

Применение блинатумомаба в лечении детей с рецидивными и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза

Н.В. Мякова, А.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, Ю.Ю. Дьяконова, Ю.Г. Аbugова, Д.А. Евстратов, Л.А. Потапенко, В.В. Фоминых, Д.В. Литвинов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее частое онкологическое заболевание детского возраста. При современных подходах к терапии примерно 85% пациентов с ОЛЛ могут считаться выздоровевшими. Однако лечение рецидивов и резистентных форм заболевания остается проблемой. Проведение высокодозной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) считается стандартом терапии для таких больных, но это не всегда эффективно и, как правило, сопряжено с тяжелыми сопутствующими осложнениями. Применение иммунотерапии – блинатумомаба, биспецифичного антитела, позволяет собственным цитотоксическим лимфоцитам пациента распознавать и уничтожать лейкоэмические клетки и достичь полноценной MRD-негативной ремиссии как мостика к ТГСК. Эффективность блинатумомаба, вероятно, зависит от состава лимфоцитов крови пациента, наличия CD19 на клетках опухоли, количества у него бластных клеток. В статье приведены собственные данные о применении блинатумомаба в когорте пациентов с рефрактерными и рецидивными формами В-линейного ОЛЛ и обзор литературы. В исследование вошло 14 пациентов с рефрактерным ОЛЛ из В-предшественников. Медиана возраста – 9 лет. На момент начала терапии блинатумомабом у 8 пациентов в миелограмме имелось более 5% бластов. Блинатумомаб назначали в стандартных дозировках в 28-дневной непрерывной инфузии. Прогрессия отмечена у одного пациента после ТГСК и у двоих – после химиотерапии; у этих пациентов было $\geq 30\%$ бластов перед началом введения блинатумомаба. Остальные 12 детей достигли MRD-негативной ремиссии, 11 из них получили гаплогенетическую ТГСК. Наблюдались следующие токсические эффекты: лихорадка – в 80% случаев; тремор и судороги – по одному случаю. Первый российский опыт применения блинатумомаба у пациентов детского возраста с рефрактерными формами ОЛЛ оказался вполне удачным и может стать основой для проведения последующих контролируемых исследований как у пациентов с рецидивами, так, возможно, и у некоторых групп пациентов с первично диагностированным ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, дети, иммунотерапия, рецидив, рефрактерность, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контактная информация:

Мякова Наталья Валериевна, д-р мед. наук, заведующая отделением онкогематологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nmiakova@mail.ru

Blinatumomab therapy for relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia

N.V. Myakova, A.A. Maschan, L.N. Shelikhova, Yu.Yu. Dyakonova, Yu.G. Abugova, D.A. Yevstratov, L.A. Potapenko, V.V. Fominykh, D.V. Litvinov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common oncological disease of childhood. With modern approaches to therapy, approximately 85% of patients with ALL can be considered recovered. However, treatment of relapses and resistant forms of the disease remains a problem. Carrying out high-dosage chemotherapy with subsequent allogeneic TSCS is considered the standard of therapy for such patients. But this is not always effective and, as a rule, is associated with severe concomitant complications. The use of immunotherapy – blinatumomab, a bispecific antibody that allows the patient's own cytotoxic lymphocytes to recognize and destroy leukemia cells, allows achieving full-fledged MRD-negative remission, like a bridge to the TSCS. The effectiveness of blinatumomab probably depends on the composition of the patient's lymphocytes, the presence of CD19 on tumor cells, the number of blast cells in the patient. The article presents own data on the use of blinatumomab in a cohort of patients with refractory and recurrent forms of B-linear ALL and a literature review. The study included 14 patients with refractory ALL from B-progenitors. The median age was 9 years. 8 patients had more than 5% of blasts in the myelogram at the time of onset of therapy with blinatumomab. Blinatumomab was administered at standard dosages in a 28-day continuous infusion. The progression was noted in 1 patient after TSCS and in 2 after HT, all had $\geq 30\%$ of blasts before blinatumomab. The remaining 12 children achieved MRD-negative remission, 11 of them received haploBMT. Of the toxic effects, fever was observed in 80% of cases, 1 case of tremor and 1 case of convulsions. The first Russian experience with the use of blinatumomab in pediatric patients with refractory forms of ALL has proven to be quite successful and may be the basis for subsequent controlled studies both in patients with relapses and, possibly, in some groups of primary diagnosed ALL.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, children, immunotherapy, relapse, refractory, transplantation of hematopoietic stem cells.

Correspondence:

Natalia V. Myakova, MD, DSc, Head of the Department of Oncohematology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: nmiakova@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет 75% всех впервые диагностированных лейкозов – наиболее частых злокачественных заболеваний у детей. Несмотря на успехи последних десятилетий, около 3–5% пациентов оказываются рефрактерными к стандартной индукционной химиотерапии, а у 10–15% пациентов, достигших первой полной клинико-гематологической ремиссии, развиваются рецидивы лейкозов. Для рефрактерных форм и рецидивов ОЛЛ традиционно используют химиотерапию второй линии (более интенсивную, часто с включением альтернативных цитотоксических препаратов) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), однако достижение ремиссии высокого качества (с низкой резидуальной опухолевой массой) по-прежнему остается проблемой. Кроме того, развитие неизбежных осложнений интенсивной полихимиотерапии, которые нередко приводят к «токсической» летальности или делают невозможным продолжение дальнейшей адекватной терапии, диктует необходимость внедрения новой терапевтической стратегии для первично-рефрактерного и рецидивного ОЛЛ [1–3].

Расшифровка гетерогенных молекулярных механизмов лейкогенеза и эволюция лейкоемического клона вкупе с достижениями компьютерного моделирования взаимодействия ключевых компонентов метаболических механизмов лейкогенеза привели к появлению таргетных молекулярных агентов. Наиболее яркий пример – иматиниб и последующие поколения ингибиторов BCR-ABL-киназы, применение которых драматически повысило выживаемость у пациентов с Ph⁺-позитивным ОЛЛ [2].

В последнее время подлинный ренессанс переживает обогатившаяся новыми концепциями и идеями иммунотерапия ОЛЛ, первые успешные попытки которой были сделаны во Франции Жоржем Матэ с соавт. [4], а в СССР – Н.С. Кисляк и А.Г. Румянцевым с соавт. [5]. На ранних этапах развития иммунотерапии ОЛЛ делались попытки как стимуляции клеточного антилейкемического иммунитета, так и индукции лизиса лейкоемических клеток поликлональными гетерологическими сыворотками (мышинными, кроличьими) или гетерологичными моноклональными антителами, полученными от животных, иммунизированных лейкоемическими лимфобластами. В целом, несмотря на единичные положительные результаты, радикального изменения прогноза популяции пациентов с ОЛЛ под влиянием иммунотерапии не произошло.

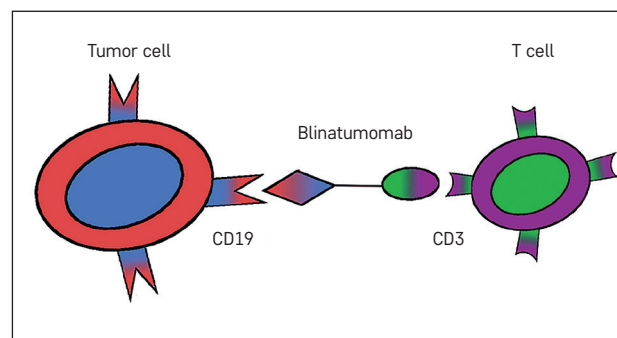
Следующим этапом развития иммунотерапии гемобластозов стало внедрение моноклональных антител (химерных и гуманизированных), направленных против антигенов, с высокой плотностью экспрессируемых большинством лейкоемических

клеток, как, впрочем, и нормальными лимфоидными предшественниками. Пример таких нативных МКА, которые более или менее успешно используются в практике, – ритуксимаб (анти-CD20), алектумумаб (анти-CD52), эпратузумаб (анти-CD22) [6–9], оказавшиеся наиболее эффективными либо при неходжкинских лимфомах, либо при зрелоклеточных лимфопролиферативных синдромах (например, хроническом лимфолейкозе), не оказывая драматического лечебного эффекта при ОЛЛ. Еще более эффективны конъюгированные МКА – препараты, в которых антитело, связанное с различными цитостатиками, радионуклидами или токсинами, позволяет достичь уничтожения опухолевой клетки с минимальным повреждением здоровых тканей. Примеры таких конъюгатов: брентуксимаб ведотин (анти-CD30 + MMAS), гемтузумаб озогамидин (анти-CD33 + калишеамицин), инотузумаб озогамидин (анти-CD22 + калишеамицин), ибритумомаб тиурексан (Y-90 + CD20), тоцитумаб (I-131 + CD20).

Еще более сложные соединения – биспецифичные антитела (АТ), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого эффекта, – так называемые BiTE АТ [10–12]. Одно из таких наиболее эффективных и хорошо изученных АТ – блинатумомаб – биспецифичное анти-CD19/CD3 антитело. Один конец этого одноцепочечного антитела связывается с CD19, а другой – с CD3 (рис.). Таким образом, связываясь с CD19 на лейкоемической клетке и с активирующим сайтом комплекса CD3, блинатумомаб активирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19 + В-клеточной опухоли.

Рисунок

Механизм действия блинатумомаба: одна часть связывается с CD3, а другая – с CD19: это приводит к разрушению CD19+ клеток лимфоцитами [2]



Преимущество блинатумомаба состоит в том, что этот эффект не зависит ни от специфичности Т-клеточных рецепторов (TCR), ни от наличия молекул 1-го класса основного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности антиген-презентирующих клеток. При Т-клеточной активации повышается секреция цитокинов, особенно таких, как IL2, IFN-γ,

TNF- α , IL-4, IL-6 и IL-10 [11]. Кроме того, при активации Т-лимфоцитов высвобождаются гранзим и перфорин, которые проникают в клетку опухоли и активируют апоптоз [11, 12].

Самый частый вариант ОЛЛ у детей – опухоль из В-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних (про-В), и на более продвинутых стадиях созревания они экспрессируют CD19, становясь таким образом мишенью для блинатумомаба.

Клинические исследования блинатумомаба были начаты в 2001 году. Первыми пациентами в *dose-escalation*-исследовании стали взрослые с неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом. Оказалось, что период полураспада препарата в дозах 0,75–13 мкг/м² составляет всего 2 часа, поэтому был предложен продленный, 24-часовой путь введения. Эти же режимы отработаны и у детей. Препарат вводят в течение 28 дней, перерыв между курсами – 2 недели. Обычно пациенты находятся в стационаре, однако при небольшом объеме опухоли и отсутствии побочных эффектов они могут получать лечение в амбулаторном режиме. В исследовании I–II фазы у детей с рецидивным/рефрактерным преВ-ОЛЛ пациенты получали до пяти таких курсов, и блинатумомаб показал хоро-

шую антилейкемическую активность, позволяя уже после двух курсов достичь ремиссии и получить аллоТГСК [13, 14].

В таблице 1 представлены некоторые клинические исследования, которые в настоящее время проводятся у детей и взрослых с преВ-ОЛЛ.

Блинатумомаб нашел также применение при рецидивах ОЛЛ после аллоТГСК. В различных исследованиях (пока с небольшим количеством пациентов) введение блинатумомаба в дозе 15 мкг/кг/сут приводило к MRD-негативному ответу в среднем у 30% пациентов, как правило, с морфологически верифицированными бластами в различные сроки после ТГСК. Донорские лимфоциты в костном мозге в рецидиве после ТГСК активируются при назначении блинатумомаба, что приводит к противолейкемическому эффекту и позволяет, если есть возможность, провести повторную ТГСК [15].

Таким образом, по данным различных исследований, блинатумомаб зарекомендовал себя как препарат, который в монотерапии позволяет добиться клинко-гематологической ремиссии у пациентов с рецидивами и рефрактерными В-линейными ОЛЛ. Кроме того, блинатумомаб эффективен в цитогенетически неблагоприятных группах, а его токсичность управляема и менее опасна, чем токсичность интенсивной химиотерапии.

Таблица 1

Клинические исследования по применению блинатумомаба у взрослых и детей с В-ОЛЛ [9]

Фаза	Название	Диагноз	Основной вопрос исследования	Дополнительные задачи
II	Phase 2 Trial of Blinatumomab in Philadelphia Positive/BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Ph + B-ALL Рефрактерный, или не переносящий ингибиторы тирозинкиназы	CR, CRh в течение 2 циклов	MRD-ремиссия в течение 2 циклов ● длительность CR, CRh ● OS ● сколько дошло до ТГСК
III	Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	B-ALL взрослых ● B-ALL детей ● Рецидивы B-ALL у детей и взрослых	DFS	MRD ● уровень морфологической CR ● сколько дошло до ТГСК
II	Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia	Ph+ t(9;22)(q34;q11.2) B-ALL у взрослых	OS	CR ● DFS ● RR ● MRD-негативность ● Токсичность
III	Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory ALL	Ph отр B-ALL ● рефрактерный к терапии индукции или второй линии; ● нелеченый ранний (менее 12 мес.) 1 рецидив; ● нелеченый 2 и более рецидив; ● любой рецидив после аллоТГСК	OS	CR в течение 12 недель ● длительность CR ● уровень MRD-ремиссии ● качество жизни ● побочные эффекты ● сколько дошло до ТГСК ● сколько выработало антитела к блинатумомабу ● EFS
III	Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia	B-ALL взрослых ● нелеченый B-ALL взрослых	OS	MRD ● побочные эффекты

Примечание: В-ALL – В-линейный ОЛЛ; CR – полная ремиссия; CRh – полная ремиссия с частичным восстановлением гемопоэза; HSCT – ТГСК, MRD – минимальная резидуальная болезнь; OS – общая выживаемость; DFS – безрецидивная выживаемость; EFS – бессобытийная выживаемость; RR – уровень ответа; Ph – Филадельфийская хромосома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Собственные наблюдения: блинатумомаб («Блинцито», Амджен) получали 14 детей с рефрактерным преВ-ОЛЛ в нескольких гематологических клиниках России (Москва, Екатеринбург, Санкт-Петербург, Новосибирск) по программе расширенного доступа с декабря 2016 по август 2017 года. Критериями включения в исследование были наличие рефрактерного или рецидивного ОЛЛ с сохранением бластов в костном мозге морфологически и/или положительной MRD после терапии второй линии. К моменту начала курса блинатумомаба пациенты не имели документированного опухолевого нейропоражения (ликвор $\pm$ МРТ). Все пациенты планировали терапию как «мостик» к ТГСК и имели обследованного донора (сиблинга или гаплоидентичного). Во всех случаях

пациенты и их родители подписывали информированное согласие на терапию блинатумомабом.

У всех пациентов клетки опухоли экспрессировали CD19. Исследование MRD проводили методами мультипараметрической проточной цитометрии и ПЦР. Значения ИФТ MRD 1×10^{-4} и ниже считали негативными.

В процессе лечения блинатумомабом химиотерапию никому из пациентов не проводили. При наличии бластома в костном мозге для циторедукции перед введением блинатумомаба использовали блоки интенсивной химиотерапии согласно проводимому протоколу с высокодозным метотрексатом, цитозаром или клофарабином.

Пациенты получали Блинцито путем продленной внутривенной инфузии (центральный венозный катетер) в инициальной дозе 5 мг/м²/сут в течение 7 дней, затем 15 мг/м²/сут в течение 21 дня (при

Таблица 2
Характеристики пациентов

Характеристики пациентов		Количество пациентов, n = 15	Комментарии
Диагноз	ВII-VIII ОЛЛ	13	t(12;21) – 1 пациент
	MLL + ОЛЛ	1	t(4;11) – 1 пациент старше 1 года
	Ph + ОЛЛ	1	Ph + ОЛ – рецидив после ТГСК
Возраст 2г – 16 лет (медиана 9 лет)			
Пол	мальчики	8	
	девочки	7	
Статус	первично-рефрактерный	1	
	1-й рецидив	11	
	2-й рецидив	1	
	рецидив после ТГСК	2	
Лечение до блинатумомаба	МВ 2015	2	После ТГСК морфологически рецидивировали: 1 пациент через 1 год и 1 пациент на +200 сутки; перед введением блинатумомаба получали циторедуктивную ХТ
	ТГСК	2	
	МВ-РЕЦ-2014	11	
Статус ремиссии до блинатумомаба	бласты κ/μ^* > 25%	3	
	бласты κ/μ^* 5–25%	5	
	морфологическая ремиссия, MRD $\geq 10^{-3}$	5	
	морфологическая ремиссия, MRD $< 10^{-3}$	2	
Ответ на 1 курс	MRD – 0 ($\leq 10^{-4}$)**	11	Прогрессия отмечена у 1 пациента после ТГСК и у двоих – после ХТ; у всех $\geq 30\%$ бластов перед блинатумомабом
	MRD $\geq 10^{-3}$ **	1	
	прогрессия	3	
Проведена гаплог-ТГСК после блинатумомаба		11	
Смерть	от прогрессии	1	
	от осложнений после ТГСК	1	
Побочные эффекты	лихорадка	14	1 пациент развил судороги на 10-й день введения блинатумомаба, более не возобновлял, но вышел в MRD-негативную ремиссию
	тремор	1	
	судороги	1	
В полной ремиссии после ТГСК (медиана наблюдения – 3,5 мес.)		10	

* Цитологический подсчет мазков, окрашенных по Романовскому.

** По данным проточной цитометрии.

Два пациента получили по два курса блинатумомаба, несмотря на негативную MRD после 1-го курса.

Одному ребенку не могли провести ТГСК из-за тяжелых инфекционных осложнений, второму ребенку ТГСК провели в другой клинике.

массе тела пациента более 45 кг доза препарата составляла 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно). При повторных циклах интервал между ними составлял 14 дней. Пациентов, получивших MRD-негативную ремиссию, направляли на ТГСК от гаплоидентичного или родственного совместимого донора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики пациентов представлены в *таблице 2*. Наш опыт применения блинатумомаба показал, что этот препарат достаточно эффективен у пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ОЛЛ. В данной когорте пациентов, многие из которых были значительно предлечены и не достигли ремиссии, вероятность эффективного использования препарата составила 78%. Это значительно более высокий показатель по сравнению с данными немецкой группы исследователей: вероятнее всего, они наблюдали только пациентов с морфологическим рецидивом, а мы еще и пациентов с положительной MRD, но без повышенного числа бластных клеток в миелограмме [16]. Выраженность эффекта препарата зависит прежде всего от объема опухоли. Возможно, количество бластов, равное 20–30%, – пограничное для достижения эффекта, но это предположение требует дальнейших исследований на большем количестве пациентов.

Во всех исследованиях пациенты страдали как минимум однократно от различных побочных эффектов блинатумомаба. Наиболее частые из них представлены в *таблице 3*. Тяжелые осложнения наблюдались у 5–20% пациентов и включали энцефалопатию, тремор, афазию, судороги, нарушения координации и сознания. Редкими серьезными побочными реакциями в исследованиях II фазы были диссеминированное внутрисосудистое свертывание,

фатальные инфекции и синдром высвобождения цитокинов (*cytokine-releasing syndrome* – CRS), связанный с высвобождением интерлейкинов, интерферона, TNF α , Т-клеток-эффекторов. Пик выброса этих цитокинов приходится на 1-й день терапии и приводит к гриппоподобному синдрому, гипотензии, ознобу, повышению проницаемости капилляров. Иногда CRS проявляется тошнотой, рвотой, сыпью или только изменением лабораторных показателей – повышением С-реактивного белка, АЛТ/АСТ, ферритина. Эти события происходят в первые дни введения препарата, затем быстро развивается периферическая В-лимфоцитопения, и последующее связывание блинатумомаба с одним CD3 уже не приводит к выбросу цитокинов. Обычно при наличии неврологических осложнений или CRS пациентам назначают дексаметазон в течение 3 дней с быстрой отменой. Кроме того, дексаметазон назначают в качестве предфазы в течение 5 дней для снижения опухолевого объема перед блинатумомабом и в премедикации перед первым введением препарата или повышением дозы. При тяжелой некупируемой лихорадке препаратом выбора может стать тоцилизумаб – антитело к интерлейкину 6. В связи с тем, что дифференцировать CRS с септическим состоянием бывает трудно как клинически, так и лабораторно, этих пациентов следует тщательно обследовать на предмет инфекционных осложнений, и до полного их исключения они должны получать терапию антибиотиками широкого спектра действия [17, 18]. После ТГСК спектр побочных явлений при необходимости введения блинатумомаба был тем же, однако есть описания реактивации реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после его применения.

Токсичность блинатумомаба у детей в нашей группе была вполне управляемой. Высокую лихорадку на первой неделе введения отмечали только

Таблица 3

Побочные эффекты в клинических исследованиях блинатумомаба II фазы (n = 189), % [14]

Побочный эффект	При любой степени тяжести	1–2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Неврологические реакции	52	39	11	2	0
Фебрильная нейтропения	28	3	24	1	0
Нейтропения	17	2	5	11	0
Анемия	20	6	13	1	0
Пневмония	10	1	7	1	1
Тромбоцитопения	11	3	1	7	0
Гипергликемия	13	5	8	0	0
Лейкопения	10	2	4	4	0
Повышение АЛТ	13	6	6	1	0
Гипокалиемия	24	17	5	2	0
Пирексия	60	53	7	0	0
Сепсис	7	1	2	2	2
Гипофосфатемия	7	2	4	1	0

у двух пациентов, у остальных – одно-/двукратно в первые 1–3 дня. Снижение температуры и контроль иных проявлений системного воспалительного синдрома проводили стероидами и/или тоцилизумабом (у двух пациентов). У одного пациента после повышения дозы с 5 до 15 мкг/кг/сут на 8-й день терапии появился тремор, а на 10-й день развился эпилептический статус, потребовавший перевода в ОРИТ и терапии тиопенталом в течение 2 суток. После этого введение блинатумаба не возобновляли, однако пациент достиг MRD-негативной ремиссии и получил ТГСК от гаплоидентичного донора. Из всех пациентов, которые получили ТГСК, никто в дальнейшем не имел дополнительных проблем или РТПХ, которые можно было бы связать с предшествующим введением блинатумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт применения российского блинатумаба у пациентов детского возраста с рефрактерными формами ОЛЛ оказался вполне удачным и может быть основой для проведения последующих контролируемых исследований как у пациентов с рецидивами, так, возможно, и у некоторых групп пациентов с первично диагностированным ОЛЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н.В. Мякова <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Ю.Ю. Дьяконова <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Д.В. Литвинов <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Литература

1. Henze G.A., Stackelberg V., Eckert C. ALL-REZ BFM – The Consecutive Trials for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatr* 2013; 225 (Suppl. 1): S73–S78.
2. Locatelli F., Moretta F., Rutella S. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 707–15.
3. Oriol A., Vives S., Hernandez-Rivas J.M., Tormo M., Heras I., Rivas C., et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95(4): 589–96.
4. Mathé G., Amiel J.L., et al. First result of active immunotherapy in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in man. *Lancet* 1969; 1: 697.
5. Берггольц И.М., Кисляк Н.С., Еремеев В.С. Иммунология и иммунотерапия лейкоза. – М.: Медицина, 1978.
6. Thomas D.A., Kantarjian H., Smith T.L., et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999; 86 (7): 1216–30.
7. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109 (3): 944–50.
8. Le Jeune C., Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2014; 94 (2): 99–108.
9. Jing A., Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. 2014 John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*, doi: 10.1111/bjh.13205.
10. August K.J., Narendran A., Neville K.A. Pediatric Relapsed or Refractory Leukemia. *New Pharmacotherapeutic Developments and Future Directions*, *Drugs* 2013 Apr; 73 (5): 439–61.
11. Le Jeune C., Thomas X. Potential for bispecific T-cell engagers: role of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016.
12. Wu J., Fu J., Zhang M., et al. Blinatumomab: a bispecific T-cell engager (BITE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 104.
13. von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34 (36): 4381–9.
14. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S., 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.
15. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N., et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *The new England Journal of Medicine* 2017; 376: 836–47.
16. Folan S.A., Rexwinkle A., Autry J., Bryan J.C. Blinatumomab: Bridging the Gap in Adult Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2016; 16: S1, S2–5.
17. Barrett D.M., Teachey D.T., Grupp S.A. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Hematology and oncology* 2017; p. 43–5.
18. Frey N.V., Porter D.L. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2016, American Society of Hematology, p. 567–2.