

И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, П.В. Кожокарь, А.С. Фролова, Ж.З. Рахманова, М.А. Галас, К.А. Екушов, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛИНАТУМОМАБА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ В-ЛИНЕЙНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



В настоящее время долгосрочная выживаемость детей с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) превышает 90%, у 10–20% пациентов возникают рецидивы заболевания. Использование биспецифического моноклонального антитела – блинатумомаб улучшает результаты лечения пациентов данной группы, однако до настоящего времени его роль и место в комбинированной терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ) не определены. Цель исследования – оценить результаты применения двух циклов блинатумомаба в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ у детей. Исследуемая группа включала 41 пациента с рецидивами и рефрактерными формами В-ОЛЛ в возрасте от 9 мес до 18 лет (медиана 9 лет), которые в период с апреля 2015 г. по декабрь 2018 г. получали терапию блинатумомабом. Результаты: в общей группе пациентов ответ на терапию был констатирован в 24 (59%) случаях. Частота ответа на терапию была достоверно выше в группе пациентов с молекулярным рецидивом в сравнении с группой пациентов с морфологическим рецидивом – 20 (74%) против 4 (29%). Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость составили 37% (95% ДИ 16–58%) и 71% (95% ДИ 43–87%) соответственно. Медиана наблюдения составила 222 дня (25–730 дней).

Ключевые слова: блинатумомаб, рецидивы, резистентный В-линейный острый лимфобластный лейкоз, дети.

Цит.: И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, П.В. Кожокарь, А.С. Фролова, Ж.З. Рахманова, М.А. Галас, К.А. Екушов, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев. Оценка эффективности и безопасности блинатумомаба в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 158–164.

I.V. Markova, L.S. Zubarovskaya, O.V. Paina, S.N. Bondarenko, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, Zh.Z. Rakhmanova, M.A. Galas, K.A. Ekushov, E.V. Babenko, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, I.S. Moiseyev, B.V. Afanasyev

ASSESSMENT OF BLINATUMOMAB EFFICACY AND SAFETY IN TREATMENT OF RELAPSES AND REFRACTORY FORMS OF B-LINEAGE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Контактная информация:

Маркова Инна Викторовна – заместитель директора по связям с общественностью НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
Тел.: (812) 338-62-01, E-mail: markov.i@mail.ru
Статья поступила 2.06.19, принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Markova Inna Viktorovna – deputy director of R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8
Tel.: (812) 338-62-01, E-mail: markov.i@mail.ru
Received on Jun. 2, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.

Nowadays, the long-term survival of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is more than 90%, and 10–20% of patients have disease relapse. The use of a bispecific monoclonal antibody Blinatumomab improves results of treatment of patients in this group, however, to date, its role and place in the combination therapy of relapses and refractory forms of B-lineage ALL are not defined. Objective of the research – to assess results of using two cycles of Blinatumomab in treatment of relapses and refractory forms of B-lineage ALL. The study group included 41 patients with relapses and refractory forms of B-lineage ALL, aged from 9 months to 18 years (median 9 years), who in the period from April 2015 to December 2018 received Blinatumomab therapy. Results: in the main group of patients, response to therapy was stated in 24 (59%) cases. The response rate to therapy was significantly higher in the group of patients with molecular relapse compared with the group of patients with morphological relapse — 20 (74%) vs 4 (29%). Overall and disease-free 2-year survival were 37% (95% CI 16–58%) and 71% (95% CI 43–87%), respectively. The median of observation was 222 days (25–730 days).

Keywords: *Blinatumomab, relapses, resistant B-lineage acute lymphoblastic leukemia, children.*
Quote: *I.V. Markova, L.S. Zubarovskaya, O.V. Paina, S.N. Bondarenko, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, Zh.Z. Rakhmanova, M.A. Galas, K.A. Ekushov, E.V. Babenko, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, I.S. Moiseyev, B.V. Afanasyev. Assessment of Blinatumomab efficacy and safety in treatment of relapses and refractory forms of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 158–164.*

Современные протоколы программной химиотерапии (ХТ) и четкая стратификация пациентов с учетом прогностических факторов в последние десятилетия позволили добиться улучшения результатов лечения острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей. 5-летняя выживаемость пациентов детского возраста с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ) составляет 85–90% [1]. Однако 10–15% пациентов развивают рецидив заболевания, примерно у 2–3% пациентов не удается достичь ремиссии после индукционного курса ХТ [2, 3]. Современные возможности таргетной и иммунотерапии – моноклональные антитела (МАТ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ингибиторы иммунных контрольных точек (Immune Checkpoint Inhibitors), использование Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T терапия) меняют терапевтические подходы и позволяют существенно улучшить результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ (Р/Р В-ОЛЛ), В-клеточных лимфом у детей и взрослых [5–7].

Использование алло-ТГСК существенно повышает эффективность лечения детей Р/Р В-ОЛЛ. Общая выживаемость (ОВ) пациентов данной группы после алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии, превышает 80%, но с каждым последующим рецидивом заболевания результаты лечения драматически ухудшаются. В случае рецидива заболевания после предшествующей алло-ТГСК возможно выполнение повторной алло-ТГСК. Ретроспективный анализ результатов повторных алло-ТГСК у детей данной группы продемонстрировал улучшение долгосрочной выживаемости. Результаты исследования оценки эффективности повторных алло-ТГСК, выполненного в нашем центре и включенного в крупное, международное клиническое исследование, показали эффективность повторных алло-ТГСК как при использовании прежнего режима кондиционирования/донора, так и при их смене. Лучшие результаты терапии получены у паци-

ентов, которым повторная алло-ТГСК выполнялась в полной ремиссии, в отдаленный период после первой алло-ТГСК и на фоне контролируемых проявлений реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), как фактора терапевтического иммунного ответа [8, 9]. Поскольку персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) может быть предиктором рецидива у пациентов с В-ОЛЛ, достижение полной молекулярной ремиссии (мПР) перед алло-ТГСК оптимально [10]. В обсуждаемой группе пациентов это возможно с использованием ХТ, но развитие кумулятивной токсичности и химиорезистентности у значительной части пациентов ограничивает использование этого метода. Использование МАТ – анти-CD19 (блинатумомаб) и анти-CD22 (инотузумаб озогомицин) в терапии Р/Р В-ОЛЛ у пациентов различных возрастных групп является в настоящее время эффективным и перспективным терапевтическим направлением.

Препарат блинатумомаб относится к классу биспецифических МАТ (BiTE – Bi-specific T-cell engagers) и обеспечивает апоптоз клеток опухолевого клона, формируя цитолитический синапс, посредством взаимодействия специфического поверхностного антигена CD19, экспрессируемого всеми клетками-предшественниками В-лимфоцитов, и антигена CD3, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов, тем самым значительно стимулируя активность Т-лимфоцитов.

Результаты крупных международных клинических исследований показали эффективность использования блинатумомаба у пациентов различного возраста, страдающих Р/Р В-ОЛЛ. 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/Р), морфологический рецидив/резистентность (Р/Р) [11–13].

В российской клинической практике в настоящее время активно накапливается и анализируется опыт использования блинатумомаба у пациентов разного возраста при Р/Р В-ОЛЛ [14, 15]. Однако до настоящего времени роль и место блинатумомаба в комбинированной терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ не определены.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность 1–2 курсов блинатумомаба у детей с признаками МОБ – мР/Р и Р/Р В-ОЛЛ после предшествующей терапии – ХТ и/или алло-ТГСК.

Первичная цель – частота и характеристика ответа на терапию блинатумомаба, вторичная цель – ОВ, безрецидивная (БРВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ), а также оценка профиля безопасности препарата.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, которые в период с апреля 2015 г. по ноябрь 2018 г. получали терапию блинатумомабом по поводу мР/Р или Р/Р В-ОЛЛ.

Определение МОБ – мР/Р выполняли двумя методами: методом молекулярно-полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и методом иммунофенотипирования (ИФТ) – проточной цитометрией, при котором порогом МОБ считали значение ИФТ более 1×10^{-4} . Морфологический рецидив констатировали при выявлении более чем 5% бластных клеток в костном мозге. В соответствии с международной классификацией острой лейкемии EGIL, все пациенты, включенные в исследование, относились к В-ОЛЛ. У всех пациентов на клетках опухолевого клона определялась экспрессия CD19. Ни у кого из включенных в исследование пациентов к началу терапии блинатумомабом не отмечалось признаков специфического поражения ЦНС.

Во всех случаях пациенты и их родители подписывали информированное согласие на терапию МАТ – блинатумомаб. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Введение блинатумомаба осуществляли путем продленной внутривенной инфузии через центральный венозный катетер с использованием фильтра В 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 мг/м²/сут, с увеличением в последующие дни до 28 мг/м²/сут. Пациенты с массой тела менее 45 кг получали препарат в дозах 5 и 15 мг/м²/сут соответственно. 2 пациентам с Rh-позитивным ОЛЛ терапию проводили в сочетании с дазатинибом. 6 пациентам, которые получали терапию по поводу рецидива (мР/Р или Р/Р) после предшествующей алло-ТГСК, курс блинатумомаба был выполнен в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ). По окончании 14-дневного перерыва после введения препарата выполняли рестадирование заболевания. Ответом на терапию считали достижение полной ремиссии заболевания – МОБ-негативного статуса (мПР) – порог МОБ менее 1×10^4 методом ИФТ.

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

Безопасность и переносимость блинатумомаба оценивали путем анализа частоты и спектра нежелательных явлений (НЯ), возникших во время курса блинатумомаба, в соответствии с терминологией общих признаков НЯ в версии 4.03 (CTCAE – common terminology criteria for adverse events).

Анализ ОВ, БРВ, БСВ проводили по методу Каплана–Майера, используя лог-ранк-тест для оценки достоверности различий. При оценке результатов статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$. ОВ рассчитывали от даты начала терапии блинатумомабом до даты последнего контакта, БРВ – от даты достижения полной ремиссии до даты рецидива или последнего контакта, БСВ – от даты начала терапии до любого события или даты последнего контакта. Вероятность наступления событий в подгруппах пациентов оценивали с помощью теста Фишера и χ^2 . Оптимальный порог отсека (optimal cut-off) определяли методом ROC-анализа с построением ROC-кривой (receiver operating characteristic). Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002 и SPSS, version 22, StatSoft, Inc. и Easy R.

Результаты

В исследуемую группу вошел 41 пациент, 25 мальчиков/16 девочек, медиана возраста составила 9 лет (9 мес–18 лет). Медиана наблюдения составила 222 дня (25–730 дней) от начала терапии блинатумомабом. Клинико-демографическая характеристика общей группы представлена в табл. 1. Отдельно в табл. 2 представлена характеристика подгруппы пациентов с младенческим лейкозом – заболеванием, имеющим агрессивное течение и низкую ОВ (8 пациентов).

В нашем наблюдении 30 (73%) пациентов получали терапию по поводу рецидива заболевания, который развился после предшествующего курса ХТ, 11 (27%) пациентов – по поводу рецидива, который развился после предшествующей алло-ТГСК. Исследуемая группа отличалась гетерогенностью и значительной предлеченностью. С учетом выявленных в дебюте заболевания факторов неблагоприятного прогноза, в т.ч. цитогенетических и молекулярно-биологических, 13 пациентов (32%) относились к группе высокого риска. Более 60% пациентам терапию блинатумомабом проводили во время второго и более рецидива заболевания. К началу терапии у 50% пациентов с Р/Р отмечался значительный объем опухолевой массы – уровень бластов в костном мозге превышал 50%. Большая часть пациентов получила две и более линии предшествующей терапии.

Частота ответа в общей группе составила 59%. Все дети достигли полной ремиссии заболевания – мР/Р: из них 16 (66%) пациентов – после

Характеристика общей группы пациентов

Характеристика пациентов	mP/P n=27 (%)	P/P n=14 (%)
Распределение по полу:		
мальчики	18 (67)	8 (57)
девочки	9 (33)	6 (43)
Возраст на начало терапии, годы:		
0–3	6 (23)	3 (21)
4–10	10 (37)	3 (21)
11–18	11 (40)	8 (57)
Диагноз EGIL:		
В I	2 (7)	5 (35)
В II common	21 (79)	5 (35)
В III	2 (7)	2 (14)
В IV	2 (7)	2 (14)
Неблагоприятные цитогенетические и молекулярно-биологические маркеры:		
t (9; 22) BCR-ABL	2 (7)	0
t (4; 11) MLL	2 (7)	3 (21)
Статус на начало:		
рецидива 1	8 (30)	5 (35)
рецидив >1	19 (70)	9 (65)
Предшествующая терапия:		
ХТ	21 (79)	9 (65)
Алло-ТГСК	6 (23)	5 (35)
Количество курсов блинатумомаба:		
1	19 (70)	11 (79)
> 1	8 (30)	3 (21)

Таблица 2

Характеристика пациентов с младенческим лейкозом

Пациенты, пол	Возраст дебюта, мес	Диагноз	ЦГ	МБ	Предшествующая терапия	Статус начало введения блинатумомаба
У.М./м	4 мес	ОЛЛ В-I	t (4;11)	MLL-AF4	MLL-Baby 2010	R/R
К.К./д	8 мес	ОЛЛ В-I	t (4;11)	MLL-AF4	MLL-Baby 2006/гапло	mR/R
М.Т./м	5 мес	ОЛЛ В-I	t (4;11)	MLL-AF4	MLL-Baby 2006	R/R
Т.Н./м	9 мес	ОЛЛ В-I	t (4;11)	MLL-AF4	MLL-Baby 2006	R/R
Н.А./д	3 мес	ВЛ со смешанным фенотипом	46XX t (2;11) (p21q23)	MLL	MLL-Baby 2006	mR/R
В.В./м	3 мес	ОЛЛ В-I	t (4;11)	Нет данных	MLL-Baby 2006	mR/R
К.У./д	5 мес	ОЛЛ В-IV	Нет данных	Реаранжировка гена <i>KMT2A</i>	MLL-Baby 2006	mR/R
Л.А./д	11 мес	ОЛЛ-В-II	Нет данных	Del 4–7 в гене <i>IKZF1</i> (IKAROS)	MLL-Baby 2006 INTERFANTS	mR/R

ЦГ – цитогенетические маркеры, МБ – молекулярно-биологические маркеры.

одного цикла блинатумомаба, 7 (29%) пациентов – после двух циклов. У 5 пациентов (12%) терапия блинатумомабом была остановлена из-за прогрессии основного заболевания.

Частота достижения ответа на терапию достоверно различалась в зависимости от статуса заболевания перед курсом ($p=0,005$). В группе пациентов с mP/P mPP ответ на терапию был достигнут у 20 (74%) пациентов, в т.ч. и у 2 пациентов с младенческим лейкозом, у которых молекулярный рецидив развился в одном случае после предшествующего курса ХТ, в другом – после предшествующей алло-ТГСК. В группе пациентов P/P В-ОЛЛ mPP достигли 4 (29%)

пациента. Ответ на терапию у пациентов с меньшим объемом опухолевой массы (уровень бластов в костном мозге <10%) оказался достоверно выше, чем у пациентов при более высоком бластозе – 76 против 17% ($p=0,001$).

2-летняя ОВ в общей группе пациентов составила 37% (95% ДИ 16–58%), медиана ОВ составила 400 дней (рис. 1). ОВ различалась в группах пациентов в зависимости от статуса заболевания перед курсом блинатумомаба: 44% против 19% – mP/P против P/P соответственно ($p=0,001$). 2-летняя ОВ пациентов с небольшим объемом опухолевой массы (уровень бластов в костном мозге <10%) превысила ОВ в группе пациентов

с уровнем бластов в костном мозге >10% – 42% против 21% (p=0,001).

2-летняя БРВ и БСВ в общей группе пациентов составили 71% (ДИ 43–87%) и 26% (ДИ 10–46%) соответственно (рис. 2 и 3).

Нежелательные явления

Различные по характеру НЯ на фоне терапии блинатумомабом были зарегистрированы у 30 (73%) пациентов. Самым частым осложнением была лихорадка выше 38 °С, которая отмечалась в 61% случаях. Осложнения со стороны ЦНС (головные боли, головокружения) были зафиксированы у 8 (19%) пациентов, инфекционные осложнения – у 6 (15%): в одном случае распространенная инфекция мягких тканей промежности, в 2 случаях – сегментарная пневмония, в 3 случаях – инфекция с вовлечением ЛОР-органов. Наиболее серьезное осложнение терапии блинатумомабом – синдром высвобождения цитокинов в исследовании не встречался. У 5 пациентов на введение блинатумомаба отмечались выраженные оссалгии, в 3 случаях – токсикодермия.

Все осложнения были купированы при назначении симптоматической терапии, фатальных осложнений на фоне введения блинатумомаба не зафиксировано.

Обсуждение

Результаты представленного одноцентрового, нерандомизированного ретроспективного исследования показали высокую эффективность блинатумомаба у детей Р/Р В-ОЛЛ. После 1–2 циклов терапии была достигнута мПР как у пациентов с мР/Р, так и у пациентов с Р/Р (74% против 29%), включая пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами заболевания – младенческий лейкоз, Rh-положительный ОЛЛ. Сочетание ингибиторов тирозинкиназ и блинатумомаба в терапии Rh-положительного ОЛЛ у взрослых пациентов позволяет достичь терапевтического ответа у 36% пациентов, демонстрируя низкий профиль токсичности [16], что подтверждает эффективность использования данной комбинации в лечении пациентов В-ОЛЛ высокого риска.

Полученные нами результаты (частота ответов, ОВ) отличаются от результатов II фазы первого многоцентрового исследования эффективности блинатумомаба в терапии Р/Р В-ОЛЛ у детей [11], что связано с различным количеством пациентов, включенных в каждое наблюдение, и, вероятно, с клиническими характеристиками исследуемых групп пациентов. В представленной группе, несмотря на высокую частоту ответов на терапию, у 32% пациентов, как с мР/Р, так и с Р/Р, впоследствии возникли повторные рецидивы заболевания, что указывает на недостаточную эффективность использования блинатумомаба в монорежиме в лечении Р/Р В-ОЛЛ и, возможно, недостаточную продолжительность курса (1–2 цикла). Повторные алло-ТГСК у детей с рецидивами после предшествующей

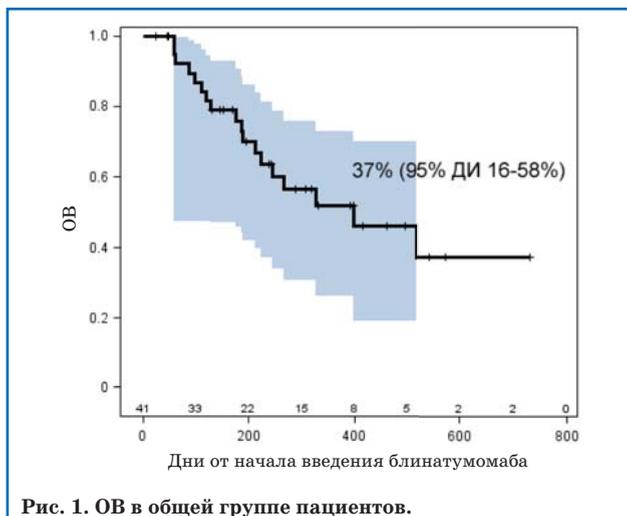


Рис. 1. ОВ в общей группе пациентов.

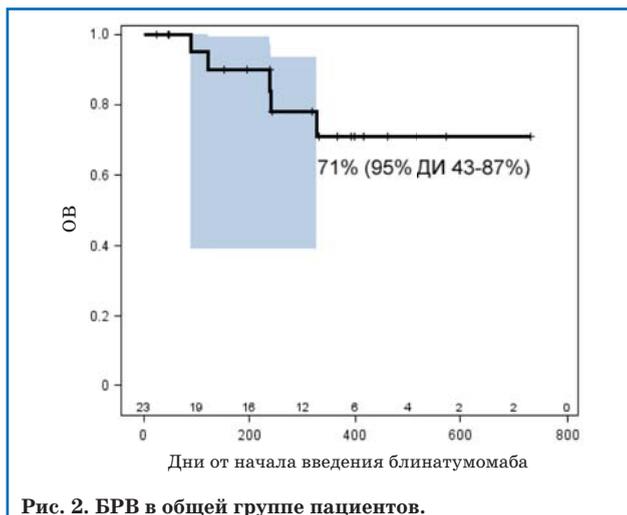


Рис. 2. БРВ в общей группе пациентов.

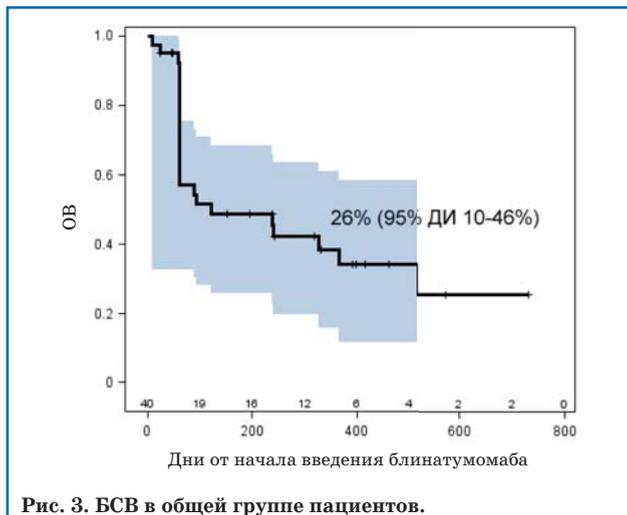


Рис. 3. БСВ в общей группе пациентов.

алло-ТГСК показали относительную эффективность. 2-летняя ОВ составила 43% (95% ДИ: 37–51%) [8, 9], однако для достижения успеха повторной алло-ТГСК необходимым условием является мПР. С учетом степени предлеченности пациентов с Р/Р В-ОЛЛ использование МАТ в данном случае представляется оптимальным решением за счет менее агрессивного воздействия в сравнении с ХТ. Использование инотузумаба озогомицина – конъюгированного МАТ анти-CD22, у больных с Р/Р В-ОЛЛ, несмотря на его эффективность даже при значительном объеме опухолевой массы, связано с развитием

возможных НЯ прежде всего со стороны печени [17]. Поэтому поиск оптимального сочетания МАТ, ХТ и алло-ТГСК при терапии Р/Р В-ОЛЛ – задача дальнейших клинических исследований.

Современные возможности клеточной иммунотерапии – использование Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR-T), специфичным к CD19, в терапии Р/Р В-ОЛЛ являются перспективным, активно развивающимся направлением, позволяющим, как показали результаты первого клинического исследования CAR-T у молодых взрослых, достигать ремиссии заболевания у большей части пациентов, однако риск развития серьезных, угрожающих жизни осложнений, отсутствие данных о продолжительности ремиссий, технологическая сложность, а также высокая стоимость ограничивают использование данного метода в клинической практике [6, 18, 19].

Остается нерешенным вопрос о продолжительности курса блинатумомаба. В нашем исследовании первичной целью было изучение эффективности блинатумомаба после 1–2 циклов. В литературе представлены результаты эффективности подобного режима [11, 13–15], однако для части пациентов такая продолжительность курса не является эффективной. Таким пациентам требуется продолжение лечения с консолидирующей/профилактической целью.

Различия в показателях выживаемости в нашем наблюдении (ОВ, БРВ, БСВ) связаны с высокой частотой отсутствия ответа на терапию блинатумомабом в группе пациентов с Р/Р В-ОЛЛ и других неблагоприятных событий (рецидивы, осложнения алло-ТГСК и др.).

Нами не было выявлено достоверного различия эффективности терапии в зависимости от сочетания блинатумомаба и алло-ТГСК (блинатумомаб до или после алло-ТГСК), но создается впечатление о более эффективном использовании блинатумомаба у пациентов с Р/Р В-ОЛЛ после алло-ТГСК, что, вероятно, связано с большей активностью донорских Т-клеток. Также в этой подгруппе пациентов мы отметили поло-

жительный эффект от использования инфузий донорских лимфоцитов, эффективность которых у пациентов после различных видов алло-ТГСК была продемонстрирована в нашем центре в работе, выполненной ранее [20]. Таким образом, предшествующую алло-ТГСК можно рассматривать как платформу для выполнения комбинированной иммунотерапии у пациентов Р/Р В-ОЛЛ.

Выводы

1. Блинатумомаб – эффективный препарат, позволяющий достичь мПР у пациентов с Р/Р В-ОЛЛ после 1–2 циклов в дозе 5/15 мкг/м²/сут.
2. Показатели эффективности терапии блинатумомабом выше в группе с мР/Р В-ОЛЛ в сравнении с Р/Р и в группе пациентов с низкой опухолевой массой.
3. Блинатумомаб имеет удовлетворительный профиль переносимости.
4. В настоящее время необходимо продолжение исследований, направленных на определение оптимальной продолжительности курса блинатумомаба и его места в комбинированной терапии Р/Р В-ОЛЛ.

Конфликт интересов и финансирование: авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов и подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Markova I.V.  0000-0001-5861-7319
 Zubarovskaya L.S.  0000-0003-2594-7703
 Paina O.V.  0000-0001-7263-4326
 Bondarenko S.N.  0000-0002-2446-8092
 Kozhokar P.V.  0000-0002-5721-0207
 Frolova A.S.  0000-0003-1143-4851
 Rakhmanova Zh.Z.  0000-0002-3386-0942
 Galas M.A.  0000-0003-3996-7545
 Ekushov K.A.  0000-0002-1104-6499
 Babenko E.V.  0000-0003-3367-4936
 Gindina T.L.  0000-0002-1302-3311
 Barkhatov I.M.  0000-0002-8000-3652
 Semenova E.V.  0000-0001-5077-9225
 Moiseyev I.S.  0000-0002-4332-0114
 Afanasyev B.V.  0000-0002-1235-4530

Литература

1. Pui CH, Mullighan, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012; 120 (6): 1165–1174.
2. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluis AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366: 1371–1381.
3. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncology*. 2013; 14: e205–217.
4. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Бондаренко С.Н., Вавилов В.Н., Багге Д.А., Паина О.В., Разумова С.В., Боровкова А.С., Быкова Т.А., Рац А.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6 (1): 53–58.

5. Румянцев А.Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2017; 16 (2): 62–74.
6. Craddock C, Hoelzer D, Komanduri KV. Current status and future clinical directions in the prevention and treatment of relapse following hematopoietic transplantation for acute myeloid and lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2019; 54: 6–16.
7. Семенова Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014.
8. Кожокар П.В. Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод терапии у детей с рефрактерным течением онкогематологических заболеваний. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; сборник материалов X конгресса НОДГО: 162.
9. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, Afanasyev B, Berger M, Diaz MA, Kalwak K,

Sedlacek P, Varotto S, Peters C, Bader P. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for post-transplant relapsed acute leukemia in children – an EBMT PDWP retrospective study. *Blood*. 2017; 130: 912.

10. Gokbuget N, Dombert H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp M, Bruggemann M, Horst HA, Havelange V, Stegmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018; 131 (14): 1522–1531.

11. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett T, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Reingold S, Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock J, Gore L. Phase I. Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (936): 4281–4389.

12. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, O'Brien MM, Bader P, Bhojwani D, Schlegel PG, A. Tuglus C, von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8: 80.

13. Topp MC, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RS, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foa R, Lizow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Bruggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Hubber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2015; 16 (1): 57–66.

14. Мякова Н.В., Масчан А.А., Шелихова Л.Н., Дьяконова Ю.Ю., Абузова Ю.Г., Евстратов Д.А., Потапенко Л.А., Фоминых Д.В., Литвинов Д.В. Применение блинату-момаба в лечении детей с рецидивными и рефрактерными

формами острого лимфобластного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2017; 16 (4): 7–12.

15. Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелихова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капранов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.В., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Любова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12 (2): 145–153.

16. Short NJ, Kantarjian H, Pui CH, Goldstone A, Jabbour E. SOHO State of the art update and next question: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2018; 5 (15): 439–446.

17. George B, Kantarjian H, Jabbour E, Jain N. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy*. 2016; 8 (2): 135–143.

18. Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *Journal Hematology and Oncology*. 2018; 11 (1): 41.

19. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.В. Адаптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. *Онкогематология*. 2017; 12 (1): 17–32.

20. Слесарчук О.А., Бабенко Е.В., Семенова Е.В., Бондаренко С.Н., Эстрина М.А., Морозова Е.В., Паина О.В., Вавилов В.Н., Смирнов Б.И., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (7): 26–33.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-164-171
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-164-171>

Л.С. Намазова-Баранова¹, И.В. Давыдова², Е.С. Кешишян¹, Ю.В. Лобзин³,
 Н.Б. Бальцерович⁴, О.С. Федорова⁵, Е.Э. Демская⁶, К. Уннебринк⁷

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИВИЗУМАБА У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ И БЕЛАРУСИ

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, ³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней,

⁴Детская городская поликлиника № 45 Невского района, Санкт-Петербург;

⁵ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск;

⁶AbbVie Russia, Москва, РФ; ⁷AbbVie Deutschland GmbH&Co., Людвигсхафен, Германия



Первоначально одобренным лекарственным препаратом для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцициальным вирусом (РСВ), в Европейском Союзе была лиофилизированная форма паливизумаба. Впоследствии во многих странах мира была одобрена жидкая лекарственная форма для инъекций. В данном исследовании оценивали безопасность и эффективность препарата паливизумаб (жидкой формы) у детей с высоким риском тяжелой РСВ-

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117434, г. Москва, ул. Островитянова, 1
 Тел.: (499) 783-27-93, E-mail: lsnamazova@yandex.ru
 Статья поступила 8.04.19, принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Namazova-Baranova Leila Seymurovna – MD., prof., academician of RAS, head of Faculty Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University
 Address: Russia, 117434, Moscow, Ostrovityanova str., 1
 Tel.: (499) 783-27-93, E-mail: lsnamazova@yandex.ru
 Received on Apr. 8, 2019, submitted for publication on Jun. 26, 2019.