Клиническая онкогематология. 2019;12(2):145–53

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование

С.Н. Бондаренко[1], Е.Н. Паровичникова[2], А.А. Масчан[3], О.Ю. Баранова[4], Т.В. Шелехова[5], В.А. Доронин[6], В.Я. Мельниченко[7], К.Д. Капланов[8], О.С. Успенская[9], А.Н. Соколов[2], Н.В. Мякова[3], И.С. Моисеев[1], И.В. Маркова[1], Е.И. Дарская[1], А.Г. Смирнова[1], Т.А. Быкова[1], Б.И. Аюбова[1], И.А. Самородова[1], Е.В. Бабенко[1], И.М. Бархатов[1], Т.Л. Гиндина[1], А.Д. Кулагин[1], Б.В. Афанасьев[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[2] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

[3] ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

[4] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

[5] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

[6] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ», ул. Касаткина, д. 7, Москва, Российская Федерация, 129301

[7] ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

[8] ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

[9] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45–49, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

РЕФЕРАТ

Актуальность. Успехи в терапии рецидивов и рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (Р/Р ОЛЛ) в последние годы связаны с внедрением методов иммунотерапии, в т. ч. биспецифического активатора собственных Т-клеток пациента блинатумомаба (Блинцито™, Амджен®) (БЦ).

Цель. Оценить эффективность и токсичность БЦ в лечении пациентов с Р/Р ОЛЛ и с персистенцией минимального опухолевого клона до и после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Материалы и методы. В исследование включено 66 больных В-ОЛЛ CD19+ в возрасте 18–72 лет, из них

Клиническая онкогематология. 2019;12(2):145–53

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Multicenter Clinical Trial

SN Bondarenko[1], EN Parovichnikova[2], AA Maschan[3], OYu Baranova[4], TV Shelekhova[5], VA Doronin[6], VYa Mel'nichenko[7], KD Kaplanov[8], OS Uspenskaya[9], AN Sokolov[2], NV Myakova[3], IS Moiseev[1], IV Markova[1], EI Darskaya[1], AG Smirnova[1], TA Bykova[1], BI Ayubova[1], IA Samorodova[1], EV Babenko[1], IM Barkhatov[1], TL Gindina[1], AD Kulagin[1], BV Afanas'ev[1]

[1] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[2] National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[3] Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

[4] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

[5] VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov, Russian Federation, 410012

[6] Municipal Clinical Hospital No. 40, 7 Kasatkina str., Moscow, Russian Federation, 129301

[7] NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

[8] Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

[9] Leningrad Regional Clinical Hospital, 45–49 Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

ABSTRACT

Background. Recent advances in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) are attributed to the implementation of immunotherapy methods which include blinatumomab, the bispecific engager of a patient's endogenous T-cells (Blincyto™, Amgen®) (BC).

Aim. To assess BC efficacy and toxicity in the treatment of R/R ALL patients with persistence of minimal tumor clone before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials & Methods. The trial included 66 B-ALL patients with CD19+ aged 18 to 72 years, 23 (35 %) of them with measurable minimal residual disease (MRD+) and 43 (65 %)

23 (35 %) с определяемой минимальной остаточной болезнью (МОБ+) и 43 (65 %) с Р/Р ОЛЛ. У 18 (27 %) пациентов терапия БЦ проводилась после предшествующей аллоТГСК.

Результаты. В общей группе 2-летние общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов, ответивших на терапию БЦ, составили 53 и 38 %. При Р/Р ОЛЛ полные ремиссии (ПР) достигнуты у 29 (67 %) пациентов, в т. ч. у 24 (83 %) с отрицательной МОБ. Частота ПР была выше в группе стандартного цитогенетического риска по сравнению с группой высокого риска — 73 и 59 % соответственно. При уровне бластных клеток в костном мозге менее или более 50 % частота ПР составила 85 и 61 % соответственно. Частота ПР при использовании БЦ после предшествующей аллоТГСК и без таковой оказалась 80 и 60 % соответственно. У пациентов с Р/Р ОЛЛ, ответивших на терапию БЦ, 2-летние ОВ и БРВ были 40 и 26 % соответственно, в группе МОБ+ ОЛЛ — 66 и 51 % соответственно. Частота рецидивов была меньше в группе с аллоТГСК, чем без таковой, — 21 *vs* 55 %. Нежелательные явления III–IV степени отмечались у 25 (38 %) пациентов. У 11 (16 %) больных потребовалось прервать введение БЦ, у 5 (7 %) — терапия была прекращена досрочно.

Заключение. Эффективность БЦ выше в группе МОБ+, а также у больных Р/Р ОЛЛ с меньшей опухолевой массой. Использование БЦ после аллоТГСК позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов и может сочетаться с иммуноадоптивной терапией.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, таргетная терапия, блинатумомаб.

Получено: 22 августа 2018 г.
Принято в печать: 18 января 2019 г.

Для переписки: Сергей Николаевич Бондаренко, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-72; e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Для цитирования: Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А. и др. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):145–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153

with R/R ALL. In 18 (27 %) patients BC was administered after prior allo-HSCT.

Results. In the overall group 2-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with response to BC treatment were 53 % and 38 % respectively. In the R/R ALL group complete remission (CR) was achieved in 29 (67 %) patients including 24 (83 %) patients with negative MRD. CR rate was higher in standard cytogenetic risk group (73 %) in comparison with high-risk group (59 %). In patients with more or less than 50 % blast cells in bone marrow CR rate was 85 % and 61 %, respectively. When BC was administered after prior allo-HSCT and without it CR rate was 80 % and 60 %, respectively. In R/R ALL patients with response to BC 2-year OS and DFS were 40 % and 26 %, respectively, in the MRD+ group of ALL patients they were 66 % and 51 %, respectively. Relapse rate was lower in the group with allo-HSCT than in the group without it, i.e. 21 % *vs*. 55 %. Adverse events of grade 3–4 were observed in 25 (38 %) patients. In 11 (16 %) patients BC therapy had to be discontinued, in 5 (7 %) patients it was terminated prior to the scheduled date.

Conclusion. BC efficacy is higher in the MRD+ group and in R/R ALL patients with smaller tumor mass. BC treatment after allo-HSCT yields remissions in most patients and can be combined with immune-adoptive therapy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, targeted therapy, blinatumomab.

Received: August 22, 2018
Accepted: January 18, 2019

For correspondence: Sergei Nikolaevich Bondarenko, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-62-72; e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

For citation: Bondarenko SN, Parovichnikova EN, Maschan AA, et al. Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Multicenter Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2019;12(2):145–53 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет около 1 % всех злокачественных опухолей у взрослых, из них 75 % приходятся на В-ОЛЛ. При использовании современной программной химиотерапии можно достичь ремиссии у 90 % пациентов, однако частичные ремиссии составляют 40–50 %. Частота достижения вторых ремиссий не превышает 30–40 % с медианой общей выживаемости (ОВ) в этой группе не более 9 мес. [1].

В случаях первичной резистентности, развития ранних рецидивов (в течение 12 мес.) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) достижение полной ремиссии (ПР) возможно только у 20–30 % пациентов, а медиана ОВ не превышает 6 мес. [2]. АллоТГСК является наиболее эффективным методом лечения рецидивов и рефрактерного (Р/Р) ОЛЛ. Принципиальным моментом, влияющим на результаты терапии, является статус ОЛЛ перед аллоТГСК: 5-летняя ОВ при проведении аллоТГСК в ремиссии составляет 33–47 %, тогда как вне ремиссии — 17–18 % [3–5].

Неудовлетворительные результаты терапии ОЛЛ у взрослых обусловлены высокой частотой выявления факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания (высокий уровень лейкоцитов, обнаружение филадельфийской хромосомы (Ph+), гена *MLL*, комплексные аномалии кариотипа, позднее достижение ремиссии, персистенция минимальной остаточной болезни [МОБ]), большим количеством сопутствующих заболеваний и необходимостью снижения доз цитостатических препаратов у пациентов

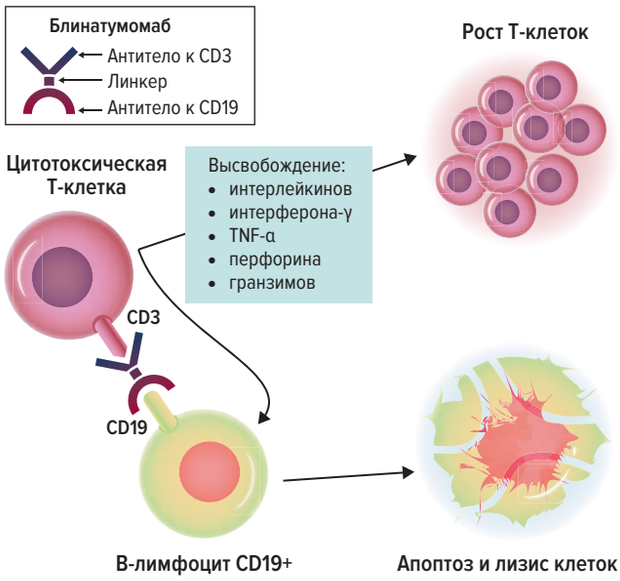

Рис. 1. Механизм действия блинатумомаба (цит. по [14])
TNF-α — фактор некроза опухолей α.

Fig. 1. Mode of action of blinatumomab (quoted from [14])
TNF-α — tumor necrosis factor α.

старшей возрастной группы [1, 6]. Таким образом, очевидна необходимость поиска новых подходов к терапии Р/Р ОЛЛ.

Методы Т-клеточной терапии различных злокачественных опухолей в последние годы получили широкое освещение в научной литературе. Значительная часть из них опирается на специфичность Т-клеточного рецептора в отношении конкретных опухолевых антигенов. В то же время существуют пути индукции направленного цитотоксического действия Т-клеток в обход распознавания соединения главного комплекса гистосовместимости и антигена Т-клеточным рецептором, что позволяет избежать трудностей, связанных с недостаточно изученной природой эндогенных популяций опухоль-специфичных лимфоцитов [7, 8].

Одним из таких путей является использование биспецифического активатора Т-клеток блинатумомаба (Блинцито™, Амджен®) (БЦ). БЦ представляет собой два соединенных пептидным спейсером одноцепочечных вариабельных фрагмента моноклональных антител к CD19 и CD3 соответственно (рис. 1). Принцип его действия заключается в создании временных синапсов между цитотоксическими Т-клетками (через CD3ε-фрагмент Т-клеточного рецептора) и клетками-мишенями CD19+, что приводит к активации Т-клеток и индукции каскада лизиса за счет высвобождения гранул с перфоринами и гранзимами и последующего апоптоза бластных клеток CD19+. Активация Т-клеток одновременно приводит к их пролиферации, что может рассматриваться как БЦ-опосредованное неспецифическое противоопухолевое действие [9].

В исследовании II фазы M.S. Topp и соавт. у взрослых с Р/Р ОЛЛ с помощью БЦ удалось достичь ПР у 43 % пациентов, из них у 82 % с отрицательной МОБ. У 40 % пациентов была выполнена аллоТГСК с целью консолидации ремиссии. Медиана ОВ составила 6,1 мес., медиана бессобытийной выживаемости — 5,9 мес. [10].

Проведены исследования влияния БЦ на статус МОБ при молекулярном рецидиве и персистенции МОБ. Так, в исследовании II фазы N. Gokbuget и соавт. у взрослых пациентов с МОБ+ В-ОЛЛ с помощью БЦ удалось достичь МОБ-отрицательного статуса в 80 % случаев [11].

Во всех перечисленных выше исследованиях БЦ показал приемлемый профиль безопасности. Неврологические побочные эффекты и синдром выброса цитокинов, являющиеся основными нежелательными событиями, поддаются эффективной профилактике путем постепенного увеличения дозы или прекращения введения препарата, а также использования глюкокортикостероидов.

Представленные выше результаты выгодно отличаются от всех имеющихся на данный момент исследований отдельных препаратов при Р/Р ОЛЛ [1, 3].

Таким образом, иммунотерапия БЦ в перспективе способна улучшить результаты лечения пациентов с Р/Р ОЛЛ, а также с молекулярным рецидивом или персистенцией МОБ без значительного увеличения токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включено 66 больных В-ОЛЛ в возрасте 18–72 года (медиана 28 лет) из 8 гематологических центров Российской Федерации. Всем больным проводилась терапия БЦ в период с июля 2014 г. по май 2018 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечения. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Показаниями к проведению терапии БЦ послужило выявление МОБ+ у 23 (35 %) пациентов или Р/Р ОЛЛ — у 43 (65 %). К началу терапии у всех пациентов имелась экспрессия CD19 и не было признаков специфического поражения ЦНС. Определение МОБ проводили методом проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции, отрицательными считали результаты иммунофенотипирования менее 1 клетки × 10^{-4}.

Согласно классификации EGIL, B-I вариант ОЛЛ имел место у 15 пациентов, B-II — у 43, B-III — у 8. Цитогенетическое исследование было выполнено у 58 (88 %) больных. В зависимости от цитогенетических аномалий пациенты распределились следующим образом: группу стандартного риска составили 34 пациента, в т. ч. больные с нормальным кариотипом (n = 23); высокого риска — 24, в т. ч. 10 пациентов с t(9;22), 5 — с t(4;11), 3 — с t(1;19). Комплексные аномалии кариотипа наблюдались у 6 пациентов.

У 18 (27 %) пациентов терапия БЦ проводилась после предшествующей аллоТГСК: у 3 — с МОБ+, у 15 — с Р/Р ОЛЛ. У 11 пациентов этой группы в комбинации с БЦ выполнялись инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). Повторная аллоТГСК проведена 3 пациентам.

Из 48 пациентов, получавших БЦ без предшествующей аллоТГСК, 28 (52 %) впоследствии была выполнена ТГСК: 3 — аутологичная, 7 — аллоТГСК

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 66)

Показатель	Число пациентов
Возраст (медиана), лет	18–72 (28)
Пол	
Мужчины	30
Женщины	36
Вариант ОЛЛ	
B-I	15
B-II	43
B-III	8
Цитогенетическое исследование	
Стандартный риск	34
Высокий риск	24
Ph+	10
MLL(11q23)	5
t(1;19)	3
Комплексный кариотип	6
Стадия заболевания к началу терапии блинатумомабом	
МОБ+	23
Ремиссия 1	12
Ремиссия 2	9
Ремиссия 3	2
Р/Р ОЛЛ	43
Первичная резистентность	3
Рецидив 1	19
Рецидив 2	14
Рецидив 3	7
Рецидив	
Ранний	26
Поздний	14
Уровень бластных клеток в костном мозге	
< 50 %	20
≥ 50 %	23
Экстрамедуллярное поражение в анамнезе	
ЦНС	4
Почки	1
Кости	2
Терапия блинатумомабом	
До аллоТГСК	48
После аллоТГСК	18

от родственного HLA-совместимого донора, 14 — аллоТГСК от неродственного HLA-совместимого донора и 1 — гаплоидентичная аллоТГСК.

В группе пациентов Р/Р ОЛЛ перед использованием БЦ проводилась терапия дексаметазоном ± циклофосфамид с целью циторедукции.

Пациенты получали БЦ в монорежиме (при Ph+ ОЛЛ в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ) в виде продленной внутривенной инфузии (центральный венозный катетер) в течение 28 дней (1 цикл терапии) с перерывом 14 дней. Введение препарата осуществлялось через фильтр B.Braun Sterifix® Neonat 0,2 мкм. У взрослых пациентов с Р/Р ОЛЛ начальная доза составила 9 мкг/м^2/сут в течение 7 дней с дальнейшим увеличением до 28 мкг/м^2/сут начиная со 2-й и по 4-ю неделю первого цикла. В случае отсутствия ответа на 1-й цикл БЦ, терапия прекращалась. Пациентам, ответившим на терапию, проводился консолидирующий цикл, при этом доза составляла 15 мкг/м^2/сут в течение всего 4-недельного цикла лечения. Пациенты с МОБ+ получали БЦ в дозе 15 мкг/м^2/сут в течение 28 дней цикла. Каждый пациент получил 1–7 циклов терапии (медиана 2 цикла).

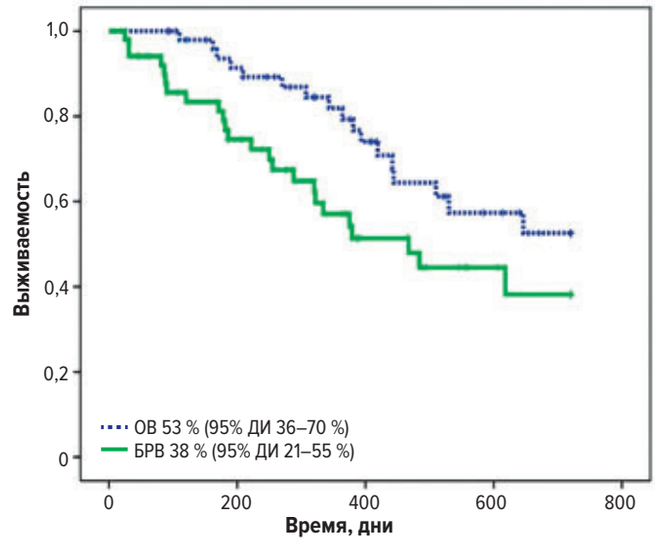

Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость больных ОЛЛ, получавших лечение блинатумомабом (n = 51)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 2. Overall and disease-free survival of blinatumomab recipients with ALL (n = 51)

95% ДИ — 95% confidence interval; БРВ — disease-free survival; ОВ — overall survival.

Токсичность оценивалась в соответствии с оценочной шкалой Национального института рака США (National Cancer Institute Grading Scale).

Статистический анализ

Анализ ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) проводили по методу Каплана—Мейера с использованием лог-рангового теста для оценки статистической значимости различий. При оценке результатов тестирования статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Продолжительность жизни для построения кривых выживаемости рассчитывалась от даты начала терапии БЦ до даты последнего контакта, БРВ — от даты достижения ПР до даты рецидива или последнего контакта. Проводился анализ конкурирующих рисков частоты рецидивов и летальности, не связанной с заболеванием (ЛНЗ). В сравнительный анализ эффективности аллоТГСК после терапии БЦ были включены все пациенты, так как продолжительность ПР в группе без аллоТГСК (106–1086 дней, медиана 255 дней), превысила медиану времени от достижения ПР до выполнения аллоТГСК — 99 (12–328) дней (так называемый land-mark). Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002 и SPSS, версия 22, SAS 9.3, StatSoft, Inc. и Easy R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения составил 1–37 мес. (медиана 12 мес.) от времени начала 1-го цикла БЦ. У всех пациентов, ответивших на терапию БЦ, 2-летние ОВ и БРВ составили 53 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 36–70 %) и 38 % (95% ДИ 21–55 %). Результаты терапии представлены на рис. 2.

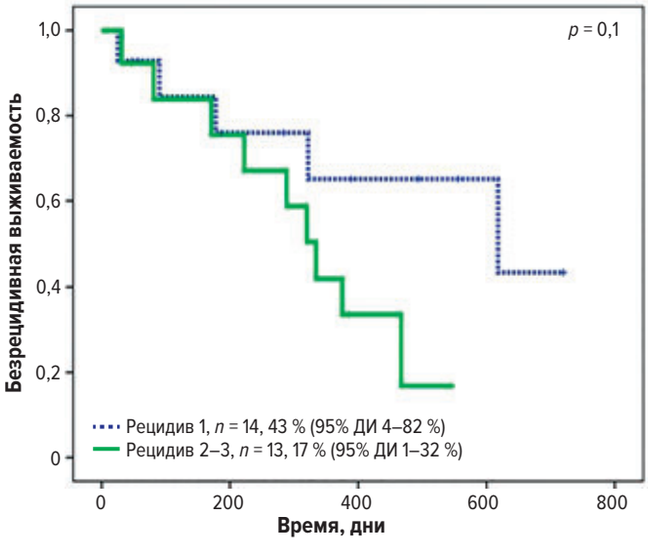

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных Р/Р ОЛЛ, получавших лечение блинатумомабом, в группах с 1 и 2–3 рецидивами

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Fig. 3. Disease-free survival of blinatumomab recipients in the R/R ALL groups with 1 and 2–3 relapses

95% ДИ — 95% confidence interval.

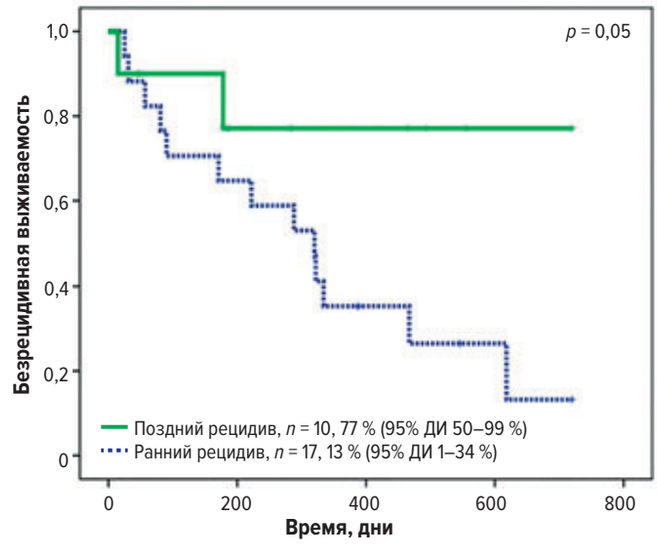

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных Р/Р ОЛЛ, получавших лечение блинатумомабом, в группах с ранними и поздними рецидивами

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Fig. 4. Disease-free survival of blinatumomab recipients in the R/R ALL groups with early and late relapses

95% ДИ — 95% confidence interval.

Рецидивирующий/рефрактерный ОЛЛ

После терапии Р/Р ОЛЛ с помощью БЦ ПР достигнута у 29 (67 %) пациентов, из них с МОБ-отрицательным статусом (МОБ–) после 1-го курса БЦ — у 24 (83 %).

Порядковый номер рецидива и время его возникновения не влияли на частоту достижения ПР (1-й рецидив — 74 %, 2-й — 50 %, 3-й — 86 %, ранний — 65 %, поздний — 71 %). Однако 2-летняя БРВ была выше у пациентов, получавших терапию БЦ при 1-м рецидиве, — 43 (95% ДИ 4–82 %) *vs* 17 % (95% ДИ 1–32 %) при 2–3-м рецидиве (рис. 3) и у пациентов с поздним рецидивом — 77 (95% ДИ 50–99 %) *vs* 13 % (95% ДИ 1–34 %) при раннем (рис. 4).

В группе стандартного цитогенетического риска частота ПР составила 73 %, а в группе высокого риска — 59 %.

ПР достигнута у 85 % пациентов при уровне бластных клеток в костном мозге менее 50 %, тогда как при числе бластных клеток 50 % и более — у 61 %.

Влияние характеристик пациентов Р/Р ОЛЛ на частоту рецидивов отражено на рис. 5 и в табл. 2.

Из 15 пациентов с Р/Р ОЛЛ, установленных после аллоТГСК, ПР достигнута у 12 (80 %), еще у 2 (13 %)

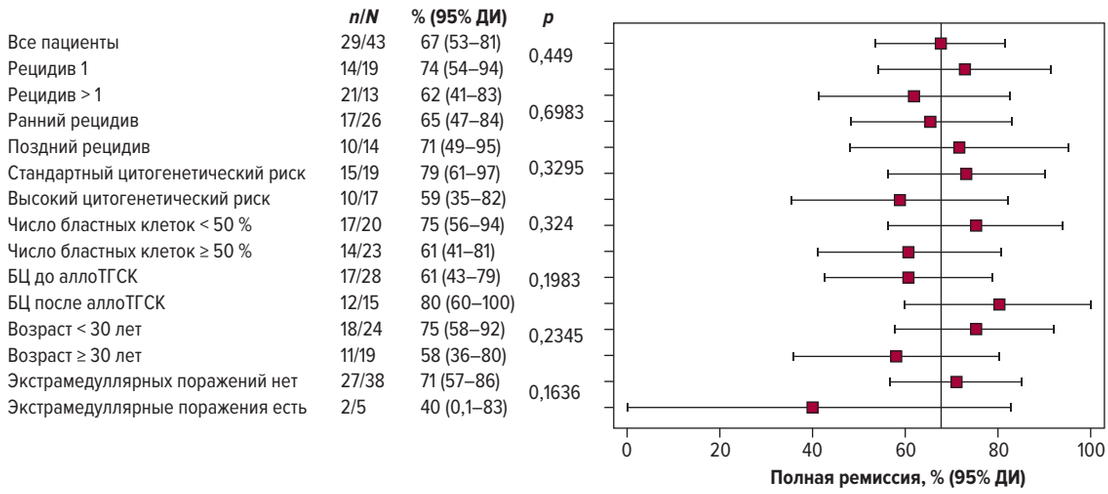

Рис. 5. Частота полных ремиссий при терапии блинатумомабом у больных Р/Р ОЛЛ

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БЦ — блинатумомаб; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 5. Complete remission rate in blinatumomab recipients with R/R ALL

95% ДИ — 95% confidence interval; БЦ — blinatumomab; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 2. Ответ на терапию блинатумомабом у больных с рецидивами и рефрактерным ОЛЛ

Показатель	Полная ремиссия, *n* (%)
Больные Р/Р ОЛЛ (*n* = 43)	29 (67)
Возраст	
< 30 лет (*n* = 24)	18 (75)
≥ 30 лет (*n* = 19)	11 (58)
Рецидив 1 (*n* = 19)	14 (74)
Рецидив 2 (*n* = 14)	7 (50)
Рецидив 3 (*n* = 7)	6 (86)
Первичная резистентность (*n* = 3)	2 (67)
Рецидив	
Ранний (*n* = 26)	17 (65)
Поздний (*n* = 14)	10 (71)
Цитогенетические группы (*n* = 36)	
Стандартный риск (*n* = 19)	15 (79)
Высокий риск (*n* = 17)	10 (59)
Число бластных клеток	
< 50 % (*n* = 20)	17 (75)
≥ 50 % (*n* = 23)	14 (61)
Экстрамедуллярные поражения	
Нет (*n* = 38)	27 (71)
Есть (*n* = 5)	2 (40)
Терапия блинатумомабом	
До аллоТГСК (*n* = 28)	17 (61)
После аллоТГСК (*n* = 15)	12 (80)

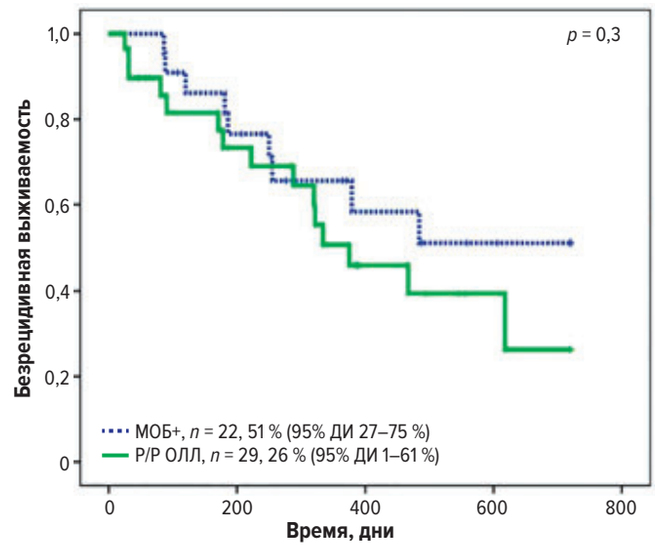

Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных Р/Р и МОБ+ ОЛЛ, получавших лечение блинатумомабом

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; МОБ — минимальная остаточная болезнь; Р/Р ОЛЛ — рецидивы и рефрактерный острый лимфобластный лейкоз.

Fig. 6. Disease-free survival of blinatumomab recipients with R/R and MRD+ ALL

95% ДИ — 95% confidence interval; МОБ — minimal residual disease; Р/Р ОЛЛ — relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.

пациентов получена костно-мозговая ремиссия. Однако отмечалось прогрессирование экстрамедуллярных очагов, а 1 больной не ответил на терапию БЦ. Из 12 пациентов, достигших ПР, у 9 человек БЦ использовался в сочетании с ИДЛ, 3 — проведена повторная аллоТГСК. Впоследствии у 4 пациентов был диагностирован рецидив заболевания, 3 — умерли от осложнений ТГСК, остальные 5 (42 %) пациентов остаются под наблюдением в ремиссии.

Из 28 пациентов с Р/Р ОЛЛ, возникшими после программной химиотерапии, ПР достигнута у 17 (61 %), из них 9 (53 %) больным выполнена аллоТГСК. Впоследствии у 4 пациентов был диагностирован рецидив заболевания, 1 — умер и 4 — остаются под наблюдением в ремиссии. Из 8 пациентов без аллоТГСК 2 (25 %) остаются под наблюдением в ремиссии, у 6 (75 %) — диагностирован рецидив заболевания.

У пациентов с Р/Р ОЛЛ, ответивших на терапию БЦ, 2-летние ОВ и БРВ составили 40 (95% ДИ 14–66 %) и 26 % (95% ДИ 1–61 %) соответственно (рис. 6).

МОБ-положительный ОЛЛ

В группе пациентов с МОБ+ ОЛЛ, получавших терапию БЦ (*n* = 23), результат МОБ– получен у 22 (96 %). В 1 наблюдении после терапии БЦ у пациента с высоким уровнем МОБ диагностирован морфологический рецидив заболевания.

После достижения результата МОБ– 13 (59 %) больным выполнена аллоТГСК. У 2 пациентов впоследствии был диагностирован рецидив заболевания, 2 — умерли от осложнений аллоТГСК, 9 — остаются под наблюдением в ремиссии.

У 3 из остальных 9 пациентов с МОБ– аллоТГСК не проводилась, т. к. терапия БЦ была назначена в связи с выявлением МОБ+ после предшествующей аллоТГСК. Из них у 2 пациентов впоследствии был диагностирован рецидив, 1 — остается под наблюдением в ремиссии. Еще 6 пациентов, достигших МОБ–, не получали другого лечения после терапии БЦ. Из них 3 пациента остаются под наблюдением в ремиссии, у 3 — развился морфологический рецидив заболевания.

У пациентов с МОБ+ ОЛЛ, ответивших на терапию БЦ, 2-летние ОВ и БРВ составили 66 (95% ДИ 43–89 %) и 51 % (95% ДИ 27–75 %) соответственно.

Таблица 3. Нежелательные явления при терапии блинатумомабом (*n* = 66)

Нежелательное явление	Число пациентов, *n* (%)
Лихорадка	47 (71)
Нейтропения I–II степени	11 (17)
Нейтропения III–IV степени	19 (29)
Тромбоцитопения I–II степени	14 (21)
Тромбоцитопения III–IV степени	14 (21)
Повышение активности аминотрансфераз I–II степени	21 (32)
Повышение активности аминотрансфераз III степени	6 (9)
Синдром высвобождения цитокинов	4 (6)
Инфекции	18 (27)
Неврологическая токсичность	13 (20)
Тремор	8
Афазия	4
Головная боль	7
Судороги	5

ПРИМЕЧАНИЕ. 6 (9 %) пациентам введение блинатумомаба приостанавливали до прекращения признаков токсичности. У 5 (7 %) пациентов введение блинатумомаба не возобновлялось.

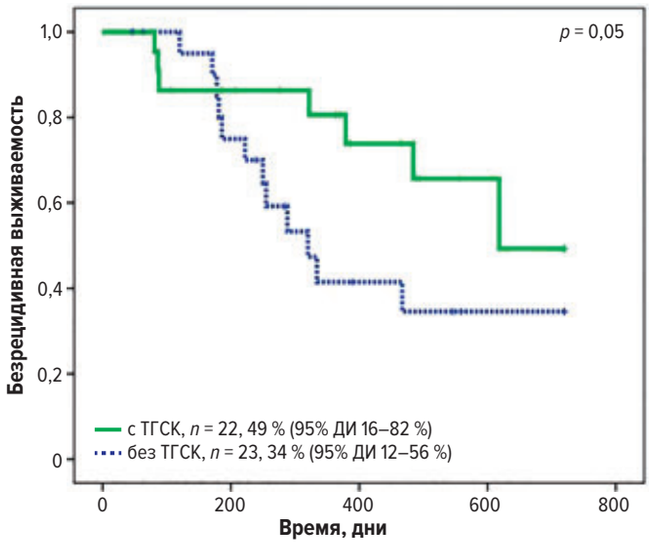

Рис. 7. Безрецидивная выживаемость при ОЛЛ после терапии блинатумомабом с результатом МОБ– в группах больных с ТГСК и без таковой

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 7. Disease-free survival after blinatumomab therapy resulting in MRD(–) in ALL patients with and without HSCT

95% ДИ — 95% confidence interval; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation.

Осложнения

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 61 (93 %) пациента, в т. ч. НЯ III–IV степени — у 25 (38 %). Общая характеристика НЯ отражена в табл. 3.

Гематологическая токсичность III степени и выше (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдалась у 19 (25 %) и 14 (21 %) больных соответственно, печеночная III степени — у 6 (9 %), неврологическая — у 13 (20 %).

Редким, но наиболее серьезным осложнением терапии БЦ является синдром высвобождения цитокинов (СВЦ). В нашем исследовании СВЦ наблюдался у 4 (6 %) пациентов, у 3 из них СВЦ купировали назначением дексаметазона, в 1 наблюдении потребовалось назначение тоцилизумаба (антитела к интерлейкину-6).

Введение БЦ прерывалось у 11 пациентов, у 6 (9 %) пациентов токсические явления были обратимыми, и только у 5 (7 %) больных терапия была прекращена досрочно.

Летальных исходов на фоне терапии БЦ и в ранние сроки после ее прекращения не зарегистрировано. В ПР МОБ– умерло 2 (10 %) пациента, которые после БЦ в дальнейшем не получали другого лечения. 1 больной умер от синовиальной опухоли через 7 мес., а другой — от бактериальной пневмонии через 10 мес. после окончания лечения БЦ.

У 1 пациента после БЦ в сочетании с ИДЛ развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (кожная III степени), которая разрешилась после системной терапии глюкокортикостероидами.

ТГСК

После терапии БЦ в обеих анализируемых группах (Р/Р и МОБ+ ОЛЛ) ПР достигнута у 45 (68 %) больных ОЛЛ с результатом МОБ–. В последующем 22 (51 %) пациентам выполнена ТГСК, а 23 (49 %) — ТГСК не проводилась. Показатели 2-летней БРВ были лучше в первой группе — 49 (95% ДИ 16–82 %) *vs* 34 % (95% ДИ 12–56 %) за счет более низкой частоты рецидивов — 21 (95% ДИ 4–45 %) *vs* 55 % (95% ДИ 28–76 %) (рис. 7 и 8). Однако 2-летняя ОВ в обеих группах не различалась — 58 (95% ДИ 28–88 %) и 57 % (95% ДИ 33–81 %)

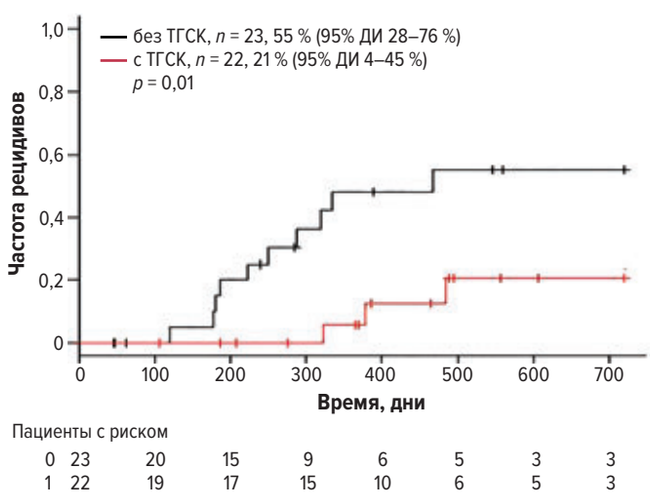

Рис. 8. Частота рецидивов при ОЛЛ после терапии блинатумомабом с результатом МОБ– в группах больных с ТГСК и без таковой

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 8. Relapse rate after blinatumomab therapy resulting in MRD(–) in ALL patients with and without HSCT

95% ДИ — 95% confidence interval; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation.

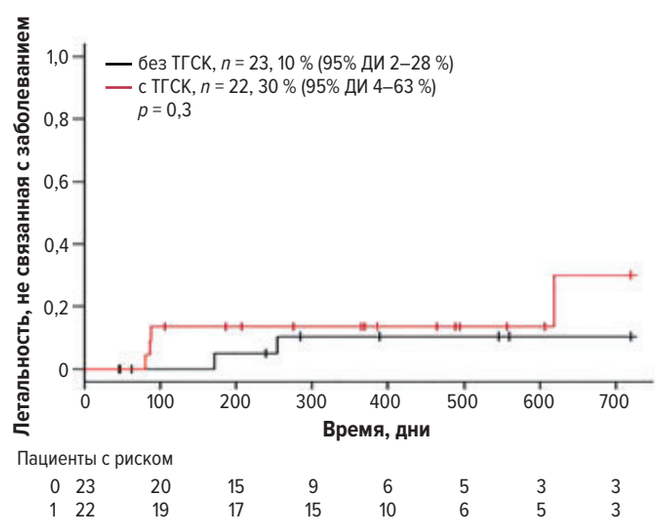

Рис. 9. Летальность, не связанная с заболеванием, при ОЛЛ после терапии блинатумомабом с результатом МОБ– в группах больных с ТГСК и без таковой

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 9. Mortality unrelated to disease after blinatumomab therapy resulting in MRD(–) in ALL patients with and without HSCT

95% ДИ — 95% confidence interval; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation.

соответственно. ЛНЗ была выше в группе пациентов, которым выполнялась ТГСК, — 30 (95% ДИ 4–63 %) *vs* 10 % (95% ДИ 2–28 %) (рис. 9).

Из 22 пациентов, которым была выполнена ТГСК, 1 умер от первичного неприживления трансплантата и сепсиса, 1 — от сепсиса и 1 — от полиорганной недостаточности в ранний срок после ТГСК и еще 1 — от инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии через 14 мес. после аллоТГСК соответственно. У 6 (24 %) пациентов диагностирован рецидив ОЛЛ, 14 (56 %) — остаются под наблюдением в ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе проанализирована гетерогенная группа пациентов, получавших терапию БЦ при Р/Р ОЛЛ и МОБ+ ОЛЛ (уровень более 1×10^{-4}) до и после аллоТГСК, а также после разного числа линий предшествующей терапии.

В группе пациентов, получавших терапию БЦ при МОБ+ ОЛЛ (n = 23), частота ПР МОБ– была статистически значимо выше, чем у пациентов с Р/Р ОЛЛ (n = 43), — 96 (n = 22) *vs* 56 % (n = 24) (p = 0,009). Аналогичные результаты были получены в более ранних зарубежных исследованиях у пациентов с Р/Р-ОЛЛ [12, 13] и МОБ+ ОЛЛ [11] — 44–68 и 78 % соответственно.

У больных Р/Р ОЛЛ с различным уровнем бластных клеток в костном мозге перед началом терапии БЦ (< 50 *vs* ≥ 50 %) в исследовании TOWER получена статистически значимая разница в частоте достижения ПР — 29 *vs* 73 % соответственно [10]. С учетом этих данных части больных с уровнем бластных клеток 50 % и более мы проводили предфазы дексаметазоном и циклофосфамидом. В результате в нашем исследовании разница в частоте достижения ПР в сравниваемых группах оказалась меньше — 61 и 85 % соответственно.

Статистически значимых различий по частоте достижения ПР в зависимости от порядкового номера рецидивов и времени их возникновения, цитогенетической группы риска ОЛЛ и возраста пациентов не получено. Однако имеется тенденция к лучшим результатам у пациентов с более благоприятным статусом по заболеванию: поздние рецидивы, не более 1 линии предшествующей терапии, стандартный цитогенетический риск и молодой возраст.

В общей когорте больных с ПР 2-летняя БРВ была выше у пациентов, получавших БЦ при МОБ+ ОЛЛ, — 51 (95% ДИ 27–75 %) *vs* 26 % (95% ДИ 1–61 %) при Р/Р ОЛЛ.

По достижении ПР 22 пациентам была выполнена аллоТГСК: 9 (41 %) — в группе Р/Р ОЛЛ и 13 (59 %) — в группе МОБ+. В обеих группах 2-летняя ОВ оказалась сравнима — 58 (95% ДИ 28–88 %) *vs* 57 % (95% ДИ 33–81 %). У больных с ТГСК 2-летняя БРВ была статистически значимо выше — 49 (95% ДИ 16–82 %) *vs* 34 % (95% ДИ 12–56 %) (p = 0,05) за счет меньшей частоты рецидивов, 21 (95% ДИ 4–45 %) *vs* 55 % (95% ДИ 28–76 %) соответственно (p = 0,01). Уровень ЛНЗ был выше в группе пациентов с ТГСК после терапии БЦ — 30 (95% ДИ 4–63 %) *vs* 10 % (95% ДИ 2–28 %) (p = 0,3), однако он приемлем для данного метода терапии и сопоставим с результатами в исследовании БЦ при МОБ+ ОЛЛ [11] и Р/Р ОЛЛ [12].

На основании анализа наших данных лучшие результаты получены у пациентов, которым была выполнена ТГСК. В группе больных Р/Р ОЛЛ с ПР после терапии БЦ, которым впоследствии была выполнена ТГСК, 44 % пациентов остаются под наблюдением в ремиссии, тогда как в группе без ТГСК — только 25 %. К тому же в случае развития рецидива после аллоТГСК терапию БЦ можно сочетать с ИДЛ без увеличения токсичности. При этом количество остающихся под наблюдением пациентов в ремиссии сравнимо — 42 %. Кроме того, частота ПР выше при лечении рецидивов после аллоТГСК, чем после химиотерапии, — 80 и 61 % соответственно.

Повторные аллоТГСК выполнены у 3 пациентов, из них 2 умерли в результате ЛНЗ. Целесообразность повторных аллоТГСК требует дальнейшего анализа.

До настоящего времени персистенция МОБ в период первой ПР считается показанием к аллоТГСК. N. Gokbuget и соавт. поднимают вопрос о целесообразности аллоТГСК при достижении статуса МОБ– после терапии БЦ [11]. В нашем анализе остаются под наблюдением в состоянии ремиссии 50 % таких пациентов при медиане наблюдения 21 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЦ показал высокую эффективность и низкую токсичность в лечении различных групп больных с В-ОЛЛ. Требуются дальнейшие рандомизированные исследования для определения оптимального времени использования БЦ в программной терапии ОЛЛ и их рецидивов, а возможно, и для пересмотра показаний к аллоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев.
Сбор и обработка данных: С.Н. Бондаренко, И.В. Маркова, И.С. Моисеев, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов, Т.Л. Гиндина.
Предоставление материалов исследования: Н.В. Мякова, В.Я. Мельниченко, К.Д. Капланов, Б.И. Аюбова, Т.А. Быкова, И.А. Самородова, О.С. Успенская, А.Н. Соколов, О.Ю. Баранова, Т.В. Шелехова, В.А. Доронин.
Анализ и интерпретация данных: Н.В. Мякова, И.С. Моисеев, Е.И. Дарская.
Подготовка рукописи: С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова.
Окончательное одобрение рукописи: А.Д. Кулагин, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев.
Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood. 2012;120(10):2032–41. doi: 10.1182/blood-2011-12-399287.

2. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer. 2010;116(5):1165–76. doi: 10.1002/cncr.24862.

3. Gokbuget N, Dombret H, Ribera J-M, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractor y acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(12):1524–33. doi: 10.3324/haematol.2016.144311.

4. Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Cancer. 2017;123(11):1965–70. doi: 10.1002/cncr.30604.

5. Bondarenko SN, Moiseev IS, Slesarchuk OA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia. Cellular Therapy and Transplantation. 2016;5(2):12–20. doi: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-12-20.

6. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Троицкая В.В. и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. Терапевтический архив. 2016;88(7):15–24.

[Parovichnikova EN, Sokolov AN, Troitskaya VV, et al. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(7):15–24. (In Russ)]

7. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest. 2007;117(5):1137–46. doi: 10.1172/jci31405.

8. Biagi E, Marin V, Attianese GM, et al. Chimeric T-cell receptors: new challenges for targeted immunotherapy in hematologic malignancies. Haematologica. 2007;92(3):381–8. doi: 10.3324/haematol.10873.

9. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell–engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood. 2012;119(26):6226–33. doi: 10.1182/blood-2012-01-400515.

10. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. 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 Oncol. 2015;16(1):57–66. doi: 10.1016/s1470-2045(14)71170-2.

11. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522–31. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.

12. Kantarjian H, Stein AS, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836–47. doi: 10.1056/NEJMoa1609783.

13. Zugmaier G, Gokbuget N, Klinger M, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. Blood. 2015;126(24):2578–84. doi: 10.1182/blood-2015-06-649111.

14. Ribera JM. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Expert Rev Hematol. 2017;10(12):1057–67. doi: 10.1080/17474086.2017.1396890.