

Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016

Ю.Ю. Дьяконова¹, Н.В. Мякова¹, Д.В. Литвинов¹, Л.Н. Шелихова¹, М.А. Масчан¹, Ю.Г. Абугова¹, В.В. Фоминых¹, Д.А. Евстратов¹, О.И. Быданов^{1,2}, Е.Е. Курникова¹, А.М. Попов¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.И. Карачунский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация:
Дьяконова Юлия Юрьевна,
врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Yulia.diaikonova@gmail.com

За последние десятилетия произошли значительные улучшения в лечении впервые выявленного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), но прогноз рецидивов при этом заболевании существенно хуже, смертность гораздо выше. Необходимы новые подходы и опции противорецидивной терапии. По результатам предыдущего исследования – противорецидивного протокола ALL-REZ-2014, включение в терапию препаратов бортезомиб, идарубицин, навельбин, не используемых в лечении первого острого периода, не привело к значимому улучшению показателя стойкой ремиссии, особенно при рецидивах В-ОЛЛ, за счет рефрактерности к химиотерапии, смертности от инфекционных и токсических осложнений. В статье представлены предварительные результаты пилотного протокола ALL-REZ-2016 для лечения рецидивов ОЛЛ высоких групп риска. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. В период с 01.08.2016 по 01.12.2018 в исследование ALL-REZ-2016 были включены 42 пациента НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в возрасте 1–18 лет с первым рецидивом ОЛЛ без транслокации t(9;22), относящиеся только к высокой группе риска (S3, S4, S5). Пациентам с В-ОЛЛ перед началом исследования проводили аферез CD3+ лимфоцитов. С целью определения эффективности и токсичности клофарабина и флюдарабина пациентов с В-ОЛЛ после циторедуктивной фазы с преднизолоном 60 мг/м² рандомизировали на блоки с клофарABIном или флюдарабином. Следующим этапом терапии для этих пациентов был курс блинатумомаба (28 дней) с еженедельными инфузиями аутолимфоцитов (всего 4 введения). Все пациенты с Т-ОЛЛ получали протокол N (11 дней), затем, учитывая данные о меньшей эффективности неларабина для Т3/4 ОЛЛ, пациенты с Т3/4 вариантами получали блоки с клофарABIном, а пациенты с Т1/2 вариантами – блоки с неларабином. При достижении ремиссии все пациенты получали аллогенную ТКМ. В исследование были включены 42 пациента (63,8% – мальчики); медиана возраста – 9,9 года (от 2,7 до 16,2 года); преобладали В-иммуноварианты ОЛЛ (61,7%). Для всех иммуновариантов рецидивов ОЛЛ 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 47,7% (ДИ +/-8%); при куммулятивном риске повторного рецидива – 27,1% (ДИ +/-7,6%). У пациентов с В-иммунофенотипом БСВ составила 55% (+/-10%); риск рецидивов – 30% (+/-9,9%); при Т-иммуноварианте – 35% (+/-13%) и 21,2% (+/-12%) соответственно. Мы не отмечали выраженной токсичности при использовании блинатумомаба, но на терапии клофарABIном/флюдарабином столкнулись с тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне длительной иммуносупрессии и аплазии. Данное исследование продемонстрировало улучшение результатов терапии у пациентов с В-ОЛЛ по сравнению с исследованием ALL-REZ-2104; использование инфузии CD3+ аутолимфоцитов на фоне непрерывной инфузии блинатумомаба показало свою эффективность. Результаты терапии пациентов с Т-иммунофенотипом ОЛЛ остаются неудовлетворительными вследствие рефрактерности к химиотерапии. На сегодняшний день недостаточное количество пациентов, включенных в исследование, не позволяет сделать окончательные выводы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, терапия, блинатумомаб

Дьяконова Ю.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 12–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-12-21

First results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia

Yu.Yu. Dyakonova¹, N.V. Myakova¹, D.V. Litvinov¹, L.N. Shelikhova¹, M.A. Maschan¹, Yu.G. Abugova¹, V.V. Fominykh¹, D.A. Yevstratov¹, O.I. Bydanov^{1,2}, E.E. Kurnikova¹, A.M. Popov¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.I. Karachunsky¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia Yu. Dyakonova, MD, hematology, Department of oncohematology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: Yulia.diakonova@gmail.com

Despite remarkable improvements in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) over last decades, relapse still carries a poor prognosis with considerable morbidity and mortality. New strategies and approaches are extremely needed. According to the results of previous protocol ALL-REZ-2014 despite the implementation of bortezomib, as well as idarubicin and navelbine, which have not been used in first-line therapy, the new protocol had demonstrated no significant improvement in reaching a steady remission, especially for B-ALL relapses. The therapy results for the high risk group patients still far from optimal due to refractoriness to chemotherapy, death from infectious complications, as well as acute chemotherapy toxicity. This article demonstrates first results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for high risk ALL relapses, which was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Between 01.08.2016 and 01.12.2018 42 patients from our center were enrolled in ALL-REZ-2016 study. Patients aged 1–18 years with a first relapse of ALL without t(9;22) translocation were eligible, we included only high risk groups (S3, S4, S5) patients in this study. CD3+ apheresis was made before treatment for all patients with B-cell phenotype. To determine the efficiency and toxicity of fludarabine- and clofarabine-including chemotherapy regimens after the preliminary phase with prednisone 60mg/m², for patients with B-ALL randomization for blocks with fludarabine or clofarabine was performed. The next stage of the therapy was a course with blinatumomab (28 days) and weekly autologous lymphocyte infusions (x 4). ALL patients with T-ALL got 11 days of protocol N, and then studying the efficiency of clofarabine 52 mg/m² for TIII/TIV was planned, since nelarabine has been shown to be inefficient for this category. For the patients with T1/II ALL, nelarabine 650 mg/m² therapy was given after protocol N. If remission was attained, a stem cell transplant was performed for all patients without delay. 42 patients were enrolled, the median age was 9.9 years (range 2.7–16.2), there was male predominance (63.8%), the majority had B-cell phenotype (61.7%). The estimated 2-year event-free survival (EFS) across all immunophenotypes was 47.7% (SE+/-8%) and a cumulative incidence of second relapse (CIR) was 27.1% (SE+/-7.6%). Patients with B-ALL had EFS 55% +/-10% and CIR 30.0% +/-9.9%, T-ALL had EFS 35% +/-13% and CIR 21.2+/-12%. We did not observe serious toxicity when using blinatumomab. The use of clofarabine and fludarabine was accompanied by deep immunosuppression and severe infectious episodes. Results for patients with B-cell relapses are much better than in previous protocol ALL-REZ-2014, using of autologous CD3+ lymphocytes infusion once a week during the continuous blinatumomab therapy is effective. For T-ALL relapses results remain unsatisfactory due to refractoriness, but number of patients is still small for final conclusions.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, children, treatment, blinatumomab

Dyakonova Yu.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 0–0.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-11-16

При первичном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) 5-летняя выживаемость у детей составляет 90%, но терапия рецидивов по-прежнему остается непростой задачей и требует инновационных подходов. Общая выживаемость при рецидивах ОЛЛ зависит от многих факторов – времени наступления рецидива, выхода в ремиссию, уровня минимальной остаточной болезни (*minimal residual disease* – MRD), определяющей продолжительность ремиссии, токсичности проводимой терапии. Оптимизация режимов индукции ремиссии происходит по мере разработки новых моделей таргетной терапии [1].

В 2013 году в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) был разработан протокол ALL-REZ-2014 на основе оригинального протокола BFM с целью улучшения результатов терапии рецидивов ОЛЛ высоких групп риска, то есть очень ранних, ранних и Т-линейных [2–8]. Основные проблемы, с которыми сталкиваются такие пациенты, – трудности достижения второй ремиссии и повторные рецидивы. Кроме того, заключительным этапом в лечении рецидивов высоких групп риска является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а основополагающий прогностический фак-

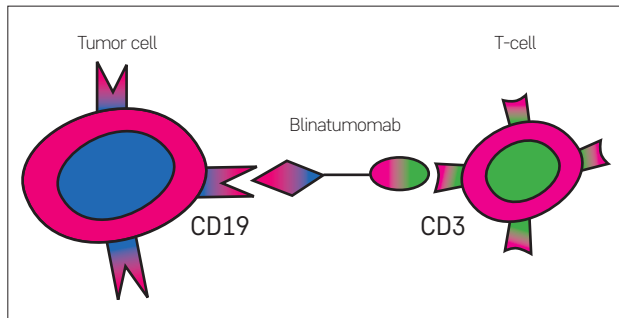
тор ее успеха – низкий или негативный уровень предшествующей MRD. Главной целью настоящего исследования было достижение необходимого уровня MRD перед ТГСК без увеличения риска токсических осложнений [9].

За последние несколько лет произошел большой прогресс в терапии рецидивов ОЛЛ, связанный прежде всего с внедрением новых таргетных препаратов и клеточных технологий. Моноклональные антитела (конъюгированные и неконъюгированные), биспецифические антитела, иммунные *checkpoint*-ингибиторы, химерный антигенный рецептор Т-лимфоцитов (CAR-T-клеточная терапия) способствовали прогрессу в терапии рецидивов ОЛЛ [10–11]. Новые терапевтические возможности и анализ результатов позволили нам разработать пилотный протокол ALL-REZ-2016 для терапии рецидивов только высоких групп риска (S3/S4/S5). Основной инновационный подход заключается во внедрении в стратегию лечения В-ОЛЛ препарата блинатумомаб, который в ряде исследований, в том числе у детей, подтвердил свою эффективность в терапии рефрактерных рецидивов ОЛЛ, включая рецидивы после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) [12]. Блинатумомаб представляет собой биспецифическое одноцепочечное антитело-конструктор, связывающее в единый синапс CD19+

опухолевые клетки и CD3+ Т-лимфоциты, в результате чего лимфоциты высвобождают протеолитические ферменты, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α), что приводит к лизису опухолевых клеток-мишеней. CD19 экспрессируется на опухолевых В-лимфоцитах как на ранних, так и на более продвинутых стадиях созревания, являясь идеальным таргетным антигеном [10, 11, 13, 14]. Механизм действия блинатумомаба представлен на рисунке 1.

Рисунок 1

Механизм действия блинатумомаба



Понимая механизм действия блинатумомаба, легко предвидеть, что в условиях аплазии и тотального отсутствия лимфоцитов после лимфоплетизирующей терапии его эффективность будет сильно скомпрометирована. Так возникла идея проведения пациенту афереза CD3+ лимфоцитов до начала химиотерапии с дальнейшей инфузией продуктов афереза непосредственно во время курса введения препарата – это инновационное решение в данном протоколе.

Кроме того, в исследовании ALL-REZ-2016 была поставлена задача оценить эффективность и токсичность двух антинуклеозидных аналогов клофарбина и флюдарабина для В-ОЛЛ путем рандомизации на блоки с данными антинуклеозидами в сочетании с цитозаром и идарубицином [15]. При разработке пилотного протокола были учтены результаты проводимого ранее в НИИЦ ДГОИ анализа применения неларабина при Т-ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа. В результате данного исследования в случае применения неларабина у всех пациентов с Т1-вариантом лейкемии была достигнута ремиссия; более чем у 80% пациентов проведена алло-ТГСК, а бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 50%. У пациентов с вариантом Т1V лишь в 40% случаев зарегистрирована полная ремиссия, а БСВ не превысила 20% [16]. Эти выводы легли в основу стратификации терапии Т-ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа.

Цель настоящего исследования – анализ эффективности и безопасности пилотного протокола ALL-REZ-2016 для лечения рецидивов ОЛЛ высоких групп риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол ALL-REZ-2016 поддержан Независимым этическим комитетом НИИЦ ДГОИ и утвержден решением Ученого совета. В настоящее исследование за период с 01.08.16 по 01.12.18 были включены 47 детей, удовлетворявших критериям включения; их законные представители (родители) подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

1. ОЛЛ, первый рецидив или первично-рефрактерное течение.
2. Диагноз рецидива ОЛЛ установлен или подтвержден при проведении морфологического, цитохимического и иммунологического анализов опухолевых клеток костного мозга в соответствующих лабораториях НИИЦ ДГОИ.
3. Стратификация на высокую группу риска (S3/S4/S5).
4. Для В-ОЛЛ – эффективный аферез аутологических CD3+ лимфоцитов перед началом лимфоплетизирующей терапии.
5. Возраст в момент постановки диагноза менее 18 лет.
6. Отсутствие транслокации t(9;22).
7. Отсутствие тяжелых фоновых заболеваний, препятствующих лечению по протоколу (множественные пороки развития, порок сердца, метаболические расстройства и др.).
8. Отсутствие у пациента полиорганной недостаточности или неконтролируемого инфекционного процесса.

Диагностику рецидива ОЛЛ во всех случаях проводили общепринятыми методами – путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Иммунофенотипирование бластных клеток в костном мозге при диагностике и отслеживании MRD выполняли на проточном цитометре согласно стандартным процедурам; иммунологические варианты ОЛЛ определяли по стандартным лабораторным протоколам. Цитогенетическое исследование костного мозга проводили всем пациентам при диагностике рецидива, а в случаях обнаружения специфической аномалии – в контрольных точках.

Определения, используемые в данном исследовании: определение рецидивов по локализации:

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии по крайней мере 25% лимфобластов в костном мозге без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге.

Тестикулярный рецидив устанавливали в случае клинически пораженного яичка. При одностороннем клиническом вовлечении необходимо проведение биопсии контралатерального яичка во время орхэктомии.

Нейрорецидив диагностировали в следующих случаях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования, по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5% бластных клеток при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

MRD определяли методом проточной цитофлуориметрии. **Негативными** считали значения MRD менее 0,01%.

Определение рецидивов по срокам возникновения:

- поздний рецидив – более 6 мес. от момента завершения терапии;
- ранний – 18–30 мес. от даты постановки первичного диагноза;
- очень ранний – менее 18 мес. от даты постановки первичного диагноза.

Стратификацию на группы риска проводили по иммунофенотипу (Т/В), срокам возникновения и локализации рецидива.

Резистентность к химиотерапии (*non-responder*) определяли в зависимости от иммунофенотипа: для В-ОЛЛ – в случае отсутствия ремиссии после курса блинатумаба; при Т-ОЛЛ – в случае отсутствия ремиссии после блоков R6 с неларабином (Т I–II ва-

риант) или после блока HR9NEW с клофарabiном (Т III–IV вариант).

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших в первые 60 дней терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

В исследовании ALL-REZ-2014 была выделена отдельная группа риска S5. К ней относились пациенты с В-линейным иммунофенотипом с очень ранним рецидивом (в течение 12 мес. от момента постановки диагноза), а также все первично-рефрактерные пациенты (отсутствие ремиссии после трех блоков по протоколу MB). В исследовании ALL-REZ-2016 мы сохранили выделение данной группы риска.

Критерии распределения больных на группы риска представлены в *таблице 1*. В пилотное исследование включали только пациентов групп риска S3/S4/S5. Потерянных из-под наблюдения пациентов (LFU) в нашем исследовании не было.

Лечение

Дизайн протокола представлен на *рисунке 2*. Для пациентов всех групп планирование ТГСК было обязательным с момента их поступления в НМИЦ ДГОИ для лечения рецидива ОЛЛ, при этом в случае достижения ремиссии ее проведение осуществлялось в максимально короткие сроки.

Пациенты с В-ОЛЛ всех групп риска получали недельный курс циторедукции с метилпреднизолоном, далее их рандомизировали на блоки с антинуклеозидными аналогами – клофарабин в дозе $52 \text{ мг}/\text{м}^2$ либо флюдарабин в стандартной дозе $30 \text{ мг}/\text{м}^2$. Остальные препараты, входящие в соответствующие блоки: цитозар – $1 \text{ г}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни; идарубицин – $8 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 3–5-й дни и преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни.

Всем пациентам во время циторедукции проводили аферез CD3+ аутолимфоцитов. Сбор мононуклеаров инициировали, если число CD3+ клеток в пери-

Таблица 1

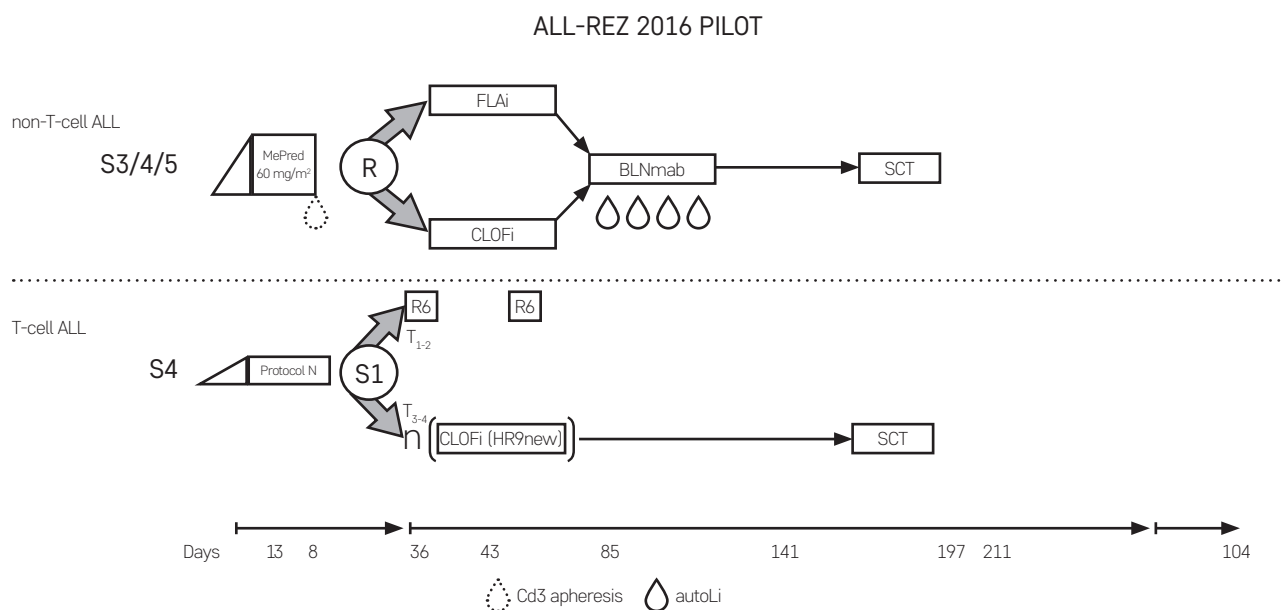
Стратификация и определение групп риска

Рецидив	Группа риска					
	non-T-ALL			T-ALL		
	изолированный экстрамедуллярн.	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой	изолированный экстрамедуллярн.	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S4	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2 (BMT)*	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S2 (BMT)*	S4	S4
S5 (non-T-ALL)						
● Первично-рефрактерные пациенты (отсутствие ремиссии после 3 блоков терапии для высокого риска)						
● Развитие 1-го рецидива после программной терапии в течение 1 года от момента постановки диагноза						
● Развитие 2-го рецидива, диагностированного в течение 1 года от момента диагностики 1-го рецидива						

* Проведение аллогенной ТГСК обязательно.

Рисунок 2

Дизайн протокола ALL-REZ-2016



ферической крови (ПК) было не менее $0,3 \times 10^6/\text{мл}$ в случае отсутствия циркулирующих бластов; не менее $0,5 \times 10^6/\text{мл}$ – при среднем количестве циркулирующих бластов и не менее $1 \times 10^6/\text{мл}$, если в ПК выявлялись $\geq 60\%$ бластных клеток. Пациентам, у которых не удалось редуцировать число циркулирующих бластов ниже 90% , и/или количество CD3+ клеток у них было ниже $0,3 \times 10^6/\text{мл}$, аферез не проводили.

Лейкаферезы выполняли с применением программы сбора мононуклеаров на сепараторах *Spectra Optia*, программное обеспечение версии 9 и 11 (*Terumo BCT, Lakewood, CO, USA*) или *Cobe Spectra*, программное обеспечение версия 6.1 (*Terumo BCT, Lakewood, CO, USA*).

Продукт афереза делили на четыре равные части и криоконсервировали; медиана собранной дозы CD3+ составляла $2,59 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$ ($1,27-7,7 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$) на каждое введение.

На 15-й день от начала блоков при отсутствии течения неконтролируемой инфекции всем пациентам начинали 28-дневный курс блинатумаба в дозировках, установленных для детей. Инициальная доза для детей с массой тела менее 45 кг составляла $5 \text{ мкг}/\text{м}^2$ в течение 7 дней, затем $15 \text{ мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 21 дня. При массе тела пациента более 45 кг доза препарата составляла 9 и 28 $\text{мкг}/\text{сут}$ соответственно. Все пациенты получали во время курса 4-кратные инфузии аутолимфоцитов в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни.

Пациенты с T-ОЛЛ в индукции получали протокол N в объеме первых 11 дней: бортезомиб, винорельбин, идарубин, PEG-ASP (пегелированная аспаргиназа). Далее пациентов стратифицировали на терапию в зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ. Дети с ОЛЛ T1-II-иммуноварианта получали блок с

неларабином (R6), с TIII-IV иммуновариантом – блок CLOFI (HR9new) с клофарабином.

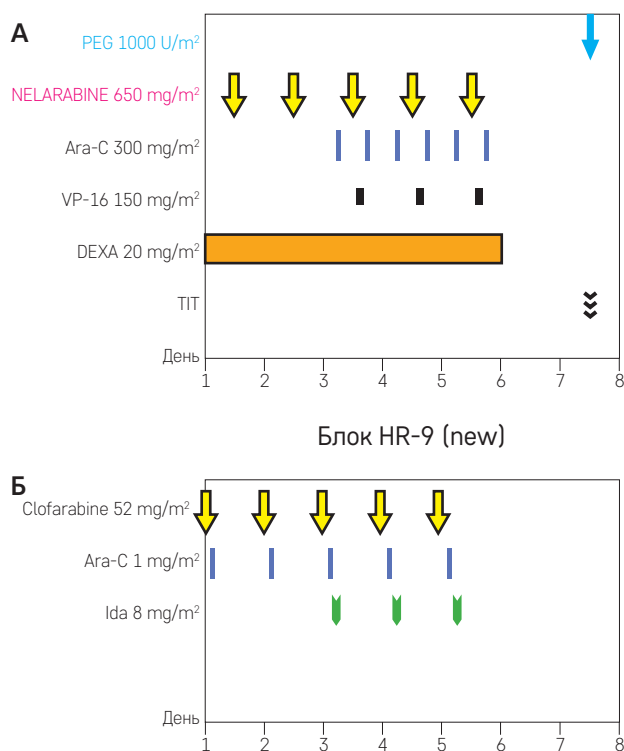
Всем пациентам проводили проспективное мониторинг MRD для оценки качества ремиссии. В случае достижения MRD $0,01\%$ (10^{-4}) и менее, а также при отсутствии противопоказаний по соматическому статусу следующим этапом всем пациентам выполняли алло-ТГСК; при отсутствии совместимого родственного донора – гаплоидентичную ТГСК. При отсутствии технических трудностей, связанных с оборудованием, всем пациентам старше 3 лет проводили тотальное облучение тела (ТБИ) в СОД 12 Гр как этап кондиционирования.

Для проведения ЦНС-профилактики использовали три препарата в возрастных дозах перед ключевыми элементами протокола. Схемы введения и дозовый режим препаратов представлены на рисунке 3.

Организация исследования и статистический анализ. В исследовании ALL-REZ-2016 (период проведения: 01.08.2016–01.12.2018) принимали участие пациенты отделений НМИЦ ДГОИ. Результаты терапии рецидива ОЛЛ оценивали с учетом числа пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количества ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числа пациентов, находящихся в продолжительной полной ремиссии (ППР), а также показателей бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, рассчитанных по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический *log-rank* критерий. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики рецидива ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, 2-й и последующий

Рисунок 3

Схемы блоков: А – блок R6; Б – блок Clofi/HR9new



рецидивы, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (*non-responder*). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления выполнены с помощью программ *Prizma Graphpad*, версия 7.0 (*GraphPad Software Inc*, Сан-Диего, США), *STATISTICA 6.0* (*Statsoft Inc*, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Инициальные характеристики пациентов

Параметры	ALL-REZ-2016	%
Всего	47	100
Мальчики	30	63,8
Девочки	17	36,2
Возраст, медиана, лет	9,9 (2,7–16,2)	
B-ALL	29	61,7
T-ALL	18	38,3
Очень ранний рецидив	33	70,2
Ранний рецидив	12	25,5
Поздний рецидив	2	4,3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в базе данных исследовательской группы ALL-REZ-2016 в период с 01.08.2016 по 01.12.2018 были зарегистрированы 50 пациентов. Из исследования были исключены 3 человека в связи с невозможностью проведения процедуры афереза аутолимфоцитов (тотальный бластоз в периферической крови, крайне низкое для афереза количество CD3+ лимфоцитов). Из 47 пациентов, включенных в исследование, 5 человек находились на очень ранних этапах лечения и не вошли в статистический анализ.

Инициальные характеристики пациентов по полу, возрасту, иммунофенотипу и срокам возникновения рецидива представлены в таблице 2. Мальчиков было значительно больше, чем девочек; возрастные границы – в пределах от 2 до 16 лет (медиана – 9,9 года); преобладали пациенты с B-иммунофенотипом. Доля T-линейного лейкоза в рецидиве (практически 40%) значительно преобладает над таковой при впервые выявленном T-ОЛЛ (не более 13%).

Учитывая селекцию в исследовании только пациентов групп высокого риска, с суперранними и ранними рецидивами, лишь 4% имели поздние рецидивы.

Результаты терапии представлены в таблице 3.

Индукционная летальность составила 4,8%, что среди пациентов сугубо высокой группы риска не является высоким показателем. Все случаи летальности были обусловлены генерализованной инфекцией: сепсис с высевом *Pseudomonas aeruginosa*, которой пациент был колонизирован при поступлении, и сепсис с высевом *Acinetobacter baumannii*. Смерти в ремиссии не зарегистрированы.

Уровень достижения ремиссии до ТГСК (то есть ответ на терапию) для B-ОЛЛ составил 84%, для T-ОЛЛ – 56%.

Результаты терапии у всех пациентов представлены на рисунке 4. Для всех иммунофенотипов 2-лет-

Таблица 3

Результаты терапии по протоколу ALL-REZ-2016

Пациенты	Все варианты		B-ALL		T-ALL		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	42	100	26	100	16	100	
Смерть в индукции	2	4,7	1	3,8	1	6,3	0,7224
Non-responder	9	21,4	3	11,6	6	37,5	0,0465
Полная ремиссия (CR)	31	73,8	22	84,6	9	56,2	0,0423
Смерть в ремиссии	0	0	0	0,0	0	0,0	
Рецидив	10	23,8	7	26,9	3	18,8	0,5459
CCR	21	50	15	57,7	6	37,5	0,2037

няя БСВ составила 50%. Все пациенты, находящиеся в полной продолжительной ремиссии, получили ТГСК.

Результаты терапии пациентов в зависимости от иммунофенотипа представлены на *рисунке 5*. Очевидна разница в БСВ между Т- и В-иммунофенотипами: у В-ОЛЛ она существенно выше – 55%, а при Т-ОЛЛ – только 35%.

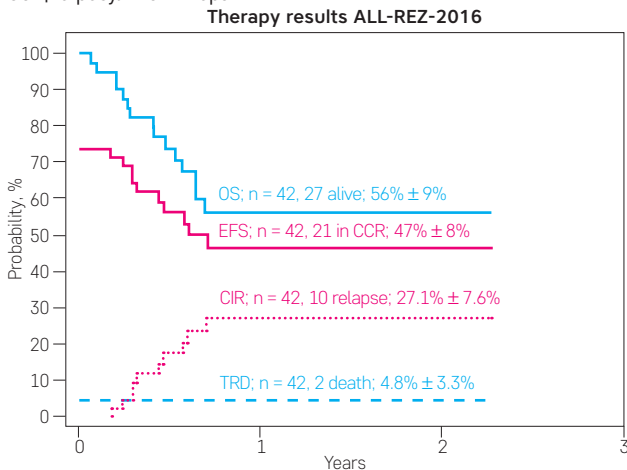
Сбор мононуклеаров выполнен 26 детям (16 мальчикам и 10 девочкам); медиана возраста – 7,5 года (от 1 года 11 мес. до 14 лет); медиана массы тела – 28 кг (от 12 до 65 кг). Медиана числа лейкоцитов в периферической крови в день афереза – $2,88 \times 10^6/\text{мл}$ (от 0,71 до $23,6 \times 10^6/\text{мл}$); медиана абсолютного числа CD3+ – $1,11 \times 10 \times 10^6/\text{мл}$ (от 0,565 до $3,56 \times 10^6$ мл). Циркуляция бластных клеток в периферической крови выявлена у 14 детей, но точные значения в день афереза известны не для всех, так как некоторым детям с высоким бластозом проводили циторедуктивную терапию и повторное измерение не выполняли. Продолжительность афереза выбирали с учетом массы тела пациента и абсолютного количества CD3+ в ПК; медиана продолжительности – 271 мин (от 175 до 388 мин).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полихимиотерапия короткими интенсивными курсами зарекомендовала себя как успешная форма индукционной и консолидирующей терапии первых рецидивов ОЛЛ. Она сопровождается профилактическим (лечебным) облучением головного мозга и поддерживающей терапией. Такие факторы, как время рецидива, локализация рецидива, иммунофенотип ОЛЛ, позволили провести стратификацию пациентов в группы риска по вероятности развития второго рецидива. Группа высокого риска нуждается в дальнейшей интенсификации консолидирующей терапии путем проведения алло-ТГСК. Эта опция должна соблюдаться при показаниях к ней в первом рецидиве и является практически облигатной при повторных рецидивах.

Рисунок 4

Общие результаты терапии



Лечение детей с рецидивами ОЛЛ не является центром проспективных мультицентровых исследований в такой же степени, как лечение первичного ОЛЛ. Часто пациенты лечатся по малым пилотным или I/II-фазовым исследованиям в отсутствие централизованного сбора данных. Эта ситуация отражается в публикациях, где описаны результаты исследования, но не лечебные протоколы, которые применялись. Различия в эффективности и интенсивности первичного лечения, так же как различные определения и факторы риска, создают трудности при сравнении с этими исследованиями.

Pediatric Oncology Group (POG) использует риск-адаптированную ПХТ и лучевую терапию у детей с рецидивами ОЛЛ. По сравнению с ALL-REZ BFM протоколами это лечение менее интенсивно, но более продолжительно, с небольшими перерывами в лечении. Результаты такой стратегии сравнимы с таковыми в группе ALL-REZ BFM: 60% БСВ – в группе S2 и 45% – в группе S3–4 [21].

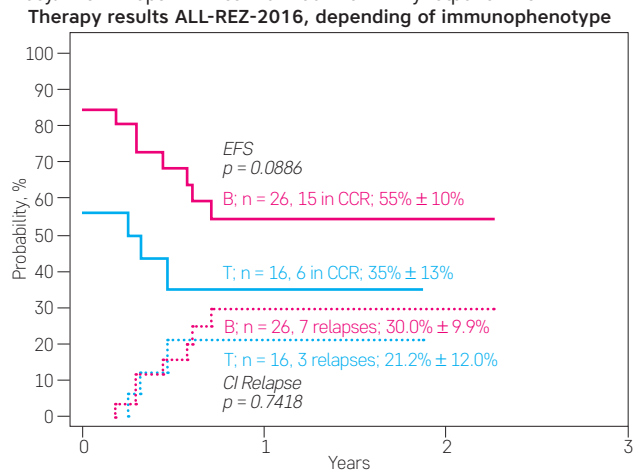
Исследовательская группа Скандинавских стран (NOPHO) также опубликовала сопоставимые с БФМ общие результаты гетерогенного лечения детей с рецидивами ОЛЛ, разделенными по времени возникновения рецидива. По данным ретроспективного анализа, проведение ТГСК от родственного донора привело к значительному улучшению результатов по сравнению только с химиолучевой терапией у детей с ранними костномозговыми рецидивами [22].

Группа CCG опубликовала результаты лечения большого количества пациентов с рецидивами ОЛЛ: уровень 5-летней выживаемости – 27%, при этом выход в ремиссию наблюдался у 80% пациентов [23].

Эффективность ТГСК напрямую коррелирует с наличием MRD-негативной ремиссии, достигнутой и поддерживаемой до процедуры трансплантации. Для рефрактерных пациентов и пациентов со вторым рецидивом достижение ремиссии – сложная задача из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Рисунок 5

Результаты терапии в зависимости от иммунофенотипа



Для пациентов с Т-линейным ОЛЛ препаратом 2-й (или 3-й) линии, несомненно, является неларабин, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями. Что касается больных с рецидивными и рефрактерными видами В-линейной лейкемии, то сегодня «официальный» препарат 3-й линии – клофарабин, однако, к сожалению, он активен не во всех случаях резистентных форм и достаточно токсичен.

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 при дозе 0,75–3 мкг/м² составляет всего 2 ч, поэтому был предложен продленный 24-часовой путь введения. Эти же режимы отработаны для детей. Препарат вводят в течение 28 дней, перерыв между курсами – 2 нед. 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 хорошую антилейкемическую активность, позволяя уже после двух курсов достичь ремиссии и получить алло-ТГСК [18–20]. В таблице 4 представлены некоторые клинические исследования, которые в настоящее время проводятся у детей и взрослых с преВ-ОЛЛ.

Блинатумомаб также нашел применение при рецидивах ОЛЛ после алло-ТГСК. В различных

исследованиях с немногочисленным пока количеством пациентов введение блинатумомаба в дозе 15 мкг/кг/сут приводило к MRD-негативному ответу в среднем у 30% пациентов. Как правило, это были пациенты 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, по возможности, провести повторную ТГСК [17].

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, его токсичность управляема и менее опасна, чем токсичность интенсивной химиотерапии.

Основное условие проведения ТГСК при лечении ранних рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ – достижение и поддержание клинко-гематологической ремиссии с низким уровнем MRD (не более 10⁻³). По данным международных кооперативных групп, результаты терапии ранних и суперранних рецидивов по-прежнему не оптимальны, БСВ не превышает 60% у тех пациентов, которым удалось достичь MRD-негативной ремиссии и получить ТГСК [10].

По результатам пилотного протокола ALL-REZ-2016, нам удалось достичь общей БСВ, равной

Таблица 4

Клинические исследования препарата блинатумомаб у взрослых и детей с В-ОЛЛ [17]

Фаза	Название	Диагноз	Основной вопрос исследования	Дополнительные задачи
II	<i>Phase 2 Trial of Blinatumomab in Philadelphia Positive/BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ph+ В-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	<i>Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	В-ALL у взрослых • В-ALL у детей • рецидивы В-ALL у детей и взрослых	DFS	MRD • уровень морфологической CR • сколько дошло до ТГСК
II	<i>Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ph+ t(9;22)(q34;q11.2) В-ALL у взрослых	OS	CR • DFS • RR • MRD негативность • Токсичность
III	<i>Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory ALL</i>	Ph- В-ALL • рефрактерный к терапии индукции или второй линии • нелеченый ранний (менее 12 мес.) 1-й рецидив • нелеченый 2-й и более рецидив • любой рецидив после алло-ТГСК	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	<i>Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	В-ALL у взрослых • нелеченый В-ALL у 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.

50%; БСВ для В-иммуновариантов составила 58%. При этом показатель летальности, связанной с терапией, сократился до 4,7%. Уровень достижения ремиссии для В-ОЛЛ превысил 80% и был достаточно приемлем для Т-ОЛЛ – 56%.

В сравнении с протоколом ALL-REZ-2014 БСВ в группе высокого риска составляла 31,5% как для В-ОЛЛ, так и для Т-линейных рецидивов. Высоким в предыдущем протоколе оказался уровень летальности, связанной с терапией, – 20%, в основном обусловленный инфекционными осложнениями.

Учитывая механизм действия биспецифического антитела блинатумомаб, его применение в условиях аплазии, а также тотальное отсутствие CD3+ лимфоцитов, применение его после лимфодеплетизирующей терапии менее эффективно. Но рефрактерность к химиотерапии рецидивов высокой группы риска диктует необходимость применения сразу в первой линии противорецидивной терапии интенсивных блоков, приводящих к длительной аплазии. Мы разработали и внедрили методику, позволяющую начинать инфузию блинатумомаба практически сразу по окончании курса лимфодеплетизирующей терапии. Всем пациентам с В-ОЛЛ производили аферез CD3+ аутолимфоцитов; продукт афереза был разделен на четыре введения. Пациенты получали инфузии аутолимфоцитов равномерно во время 28-дневного курса. Достаточным считалось количество CD3+ лимфоцитов $2,59 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$ (от $1,27$ до $7,7 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$). Исходя из полученных результатов, 85% пациентов (22 из 26 детей) достигли ремиссии к моменту окончания курса, что говорит об эффективности применения инфузии собранных аутолимфоцитов.

В результате произошло улучшение показателя БСВ для В-линейных ОЛЛ по сравнению с предыдущим исследованием. За период с 2014 года по настоящее время не произошло существенных изменений в принципах работы отделений, организации сестринской работы, сопроводительной терапии. Можно говорить, что увеличение показателя БСВ связано с улучшением технологии лечения прежде всего для В-линейных рецидивов ОЛЛ. Инновационным является аферез аутолимфоцитов и последующие инфузии собранных CD3+ пациенту непосредственно в аплазии во время курса блинатумомаба.

Оценка токсичности блинатумомаба не была целью данной работы, но можно отметить, что одним из самых частых проявлений синдрома выброса цитокинов стала фебрильная лихорадка. У 3 пациентов развились судороги, по этой причине лишь одному пациенту курс блинатумомаба был прерван и далее не возобновлялся, остальные продолжили терапию на фоне противосудорожных препаратов. Вышеизложенное позволяет считать токсичность препарата вполне приемлемой.

Токсичность блоков с клофарабином/флюдарабином достаточно высока. Прежде всего мы столкнулись с инфекционными осложнениями, такими как сепсис, энтероколит, мукозит, что потребовало проведения комбинированной противомикробной и массивной сопроводительной терапии, но не привело к увеличению смертности от инфекционных осложнений. Пока мы не можем сделать отдельное заключение об эффективности применения клофарабина и флюдарабина, так как рандомизация продолжается, выводы будут сделаны в дальнейшем.

Ситуация в терапии Т-линейных рецидивов остается достаточно серьезной; БСВ сохраняется на уровне 37%. В условиях стратификации, проводимой в зависимости от иммунофенотипа, остается большое количество пациентов, не ответивших на терапию (*non-responder*), – 37%. На данный момент в исследование включены лишь 16 пациентов с Т-ОЛЛ; обсуждать результаты стратификации слишком рано, необходим дальнейший набор пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет произошел основной прорыв в терапии В-иммуновариантов ОЛЛ, он связан с развитием новых клеточных технологий, разработкой новых видов моноклональных антител. Это обуславливает дальнейший переход от токсичной химиотерапии к таргетной терапии. Для Т-ОЛЛ сегодня существует гораздо меньше терапевтических опций и возможностей таргетной терапии. Неларабин – по-прежнему единственный препарат с селективной токсичностью к Т-клеточным предшественникам, он остается основным терапевтическим элементом при лечении рефрактерных форм Т-ОЛЛ. Рецидивы Т-ОЛЛ, по-видимому, требуют индивидуальных подходов к терапии, в том числе к режимам кондиционирования и планированию ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании «Амджен» и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Litvinov D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Abugova Yu.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>

Fominykh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Yevstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Bydanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Man L.M., Morris A.L., Keng M. New Therapeutic Strategies in Acute Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12 (3): 197–206.
- Henze G., v Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM – the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013; 225 (Suppl 1): S73–8.
- Gandhi V., Plunkett W., Weller S., Du M., Ayres M., Rodriguez C.O.Jr., et al. Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15; 19 (8): 2142–52.
- Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Алейникова О.В., Аракаев О.Р. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 7–14.
- Szczepanek J., Pogorzala M., Konatkowska B., Juraszewska E., Badowska W., Olejnik I., Kuzmicz M. Differential ex vivo activity of bortezomib in newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *Anticancer Res* 2010; 30 (6): 2119–24.
- Messinger Y., Boklan J., Goldberg J., DuBois S.G., Oesterheld J., Abla O., et al. Combination of clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide for relapsed or refractory childhood and adolescent acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2017 May; 34 (4): 187–98.
- Hochberg J., Zahler S., Geyer M.B., Chen N., Krajewski J., Harrison L., et al. The safety and efficacy of clofarabine in combination with high-dose cytarabine and total body irradiation myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults (CAYA) with poor-risk acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2018; 54: 226–35.
- Kadia T.M., Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric and adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (1): 1–8.
- Bader P., Hancock J., Kreyenberg H., Goulden N.J., Niethammer D., Oakhill A., et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL 2002; 16 (9): 1668–72.
- Thomas X. Novel approaches to pediatric leukemia treatment. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2015; 15 (7): 81128.
- Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 243–9.
- Demichelis-Gómez R., Pérez-Sámano D., Bourlon C. Bispecific Antibodies in Hematologic Malignancies: When, to Whom, and How Should Be Best Used? *Curr Oncol Rep* 2019 Feb 4; 21 (2): 17.
- Ribera J.M. 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.
- Topp M.S., Stelljes M., Zugmaier G., Barnette P., Heffner L.T.Jr., Trippett T., et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018 Feb; 32 (2): 562–5.
- Mustafa O., Abdalla K., AlAzmi A.A., Elimam N., Abrar M.B., Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract* 2018 Dec; 5: 1–8. Doi: 10.1177/1078155218817816
- Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Попов А.М., Ольшанская Ю.В., Бойченко Э.Г., Алейникова О.В. Роль наларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Терапевтический архив* 2018; 7: 38–50.
- Jing A., Anjali Advani. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol* 2015 Feb; 168 (4): 471–80. Doi: 10.1111/bjh.13205
- Benjamin J.E., Stein A. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Advan Hematol* 2016; 7 (3): 142–56.
- Kantarjian H., Stein A., Gokbuget N., Fielding A.K., Schuh A.C., Ribera J.M., et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 836–47.
- 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.
- Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., Bradley P., Buchanan G.R. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96 (5): 1709–15.
- Schroeder H., Gustafsson G., Saarinen-Pihkala U.M., Glomstein A., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 555–60.
- Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E., et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 648–54.