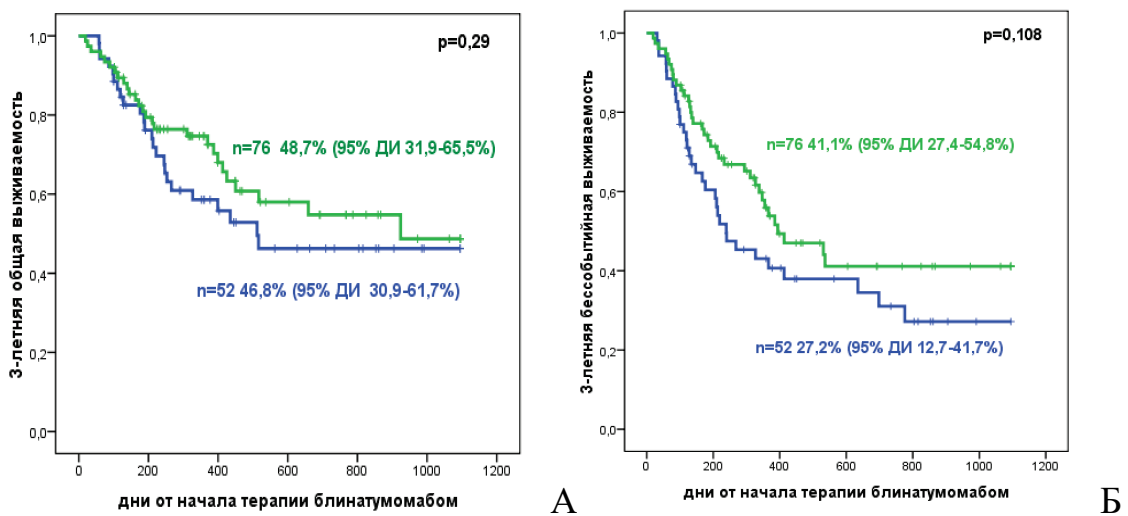


Рисунок 11 – Трехлетняя общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от возраста: < 18 лет (n = 52) / > 18 лет (n = 76)

Показано, что выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию по поводу МОБ(+) статуса, статистически значимо превышала результаты в группе, в которой терапия проводилась по поводу развернутого гемР – ОВ составила 52% против 40,9% соответственно, $p = 0,003$. БСВ в этой группе пациентов была так же выше, 41% против 26% соответственно, $p = 0,001$ (рисунок 12).

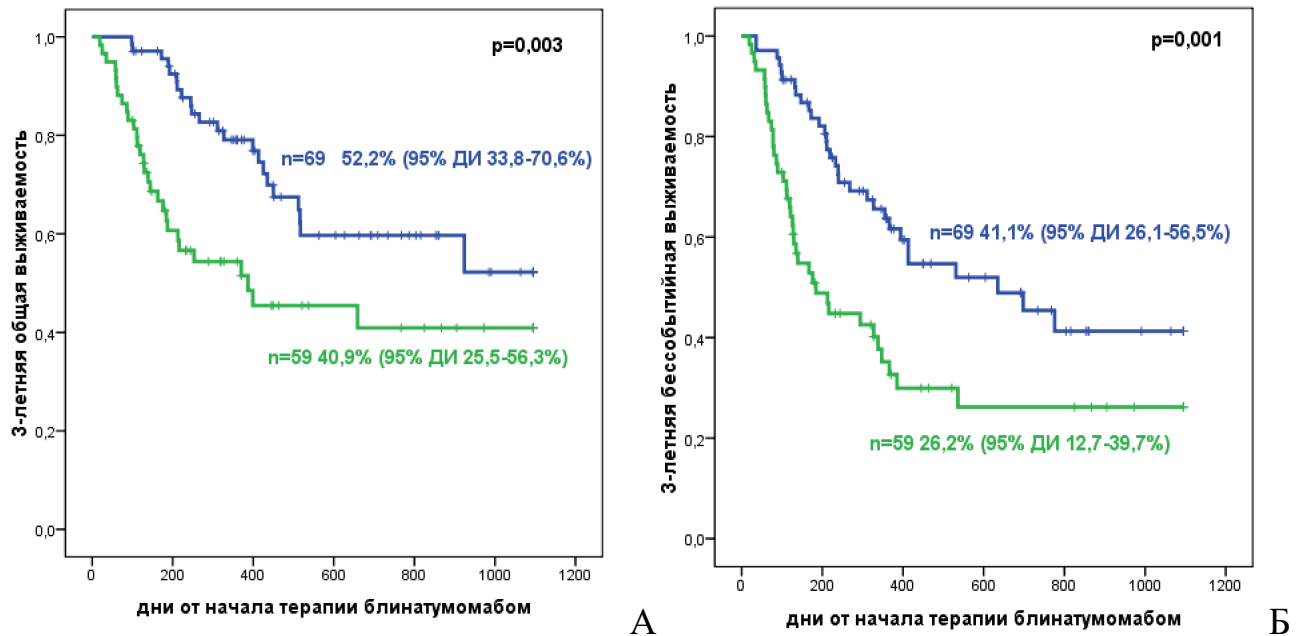


Рисунок 12 – Трехлетняя общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от статуса заболевания на начало терапии: МОБ(+) (n = 69) / гемР (n = 59)

Среди других факторов, в отношении влияния которых на выживаемость проводили однофакторный анализ, также статистически значимыми оказались следующие: время до следующей линии терапии и объем опухолевой массы. ОВ пациентов, у которых время до следующей линии терапии составило более 18 месяцев, была значимо выше в сравнении с ОВ в группе пациентов с более коротким интервалом и составила 38,2% против 31,4% ($p = 0,007$). Выживаемость в группе пациентов с объемом опухолевой массы $< 10\%$ была статистически значимо выше, чем в группе пациентов с большим объемом: 37,4% против 29,7% ($p = 0,01$). Наличие генетических/молекулярных биологических маркеров,

определяющих прогноз при В-ОЛЛ, не показали достоверного влияния на выживаемость пациентов. БСВ в группе Rh-положительного В-ОЛЛ составила 39,4% против 34,3% в группе пациентов с Rh-негативным В-ОЛЛ ($p = 0,66$). Различия БСВ в группе пациентов с наличием перестройки гена КТМ2А и без таковой статистически незначимы: 32,1% против 34,8% соответственно ($p = 0,31$). Выживаемость пациентов исследуемой группы не зависела от предшествующей терапии. БСВ в группе пациентов, которые получали терапию по поводу рецидива после предшествующей алло-ТГСК, составила 39,1%. БСВ в группе пациентов с рецидивом после предшествующей ХТ составила 32,6% ($p = 0,73$). Результаты однофакторного анализа выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом представлены в таблице 7.

Отдельно выполнена оценка влияния на выживаемость последующей алло-ТГСК в группе пациентов, которые получали терапию блинатумомабом по поводу МОБ(+) статуса. Полученные результаты сопоставимы: трехлетняя ОВ 62,8% (95% ДИ 34,6–91) против 54,8% (95% ДИ 20,1–89,3), $p = 0,5$, БСВ 54,8 (95% ДИ 34,5–89,3) против 30,6 (95% ДИ 7,5–53,7) соответственно (рисунок 13).

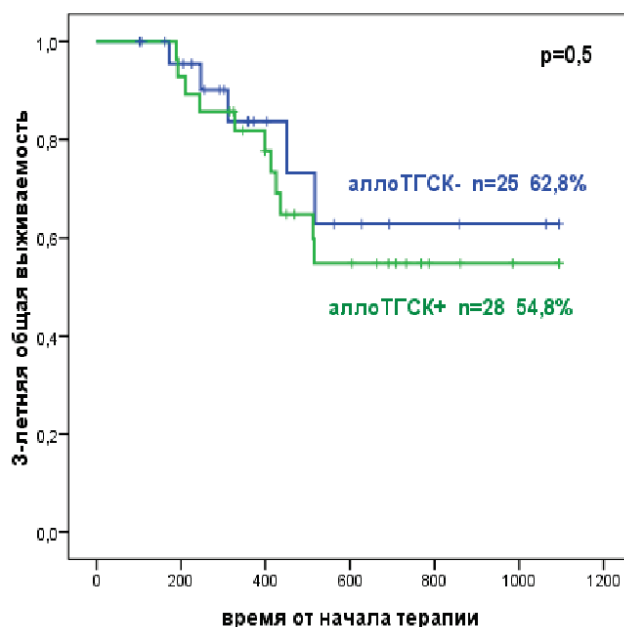


Рисунок 13 – Трехлетняя общая выживаемость пациентов, которые ответили на терапию блинатумомабом по поводу МОБ(+) статуса В-ОЛЛ, с алло-ТГСК и без алло-ТГСК в последующем

Таблица 7 – Однофакторный анализ ОВ, БСВ, БРВ у пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	85	60,2 (45,4–74,9)	< 0,001	44,2 (31,1–57,3)	< 0,001	44,2 (31,1–57,3)	< 0,001
не достигнут МОБ(-)	43	20,3 (3,7–36,9)		17,0 (4,1–29,9)		12,1 (0–33)	
Возраст: < 18	52	46,8 (30,9–61,7)	0,29	27,2 (12,7–41,7)	0,108	32,2 (13,2–51,2)	0,37
> 18	76	48,7 (31,9–65,5)		41,1 (27,4–54,8)		46 (31,2–60,8)	
Ph-	110	52,4 (41,5–63,3)	0,66	39,4 (10,6–68,2)	0,98	47,3 (13,3–80,6)	0,84
Ph+	18	41,5 (9,4–73,6)		34,3 (23,4–45,2)		39,5 (26,6–52,4)	
КМТ2А-	110	48,3 (33,8–62,8)	0,01	36,1 (24,6–47,6)	0,02	39,9 (26,6–53,2)	0,7
КМТ2А+	18	33,9 (10–91,7)		24,7 (4–45,4)		44,4 (13,1–75,1)	
Алло-ТГСК+	28	51,3 (28,2–71,1)	0,67	39,1 (19,2–59)	0,73	44,9 (22,8–67,0)	0,86
Алло-ТГСК-	100	48,3 (36,2–60,4)		32,6 (24,1–45,1)		37,5 (22,5–52,5)	
Время до следующей линии терапии:							
> 18 мес.	61	36,2 (21,2–51)	0,001	31,4 (18,1–44,7)	0,007	40,2 (24,4–56)	0,23
< 18 мес.	67	54,4 (34,1–74,7)		38,2 (23,2–53,2)		41,1 (23,1–59,1)	
Статус заболевания до начала терапии:							
МОБ(+)	69	52,2 (33,8–70,6)	0,003	41,1 (26,1–56,5)	0,001	42,6 (25,8–59,4)	0,063
гемР	59	40,9 (25,5–56,3)		26,2 (12,7–39,7)		34,8 (17–52,6)	
Объем опухолевой массы:							
бласты в КМ < 10%	78	47,4 (30,3–64,8)	0,011	37,4 (23,3–51,5)	0,010	37,9 (22,7–53,1)	0,63
бласты в КМ > 10%	50	46,6 (31,4–61,8)		29,7 (14,9–44,5)		43,2 (22,5–63,9)	

При проведении многофакторного анализа выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом использовали параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость при однофакторном анализе ($p < 0,1$). Объем опухолевой массы выбран как более значимый фактор в сравнении со статусом заболевания к началу терапии. При анализе ОВ и БСВ подтверждено значение следующих факторов: достижение МОБ(-) статуса в ответ на терапию блинатумомабом и объем опухолевой массы $< 10\%$, для БРВ прогностическое значение сохраняет лишь достижение МОБ(-) статуса (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты многофакторного анализа выживаемости (ОВ, БСВ, БРВ) пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом

Многофакторный анализ ОВ			
Факторы	p	ОР	95% ДИ
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,119	1,635	0,881–3,033
Объем опухолевой массы (бласты в КМ $< 10\%$ / $> 10\%$)	0,040	1,826	1,027–3,249
Вариант ответа на терапию: не достигнут МОБ(-) статус / достигнут МОБ(-) статус	<0,001	0,195	0,102–0,371
Многофакторный анализ БСВ			
Факторы	p	ОР	95% ДИ
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,097	1,544	0,925–2,578
Объем опухолевой массы (бласты $< 10\%$ / $> 10\%$)	0,037	1,707	1,033–2,821
Вариант ответа на терапию: не достигнут МОБ(-) статус / достигнут МОБ(-) статус	<0,001	0,270	0,159–0,458

Продолжение таблицы 8

Факторы	p	ОР	95% ДИ
Многофакторный анализ БРВ			
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,590	1,187	0,636–2,218
Объем опухолевой массы (бласты < 10% / > 10%)	0,494	1,252	0,658–2,381
Вариант ответа на терапию: не достигнут МОБ(-) статус / достигнут МОБ(-) статус	<0,001	0,188	0,085–0,481

3.3. Сравнение эффективности терапии блинатумомабом в различных возрастных группах (дети/взрослые)

В оценку эффективности блинатумомаба в детской группе вошли 52 пациента с р/р В-ОЛЛ. Медиана наблюдения составила 309 дней (диапазон 58–1095). Общая частота ответа составила 63% (n = 33). Из них у 54% (n = 28) достигнут МОБ(-) статус, 5 пациентов достигли гемПР, 19 (37%) пациентов не ответили на терапию, в их числе 2 пациента с комбинированным рецидивом, у которых отмечался лишь ответ по костному мозгу с сохранением экстрамедуллярных очагов, что в целом не считали ответом на терапию,

Однофакторный анализ зависимости ответа на терапию блинатумомабом выявил, что наличие перестройки гена КТМ2А, гемР к началу терапии, объем опухолевой массы более 10%, время до следующей линии терапии менее 18 месяцев снижают частоту ответов. Статистически значимым также оказался показатель степени предлеченности пациентов – количество предшествующих линий терапии (таблица 9).

Таблица 9 – Предикторы общего ответа на терапию блинатумомабом у пациентов младше 18 лет с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Фактор	р
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, > 35 лет)	0,197
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,94
Rh-позитивный В-ОЛЛ	0,21
Перестройка гена КМТ2А	0,051
Генетический риск в дебюте (низкий/промежуточный/высокий)	0,23
Статус заболевания перед началом терапии МОБ(+)/гемР	0,004
Комбинированный рецидив	0,68
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,001
Количество линий терапии перед курсом блинатумомаба	0,07
Количество курсов блинатумомаба	0,10
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,013
Предшествующая алло-ТГСК	0,74

Многофакторный анализ предикторов ответа на терапию блинатумомабом при р/р В-ОЛЛ в группе пациентов младше 18 лет показал, что время до следующей линии терапии менее 18 месяцев, объем опухолевой массы более 10% и несколько линий терапии, предшествовавших курсу блинатумомаба, значительно снижают вероятность ответа (таблица 10).

Таблица 10 – Предикторы общего ответа на терапию блинатумомабом у пациентов 0–18 лет с р/р В-ОЛЛ (многофакторный анализ)

Факторы	р	ОШ	95% ДИ
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,001	0,043	0,006–0,298
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,004	0,058	0,009–0,394
Количество линий терапии перед курсом блинатумомаба	0,027	0,229	0,062–0,846

Общая выживаемость в группе пациентов младше 18 лет составила 46,3% (95% ДИ 30,9–61,7) (рисунок 14). БСВ 27,2% (95% ДИ 12,7–41,7).

При анализе факторов, влияющих на выживаемость, также как и в общей группе пациентов, выявлено, что достижение МОБ(–) статуса, время до следующей линии терапии более 18 месяцев, объем опухолевой массы менее 10% и, следовательно, статус заболевания к началу курса блинатумомаба (МОБ(+ против гемР) улучшают показатели выживаемости (таблица 11).

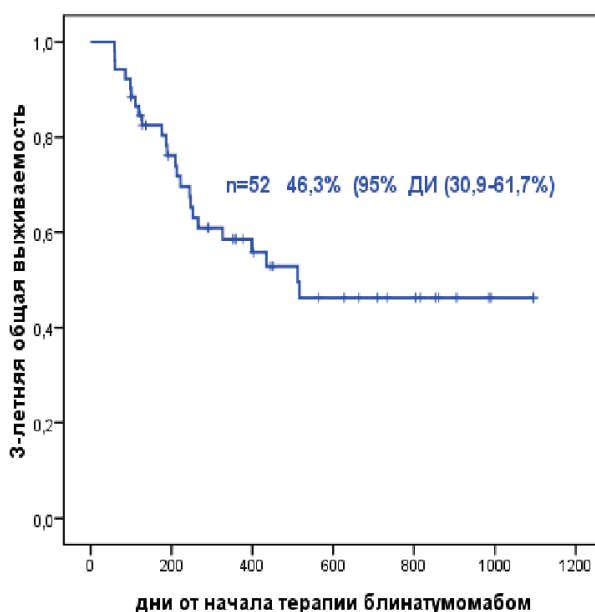


Рисунок 14 – Трехлетняя общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом, возраст 0–18 лет (n = 54)

Показатели выживаемости (ОВ, БСВ, БРВ) статистически значимо различались в различных возрастных подгруппах (возраст к началу терапии) – младше 2 лет, от 2 до 10 лет, старше 11 лет (ОВ 20% против 56,0% против 42,4% соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 15).

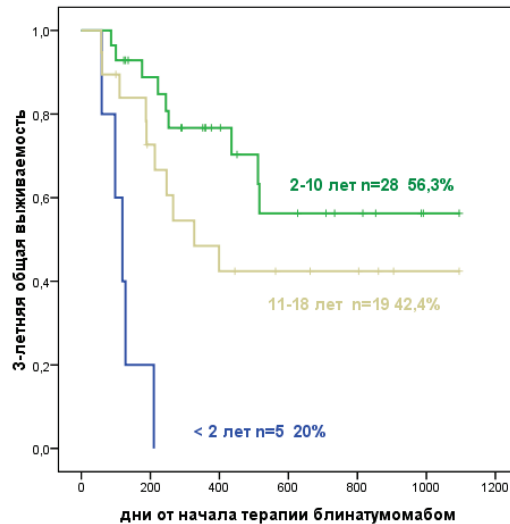


Рисунок 15 – Трехлетняя общая выживаемость пациентов с r/p В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом в различных возрастных подгруппах (возраст на начало терапии блинатумомабом)

Наличие такого биологического маркера, определяющего группу риска при В-ОЛЛ, как перестройка гена КМТ2А, значительно снижало показатели выживаемости в детской группе – ОВ 29,2% против 51,4%, $p = 0,005$ (рисунок 16).

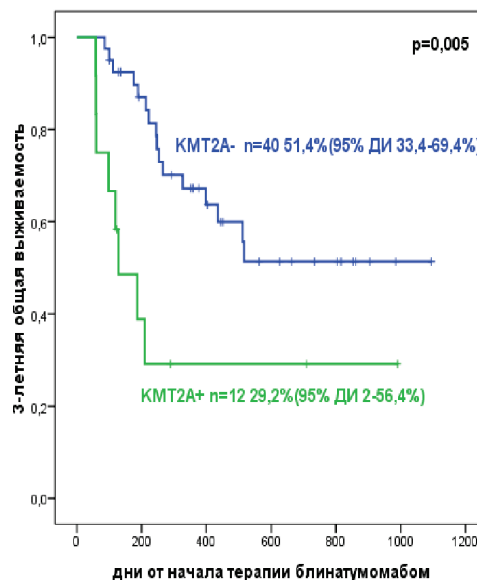


Рисунок 16 – Трехлетняя общая выживаемость пациентов с r/p В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом в зависимости от наличия перестроек гена КМТ2А

Результаты однофакторного анализа предикторов выживаемости в группе пациентов детского возраста с r/p В-ОЛЛ представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Однофакторный анализ предикторов выживаемости пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ (n = 52)

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	28	60,3 (41,9–79,4)	0,002	34,6 (14,7–54,5)	0,005	34,6 (15,6–53,6)	0,07
не достигнут МОБ(-)	24	30,2 (6,7–53,7)		22,7 (14,7–41,3)		50,0 (0–99)	
Возраст к началу терапии:							
< 2 лет	5	20 (0–35)	< 0,001	20 (0–55,7)	0,014	0	0,45
2–10 лет	28	56,3 (33–79,6)		34,1 (11,6–56,6)		33,1 (6,5–59,7)	
11–18 лет	19	42,4 (18,9–65,9)		25,4 (3,7–47,1)		34,4 (5–63,8)	
Генетический риск в дебюте:							
низкий	8	72,9 (40,6–99)	0,17	72,9 (40,6–99)	0,14	0	0,2
промежуточный	23	51,1 (29–73,2)		29,8 (9,7–49,4)		36,2 (10,2–62,2)	
высокий	21	30,8 (6,0–55,6)		21,6 (1,9–40,9)		24,2 (0–51,4)	
КТМ2А+	12	29,2 (2–56,4)	0,005	10,4 (0–29,4)	0,004	25,0 (0–67,5)	0,45
КТМ2А–	40	51,4 (33,4–69,4)		31,3 (14,3–48,3)		32,7 (11,8–53,6)	
Алло-ТГСК+	13	57,7 (28,9–86,5)	0,7	39,6 (10,4–68,8)	0,48	57,1 (21,1–93,1)	0,17
Алло-ТГСК–	39	40,7 (21,9–59,5)		20,4 (3,2–37,6)		19,7 (0–41,3)	
Время до следующей линии терапии:							
> 18 мес.	25	20,5 (0–42)	0,01	20,3 (3,1–37,5)	0,008	22,5 (0–49,4)	0,034
< 18 мес.	27	66,1 (46,5–85,7)		35,4 (14,5–56,3)		39,2 (15,9–62,5)	
Статус перед началом терапии:							
МОБ(+)	33	54,0 (35,0–69,0)	0,008	29,6 (10,8–48,4)	0,038	28,7 (7,6–49,8)	0,8
гемР	19	34,5 (10,8–58,2)		22,8 (1,3–44,3)		41,7 (0–84,5)	

Продолжение таблицы 11

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Объем опухолевой массы							
(бласты в КМ): < 10%	35	50,8 (32,8–68,8)	0,035	27,8 (10–45,6)	0,10	26,5 (6,8–45,2)	0,3
> 10%	17	41,0 (15,4–66,6)		27,2 (2,9–51,5)		75 (33–99)	

Результат многофакторного анализа подтвердил, что продолжительность времени до следующей линии терапии > 18 месяцев статистически значимо улучшает ОВ пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ после курса блинатумомаба. (таблица 12).

Таблица 12 – Факторы, влияющие на выживаемость (ОВ, БСВ, БРВ) пациентов детской группы с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом (многофакторный анализ)

Многофакторный анализ ОВ			
Факторы	р	ОР	95% ДИ
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет)	0,396	1,429	0,627–3,257
КМТ2А–/КМТ2А+	0,070	2,620	0,925–7,423
Объем опухолевой массы (бласты в КМ $< 10\%$)	0,195	1,949	0,710–5,349
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,030	3,452	1,125–10,595
Вариант ответа на терапию: не достигнут МОБ(–) статус / достигнут МОБ(–) статус	0,354	0,607	0,211–1,745
Многофакторный анализ БСВ			
Факторы	р	Exp(B)	95% ДИ
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет)	0,172	1,567	0,822–2,984
КМТ2А–/КМТ2А+	0,006	3,628	1,451–9,070
Объем опухолевой массы (бласты в КМ $< 10\%$)	0,217	1,715	0,729–4,033
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,051	2,514	0,996–6,346
Вариант ответа на терапию: не достигнут МОБ(–) статус/ достигнут МОБ(–) статус	0,189	0,558	0,233–1,333

Продолжение таблицы 12

Многофакторный анализ БРВ			
Факторы	p	Exp(B)	95% ДИ
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет)	0,590	1,333	0,468–3,800
КМТ2А–/КМТ2А–	0,371	1,882	0,471–7,514
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,526	0,512	0,065–4,053
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,118	2,745	0,773–9,743
Вариант ответа на терапию: достигнут МОБ(–) статус/ не достигнут МОБ(–) статус	0,404	0,487	0,090–2,642

После достижения ответа на терапию блинатумомабом 31 (60%) пациенту была выполнена алло-ТГСК: 2 от родственного донора, 7 от совместимого неродственного и 22 от гаплоидентичного донора.

В оценку эффективности блинатумомаба в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ старше 18 лет вошли 76 пациентов. Медиана наблюдения составила 336 дней (диапазон 19–1095). Общая частота ответа составила 83% (n = 63). У 90,4% (n = 57) достигнут МОБ(–) статус, 6 пациентов достигли гемПР, у 2 пациентов с комбинированным рецидивом отмечался ответ по костному мозгу с сохранением экстрамедуллярных очагов, что не считали ответом на терапию.

При выполнении однофакторного анализа, также как и в общей группе пациентов, достоверно подтверждена зависимость ответа на терапию блинатумомабом от статуса заболевания к моменту начала терапии (p = 0,011), объема опухолевой массы (p = 0,001) и времени до следующей линии (p = 0,027). Другие возможные предикторы ответа не подтвердили своего значения (таблица 13).

Таблица 13 – Предикторы ответа на терапию блинатумомабом у пациентов старше 18 лет с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Факторы	р
Возраст к началу терапии: 18–35 лет, > 35 лет	0,17
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,16 ²
Rh-позитивный В-ОЛЛ	0,4
Перестройка гена КМТ2А	0,7
Генетический риск в дебюте (низкий/промежуточный/высокий)	0,2
Статус заболевания на начало терапии МОБ(+)/гемР	0,011
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,001
Количество линий терапии перед курсом блинатумомаба	0,18
Количество курсов блинатумомаба	0,128
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	0,027
Предшествующая алло-ТГСК	0,4

Для многофакторного анализа были выбраны два фактора: время до следующей линии терапии и объем опухолевой массы, как более существенный в сравнении со статусом заболевания к началу терапии блинатумомабом. Оба фактора оказались статистически значимыми в отношении ответа на терапию блинатумомабом у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ (таблица 14).

Таблица 14 – Предикторы ответа на терапию блинатумомабом у взрослых пациентов (> 18 лет) с р/р В-ОЛЛ (многофакторный анализ)

Факторы	р	ОШ	95% ДИ
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,011	0,061	0,007–0,531
Время до следующей линии терапии (< 18 мес. / > 18 мес.)	0,046	0,175	0,031–0,969

В данной подгруппе пациентов результаты однофакторного анализа выживаемости (ОВ, БСВ, БРВ) сопоставимы с результатами, полученными в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ. Показатели выживаемости значимо выше в случае достижения МОБ(-) статуса в ответ на терапию в сравнении с пациентами у которых МОБ(-) статус не был достигнут (ОВ 60,6% против 11,4%, $p < 0,001$). Выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию по поводу МОБ(+) статуса, значимо выше, чем в группе гемР (ОВ 52,4% против 44,6%, $p = 0,003$). Сохраняется статистический тренд зависимости ответа на терапию от объема опухолевой массы перед началом терапии (таблица 16).

Для многофакторного анализа выбраны признаки с достоверностью менее 0,1. Объем опухолевой массы выбран как более значимый в сравнении со статусом заболевания к началу терапии. Показано, что выживаемость значимо зависит от времени до следующей линии терапии (таблица 15).

Таблица 15 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов взрослой группы с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом (многофакторный анализ)

Многофакторный анализ ОВ			
Факторы	p	ОР	95% ДИ
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	< 0,001	0,075	0,029–0,197
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,312	1,496	0,685–3,268
Многофакторный анализ БСВ			
Факторы	p	Exp(B)	95% ДИ
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	< 0,001	0,133	0,061–0,286
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,056	1,930	0,984–3,787
Многофакторный анализ БРВ			
Факторы	p	ОР	95% ДИ
Время до следующей линии терапии (> 18 мес. / < 18 мес.)	< 0,001	0,159	0,063–0,398

Продолжение таблицы 15

Многофакторный анализ БРВ			
Факторы	p	ОР	95% ДИ
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 10%)	0,131	1,783	0,842–3,777

После достижения ответа на терапию в данной подгруппе 33 пациентам выполнена алло-ТГСК: 9 от совместимого неродственного донора, 19 от родственного, 5 от гаплоидентичного.

3.4. Безопасность терапии блинатумомабом, частота и спектр нежелательных явлений

Осложнения терапии блинатумомабом оценивались в период курса терапии и в течение четырех недель после окончания ведения препарата. Различные по характеру НЯ были зарегистрированы у 112 (87%) пациентов и представлены на рисунке 17.



Рисунок 17 – Частота (абсолютная) и клинические проявления нежелательных явлений у пациентов с р/р В-ОЛЛ на фоне терапии блинатумомабом

Таблица 16 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов взрослой группы с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом (однофакторный анализ)

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	57	60,6 (41,0–80,2)	< 0,001	50,8 (34,8–66,0)	< 0,001	50,8 (34,8–66,8)	< 0,001
не достигнут МОБ(-)	19	11,4 (0–30,4)		8,0 (0–23,6)		16,7 (0–44)	
Возраст к началу терапии:							
18–35 лет	52	59,8 (43,4–76,2)	0,23	42,7 (26,7–59,1)	0,66	46,2 (28,8–63,6)	0,9
> 35 лет	24	44,8 (15,4–74,2)		41,5 (19,4–63,6)		50,2 (25,2–75,2)	
КМТ2А+	6	44,4 (1,4–77,4)	0,64	50,0 (0–99)	0,8	60,0 (17,1–99)	0,7
КМТ2А–	70	47,6 (28,2–67)		40,2 (25,7–54,7)		44,7 (28,9–60,5)	
Ph+	16	36,0 (0–72,4)	0,39	34,9 (2,0–67,8)	0,54	43,0 (3,7–82,3)	0,9
Ph–	60	58,3 (43,5–73,1)		42,7 (27,7–57,7)		46,6 (30,6–62,6)	
Алло-ТГСК+	15	44,1 (10,8–77,4)	0,88	38,5 (11,1–65,9)	0,8	38,1 (10,7–65,5)	0,37
Алло-ТГСК–	61	54,0 (38,2–69,8)		42,4 (26,8–58)		49,1 (31,7–66,5)	
Время до следующей линии терапии:							
> 18 мес.	36	40,5 (5,5–75,5)	0,18	39,3 (21,1–57,5)	0,17	49,1 (27,8–70,4)	0,7
< 18 мес.	40	47,2 (27,1–67,3)		42,1 (21,8–62,4)		43,1 (22,4–63,8)	
Статус заболевания на начало терапии:							
МОБ(+)	36	52,4 (24,2–80,6)	0,003	57,1 (36,4–77,8)	0,001	59,0 (37,9–80,1)	0,013
гемР	40	44,6 (25,2–64)		26,9 (10,1–43,7)		32,2 (12,6–51,8)	
Объем опухолевой массы:							
бласты в КМ < 10%	43	50,2 (31,6–68,8)	0,06	49,0 (29,8–68,2)	0,01	50,3 (30,7–69,9)	0,17
бласты в КМ > 10%	33	45,9 (19,9–71,9)		30,8 (12,2–49,4)		38,5 (16,2–60,8)	

Самым частым НЯ на введение препарата была лихорадка выше 38 градусов, которая отмечалась в 72% случаях. Проявления нейротоксичности в виде головной боли, головокружения были зафиксированы у 23% пациентов, инфекционные осложнения развились у 27% пациентов – в одном случае в виде распространенной инфекции мягких тканей промежности, в 3 случаях была диагностирована сегментарная пневмония, в 4 случаях – инфекция с вовлечением ЛОР-органов, у 6 пациентов зафиксирована ОРВИ с вовлечением верхних дыхательных путей, у 2 пациентов – инфекция мочевыводящих путей, реактивация цитомегаловирусной инфекции у 2 пациентов, катетерассоциированная инфекция у 1 пациента, 5 пациентов перенесли сепсис. Наиболее серьезное осложнение терапии блинатумомабом – синдром высвобождения цитокинов развился у 1 пациентки, что потребовало продолжения ее лечения в отделении реанимации из-за развившегося отека легких. У 5 пациентов на введение блинатумомаба отмечались выраженные осалгии, в 3 случаях – токсикодермическая сыпь. Гематологическая токсичность отмечалась у значительного количества пациентов – тромбоцитопения в 39%, нейтропения в 60% случаев. Гепатотоксичность на фоне терапии отмечалась у 43% пациентов. В основном были выявлены отклонения 1–2-й степени (таблица 17).

Таблица 17 – Варианты и частота нежелательных явлений на фоне терапии блинатумомабом у пациентов с p/p В-ОЛЛ

Осложнения n = 112	Всего пациентов Абс. (%)	Осложнения 1–2-й ст. Абс. (%)	Осложнения 3–4-й ст. Абс. (%)
Лихорадка	81 (72)	–	–
Нейтропения	67 (60)	36 (54)	31 (46)
Тромбоцитопения	44 (39)	29 (66)	15 (34)
Трансфераземия	48 (43)	42 (88)	6 (12)
Инфекции	30 (27)	–	–
Нейротоксичность	26 (23)	–	–

Продолжение таблицы 17

Осложнения n = 112	Всего пациентов Абс. (%)	Осложнения 1–2-й ст. Абс. (%)	Осложнения 3–4-й ст. Абс. (%)
Синдром выброса цитокинов	1 (1)	–	1 (1)
Другие	11 (10)	–	–

Все осложнения разрешились самостоятельно или на фоне симптоматической терапии. Фатальных осложнений на фоне терапии блинатумомабом в представленном наблюдении не было зафиксировано.

3.5. Частота и характеристика ответов на терапию инотузумабом озогамицином в различных подгруппах пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Предикторы ответа

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, которые получали терапию инотузумабом озогамицином, частота общего ответа на терапию составила 85% (n = 46), из которых в 54% (n = 29) был достигнут МОБ(-) статус, у 15% (n = 8) пациентов ответ не получен (рисунок 18).

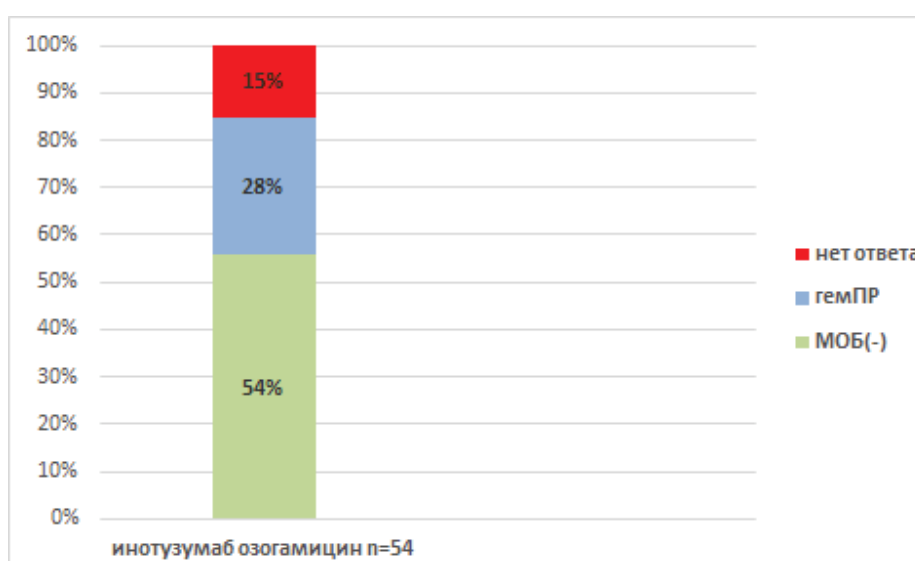


Рисунок 18 – Частота и характеристика ответа на терапию инотузумабом озогамицином в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ (n = 54)

Различия в достижении ответа на терапию инотузумабом озогамицином в группах пациентов с р/р В-ОЛЛ, отличных по возрасту, не являлись статистически значимыми. Общий ответ в группе пациентов детского возраста составил 81% (n = 21), МОБ(-) статус достигнут у 58% (n = 15) пациентов. В группе пациентов старше 18 лет общий ответ составил 82% (n = 23), МОБ(-) статус у 61% (n = 14) пациентов (p = 0,9) (рисунок 19).

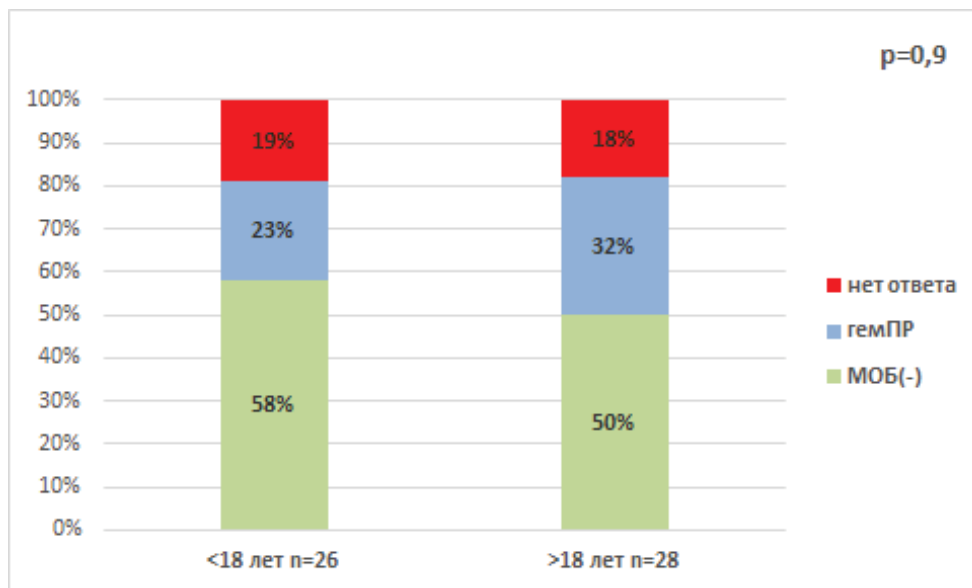


Рисунок 19 – Частота и варианты ответа на терапию инотузумабом озогамицином в зависимости от возраста пациентов (n = 54)

При выполнении однофакторного анализа возможных предикторов ответа у пациентов с р/р В-ОЛЛ на терапию инотузумабом озогамицином выявлено, что лишь рефрактерность к предшествующей ХТ значимо снижала вероятность ответа на терапию (p = 0,096). Влияние на частоту ответа важного молекулярного фактора неблагоприятного прогноза t(9;22)BCR/ABL оценить было невозможно, поскольку подгруппы Rh-негативного В-ОЛЛ и Rh-позитивного В-ОЛЛ несопоставимы по численности (n = 51 и n = 3 соответственно), но, следует отметить, что все пациенты с Rh-позитивным В-ОЛЛ в данном наблюдении достигли гемПР. Остальные клинические факторы в процессе анализа не подтвердили своего влияния на частоту ответа, многофакторный анализ не выполнялся (таблица 18).

Таблица 18 – Предикторы ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Фактор	p
Возраст к началу терапии (< 2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, > 35 лет)	0,91
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,4
Ph(+) В-ОЛЛ	0,4
Перестройка гена КМТ2А	0,5
Генетический риск в дебюте (низкий/промежуточный/высокий)	0,6
Предшествующая алло-ТГСК	0,58
Предшествующий курс блинатумаба	0,191
Рефрактерность к предшествующей ХТ	0,096
Количество линий терапии перед курсом инотузумаба озогамицина	0,3
Комбинированный рецидив	0,50
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 50%)	1

После достижения ответа на терапию инотузумабом озогамицином (МОБ(–) и гемПР) последовательно 32 (59%) пациентам была выполнена алло-ТГСК: 5 от совместимого родственного, 3 от совместимого неродственного, 24 от гаплоидентичного доноров.

3.6. Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость в группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, получавших терапию инотузумабом озогамицином

В исследуемой группе пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином двухлетняя ОВ составила 37% (95% ДИ 5,8–68,2) (рисунок 20).

При однофакторном анализе выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином выявлено статистически значимое влияние

варианта ответа на терапию – МОБ(–) статус против отсутствия МОБ(–) статуса (ОВ 68% против 41,9%, $p = 0,05$) и статистическая тенденция к значимости сроков возникновения рецидива (таблица 19). Многофакторный анализ оценки выживаемости не выполнялся.

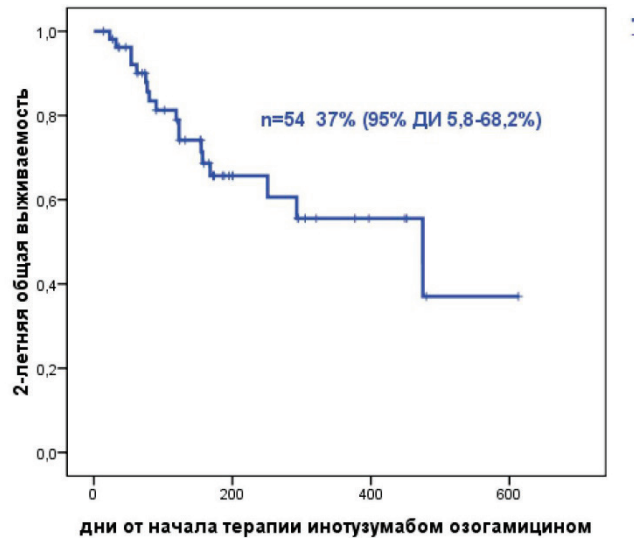


Рисунок 20 – Общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином

3.7. Сравнение эффективности терапии инотузумабом озогамицином в различных возрастных подгруппах (дети/взрослые)

В оценку эффективности инотузумаба озогамицина у пациентов с р/р В-ОЛЛ детской подгруппы, возраст от 0 до 18 лет, вошли 26 пациентов. Медиана наблюдения составила 160 дней (диапазон 32–613). Общая частота ответа составила 80% ($n = 21$), из них 71% ($n = 15$) пациентов достигли мПР.

Результаты однофакторного анализа возможных предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов с р/р В-ОЛЛ не выявил статистически значимых факторов (таблица 20). Многофакторный анализ предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином в данной группе пациентов с р/р В-ОЛЛ не проводили.

Таблица 19 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином (однофакторный анализ)

Признак	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	29	68,0 (45,3–90,7)	0,05	59,1 (36,8–82,0)	0,039	22,4 (0–57,2)	0,21
не достигнут МОБ(-)	25	41,9 (13,5–70,3)		16,5 (0–42,7)		59,1 (36,2–82)	
Возраст:							
< 18	26	30,6 (0–73,6)	0,87	31,3 (2,3–60,3)	0,87	38,9 (3,9–73,9)	0,7
> 18	28	46,4 (15,5–77,3)		44,3 (15,3–73,3)		45,1 (13,8–76,4)	
Ph+	3	100	0,21	100	0,132	100	0,164
Ph–	51	29,9 (5,1–64,9)		32,4 (9,7–55,1)		37,1 (11,0–62,7)	
КМТ2А+	4	75,0 (32,5–99)	0,65	75,0 (33,0–99,0)	0,31	100	0,123
КМТ2А–	50	35,2 (4,2–66,4)		29,0 (28,0–55,2)		32,6 (3,4–61,8)	
Алло-ТГСК+	18	54,4 (24,4–84,4)	0,96	40,7 (12,3–69,0)	0,85	37,1 (3,4–70,8)	0,7
Алло-ТГСК–	36	28,7 (0–69,9)		33,7 (3,2–64,7)		50,0 (19,5–80,5)	
Блинатумомаб до +	29	51,6 (28,7–74,5)	0,78	40,8 (19,8–61,8)	0,59	59,3 (33,3–85,3)	0,98
Блинатумомаб до –	25	63,7 (39,7–87,7)		58,1 (34,1–82)		49,8 (25,0–74,6)	
Объем опухолевой массы:							
бласты в КМ < 50%	27	64,9 (42,5–87,4)	0,15	52,2 (29,7–74,7)	0,44	60,2 (36,7–83,7)	0,49
бласты в КМ > 50%	27	43,3 (13,9–66,7)		26,6 (0–54,8)		29,6 (0–60,9)	

Таблица 20 – Предикторы ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов детской группы с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Фактор	р
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,19
Перестройка гена КМТ2А	0,3
Генетический риск в дебюте (низкий/промежуточный/высокий)	0,5
Предшествующая алло-ТГСК	0,7
Предшествующий курс блинатумомаба	0,14
Количество линий терапии перед курсом инотузумаба	0,4
Комбинированный рецидив	0,7
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 50%)	0,15

В группе пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином двухлетняя ОВ составила 30,6% (95% ДИ 0–74,8%) (рисунок 21).

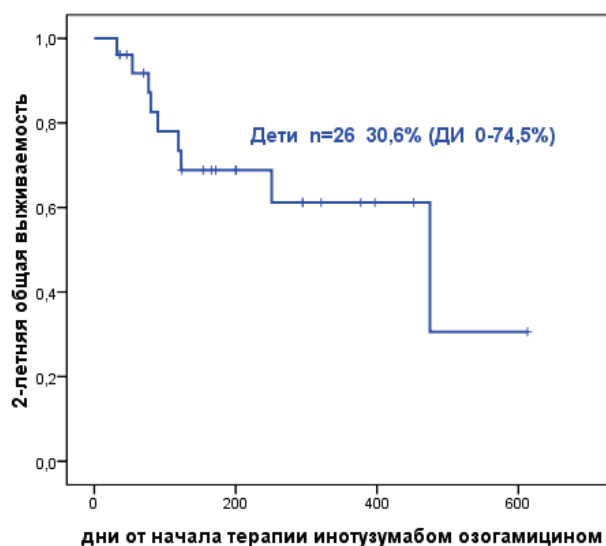


Рисунок 21 – Общая выживаемость пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином

Однофакторный анализ предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином в группе пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ определил, что показатель общей выживаемости был значимо лучше у пациентов с объемом

опухолевой массы ниже 50%. Остальные факторы прогноза не показали своей статистической значимости (таблица 22). Многофакторный анализ в данной подгруппе не проводили.

В оценку эффективности инотузумаба озогамицина у пациентов старше 18 лет с р/р В-ОЛЛ вошли 28 пациентов. Медиана наблюдения составила 154 дня (диапазон 14–480). Общая частота ответа составила 82% (n = 23), из которых у 61% (n = 14) пациентов достигнута мПР.

Однофакторный анализ возможных предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином в данной подгруппе также не выявил статистически значимых факторов (таблица 21). Многофакторный анализ не выполняли.

Таблица 21 – Предикторы ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов детской группы с р/р В-ОЛЛ (однофакторный анализ)

Фактор	p
Вариант лейкоза в соответствии с классификацией EGIL	0,8
Ph+ ОЛЛ	0,4
Перестройка гена КМТ2А	0,6
Генетический риск в дебюте (низкий/промежуточный/высокий)	0,7
Предшествующая алло-ТГСК	0,2
Предшествующий курс блинатумомаба	0,7
Рефрактерность к предшествующей ХТ	0,07
Количество линий терапии перед курсом инотузумаба	0,07
Комбинированный рецидив	0,5
Объем опухолевой массы (бласты в КМ < 50%)	0,16

Таблица 22 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов детской группы с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином (однофакторный анализ)

Признак	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	15	64,3 (35,7–92,9)	0,2	57,1 (28,5–87)	0,09	66,7 (29,1–99)	0,68
не достигнут МОБ(-)	11	61,4 (31,5–91,3)		34,1 (0–68,2)		57,1 (28,5–85,7)	
КМТ2А+	3	66,7 (13,4–99,0)	0,9	66,7 (13,4–99)	0,58	100	0,21
КМТ2А–	23	30,2 (0–73,2)		22,3 (0–55,4)		26 (0–66,1)	
Алло-ТГСК+	11	70,0 (41,6–98,4)	0,4	48,0 (15,9–80,1)	0,6	62,5 (29,0–96,0)	0,62
Алло-ТГСК–	15	54,3 (41,6–98,4)		44,5 (11,5–76,5)		52,5 (16,1–88,9)	
Блинатумомаб перед курсом +	17	57,8 (30,0–85,6)	0,9	38,9 (12,5–65,3)	0,6	53,3 (21,8–84,8)	0,7
Блинатумомаб перед курсом –	9	66,7 (29,1–99)		66,7 (29,1–99)		66,7 (29,1–84,8)	
Рецидив ранний/поздний	22	34,5 (0–83,8)	0,07	34,3 (2,0–66,6)	0,19	41 (3,9–79,9)	0,24
	4	25,0 (0–67,5)		25,0 (0–67,5)		33,3 (0–86,6)	
Объем опухолевой массы: бласты в							
КМ < 50%	15	83,3 (62,2–99)	0,016	57,1 (28,5–85,7)	0,17	63,6 (35,2–98,8)	0,64
бласты в КМ > 50%	11	33,7 (0–67,6)		16,8 (0–45,6)		23,8 (0–63,5)	

В группе пациентов старше 18 лет с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином двухлетняя ОВ составила 46,4% (95% ДИ 15,5–77,3%) (рисунок 22).

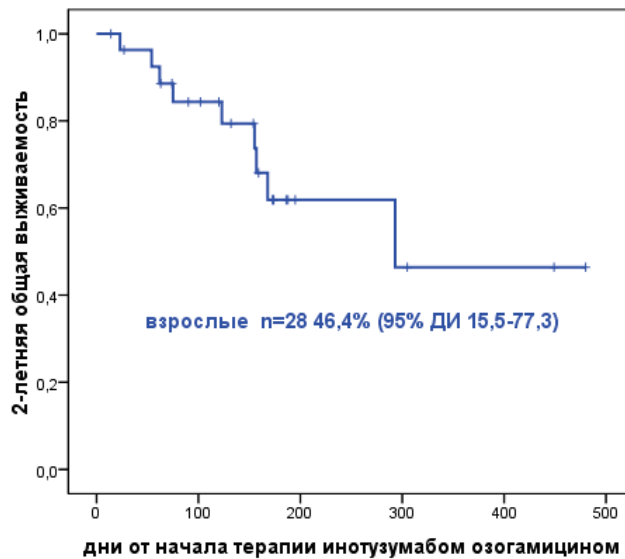


Рисунок 22 – Общая выживаемость пациентов старше 18 лет с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином

Результат однофакторного анализа зависимости выживаемости пациентов данной подгруппы после терапии инотузумабом озогамицином от вероятных факторов показал лучшую ОВ у пациентов с ранним рецидивом против позднего (54,4% против 40%, $p = 0,04$), однако на БСВ и БРВ данный фактор не оказывал достоверного влияния. Остальные факторы по результатам анализа не выявили статистической значимости (таблица 23). Многофакторный анализ в данной подгруппе не выполнялся.

3.8. Безопасность терапии инотузумабом озогамицином, частота и спектр нежелательных явлений

В оценку безопасности инотузумаба озогамицина были включены все 54 пациента с р/р В-ОЛЛ. Различные по характеру НЯ были зафиксированы у 51 (94%) пациента и представлены на рисунке 23.

Таблица 23 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов старше 18 лет с p/p В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином (однофакторный анализ)

Признак	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БСВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию:							
достигнут МОБ(-)	14	76,9 (47,0–99)	0,13	61,5 (25,5–97,5)	0,2	61,5 (25,5–97,5)	0,2
не достигнут МОБ(-)	14	26,0 (0–64,6)		27,2 (0–67,3)		27,4 (0–68,9)	
Ph+ ОЛЛ	3	100	0,15	100	0,13	100	0,13
Ph- ОЛЛ	25	35,5 (3–70,0)		34,2 (2,3–66,1)		33,6 (1–66,5)	
Алло-ТГСК+	7	68,6 (32,2–99)	0,2	68,6 (32,2–99)	0,4	68,6 (32,2–99)	0,3
Алло-ТГСК-	21	63,6 (39,9–87,3)		58,9 (34,8–83,0)		61,3 (34,1–88,5)	
Блинатумомаб перед курсом +	12	41,2 (2,4–80)	0,5	43,7 (4,2–83,2)	0,7	45,7 (4,2–87,2)	0,7
Блинатумомаб перед курсом –	16	61,6 (30,7–92,5)		52,9 (20,6–85,2)		54,3 (19,9–88,7)	
Объем опухолевой массы: бласты в							
КМ < 50%	12	41,2 (2,4–79,6)	0,6	43,7 (4,2–83,2)	0,9	50,8 (16,8–82,6)	0,6
бласты в КМ > 50%	16	61,3 (30,2–92,4)		52,5 (20,2–84,8)		49,7 (16,8–82,6)	



Рисунок 23 – Частота (абсолютная) и клинические проявления нежелательных явлений у пациентов с р/р В-ОЛЛ на фоне терапии инотузумабом озогамицином

Наиболее частым осложнением в исследуемой группе пациентов были проявления гематологической токсичности: нейтропения 1–2-й степени отмечена у 21% пациентов, нейтропения 3–4-й степени – у 79% пациентов, тромбоцитопения 1–2-й степени – у 23% пациентов, тромбоцитопения 3–4-й степени – у 77% пациентов. Проявления гепатотоксичности отмечены у 23 (53%) пациентов: трансфераземия 1–2-й степени – у 19 (78%) пациентов, трансфераземия 3–4-й степени – у 4 (22%) пациентов. Фебрильная лихорадка отмечалась у 24% пациентов. Инфекционные эпизоды были зафиксированы у 10 (20%) пациентов (инвазивный аспаргелез – 1, сепсис – 5, фарингит – 1, нижнедолевая пневмония – 1, острый фарингит – 1, острый ринофарингит – 1). Среди других осложнений в одном случае отмечалась энтеропатия, в одном – осалгии после первого введения инотузумаба озогамицина, потребовавшие обезболивания, в одном случае – транзиторное увеличение уровня сывороточного креатинина. В заявленный для анализа данных период не было зафиксировано ни одного случая ВОБ после введения препарата (таблица 24).

Таблица 24 – Варианты и частота нежелательных явлений на фоне терапии инотузумабом озогамицином у пациентов с р/р В-ОЛЛ

Осложнения n = 51	Всего пациентов Абс. (%)	Осложнения 1–2-й ст. Абс. (%)	Осложнения 3–4-й ст. Абс. (%)
Лихорадка	12 (24)	–	–
Нейтропения	43 (84)	9 (21)	34 (79)
Тромбоцитопения	40 (78)	9 (23)	31 (77)
Трансфераземия	27 (53)	21 (78)	6 (22)
Инфекции	10 (20)	–	–
Нейротоксичность	1 (2)	–	–
Синдром выброса цитокинов	1 (2)	1 (2)	–
Другие	3 (6)	–	–

Все возникшие на фоне введения инотузумаба озогамицина осложнения носили обратимый характер, разрешились либо самостоятельно, либо на фоне симптоматической терапии. Фатальных осложнений, в том числе наиболее серьезного, ассоциированного с терапией инотузумабом озогамицином, – ВОБ, не было зафиксировано, однако впоследствии у 6 пациентов после алло-ТГСК в различные сроки в раннем посттрансплантационном периоде данное осложнение возникло. У двоих пациентов ВОБ в совокупности с другими осложнениями привела к летальному исходу.

3.9. Сравнение эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза блинатумомабом и инотузумабом озогамицином в общей группе пациентов

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ выполнено сравнение эффективности двух МАТ: блинатумомаба и инотузумаба озогамицина. Частота общего ответа на терапию МАТ в обеих группах оказалась сопоставимой: в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, которым терапию проводили блинатумомабом, ответили 74% (n = 95) пациентов, в группе, где терапию проводили инотузумабом

озогамицином, – 85% (n = 46), статистической значимости влияния типа МАТ на ответ при терапии р/р В-ОЛЛ не выявлено, $p = 0,106$ (рисунок 24).



Рисунок 24 – Частота ответа на терапию блинатумомабом и инотузумабом озогамицином в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ (n = 182)

Но при сравнении частоты ответа на терапию в зависимости от статуса заболевания перед началом (МОБ(+)/гемР) выявлены статистически значимые различия результатов: в группе пациентов с МОБ(+) статусом В-ОЛЛ, которым терапию проводили блинатумомабом (n = 69), общая частота ответа составила 86% (n = 59), в группе пациентов с гемР В-ОЛЛ, которым терапию также проводили блинатумомабом (n = 59), общий ответ составил 61% (n = 36), в группе пациентов с гемР В-ОЛЛ, которые получали терапию инотузумабом озогамицином (n = 54), общий ответ на терапию составил 85% (n = 46), $p = 0,001$ (рисунок 25).

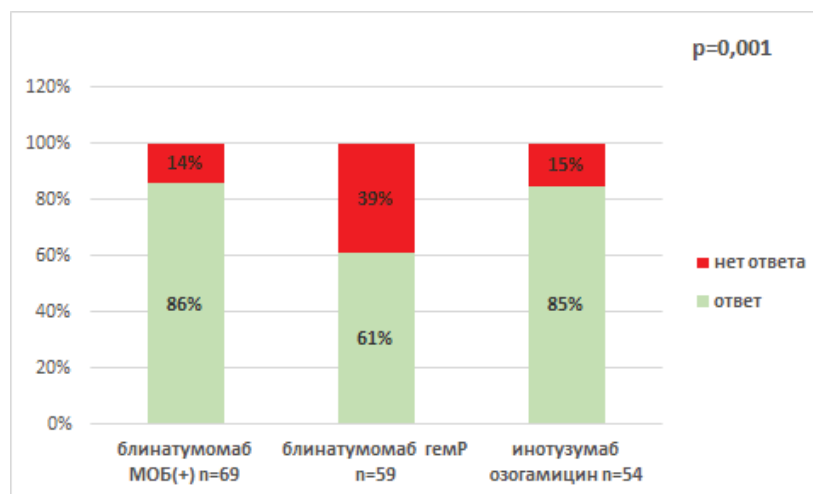


Рисунок 25 – Частота ответа на терапию p/p В-ОЛЛ различными МАТ в зависимости от статуса заболевания перед началом терапии (n = 182)

При прямом сравнении частоты ответов на терапию МАТ в группе пациентов с развернутым гемР статистически значимо большее число ответов получено на терапию инотузумабом озогамицином, $p = 0,004$ (рисунок 26).

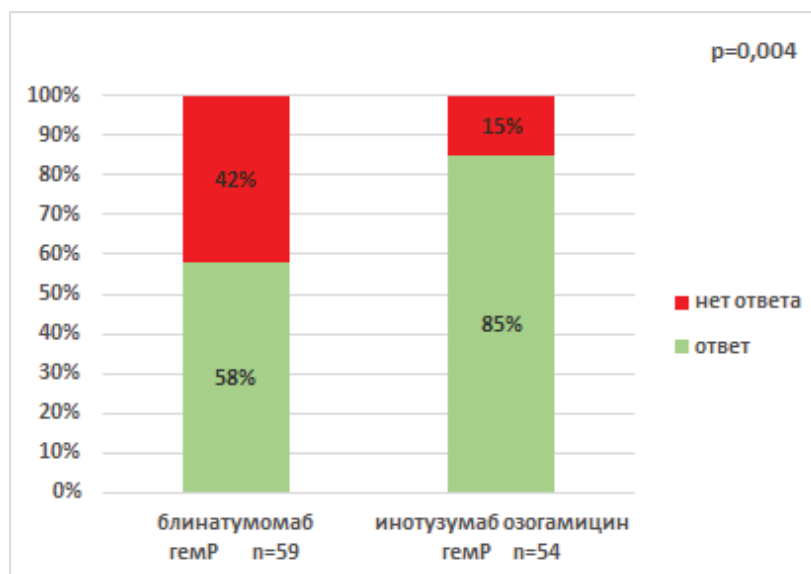


Рисунок 26 – Частота ответов пациентов с гемР на терапию МАТ в зависимости от препарата (блинатумомаб/инотузумаб озогамицин) (n = 182)

Однако показатели двухлетней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группе пациентов с p/p В-ОЛЛ, которым терапию проводили блинатумомабом (n = 128), оказались сопоставимы с результатами пациентов, которые получали терапию рецидива инотузумабом озогамицином (n = 54):

ОВ 51,2% против 37,2%, $p = 0,07$, БРВ 43,4% против 42,9%, $p = 0,1$, БСВ 36,9% против 37,6%, $p = 0,2$ соответственно (рисунок 27).

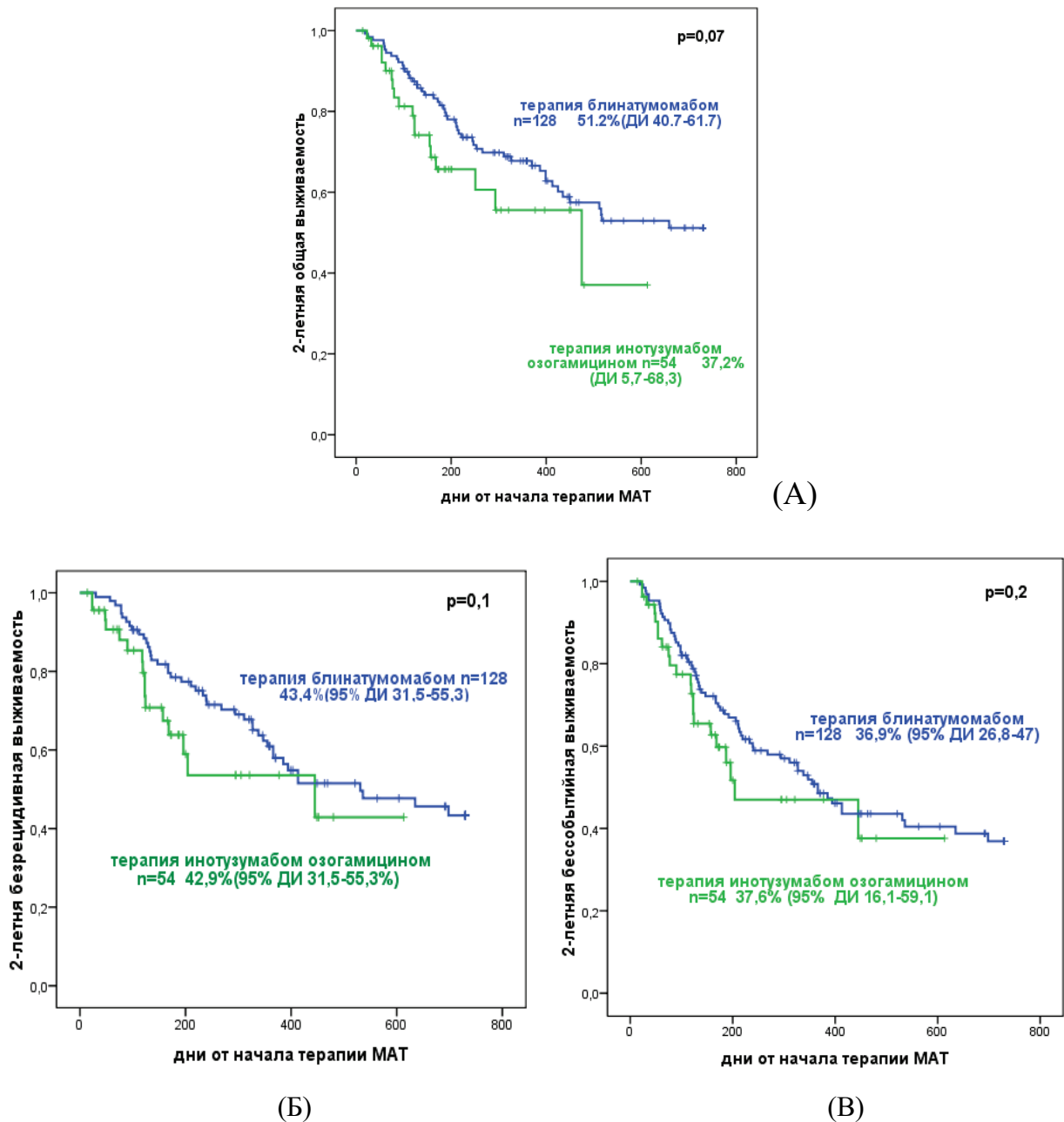


Рисунок 27 – Двухлетняя общая выживаемость (А), БРВ (Б), БСВ (В) пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом ($n = 128$) и инотузумабом озогамицином ($n = 54$)

Показатели общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости статистически значимо различались в подгруппах пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию разными МАТ, в зависимости от статуса болезни к началу

терапии: ОВ в группе пациентов, которым терапия блинатумомабом проводилась по поводу МОБ(+) статуса, составила 59,7% (95% ДИ 45,6–73,8), ОВ в группе пациентов, которым терапия также проводилась блинатумомабом, но по поводу развернутого гемР, составила 40,9% (95% ДИ 25,5–56,3), ОВ в группе пациентов, которым терапия проводилась инотузумабом озогамицином по поводу гематологического рецидива, равна 37% (95% ДИ 5,1–68,9), $p = 0,003$ (рисунок 28).

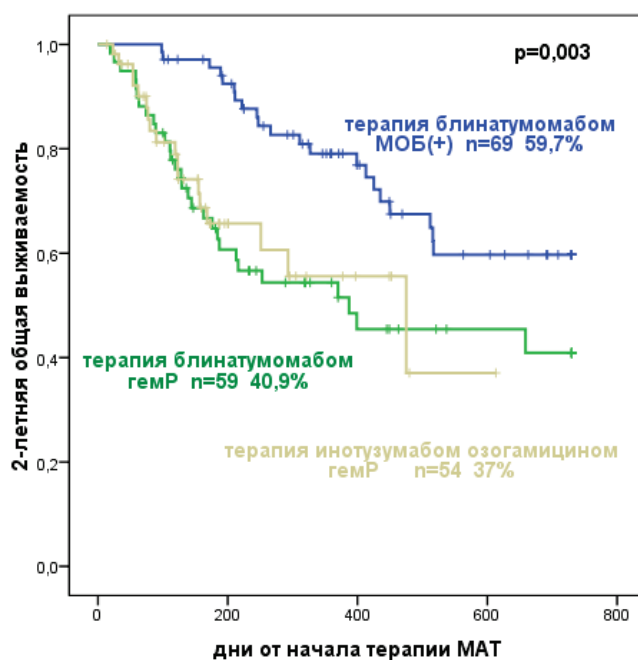


Рисунок 28 – Общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ в общей группе ($n = 182$) в зависимости от препарата (блинатумомаб/инотузумаб озогамицин)

Двухлетняя БСВ в представленных подгруппах составила: 45,4% (95% ДИ 30,9–59,9), 26,2% (95% ДИ 12,7–39,7) и 37,6% (95% ДИ 16–59,2) соответственно, $p = 0,002$.

Двухлетняя БРВ: 47,3% (95% ДИ 31,5–63,1), 35,9% (95% ДИ 17,7–54,1) и 42,9% (95% ДИ 18,8–67) соответственно, $p=0,065$.

При сравнении показателей выживаемости пациентов, которым терапию МАТ проводили по поводу развернутого гемР, не получено значимых различий в

группах, где терапию проводили блинатумомабом или инотузумабом озогамицином (рисунок 29).

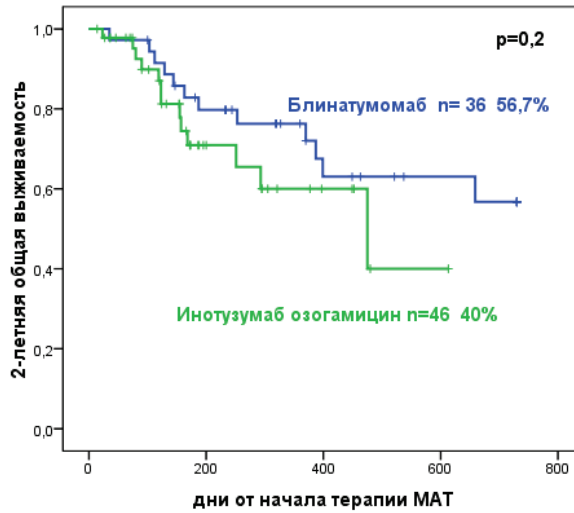


Рисунок 29 – Двухлетняя общая выживаемость пациентов с гемР после терапии МАТ

При выполнении однофакторного анализа показано, что результаты выживаемости были значимо выше в группе тех пациентов, у которых в ответ на терапию МАТ был достигнут МОБ(–) статус: ОВ составила 63,2% против 27,7% соответственно, БРВ 46,2% против 15,1%, $p < 0,001$ (рисунок 30).

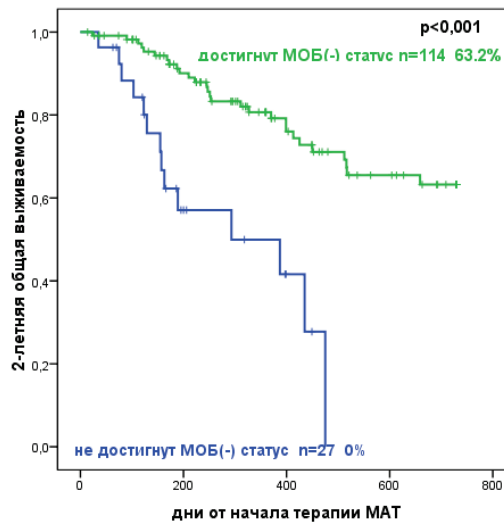


Рисунок 30 – Двухлетняя общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от варианта ответа на терапию МАТ: достигнут МОБ(–) статус / не достигнут МОБ(–) статус

Отдельно выполнен анализ выживаемости пациентов с развернутым гемР, в группу включены 82 пациента с В-ОЛЛ, 36 (44%) пациентов получали терапию блинатумомабом, 46 (56%) пациентов – инотузумабом озогамицином. На момент анализа данных 55 (67%) пациентов живы и продолжают находиться под наблюдением. Двухлетняя выживаемость в подгруппе составила: ОВ 50,4% (95% ДИ 33,4–67,2), БРВ 36,8% (95% ДИ 21,8–51,8). Неудачи в терапии связаны с рецидивами заболевания у 29 (35%) пациентов, ЛНР составила 8% – ведущими причинами смерти у 2 пациентов была ВОБ, у 3 – неприживление трансплантата после алло-ТГСК, еще у 2 пациентов – инфекционные осложнения.

Результат однофакторного анализа показал, что только достижение МОБ(–) статуса на терапию МАТ статистически значимо влияет на выживаемость пациентов в данной подгруппе: ОВ 63,2% против 34,0%, $p = 0,001$. Различий в эффективности терапии гемР В-ОЛЛ блинатумомабом и инотузумабом озогамицином не выявлено, $p = 0,2$ (рисунок 30). Остальные факторы, влияющие на выживаемость, не имели статистической значимости (таблица 33). Однако в группе пациентов, у которых в ответ на терапию МАТ не был получен МОБ(–) статус ($n = 56$), выполнение алло-ТГСК статистически значимо улучшало ОВ: 20% против 12%, $p < 0,001$ (рисунок 31).

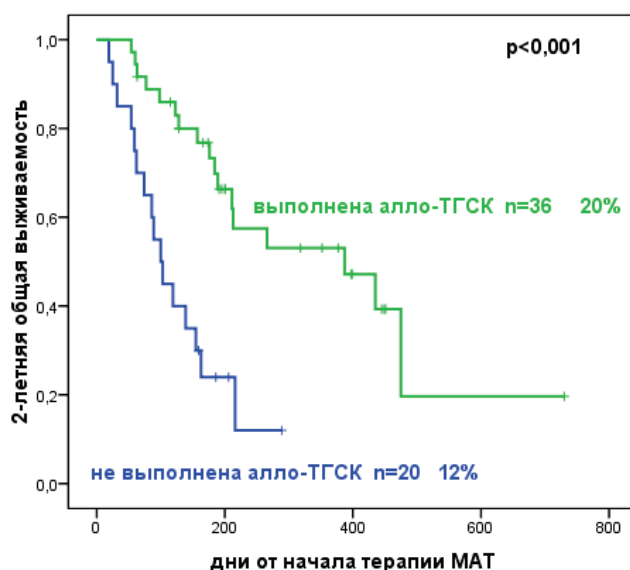


Рисунок 31 – Двухлетняя общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ без МОБ(–) ответа на терапию

ГЛАВА 4. РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

В представленном наблюдении из 182 пациентов с р/р В-ОЛЛ, которым проводилась терапия МАТ, ответ в виде достижения МОБ(-) статуса или гемПР был получен у 141 (78%) пациента. Не ответил на терапию 41 (22%) пациент.

Последовательно после ответа на терапию МАТ 74 (50%) пациента получили алло-ТГСК от различных типов доноров.

Часть пациентов, $n = 31$ (22%), получала терапию МАТ по поводу р/р В-ОЛЛ после предшествующей алло-ТГСК, повторная трансплантация в этой группе не выполнялась. К моменту окончания исследования 19 (61%) пациентов продолжали наблюдение, сохраняя ремиссию заболевания, 12 пациентов умерли: 1 пациентка – от сепсиса, множественных инфекционных очагов, 11 пациентов – от прогрессии основного заболевания; схема исследования представлена на рисунке 32.

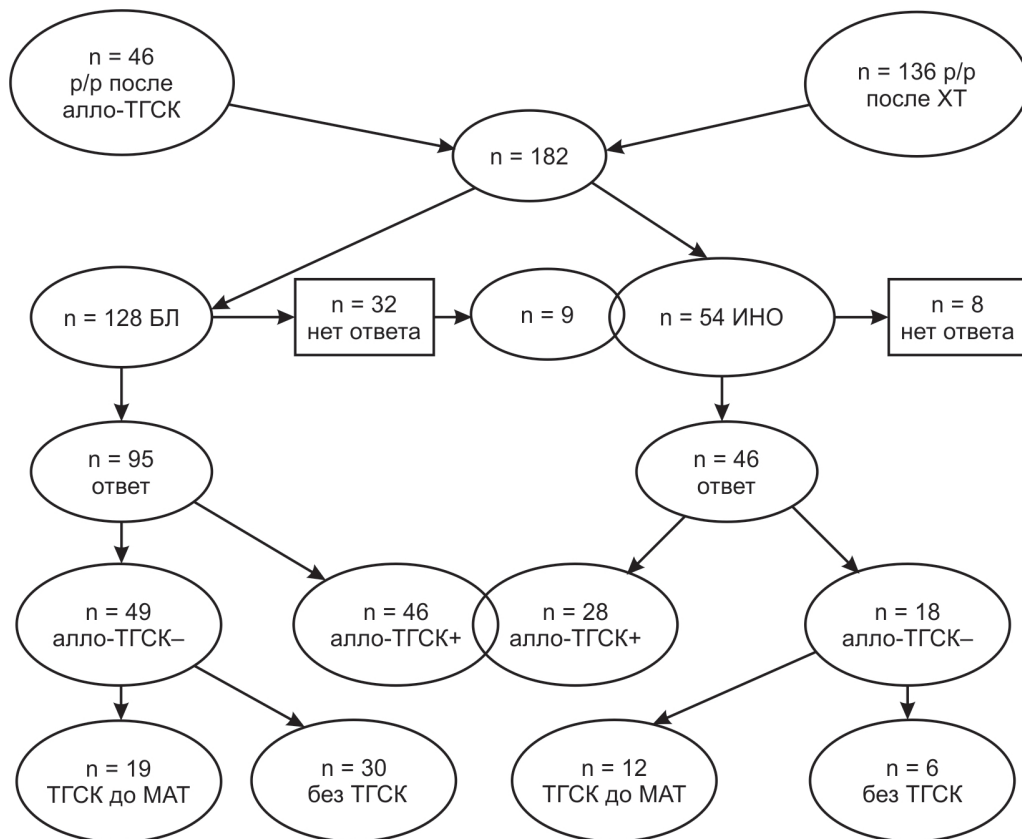


Рисунок 32 – Схема исследования

4.1. Оценка выживаемости в общей группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после достижения ответа на терапию моноклональными антителами

Анализ предикторов выживаемости в группе пациентов, ответивших на терапию МАТ, показал, что результаты значимо зависят от статуса заболевания перед началом терапии и достижения МОБ(–) статуса в ответ на терапию. При этом алло-ТГСК как фактор прогноза выживаемости не показала своей роли, $p = 0,7$ (рисунок 33), поэтому далее отдельно проанализированы результаты выживаемости в группе пациентов, которым после терапии МАТ выполнялась алло-ТГСК, и в группе пациентов, которым терапия МАТ проводилась после алло-ТГСК. Результаты однофакторного анализа выживаемости в общей группе представлены в таблице 25.

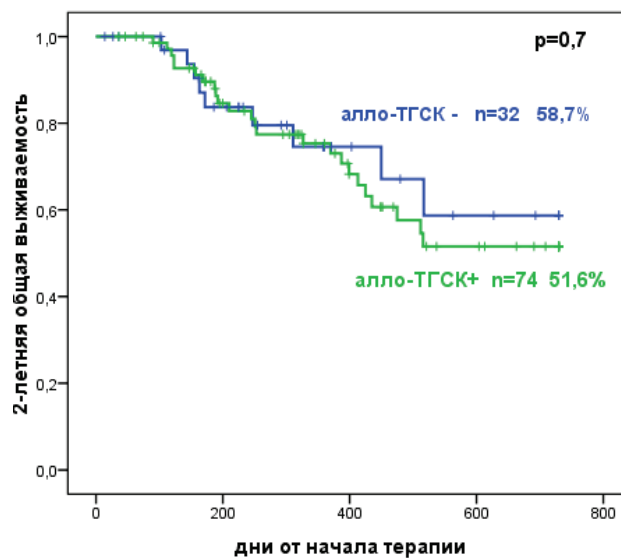


Рисунок 33 – Двухлетняя общая выживаемость пациентов, ответивших на терапию в зависимости от выполнения алло-ТГСК

Таблица 25 – Однофакторный анализ выживаемости в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, ответивших на терапию МАТ (n = 141)

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p	ЧР % (95% ДИ)	p	ЛНР % (95%ДИ)	p
Вариант ответа на терапию МАТ:									
достигнут МОБ(-)	114	63,2 (51,7–74,7)	< 0,001	46,2 (34,2–58,1)	< 0,001	53,8 (41,9–65,7)	< 0,001	5 (0–14,6)	0,5
не достигнут МОБ(-)	27	0		15,1 (0–39,0)		84,9 (61–99)		13,7 (6,3–21,1)	
Блинатумомаб	95	59,9 (48–71,8)	0,01	43,4 (31,5–55,3)	0,1	56,6 (44,7–68,5)	0,12	9,8 (2,8–16,8)	0,01
Инотузумаб озогамицин	46	40,0 (5,6–74,4)		42,9 (18,8–67)		57,1 (33–81,2)		18,2 (4,7–31,7)	
Блинатумомаб МОБ(+)	59	61,7 (46,9–76,5)	0,02	47,3 (31,5–63,1)	0,06	52,7 (36,9–68,5)	0,06	12,9 (3,1–22,7)	0,04
Блинатумомаб гемР	36	56,7 (36,6–76,8)		35,9 (17,7–54,1)		64,1 (45,9–82,3)		3 (0–8,8)	
Инотузумаб	46	40 (5,6–74,4)		42,9 (18,8–67)		57,1 (33–81,2)		18,2 (4,7–31,7)	
озогамицин гемР									
Алло-ТГСК после МАТ	74	51,6 (36,6–66,6)	0,8	37,0 (22,5–51,5)	0,5	63,0 (48,5–77,5)	0,5	18 (7,2–28,8)	0,2
Алло-ТГСК до МАТ	31	62,9 (42–83,8)		42,9 (22,2–63,6)		57,1 (36,7–77,8)		3,2 (0–9,4)	
МАТ без алло-ТГСК	36	58,7 (35–82,4)		46,6 (16,5–74,7)		53,4 (23,3–83,5)		9,9 (0–23,2)	
Возраст:			0,5		0,4		0,4		0,9
< 18 лет	52	51,7 (34,7–68,7)		36,0 (19,2–52,8)		64,0(47,2–80,8)		12,6 (2,1–23,1)	
> 18 лет	89	58,5 (44,2–72,8)	44,8 (30,9–58,7)	55,2 (41,3–69,1)	13,2 (4,2–22,2)				

Продолжение таблицы 25

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p	ЧР % (95% ДИ)	p	ЛНР % (95%ДИ)	p
Статус заболевания до начала терапии:									
МОБ(+)	59	61,7 (46,9–76,5)	0,05	47,3 (31,5–63,1)	0,02	52,7 (38,9–66,5)	0,02	12,9 (3,1–22,7)	0,6
гемР	82	50,4 (33,4–67,4)		36,8 (21,8–51,8)		63,2 (48,2–78,2)		10,5 (3,1–17,9)	

4.2. Оценка выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после терапии моноклональными антителами и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В анализ выживаемости включены 74 (52%) пациента с р/р В-ОЛЛ: 46 (59%) после терапии блинатумомабом, 28 (41%) после терапии инотузумабом озогамицином. После достижения ответа на терапию МАТ, последовательно всем пациентам выполнена алло-ТГСК: 13 (18%) – от совместимого родственного донора, 25 (34%) – от совместимого неродственного донора, 36 (48%) – от гаплоидентичного донора. На момент анализа данных 50 (69%) пациентов продолжали находиться под наблюдением, 24 (31%) пациента умерли. Причинами неудач в терапии были: у 14 пациентов – рецидив заболевания, у 10 пациентов – комплексные осложнения, связанные с алло-ТГСК: в 2 случаях первичное неприживание, в 1 – синдром раннего приживания, в 3 – ВОБ, в 1 – вторичное отторжение, в 1 – острая РТПХ печени, в 2 случаях – комбинированные инфекционные осложнения, сепсис. Двухлетняя ОВ составила 51,8% (95% ДИ 37,1–66,5), БРВ 37,6% (95% ДИ 23,5–51,7). ЧР – 63% (95% ДИ 48,5–77,5). ЛНР – 13%.

При выполнении однофакторного анализа не выявлено значимого влияния каких-либо событий на выживаемость (таблица 26). С клинической точки зрения, важным результатом является демонстрация более низкой выживаемости пациентов детской группы в сравнении с пациентами старше 18 лет: ОВ 37,7% против 65,8%, $p = 0,096$ (рисунок 34), что связано с более высокой частотой рецидивов у детей: ЧР 64,6% (95% ДИ 41,6–86,6) и 44,1% (95% ДИ 21,1–65,2) соответственно.

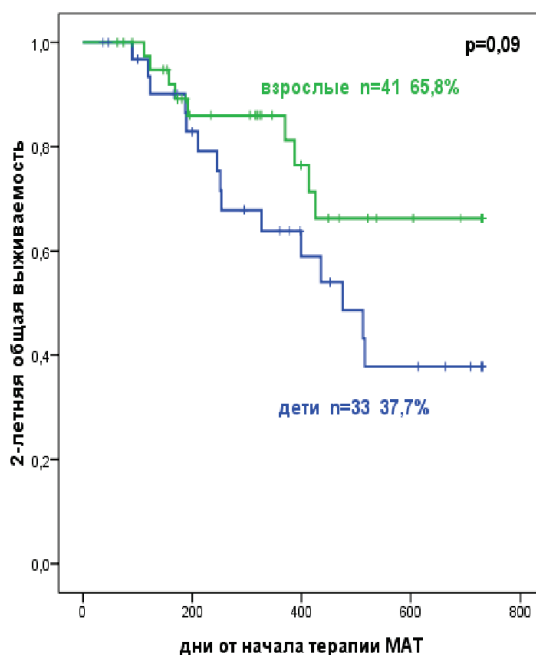


Рисунок 34 – Двухлетняя общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ после курса МАТ и алло-ТГСК в зависимости от возраста (< 18 лет / > 18 лет)

4.3. Оценка выживаемости пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и терапии моноклональными антителами

В анализ выживаемости включен 31 пациент с р/р В-ОЛЛ после предшествующей алло-ТГСК. В терапии у 19 пациентов использовали блинатумомаб, у 12 – инотузумаб озогамидин. После достижения ответа на терапию повторную алло-ТГСК не выполняли. На момент анализа данных 19 пациентов живы, продолжают находиться под наблюдением. Причинами неудач в лечении в 11 случаях были рецидивы заболевания, один пациент умер от инфекционных осложнений (тяжелая пневмония). Двухлетняя ОВ в подгруппе составила 62,9% (95% ДИ 42,6–83,2), БРВ 42,9% (95% ДИ 22,2–63,7). ЧР была равна 57,1% (95% ДИ 36,4–77,8), ЛНР – 3% (таблица 27).

Таблица 26 – Однофакторный анализ выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии МАТ и алло-ТГСК (n = 74)

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p	ЧР % (95% ДИ)	p	ЛНР % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию МАТ:									
достигнут МОБ(-)	60	57,2 (42,0–72,4)	0,18	41,0 (25,8–56,2)	0,08	59,9 (44,1–75,7)	0,07	16,5 (1,7–31,3)	0,5
не достигнут МОБ(-)	14	42,3 (3,0–81,6)		20,3 (0–52,4)		8	15,2 (4,1–26,3)		
Терапия блинатумомабом	46	55,7 (39,5–71,9)	0,12	38,7 (23,1–54,3)	0,63	62,1 (21,9–53,9)	0,7	14 (2,3–25,7)	0,09
Терапия инотузумабом озогамицином	28	32,0 (0–77,8)		41,4 (12,2–70,6)		57,5 (28–87)		22,4 (5,0–39,8)	
Генетический риск в дебюте:									
высокий	30	40,9 (18,6–63,2)	0,12	36,5 (17,9–55,1)	0,16	66,1 (47,3–84,9)	0,07	23,1 (3,2–43,0)	0,6
другой	44	60,6 (41,4–79,8)		41,7 (22,7–60,7)		56,7 (37,3–76,1)	2	15,1 (2,6–27,6)	
Возраст:									
< 18 лет	33	37,7 (17,2–58,2)	0,096	26,5 (7,7–45,3)	0,10	64,6 (41,6–86,6)	0,13	19,1 (3,7–34,5)	0,7
> 18 лет	41	65,8 (47,4–84,2)		46,3 (25,6–66,0)		44,1 (21,1–65,2)		17,3 (2,5–32,1)	
Статус заболевания до начала терапии МАТ:									
МОБ(+)	28	54,8 (34,5–75,1)	0,33	40,8(20,5–61,1)	0,24	59,2 (38,2–79,6)	0,26	16,5 (1,7–31,3)	0,5
гемР	46	51,0 (28,5–73,9)		35,8 (14,3–57,6)		63,6 (41,7–85,5)		15,2 (4,1–26,3)	

Таблица 27 – Результаты терапии рецидива В-ОЛЛ после предшествующей алло-ТГСК без последующей алло-ТГСК (однофакторный анализ)

Факторы	n	ОВ % (95% ДИ)	p	БРВ % (95% ДИ)	p	ЧР % (95% ДИ)	p
Вариант ответа на терапию МАТ:							
достигнут МОБ(-)	23	76,5 (55,6–97,4)	<0,001	51,5 (28,0–75,0)	0,001	48,5 (25–72)	0,001
не достигнут МОБ(-)	8	29,2 (0–73,4)		29,2 (0–73,4)		70,8 (26,8–99)	
Терапия блинатумомабом	19	71,1 (49,4–92,8)	0,08	49,6 (26,1–73,1)	0,005	50,4 (26,9–73,9)	0,057
Терапия инотузумабом озогамцином	12	48,9 (6,2–91,6)		41,6 (3,3–79,9)		58,1 (19,3–96,9)	
Статус заболевания до начала терапии МАТ:							
МОБ(+)	6	83,3 (53,3–99)	0,26	50,0 (10,1–89,9)	0,61	50,0 (11,0–89,0)	0,6
геМР	22	53,8 (26,8–80,8)		40,2 (15,7–64,7)		59,8 (35,3–84,3)	
Возраст:							
< 18 лет	12	79,5 (53,9–99)	0,2	58,7 (25,6–91,8)	0,3	41,8 (8,7–74,9)	0,3
> 18 лет	19	52,7 (25,1–80,3)		34,8 (9,6–60)		65,2 (40,0–90,4)	
Комбинация с ДЛ:							
да	17	79 (57,9–99)	0,03	47,5 (22,3–72,7)	0,28	52,5 (27,3–77,7)	0,2
нет	14	29,2 (0–72,3)		40,1 (3,1–77,1)		59,9 (22,3–96,9)	

Результаты однофакторного анализа выживаемости подтвердили значимость достижения МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ в сравнении с гемПР: ОВ 76,5% против 29,2%, $p < 0,001$. Противорецидивная терапия с использованием комбинации МАТ и ИДЛ значимо улучшала ОВ: 79% против 29,2%, $p = 0,03$, однако при оценке БСВ влияние данного фактора было утеряно. Значимо более высокая ЧР отмечалась среди пациентов, которые не достигли МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ, $p = 0,001$ (таблица 27).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преодоление резистентности к ХТ и лечение рецидивных форм онкологических заболеваний, ОЛЛ в частности, находится в фокусе научных и клинических интересов исследователей во всем мире. За последние 40–50 лет, благодаря организации крупных международных кооперативных исследований, внедрению программной химиотерапии, достижениям цитогенетики, молекулярной биологии, развитию сопроводительной терапии, удалось значительно улучшить результаты лечения пациентов с острыми лейкозами. Однако показатели выживаемости детей с ОЛЛ, которые были получены в ходе различных крупных кооперативных исследований, в течение последних 20 лет остаются сопоставимыми и практически не отличаются друг от друга, составляя 85–95% [12, 13, 76]. Долгосрочная выживаемость взрослых пациентов продолжает оставаться на уровне 30–60% [19, 22, 62, 66]. Неудачи в терапии как у детей, так и у взрослых прежде всего связаны с развитием рефрактерности к ХТ и рецидивами заболевания. Исходы терапии р/р В-ОЛЛ пока остаются неудовлетворительными [19, 20, 22, 102, 130]. Результаты исследования немецкой педиатрической кооперативной группы ВFM, которое включало данные о 183 пациентах с р/р ОЛЛ, пролеченных в условиях протокола в 53 медицинских центрах Европы и стратифицированных на три группы с учетом прогностических факторов лейкоза, показали, что общая выживаемость пациентов в этом исследовании составила 20–52% в зависимости от группы риска в дебюте заболевания [59]. Только 18% взрослых пациентов достигли ремиссии в группе взрослых пациентов (n = 288), которым проводилась терапия «спасения» р/р В-ОЛЛ в исследовании группы M.D. Anderson Cancer Center (Техас, США), медиана выживаемости составила 3 месяца, продолжительность ремиссии 7,5 месяца, 8% пациентов была выполнена алло-ТГСК [103]. Данные ретроспективного исследования кооперативной педиатрической североамериканской группы представляют результаты терапии детей с повторными рецидивами В-ОЛЛ (n = 325): частота ПР после терапии первого рецидива составила 51%, второго – 37%, третьего и далее –

31%. Двухлетняя БСВ составила 41%, 13% и 27% соответственно [104]. Таким образом, прогноз у пациентов группы с р/р В-ОЛЛ остается крайне неблагоприятным. Алло-ТГСК является важным компонентом терапии для данной группы пациентов, обладающим высоким потенциалом излечения. Опыт выполнения алло-ТГСК у взрослых пациентов с ОЛЛ в нашем центре показал, что двухлетняя общая выживаемость в группе пациентов, которым алло-ТГСК выполняли в ремиссии, составила 57% в сравнении с 22% у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания [16, 33, 67]. В детской группе выживаемость пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена в первой, второй ремиссиях составила 64% против 18% у пациентов, которым трансплантация была выполнена вне ремиссии [23]. Таким образом, достижение ремиссии В-ОЛЛ, желательно молекулярной, или МОБ(-) статуса является неотъемлемой составляющей успеха алло-ТГСК [1, 14, 26, 39, 59].

Эффективность терапии с использованием МАТ – блинатумаба и инотузумаба озогамицина – у пациентов с р/р В-ОЛЛ продемонстрирована результатами целого ряда регистрационных клинических исследований [50, 51, 80, 81, 82, 83, 86, 111, 113, 122, 125, 132]. В то же время в доступной литературе существует крайне небольшое количество публикаций об использовании блинатумаба и инотузумаба озогамицина в реальной клинической практике, в отдельных, немногочисленных группах пациентов разного возраста: детей и взрослых [2, 21, 46, 60, 117].

В нашей работе впервые в России в условиях одного центра удалось провести оценку эффективности и безопасности терапии МАТ – блинатумабом и инотузумабом озогамицином – в большой когорте пациентов с р/р В-ОЛЛ по сравнению с доступными литературными данными. В исследовании проанализированы и обобщены результаты, полученные за трехлетний период наблюдения. Особенностью изучаемой группы пациентов является выраженная гетерогенность по основным клиническим и демографическим признакам. В анализ включены данные о пациентах разного возраста, из различных подгрупп генетического/молекулярного прогноза в дебюте заболевания. У части из них

выявлена резистентность к предшествующим вариантам терапии. Пациенты обеих возрастных групп отличались высокой степенью предпочтительности – большая часть получала МАТ как третью и более линию терапии, включая резервные схемы ХТ. В исследование были включены пациенты с различным статусом заболевания перед началом терапии МАТ: с развернутым гемР, в том числе после предшествующей алло-ТГСК, и пациенты с признаками персистирующей МОБ. У части пациентов в программную терапию р/р В-ОЛЛ последовательно были включены оба МАТ.

Полученные нами результаты показали высокую клиническую эффективность блинатумомаба и инотузумаба озогамицина у пациентов разного возраста (детей и взрослых) с р/р В-ОЛЛ. В группе блинатумомаба и в группе инотузумаба озогамицина достигнута высокая частота общего ответа на терапию, в том числе с достижением МОБ(–) статуса у большей части пациентов. В ходе регистрационных клинических исследований эффективность блинатумомаба в терапии р/р В-ОЛЛ проводилась отдельно в двух клинических группах: у пациентов с развернутым гемР (уровень бластов в костном мозге > 25%) и у пациентов в гематологической ремиссии с признаками персистирующей МОБ. Полученные в исследованиях результаты (частота ответа, выживаемость) отличались в пользу пациентов с признаками МОБ в сравнении с группой с гемР [92, 113, 122, 125]. Исследуемая нами группа была смешанной с учетом данного клинического признака, поэтому полученная в нашем исследовании общая частота ответов, в том числе и с достижением МОБ(–) статуса, несколько отличалась от данных в литературе. Терапия МАТ по поводу МОБ(+) статуса, так же как и в клиническом исследовании немецкой группы, закономерно оказалась более успешной, подтвердив, что объем опухолевой массы перед началом терапии блинатумомабом – статистически значимый предиктор ответа [86, 125]. В нашем наблюдении, в результате анализа для блинатумомаба, порогом отсечения определен уровень бластов в КМ 10%. Анализ результатов в различных возрастных группах показал, что вероятность ответа на терапию блинатумомабом у детей с р/р В-ОЛЛ ниже, чем у пациентов старше 18 лет, больше неудач в

терапии отмечено в возрастной группе младше двух лет. В этом полученные нами результаты совпадают с данными международного клинического исследования фазы I/II блинатумомаба у детей с р/р В-ОЛЛ. Можно предположить, что у детей, в сравнении со взрослыми, более низкая восприимчивость к терапии блинатумомабом связана с более низкой активностью эффекторных механизмов цитотоксических Т-клеток за счет подавляющего влияния регуляторных Т-лимфоцитов. Показано, что у детей в физиологических условиях в абсолютном выражении определяется более высокий уровень регуляторных Т-лимфоцитов, который обеспечивает защиту от аллергических и аутоиммунных заболеваний за счет снижения пролиферативной активности других субпопуляций лимфоцитов. Этот показатель с течением времени прогрессивно снижается и приближается к показателям, сопоставимым со взрослыми, к 10 годам [5, 6, 15]. В работе немецкой группы по изучению роли Т-регуляторных лимфоцитов у пациентов, которые не ответили на терапию блинатумомабом, опубликованной в 2017 году, показано, что в периферической крови пациентов, которые ответили на терапию блинатумомабом ($n = 22$), определялось 4,8% Т-регуляторных лимфоцитов против 10%, выявленных у пациентов, которые не ответили на терапию блинатумомабом, тем самым подтверждая гипотезу о том, что ответ на терапию блинатумомабом зависит от субпопуляционного состава лимфоцитов [63]. В то же время необходимо учитывать, что младенческий лейкоз отличается агрессивным течением с худшим прогнозом, чем варианты В-ОЛЛ у более старших детей [28, 90, 109]. Поэтому биологические особенности лейкоза, общая органотоксичность на фоне предшествующей интенсивной ХТ, вероятно, оказывают негативное влияние на качество иммунного ответа.

Как неблагоприятный фактор прогноза ответа на терапию блинатумомабом в общей группе и подгруппе пациентов старше 18 лет статистически значимым был определен показатель времени до следующей линии терапии, введенный в наше исследование искусственно для визуализации результатов в исследуемой группе с выраженной гетерогенностью исходных клинических признаков. В соответствии с определенными нами критериями, пациенты, у которых этот

показатель был менее 18 месяцев, имели в анамнезе более «короткие ремиссии» и большее количество предшествующих вариантов терапии, следовательно, относились к группе наиболее предлеченных пациентов. Таким образом, закономерно в группе пациентов В-ОЛЛ, у которых показатель времени до следующей линии терапии составил менее 18 месяцев, нами была выявлена более низкая вероятность ответа на терапию блинатумомабом. В подгруппе пациентов младше 18 лет как предиктор вероятного ответа на терапию блинатумомабом, обладающий статистической значимостью, выявлен фактор – количество линий предшествующей терапии, определяющий степень предлеченности пациентов. Возможно, у детей, на фоне химиоиндуцированных мутаций, может отмечаться снижение степени активности цитотоксических Т-лимфоцитов.

Результаты трехлетней ОВ в общей группе пациентов в нашем исследовании оказались несколько выше в сравнении с данными опубликованных клинических исследований, что связано с формированием исследуемой группы пациентов – отсутствием жестких критериев включения в работу. Результаты терапии р/р В-ОЛЛ в группе пациентов, статус заболевания которых к началу терапии блинатумомабом определяли как МОБ(+), оказались статистически значимо лучше, чем результаты в группе пациентов с развернутым гемР. Достижение МОБ(–) в ответ на терапию блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ ассоциировалось с достоверно лучшим показателем общей выживаемости в общей группе. Нами показано, что в детской подгруппе при однофакторном анализе показатель ОВ статистически значимо зависел от возраста перед началом терапии. Так, лучшие результаты терапии продемонстрированы в группе пациентов от 2 до 10 лет. Однако при проведении многофакторного анализа в данной подгруппе возраст пациентов, как фактор, влияющий на выживаемость, теряет свое значение. Наличие генетических/молекулярных факторов неблагоприятного прогноза, предшествующий алло-ТГСК в программной терапии не показали достоверного влияния на эффективность терапии р/р В-ОЛЛ блинатумомабом как в нашем исследовании, так и в исследованиях немецкой, американской кооперативных групп [111, 113, 122, 125].

Однако, несмотря на удовлетворительные результаты, полученные в ходе работы, часть пациентов с р/р В-ОЛЛ не ответила на терапию блинатумомабом, у части в последующем возник рецидив заболевания. Оценка причин неудач в терапии анти-CD19, блинатумомабом, не входила в задачи данной работы, но, с учетом литературных данных, неудовлетворительные результаты терапии можно связать со снижением экспрессии CD19 на поверхности бластных клеток на фоне самой анти-CD19+ терапии [15, 43, 55]. Хотя данные, полученные в работе британской группы в 2018 году, при оценке экспрессии антигена CD19 на популяции бластных клеток у пациентов, которые не ответили на терапию блинатумомабом, несколько противоречит прямому влиянию этого фактора. При анализе неудовлетворительного исхода анти-CD19 терапии у 68 взрослых пациентов у 56% была выявлена рефрактерность к терапии блинатумомабом, у 44% пациентов – возник рецидив заболевания после предшествующего ответа на терапию. На момент неудачи терапии у 92% пациентов на клетках бластной популяции определяли экспрессию CD19, лишь 8% были CD19-негативными. У 2 пациентов был выявлен низкий уровень экспрессии. Таким образом, механизм отсутствия ответа на терапию блинатумомабом в настоящее время остается неуточненным [105].

Что касается терапии инотузумабом озогамидином, глубина рецидива В-ОЛЛ на начало терапии не оказывала влияния на общий ответ, и в группе пациентов с развернутым рецидивом, заведомо неблагоприятным прогнозом, терапия оказалась весьма эффективной, частота ответа, в том числе и молекулярного, – высокой.

В то же время, в сравнении с результатами исследования эффективности инотузумаба озогамидина, выполненного группой M.D. Anderson Cancer Center (Техас, США), частота ответов на терапию у пациентов в нашей группе была несколько выше, что, вероятно, связано с различиями клинических характеристик пациентов: в американском исследовании два пациента умерли в течение четырех недель от начала терапии, более трети пациентов были резистентными к предшествующей терапии [83]. При выполнении однофакторного анализа

предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином мы также отметили, что резистентность к предшествующей терапии снижает частоту ответа на терапию. Другие возможные предикторы ответа на терапию инотузумабом озогамицином в нашей работе, так же как в многоцентровых, регистрационных клинических исследованиях, не показали своей статистической значимости [80, 81, 83]. Показатели выживаемости в группе пациентов старше 18 лет в исследуемой группе в сравнении с результатами исследования, выполненного кооперативной американской группой, оказались несколько выше, вероятно из-за разницы в численности группы [80]. Результаты, полученные нами у пациентов младше 18 лет, оказались сравнимы с данными международной кооперативной группы и так же независимы от каких-либо клинических факторов – предикторов ответа на терапию [81].

Интересным наблюдением в нашем исследовании является факт ответа на терапию инотузумабом озогамицином у пациентов с комбинированным рецидивом В-ОЛЛ. В исследовании не выявлено статистически значимого влияния данного фактора на вероятность ответа, но отмечено, что терапия блинатумомабом позволила достичь у таких пациентов лишь частичного ответа, с сохранением экстрамедуллярных очагов заболевания, тогда как терапия инотузумабом озогамицином привела к полному ответу. Вероятно, полученный результат связан с различным механизмом действия препаратов и хотя и опосредованным, но все-таки цитотоксическим воздействием калихеомицина на клетки опухолевого клона.

Опубликованные данные рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности стандартной ХТ и МАТ в терапии р/р В-ОЛЛ у детей и взрослых показывают очевидные преимущества терапии с использованием МАТ [50, 51, 82]. Полученные нами результаты терапии р/р В-ОЛЛ МАТ в группе пациентов неудовлетворительного прогноза демонстрируют возможность достичь ремиссию, в том числе МОБ(-), у значительной доли пациентов с различным статусом заболевания к началу терапии, что существенно превосходит результаты стандартной ХТ и терапии

«спасения» [20, 87, 102, 103]. Исследование по оценке эффективности резервных схем ХТ с включением нуклеозидных аналогов – флударабина, неларабина у пациентов р/р ОЛЛ педиатрической группы, выполненное в нашем центре, показало, что достижение полной ремиссии с восстановлением гемопоэза возможно у 35%, ОВ в группе составила 33% [14]. Отличительной чертой данной программы является короткая продолжительность ремиссии, до 4,5 месяца, за время которой необходимо выполнить консолидирующую алло-ТГСК, а это не всегда возможно в случае отсутствия донора, в то время как при терапии МАТ ремиссия более продолжительная.

Известно, что, несмотря на высокий уровень ремиссий в ответ на инициальную терапию и у детей, и у взрослых с В-ОЛЛ, значительная доля пациентов имеет признаки персистенции МОБ: у детей 10–15%, у взрослых 30–50%, что является доказанным признаком развития рецидива заболевания в будущем [96]. Результаты регистрационного многоцентрового исследования эффективности блинатумомаба у взрослых пациентов с Rh-негативным В-ОЛЛ и признаками МОБ показали высокую частоту ответа после одного цикла блинатумомаба, медиана общей выживаемости в этой группе (n = 113) составила 36,5 месяца, 18-месячная БРВ составила 54% [49]. Данные, полученные в исследовании эффективности блинатумомаба в группе пациентов с гемР В-ОЛЛ, демонстрируют меньшую частоту общих и молекулярных ответов на терапию и более низкую продолжительность выживаемости [122]. В исследовании педиатрической группы пациенты с меньшим объемом опухолевой массы на начало терапии показали более высокую частоту ответов и лучшие результаты выживаемости. В обеих возрастных группах проявления токсичности также были ниже у пациентов с небольшим объемом опухолевой массы [111]. При сравнении показателей эффективности терапии блинатумомабом у пациентов в исследуемой нами, весьма гетерогенной по статусу заболевания перед началом терапии, группе лучшие результаты получены у пациентов, которым терапия проводилась по поводу персистенции МОБ.

В доступной литературе не существует данных о прямом сравнении эффективности блинатумомаба и инотузумаба озогамидина, за исключением одной кооперативной работы североамериканских и немецких авторов, в которой были сопоставлены результаты двух крупных клинических исследований: INO-VATE-ALL и TOWER, и показано статистически значимое преимущество инотузумаба озогамидина в терапии р/р В-ОЛЛ у пациентов, обладающих определенными клиническими характеристиками [79]. Сравнение эффективности этих двух препаратов в нашей, гетерогенной, группе пациентов не выявило различий в полученных результатах.

Терапия рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ с использованием МАТ рассматривается как «мостик» перед консолидирующей алло-ТГСК – «бридж-терапия» [47, 49, 86, 88, 111, 122, 125]. Показано, что достижение ремиссии заболевания при помощи МАТ позволяет подготовить пациентов к последующей алло-ТГСК, не увеличивая общую токсичность терапии, тем самым потенциально улучшая долгосрочные результаты программного лечения р/р В-ОЛЛ. Работа объединенной группы исследователей из США и Европы показала, что использование инотузумаба озогамидина в терапии рецидивов Ph-негативных В-ОЛЛ у взрослых в первой линии терапии спасения статистически значимо улучшает результаты последующей алло-ТГСК [108]. В нашем исследовании среди пациентов, которые ответили на терапию МАТ, у 52% в последующем была выполнена алло-ТГСК. Показатели двухлетней общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости в этой группе оказались выше в сравнении с результатами пациентов, ремиссия заболевания у которых была достигнута с использованием стандартных или резервных схем ХТ, в группе исторического контроля и по литературным данным. Данные, полученные в результате нашего исследования, показали, что достижение МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ перед последующей алло-ТГСК значимо улучшало показатели выживаемости в долгосрочном периоде наблюдения в сравнении с результатами пациентов, у которых удалось получить лишь гемПР.

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов с р/р В-ОЛЛ после предшествующей алло-ТГСК и имеющая крайне неблагоприятный прогноз [59]. Терапия МАТ может стать спасительной для этой популяции пациентов. Полученные результаты нашего исследования оказались сравнимы с данными немецкой педиатрической группы, показавшей, что блинатумомаб может индуцировать молекулярную ремиссию у детей с посттрансплантационным рецидивом В-ОЛЛ ($n = 9$) и демонстрировать относительно удовлетворительные показатели выживаемости. Данный факт свидетельствует о том, что предшествующая алло-ТГСК может рассматриваться как хорошая платформа для иммунотерапии р/р В-ОЛЛ [64, 110]. Результаты терапии рецидива после алло-ТГСК у взрослых пациентов с Rh-негативным В-ОЛЛ также демонстрируют высокий терапевтический потенциал блинатумомаба [48]. В нашем исследовании долгосрочные результаты терапии оказались значимо лучше у тех пациентов, которые достигли МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ, следовательно, пациенты, которые достигли только гематологического ответа на терапию МАТ, в последующем нуждаются в продолжении терапии.

В 2013 году в нашем центре была выполнена работа, которая показала эффективность ИДЛ в профилактике рецидивов заболевания после предшествующей алло-ТГСК [32], в представленном исследовании часть пациентов также, с противорецидивной целью, получала терапию МАТ в комбинации с донорскими лимфоцитами, но данный фактор при однофакторном анализе оказал влияние только на ОВ. Важно, что часть пациентов из этой подгруппы продолжает находиться под наблюдением, сохраняя достигнутую ремиссию без выполнения повторной алло-ТГСК.

МАТ в настоящее время рассматриваются как перспективная терапевтическая опция у пациентов с МОБ после инициальной ХТ в первой линии терапии, что позволило иницировать ряд клинических исследований как у детей, так и у взрослых. Среди пациентов нашей группы существенная доля пациентов (26%) также получили терапию МАТ в монорежиме, большая часть из них – с

признаками персистенции МОБ после предшествующей ХТ. Именно у этой подгруппы терапия оказалась более эффективна.

Полученные нами результаты терапии гематологического, развернутого рецидива В-ОЛЛ в гетерогенной по различным клиническим признакам группе пациентов не выявили различий в эффективности блинатумомаба в сравнении с инотузумабом озогамидином и оказались удовлетворительными для пациентов группы неблагоприятного прогноза, что также, как и результаты кооперативных международных исследований, подтверждает эффективность иммунотерапии р/р В-ОЛЛ [47, 49, 80, 81, 86, 88, 111, 125].

Особенностью нашего исследования является наличие группы пациентов, у которых сочетание терапии МАТ и алло-ТГСК имели различную последовательность. Как результат, нам не удалось выявить значимость данного фактора на эффективность программной терапии р/р В-ОЛЛ в представленном периоде наблюдения.

Иммунотерапия сопряжена с определенными нежелательными явлениями. В нашей работе спектр НЯ и их степень тяжести обусловлены различным механизмом действия исследуемых препаратов и сопоставимы с результатами регистрационных клинических исследований по оценке безопасности блинатумомаба и инотузумаба озогамидина [80, 81, 111, 122]. Оценка безопасности в нашем наблюдении показала благоприятный профиль токсичности МАТ, несмотря на то что нежелательные явления отмечались у значительной доли пациентов в обеих подгруппах. В группе пациентов, которым проводили терапию блинатумомабом, самым частым осложнением был подъем температуры выше 38°, при котором часто требовалось назначение антипиретиков, поэтому первую неделю курса, когда отмечается максимальная активность препарата, пациенты проводили в условиях стационара, в дальнейшем переходя на терапию в амбулаторном режиме. Проявления нейротоксичности в основном были выражены умеренно – головные боли, головокружения, полинейропатии. Гематологическая токсичность в основном проявлялась в виде нарушений 1–2-й степени, что перекликается с данными известных клинических исследований [51,

80, 81, 83, 111, 122, 125]. Инфекционные осложнения с вовлечением различных органов носили нетяжелый характер. Наиболее серьезное осложнение – синдром выброса цитокинов – отмечалось всего у нескольких пациентов, потребовало терапии в условиях отделения реанимации с благоприятным исходом. В группе пациентов, которым выполняли терапию инотузумабом озогамицином, самым частым НЯ было проявление гематологической токсичности 3–4-й степени, что объяснимо механизмом действия препарата. Проявления печеночной токсичности в основном регистрировали на уровне 1-й степени. В течение периода введения инотузумаба озогамицина не было зарегистрировано ни одного случая ВОБ, но в последующем у 6 пациентов в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие этого серьезного осложнения, которое у двоих пациентов стало причиной летальных исходов. Результаты исследования INO-VATO показали, что у пациентов, которым после курса инотузумаба озогамицина планируется алло-ТГСК, с целью профилактики ВОБ необходимы: предварительная оценка факторов риска ВОБ, выбор оптимального режима кондиционирования, максимальная профилактика гепатотоксичности в продолжении всего курса программной терапии. Оптимальный вариант терапии р/р В-ОЛЛ показали 1–2 курса инотузумаба озогамицина, выполнение последующих курсов с целью достижения ремиссии возможно, но только с учетом индивидуальных клинических характеристик пациента [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование оценки эффективности и безопасности терапии МАТ р/р В-ОЛЛ показало, что блинатумомаб и инотузумаб озогамицин – эффективные препараты, позволяющие достичь ответ, в том числе и МОБ(–) статус, у пациентов с р/р В-ОЛЛ после 1–2 циклов, даже у высокопредлеченных пациентов. Показатели эффективности терапии блинатумомабом оказались выше в группе пациентов с МОБ(+) статусом в сравнении с гемР. Эффективность терапии инотузумабом озогамицином не зависит от объема опухолевой массы на момент начала терапии. Эффективность терапии р/р В-ОЛЛ с использованием МАТ одинакова высока у пациентов различных возрастных групп. Инотузумаб озогамицин может использоваться в терапии комбинированных рецидивов В-ОЛЛ, экстрамедуллярных очагов, за исключением поражения ЦНС. МАТ имеют удовлетворительный профиль переносимости и могут использоваться как последовательно, так и в комбинации с другими методами в программной терапии рецидивов В-ОЛЛ.

ВЫВОДЫ

1. Применение моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза позволяет получить ремиссию заболевания у значительной доли пациентов. В группе пациентов, получавших терапию блинатумомабом, частота общего ответа составила 75%, МОБ(-) статуса достигли 66%. Общий ответ на терапию инотузумабом озогамицином составил 85%, МОБ(-) статус достигнут у 54% пациентов. Анализ предикторов ответа на терапию блинатумомабом выявил статистическую значимость следующих факторов: возраст к началу терапии (ОШ = 2,234, 95% ДИ 1,426–3,499, $p < 0,001$), время до следующей линии терапии (ОШ = 0,296, 95% ДИ 0,116–0,754, $p = 0,01$), статус заболевания перед началом терапии (ОШ = 0,168, 95% ДИ 0,060–0,472, $p = 0,001$). Факторов, влияющих на частоту ответа на терапию инотузумабом озогамицином, не выявлено.
2. Выявлено, что прогностическое значение в отношении долгосрочной выживаемости в общей группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в ответ на терапию блинатумомабом имеют следующие факторы: достижение МОБ(-) статуса в ответ на терапию (ОР = 0,195, 95% ДИ 0,102–0,371, $p < 0,001$), объем опухолевой массы (ОР = 1,826, 95% ДИ 1,027–3,249, $p = 0,040$). В группе пациентов после терапии инотузумабом озогамицином не выявлено факторов прогноза, значимо влияющих на выживаемость.
3. При сравнении эффективности блинатумомаба и инотузумаба озогамицина в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в общей группе пациентов не отмечено различий в частоте достижения ответов (ОШ = 0,937, 95% ДИ 0,613–1,433, $p = 0,76$). При гематологическом рецидиве ответ на терапию инотузумабом озогамицином выше (85% против 54%, $p = 0,004$), что тем не менее не определяет долгосрочную выживаемость. Двухлетняя выживаемость в

группах составляет: ОВ 51,2% против 37,2% $p = 0,07$, БСВ 36,9% против 37,6%, $p = 0,2$ соответственно. Однако эффективность терапии моноклональными антителами необходимо рассматривать в зависимости от статуса заболевания к началу терапии: выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию блинатумомабом по поводу МОБ(+) статуса, значимо выше, чем в группе пациентов с гематологическим рецидивом (трехлетняя ОВ 52,2% против 40,9%, $p = 0,003$).

4. При прямом сравнении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с применением блинатумомаба в детской и взрослой группе пациентов, не выявлено значимого различия в частоте ответов на терапию (63% против 83%, $p = 0,07$) и показателях выживаемости (трехлетняя ОВ 46,8% против 48,7%, $p = 0,29$, БСВ 27,2% против 41,1%, $p = 0,1$). Внутри детской группы показатели выживаемости значимо различались в зависимости от возраста к началу терапии (трехлетняя ОВ 20% в возрастной группе до 2 лет против 42,4% в возрастной группе 2–10 лет против 56,3% в возрастной группе 11–17 лет, $p < 0,001$, БСВ 20% против 34,1% против 25,4%, $p = 0,014$, соответственно). Эффективность терапии инотузумабом озогамицином при сравнении у детей и взрослых сопоставима в отношении частоты ответов (81% против 82%, $p = 0,9$) и показателей выживаемости (двухлетняя ОВ 30,6% против 46,4%, $p = 0,87$, БСВ 31,3% против 44,3%, $p = 0,87$). Значимых предикторов в отношении ответа и выживаемости внутри возрастных групп не выявлено.
5. Общая выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерной формой В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, достигших МОБ(–) статуса в ответ на терапию моноклональными антителами в группах без выполненной и с выполненной последовательно аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, сопоставима: 46,6% против 37%, $p = 0,2$. Выживаемость в группе после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток определяется

предтрансплантационными факторами риска. В группе пациентов, не достигших МОБ(-) статуса в ответ на терапию моноклональными антителами, выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшает ОВ: 20% против 12%, $p < 0,001$. В группе пациентов, получавших моноклональные антитела после предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, достижение МОБ(-) статуса значительно увеличивает ОВ ($p < 0,001$), БСВ ($p = 0,001$), снижает ЧР ($p = 0,001$), что особенно эффективно в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов в отношении ОВ ($p = 0,03$).

6. В группе пациентов, которым лечение рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза выполнялось с использованием блинатумомаба, в ответ на терапию различные нежелательные явления зафиксированы у 112 (87%) пациентов, негематологические нежелательные явления 3–4-й степени отмечались у 7 (6%) пациентов. В группе пациентов, получавших инотузумаб озогамицин, нежелательные явления отмечены у 51 (94%), негематологические нежелательные явления 3–4-й степени отмечались у 6 (22%) пациентов. Специфическое осложнение на терапию инотузумабом озогамицином, веноокклюзионная болезнь, имело место только в раннем периоде после последовательно выполненной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 6 (21%) пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование таргетных МАТ в терапии позволяет с высокой частотой добиться ответа у пациентов р/р В-ОЛЛ любого возраста, что улучшает общую и безрецидивную выживаемость. При этом необходимо учитывать статус заболевания на момент проведения МАТ терапии, поскольку это является определяющим для решения вопроса о планировании алло-ТГСК, эффективность которой зависит от ответа на терапию с достижением МОБ(+)/МОБ(-). Персистенция МОБ(+) после алло-ТГСК требует назначения МАТ после трансплантации, при этом наибольший эффект в терапии может быть получен при комбинации МАТ с инфузией донорских лимфоцитов.

1. Блинатумомаб является эффективным препаратом выбора у пациентов с признаками персистенции МОБ и при низкой опухолевой нагрузке.
2. При лечении рецидива В-ОЛЛ со значительным объемом опухолевой массы предпочтительнее рассматривать терапию инотузумабом озогамицином.
3. У детей младшего возраста, с наличием неблагоприятных генетических/биологических маркеров, ранним рецидивом заболевания вероятность ответа на терапию блинатумомабом низкая, следовательно, целесообразно рассматривать терапию инотузумабом озогамицином или альтернативные, в том числе экспериментальные, виды терапии.
4. Несмотря на то что МАТ имеют удовлетворительный профиль токсичности, пациенты с агранулоцитозом и любыми проявлениями инфекционных осложнений требуют особого внимания – динамического наблюдения, при необходимости противoinфекционной терапии, мониторинга основных лабораторных показателей, инструментальных исследований.
5. Для пациентов, которым терапия р/р В-ОЛЛ проводилась инотузумабом озогамицином, требуется выбор оптимального режима кондиционирования при последующей алло-ТГСК для снижения риска ВОБ.

6. Пациентам, у которых эффективная терапия МАТ выполнялась по поводу молекулярного рецидива или наличия МОБ, при отсутствии данных за возврат заболевания алло-ТГСК не показана.
7. Пациентам, которые получали терапию МАТ по поводу развернутого гематологического рецидива, при достижении МОБ-негативного статуса алло-ТГСК показана при низком риске трансплантационной летальности.
8. Пациентам, которые получали терапию МАТ по поводу развернутого гематологического рецидива, при достижении МОБ-негативного статуса с высоким риском трансплантационной летальности показаны динамический мониторинг МОБ и выполнение алло-ТГСК только при появлении признаков возврата заболевания. Пациенты, которые не ответили на терапию МАТ, имеют негативный прогноз даже после выполнения алло-ТГСК. В этой группе целесообразно рассматривать альтернативные/экспериментальные виды терапии или смену МАТ.
9. Лечение рецидива после алло-ТГСК с применением МАТ наиболее эффективно в сочетании с донорскими лимфоцитами. При достижении МОБ-негативного статуса повторная алло-ТГСК не показана, долгосрочные результаты такого лечения сравнимы с эффективностью первой алло-ТГСК при р/р ОЛЛ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- ВОБ – веноокклюзионная болезнь
- гемПР – гематологическая ремиссия
- гемР – гематологический рецидив
- КМ – костный мозг
- ЛНР – летальность, не связанная с рецидивом
- МАТ – моноклональные антитела
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- мПР – полная молекулярная ремиссия
- мР – молекулярный рецидив
- НЯ – нежелательные явления
- ОВ – общая выживаемость
- ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
- ПР – полная ремиссия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- р/р В-ОЛЛ – рецидив/рефрактерная форма В-клеточного острого лимфобластного лейкоза
- ХТ – химиотерапия
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧР – частота рецидивов
- CD – кластеры дифференцировки
- FDA – Food and Drug Administration

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев, Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, И.С. Моисеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2. – С. 28–42.
2. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, О.Ю. Баранова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 45–53.
3. Владимирская, Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкемогенеза / Е.Б. Владимирская // Цикл лекций. – М.: Династия, 2007. – С. 90–98.
4. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и подростков с резистентными формами острых лейкозов / О.В. Паина, Н.В. Станчева, Е.В. Семенова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 3. – С. 39–45.
5. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных и Т-хелперов¹⁷ в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста / А.П. Топтыгина, Е.Л. Семикина, С.В. Петричук [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 409–420.
6. Кадагидзе, З.Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Е.Г. Славина // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 269–277.
7. Карачунский, А.И. Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей / А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, А. фон Штакельберг // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – № 3. – С. 60–72.
8. Карачунский, А.И. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России / А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, А.Г. Румянцев // Вопросы

- гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 15–31.
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых / В.Г. Савченко [и др.]. – М., 2018.
 10. Клинический обзор анти-CD19 BiTE и ex vivo данных об анти-CD33 BiTE в качестве примеров ретаргетирования Т-клеток при гематологических опухолях / Г. Зугмайер, М. Клиндер, М. Шмидт, М. Субклеве // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – № 3. – С. 18–30.
 11. Корман, Д.Б. Конъюгаты моноклональных антител с цитостатиками в таргетной терапии злокачественных опухолей / Д.Б. Корман // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 777–784.
 12. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы / Д.В. Литвинов, А.Ф. Карелин, К.И. Романова [и др.] // Pediatric Hematology/Oncology. – 2015. – N 10 (111). – P. 30–37.
 13. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин / А.В. Пшонкин, Ю.В. Румянцева, Д.В. Литвинов, А.Ф. Карелин и [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – № 3. – С. 35–43.
 14. Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, С.Н. Бондаренко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 53–581.
 15. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии / Е.В. Глуханюк, А.В. Степанов, А.М. Попов, М.А. Масчан. // Онкогематология. – 2018. – Т. 4, № 13. – С. 27–36.
 16. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга

- СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, Е.В. Семенова, Н.Е. Иванова, А.Л. Алянский [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 7. – С. 36–43.
17. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 / Е.Н. Паровичникова, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая, Г.А. Клясова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 7. – С. 15–24. doi: 10.17116/terarkh201688715-2.
 18. Павлова, А.А. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы / А.А. Павлова, М.А. Масчан, В.Б. Пономарев // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 17–32.
 19. Паровичникова, Е.Н. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов / Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Терапевтический архив. – 2019. – № 7. – С. 4–13.
 20. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016 / Ю.Ю. Дьяконова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов [и др.] // Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 12–21.
 21. Применение блинатумомаба в лечении детей с рецидивными рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза / Н.В. Мякова, А.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, Ю.Ю. Дьяконова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 7–12.
 22. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)) / Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, З.Х. Ахмерзаева [и др.] // Онкогематология. – 2014. – № 3. – С. 6–15.
 23. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с применением неманипулированного

- трансплантата у детей и подростков, страдающих острыми лейкозами высокой группы риска: опыт 10 лет наблюдения / О.В. Паина, П.В. Кожокаръ, А.С. Боровкова, А.С. Фролова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 21–27.
24. Румянцев, А.Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей / А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 62–74.
25. Савченко, В.Г. Острые лейкозы / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина; 2001. – С. 156–207.
26. Семенова, Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска: дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Семенова; ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2014. – С. 2–4.
27. Слинин, А.С. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом / А.С. Слинин, О.И. Быданов, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 34–39.
28. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года / О.В. Паина, Е.В. Семенова, И.В. Маркова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – № 2. – С. 11–19.
29. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков / А.Г. Румянцев [и др.]. – М., 2015. – 71 с.
30. Хадсон, М.М. Основные вехи в эволюции лечения пациентов с детским раком / М.М. Хадсон, М.П. Линк, Дж.В. Симон // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 4. – С. 32–40.
31. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад.

- И.П. Павлова / К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, Е.В. Кондакова [и др.] // Онкогематология. – 2018. – № 13. – С. 17–26.
32. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко, Е.В. Семенова, С.Н. Бондаренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 7. – С. 26–33.
33. Эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе в зависимости от стадии заболевания / С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, В.Н. Вавилов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 14.
34. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes / A. Löffler, P. Kufer, R. Lutterbüse [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95, N 6. – P. 2098–2103.
35. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial / R. Pieters, M. Schrappe, P. De Lorenzo [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N 9583. – P. 240–250. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.
36. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed / G. Juliusson, V. Lazarevic, A.S. Horstedt [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 17. – P. 3890–3899.
37. Advances in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia / S. Paul, C.R. Rausch, M. Alma Welch [et al.] // Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia. – 2019 Aug. – Vol. 19, N 8. – P. 471–479.
38. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation / M. Kato, D. Hasegawa, K. Koh [et al.] // Br. J. Haematol. – 2015 Feb. – Vol. 168, N 4. – P. 564–5670. doi: 10.1111/bjh.13174. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25302748.

39. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT / J. Pavlou, M. Labopin, A.K. Zoellner [et al.] // *Cancer*. – 2017 Jun 1. – Vol. 123, N 11. – P. 1965–1970. doi: 10.1002/cncr.30604.
40. Allogeneic stem-cell transplantation with sequential conditioning in adult patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party / A.H. Bazarbachi, R. Al Hamed, M. Labopin et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2020 Mar. – Vol. 55, N 3. – P. 595–602. doi: 10.1038/s41409-019-0702-2. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31562398.
41. Bassan, R. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia / R. Bassan, D. Hoelzer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011 Feb 10. – Vol. 29, N 5. – P. 2938–2948, 532–543.
42. BCP-ALL blasts are not dependent on CD19 expression for leukemic maintenance / J. Weiland, D. Pal, M. Case [et al.] // *Leukemia*. – 2016 Sep. – Vol. 30, N 9. – P. 1920–1923.
43. Benefit-risk assessment of blinatumomab in the treatment of relapsed/refractory B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia / A. Stein, J.L. Franklin, V.M. Chia [et al.] // *Drug Safety*. – 2019 May. – Vol. 42, N 5. – P. 587–601.
44. Benjamin, J.E. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / J.E. Benjamin, A.S. Stein. // *Therapeutic Advances in Hematology*. – 2016 Jun. – Vol. 7, N 3. – P. 142–156.
45. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP) / J.L. Fuster, A. Molinos-Quintana, C. Fuentes [et al.] // *Br. J. Haematol*. – 2020 Sep 21. – Vol. 190, N 5. – P. 764–771.
46. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli

- Study Group of Childhood Leukemia / S. Elitzur, N. Arad-Cohen, S. Barzilai-Birenboim [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2019. – Vol. 66, N 10. – P. e27898.
47. Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A.S. Stein, H. Kantarjian, N. Gokbuget [et al.] // *Biology of Blood Marrow Transplantation*. – 2019 Aug. – Vol. 25, N 8. – P. 1498–1504.
 48. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia / N. Gökbüget, H. Dombret, M. Bonifacio [et al.] // *Blood*. – 2018 Apr. – Vol. 131, N 14. – P. 1522–1531.
 49. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia / H. Kantarjian, A. Stein, N. Gökbüget [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, N 9. – P. 836–847.
 50. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / F. Locatelli, J.A. Whitlock, C. Peters [et al.] // *Leukemia*. – 2020 Sep. – Vol. 34, N 9. – P. 2473–2478. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0770-8>.
 51. Brüggemann, M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? / M. Brüggemann, T. Raff, M. Kneba // *Blood*. – 2012 Nov 29. – Vol. 120, N 23. – P. 4470–4481. doi: 10.1182/blood-2012-06-379040. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23033265.
 52. Cancer drug resistance: an evolving paradigm / C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D.B. Longley, P.G. Johnston // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 714–726.
 53. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment / E. Mejstříková, O. Hrusak, M.J. Borowitz, J.A. Whitlock [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2017. – N 7. – P. 659.
 54. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first

- salvage / E. Jabbour, K. Sasaki, F. Ravandi [et al.] // *Cancer*. – 2018 Oct 15. – Vol. 124, N 20. – P. 4044–4055.
55. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration / C.H. Pui, J.J. Yang, S.P. Hunger [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015 Sep 20. – Vol. 33, N 27. – P. 2938–2948.
56. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
57. Craddock, C. Current status and future clinical directions in the prevention and treatment of relapse following hematopoietic transplantation for acute myeloid and lymphoblastic leukemia / C. Craddock, D. Hoelzer, K.V. Komanduri // *Bone marrow transplantation*. – 2019. – Vol. 54. – P. 6–16.
58. Crist, M. Real-world experience managing blinatumomab toxicities in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / M. Crist, A. Emadi, A. Duffy // *Journal of oncology pharmacy practice*. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 1080–1085.
59. Dameshek, W. The use of 6-mercaptopurine in acute leukemia / W. Dameshek // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1954. – Vol. 60, N 2. – P. 447–447.
60. ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2016 Sep. – Vol. 27, suppl 5. – P. v69–v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27056999.
61. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL / J. Duell, M. Dittrich, T. Bedke [et al.] // *Leukemia*. – 2017. – Vol. 31, N 10. – P. 2181–2190. doi:10.1038/leu.2017.41.
62. Furness, C.L. Post-allograft relapse of acute lymphoblastic leukemia: rational use of the new targeted therapies / C.L. Furness, D.I. Marks // *Current Medical*

- Research and Opinion. – 2018 Mar. – Vol. 34, N 3. – P. 517–519. doi: 10.1080/03007995.2017.1412946. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29195485.
63. Genomic profiling of adult and pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia / Y.-F. Liu, B.-Y. Wang, W.-N. Zhang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2016 Jun. – Vol. 8. – P. 173–183.
64. Gökbuget, N. How should we treat a patient with relapsed Ph-negative B-ALL and what novel approaches are being investigated? / N. Gökbuget // *Best practice & research. Clinical Haematology*. – 2017 Sep. – Vol. 30, N 3. – P. 261–274. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.010. Epub 2017 Aug 3. PMID: 29050699.
65. Haploidentical stem cell transplantation in adults for the treatment of hematologic diseases: results of a single center (CIC725) / A.V. Beynarovich, E.V. Babenko, I.S. Moiseev [et al.] // *Cell. Ther. Transplant*. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 26–35.
66. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab / M.S. Topp, Z. Zimmerman, P. Cannell [et al.] // *Blood*. – 2018 Jun 28. – Vol. 131, N 26. – P. 2906–2914. doi: 10.1182/blood-2017-09-804658. Epub 2018 May 8. PMID: 29739753; PMCID: PMC6024638.
67. Hoelzer, D. Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia / D. Hoelzer // *Current Opinion Oncology*. – 2013 Nov. – Vol. 25, N 6. – P. 701–706.
68. Hunger, S.P. Acute lymphoblastic leukemia in children / S.P. Hunger, C.G. Mullighan // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, N 16. – P. 1541–1552.
69. Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease / N. Yazawa, Y. Hamaguchi, J.C. Poe, T.F. Tedder // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2005. – Vol. 102, N 42. – P. 15178–15183. doi:10.1073/pnas.0505539102.
70. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study / V. Pullarkat, M.L. Slovak,

- K.J. Kopecky [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, N 5. – P. 2563–2572. doi:10.1182/blood-2007-10-116186
71. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) / R. Bassan, O. Spinelli, E. Oldani [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 18. – P. 4153–4162.
72. Inaba, H. Acute lymphoblastic leukaemia / H. Inaba, M. Greaves, C.G. Mullighan // *Lancet*. – 2013 Jun 1. – Vol. 381, N 9881. – P. 1943–1955. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523389; PMCID: PMC3816716.
73. Inaba, H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C.H. Pui. // *Cancer Metastasis Reviews*. – 2019 Dec. – Vol. 38, N 4. – P. 595–610.
74. Inaba, H. Pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C.G. Mullighan // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, N 11. – P. 1–16.
75. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 / R.F. Duarte, M. Labopin, P. Bader [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2019 Oct. – Vol. 54, N 10. – P. 1525–1552.
76. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy / A.S. Kanate, N.S. Majhail, B.N. Savani [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2020 Jul. – Vol. 26, N 7. – P. 1247–1256. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165328.
77. Indirect Treatment Comparison of Inotuzumab Ozogamicin Versus Blinatumomab for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia / I. Proskorovsky, Y. Su, K. Fahrback [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2019 Aug. – Vol. 36, N 8. – P. 2147–2160.
78. Immunotherapy in pediatric malignancies: current status and future perspectives / C.M. Capitini, M. Otto, K.B. DeSantes, P.M. Sondel // *Future Oncology*. –

2014. – Vol. 10, N 9. – P. 1659–1678. doi: 10.2217/fon.14.62. PMID: 25145434; PMCID: PMC4793725.
79. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study / D. De Angelo, W. Stock, A.S. Stein [et al.] // *Blood advances*. – 2017. – Vol. 1, N 15. – P. 1167–1179.
80. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / D. Bhoiwani, R. Sposto, N.N. Shah [et al.] // *Leukemia*. – 2019. – Vol. 33. – P. 884–892.
81. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study / H. Kantarjian, D.J. De Angelo, M. Stelljes [et al.] // *Cancer*. – 2019 Jul 15. – Vol. 125. N 14. – P. 2474–2487.
82. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22–calceamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study / H. Kantarjian, D. Thomas, J. Jorgensen [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2012 Apr. – Vol. 13, N 4. – P. 403–411.
83. Kantarjian, H. Incorporating Immunotherapy Into the Treatment Strategies of B-Cell Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: The Role of Blinatumomab and Inotuzumab Ozogamicin / H. Kantarjian, E. Jabbour // *American Society of Clinical Oncology educational book*. – 2018 May 23. – Vol. 38. – P. 574–578. doi: 10.1200/EDBK_199505. PMID: 30231308.
84. Loghavi, S. B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma / S. Loghavi, J.L. Kutok, J.L. Jorgensen // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2015 Sep. – Vol. 144, N 3. – P. 393–410. doi: 10.1309/AJCPAN7BH5DNYWZB. PMID: 26276770.
85. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL / M.S. Topp, N. Gokbuget, G. Zugmaier [et al.] // *Blood*. – 2012 Dec 20. – Vol. 120, N 26. – P. 5185–5187.

86. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87 / H.G. Einsiedel, A. von Stackelberg, R. Hartmann [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, N 31. – P. 7942–7950.
87. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia / N. Gökbüget, G. Zugmaier, M. Klinger [et al.] // *Haematologica*. – 2017 Apr. – Vol. 102, N 4. – P. e132–e135.
88. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Schrappe, B. Camitta, C.H. Pui [et al.] // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2193–2194.
89. Long-term results of the Children’s Cancer Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children’s Oncology Group Report / P.S. Gaynon, A.L. Angiolillo, W.L. Carroll [et al.] // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – P. 285–297. doi: 10.1038/leu.2009.262.
90. Long-term results of the Pediatric Oncology Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the Children’s Oncology Group / W.L. Salzer, M. Devidas, W.L. Carroll [et al.] // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 355–370. doi: 10.1038/leu.2009.261.
91. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment / G. Zugmaier, N. Gokbuget, M. Klinger [et al.] // *Blood*. – 2015 Dec 10. – Vol. 126, N 24. – P. 2578–2584.
92. Marayati, R. Immunotherapy in Pediatric Solid Tumors-A Systematic Review / R. Marayati, C.H. Quinn, E.A. Beierle // *Cancers (Basel)*. – 2019 Dec 14. – Vol. 11, N 12. – P. 2022.
93. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents / G. Khamisipour, F. Jadidi-Niaragh, A.S. Jahromi [et al.] // *Tumor Biology*. – 2016 Aug. – Vol. 37, N 8. – P. 10021–10039. doi: 10.1007/s13277-016-5059-1. Epub 2016 May 7. PMID: 27155851.

94. Methotrexate resistance in relation to treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia / A. Wojtuszkiewicz, G.J. Peters, N.L. van Woerden [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2015. – Vol. 8, N 6. – P. 1–13.
95. Miller, D.R. A tribute to Sidney Farber – the father of modern chemotherapy / D.R. Miller // *British Journal of Hematology*. – 2006 Jul. – Vol. 134, N 1. – P. 20–26.
96. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia / N. Gökbuget, H. Dombret, S. Giebel [et al.] // *Hematology*. – 2019. – Vol. 24, N 1. – P. 337–348.
97. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study / V. Conter, C.R. Bartram, M.G. Valsecchi [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, N 16. – P. 3206–3214.
98. Moorman, A.V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman // *Haematologica*. – 2016 Apr. – Vol. 101, N 4. – P. 407–416. doi: 10.3324/haematol.2015.141101. PMID: 27033238; PMCID: PMC5004393.
99. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. Pierro, L.E. Hogan, T. Bhatla, W.L. Carroll // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2017 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 725–736. doi: 10.1080/14737140.2017.1347507. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28649891; PMCID: PMC6028000.
100. Novel monoclonal antibody-based treatment strategies in adults with acute lymphoblastic leukemia / V.A. Guerra, E.J. Jabbour, F. Ravandi [et al.] // *Therapeutic Advances in Hematology*. – 2019 May 19. – N 10. – P. 1–17.
101. Opportunities and Challenges in the Immunological Therapy of Pediatric Malignancy: A Concise Snapshot / F. Ceppi, M. Beck-Popovic, J.-P. Bourquin, R. Renella // *European Journal of Pediatrics*. – 2017 Sep. – Vol. 176, N 9. – P. 1163–1172.

102. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study / A. Fielding, S. Richards, R. Chopra [et al.] // *Blood*. – 2007 Feb 1. – Vol. 109, N 3. – P. 944–950.
103. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy / S. O'Brien, D. Thomas, F. Ravandi [et al.] // *Cancer*. – 2008 Dec 1. – Vol. 113, N 11. – P. 3186–3191. doi: 10.1002/cncr.23919. PMID: 18846563; PMCID: PMC4188532.
104. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study / W. Sun, J. Malvar, R. Sposto [et al.] // *Leukemia*. – 2018 Nov. – Vol. 32, N 11. – P. 2316–2325.
105. Outcome of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab failure: no change in the level of CD19 expression / E. Jabbour, J. Düll, M. Yilmaz [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2018 Mar. – Vol. 93, N 3. – P. 371–374.
106. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group / D. Tomizawa, K. Koh, T. Sato [et al.] // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21, N 11. – P. 2258–2263. doi: 10.1038/sj.leu.2404903.
107. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century / M.A. Smith, N.L. Seibel, S.F. Altekruse et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – P. 2625–34.2.
108. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia / D.I. Marks, P. Kebriaei, M. Stelljes [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019 Sep. – Vol. 25, N 9. – P. 1720–1729. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.020. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039409.

109. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? / C.H. Pui, C.G. Mullighan, W.E. Evans, M.V. Relling // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, N 6. – P. 1165–1174.
110. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaged bispecific antibody blinatumomab / P. Schlegel, P. Lang, G. Zugmaier [et al.] // *Hematologica*. – 2014. – Vol. 99, N 7. – P. 1212–1219.
111. Phase I/phase II study of Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / A. von Stackelberg, F. Locatelli, G. Zugmaier [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – V. 34, N 36. – P. 4381–4389.
112. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOPAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / T.M. Kadia, H.M. Kantarjian, D.A. Thomas [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2015 Feb. – Vol. 90, N 2. – P. 120–124. doi: 10.1002/ajh.23886. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25368968; PMCID: PMC4447180.
113. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia / M.S. Topp, N. Gökbuget, G. Zugmaier [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, N 36. – P. 4134–4140. doi:10.1200/JCO.2014.56.3247.
114. Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / J.-M. Ribera, A. Ferrer, J. Ribera, E. Genescà // *OncoTargets and Therapy*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1567–1574.
115. Pui, C.H. Acute lymphoblastic leukaemia / C.H. Pui, L.L. Robison, A.T. Look // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, N 9617. – P. 1030–1043. doi:10.1016/S0140-6736(08)60457-2.
116. Queudeville, M. Immunotargeting relapsed or refractory precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia – role of blinatumomab / M. Queudeville,

- R. Handgretinger, M. Ebinger // *OncoTargets and Therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 3567–3578.
117. Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with inotuzumab ozogamicin / T. Badar, A. Szabo, M. Wadleigh [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia Month.* – 2020. – P. 1–5.
118. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts / N.J. Short, E. Jabbour, M. Albitar [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2019. – Vol. 94. – P. 257–265.
119. Relevance of Fusion Genes in Pediatric Cancers: Toward Precision Medicine / C. Dupain, A.C. Harttrampf, G. Urbinati [et al.] // *Molecular Therapy Nucleic Acids*. – 2017 Mar 17. – Vol. 6. – P. 315–326.
120. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia / H. Kantarjian, D. Thomas, J. Jorgensen [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – P. 2728–2736.
121. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia / B. George, H. Kantarjian, E. Jabbour, N. Jain // *Immunotherapy*. – 2016 Feb. – Vol. 8, N 2. – P. 135–143.
122. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a multicenter, single-arm, phase 2 study / M.S. Topp, N. Gokbuget, A.S. Stein [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 57–66.
123. Selective induction of apoptosis in leukemic B-lymphoid cells by a CD19-specific TRAIL fusion protein / J. Stieglmaier, E. Bremer, C. Kellner et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 233–246. doi:10.1007/s00262-007-0370-8.
124. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / L. Gore, F. Locatelli, G. Zugmaier [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2018. – Vol. 8, N 9. – P. 80.

125. Targeted therapy with the T-Cell-Engaging antibody Blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival / M.S. Topp, P. Kufer, N. Gokbuget [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, N 18. – P. 2493–2498.
126. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin) / S. Farber, L.K. Diamond, R.D. Mercer [et al.] // *The new England journal of medicine*. – 1948. – Vol. 238, N 23. – P. 787–793.
127. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian [et al.] // *Blood*. – 2016 May 19. – Vol. 127, N 20. – P. 2391–2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
128. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia / B. Li, S.W. Brady, X. Ma [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 135. – P. 41–55.
129. Tran, T.H. Ph-like acute lymphoblastic leukemia / T.H. Tran, M.L. Loh // *Hematology America Society Hematology Education Program*. – 2016 Dec 2. – Vol. 2016, N 1. – P. 561–566.
130. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT / N. Santoro, A. Ruggeri, M. Labopin [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2017 May 30. – Vol. 10, N 1. – P. 113. doi: 10.1186/s13045-017-0480-5. PMID: 28558762; PMCID: PMC5450162.
131. Wayne, A.S. Immunotherapy of Childhood Cancer: From Biologic Understanding to Clinical Application / A.S. Wayne, C.M. Capitini, C.L. Mackall. / *Current Opinion in Pediatrics*. – 2010 Feb. – Vol. 22, N 1. – P. 2–11.

132. Winters, A. Moving immunotherapy into the front line in ALL / A. Winters, L. Gore // Hematology American Society Hematology Education Program. – 2019 Dec 6. – Vol. 2019, N 1. – P. 209–217.