

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Использование блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе в муниципальном здравоохранении: клиническое наблюдение

В.А. Шуваев^{1,2}, О.В. Ушакова¹, Э.И. Мулло¹, Т.В. Толстых¹, Н.З. Трипутень¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, Москва, Российская Федерация, ул. Лобненская, д. 10, Москва, Российская Федерация, 127644

²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

РЕФЕРАТ

Острые лимфобластные лейкозы — одна из наиболее актуальных групп злокачественных новообразований кроветворной ткани. Несмотря на достигнутые успехи в виде индукции ремиссии у первичных больных, в последующем у большей части пациентов развиваются рецидивы заболевания. Показатели общей и безрецидивной выживаемости нуждаются в улучшении, что не может быть достигнуто только с помощью интенсификации химиотерапии. Появление в лечебном арсенале при острых лимфобластных лейкозах таргетных препаратов и клеточных технологий улучшает возможности лечения резистентных форм и рецидивов заболевания. Для эффективного использования новых препаратов необходимо их своевременное назначение, что обеспечивается их доступностью в рутинной клинической практике. В описанном клиническом наблюдении представлен успешный опыт использования биспецифического антитела блинатумомаба для лечения раннего рецидива острого лимфобластного лейкоза в условиях клинической практики муниципального здравоохранения.

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

Получено: 22 сентября 2020 г.

Принято в печать: 3 февраля 2021 г.

Для переписки: Василий Анатольевич Шуваев, канд. мед. наук, ул. Лобненская, д. 10, Москва, Российская Федерация, 127644; e-mail: shuvaev77@mail.ru

Для цитирования: Шуваев В.А., Ушакова О.В., Мулло Э.И. и др. Использование блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе в муниципальном здравоохранении: клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):198–203.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-198-203

Use of Blinatumomab in Acute Lymphoblastic Leukemia in Municipal Healthcare: A Case Report

VA Shuvaev^{1,2}, OV Ushakova¹, EI Mullo¹, TV Tolstykh¹, NZ Triputen¹

¹VV Veresaev Municipal Clinical Hospital, 10 Lobnenskaya str., Moscow, Russian Federation, 127644

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is one of the groups of most challenging malignant neoplasms of hematopoietic tissue. Despite the success in achieving remission induction in primary patients, later, most of them develop disease relapses. Overall and disease-free survivals have to be improved, which cannot be achieved solely with chemotherapy intensification. The new target drugs and cell technologies improve the treatment options for the resistant forms and relapses of acute lymphoblastic leukemia. The effective use of new drugs presupposes their timely assignment which can be ensured by their availability in routine clinical practice. The provided case report describes the successful use of bispecific antibody blinatumomab for treating an early relapse of acute lymphoblastic leukemia in the clinical practice within the municipal healthcare system.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, clinical practice, target therapy, blinatumomab.

Received: September 22, 2020

Accepted: February 3, 2021

For correspondence: Vasilii Anatolevich Shuvaev, MD, PhD, 10 Lobnenskaya str., Moscow, Russian Federation, 127644; e-mail: shuvaev77@mail.ru

For citation: Shuvaev VA, Ushakova OV, Mullo EI, et al. Use of Blinatumomab in Acute Lymphoblastic Leukemia in Municipal Healthcare: A Case Report. Clinical oncohematology. 2021;14(2):198–203. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-198-203



ВВЕДЕНИЕ

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — одни из наиболее распространенных заболеваний в онкогематологической практике. Первичная заболеваемость ОЛЛ составляет около 1 случая на 100 000 населения в год. Этот показатель отличается стабильностью на протяжении последних 30 лет в развитых странах с удовлетворительным доступом к диагностике. Пик заболеваемости наблюдается между 2 и 5 годами, заболевание регистрируется во всех возрастных группах и составляет существенную долю острых лейкозов взрослых [1]. Распространенность ОЛЛ в мире (общее число пациентов с диагнозом) в 2015 г. оценивалось как около 875 000, при этом за последние 10 лет анализа количество больных увеличилось на $\frac{1}{4}$ [2]. В России в 2014 г. был зарегистрирован 1731 случай ОЛЛ [3].

Программное использование многокомпонентных схем химиотерапии позволило достичь значительных успехов в лечении ОЛЛ. Возможно, ОЛЛ — один из первых видов распространенного онкологического заболевания, который удалось научиться полностью излечивать [4]. Однако использование только химиотерапевтических подходов не позволяет добиться дальнейшего прогресса в увеличении показателей общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) всех пациентов с ОЛЛ. В рамках протокола ОЛЛ-2009 для лечения Rh-негативных ОЛЛ в РФ полные ответы при индукции ремиссии наблюдались в 86,7 % случаев, летальность составила 9,1 %, первичная резистентность — 4,2 %. При этом 5-летняя ОВ составила 59 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 65 % [5]. В других странах со сходной экономической ситуацией результаты лечения взрослых больных ОЛЛ в рамках рутинной клинической практики хуже: частота полных ответов достигает около 76 %, летальность во время индукции ремиссии составляет 13 %, первичная химиорезистентность — 11 %, медиана ОВ — 48 мес., ВБП — 23 мес. [6]. Общее количество летальных исходов, обусловленных ОЛЛ, в мире остается высоким и оценивается как 111 000 случаев ежегодно [2]. Причиной ухудшения показателей ОВ, несмотря на достижение полных ответов после индукции ремиссии, при ОЛЛ служит высокая частота развития рецидивов. Это может быть обусловлено биологическими особенностями опухоли, селекцией химиорезистентных клонов опухолевых клеток, формированием иммунологической толерантности, персистенцией стволовых опухолевых клеток, что приводит к сохранению минимальной остаточной болезни (МОБ) с реальным потенциалом рецидивирования.

Невозможность дальнейшего улучшения результатов лечения ОЛЛ с использованием только химиопрепаратов связана с ограничением возможности дальнейшего увеличения агрессивности лечения вследствие имеющейся у пациентов сопутствующей патологии, а также с частым развитием химиорезистентности.

С целью улучшить результаты лечения ОЛЛ химиопрепараты начали комбинировать с таргетными препаратами. В терапии Rh-положительных ОЛЛ

стандартом стало использование ингибиторов тирозинкиназ, блокирующих активность продукта слитного гена *BCR-ABL*. Для лечения Rh-негативных ОЛЛ были разработаны моноклональные антитела, позволяющие воздействовать на специфические мишени на поверхности клеток отдельных вариантов ОЛЛ. Другим направлением при рецидивах ОЛЛ является CAR T-клеточная терапия, направленная на преодоление ускользания опухолевых клеток от иммунного ответа организма. В случае с ОЛЛ одним из вариантов служит внедрение в T-лимфоциты больного синтетических рецепторов к рецепторам клеток ОЛЛ, например CD19. Данный вид лечения позволяет достигать высокой частоты ответов (70–90 %), однако его широкое использование, в т. ч. и в экономически высокоразвитых странах, до настоящего времени значительно ограничено в связи с высокой стоимостью и необходимостью создания соответствующей биотехнологической инфраструктуры [7].

Таргетными препаратами, входящими в настоящее время в клиническую практику лечения рецидивов Rh-негативных ОЛЛ, а также в клинические исследования при первичном лечении, являются инотузумаб озогамидин и блинатумомаб, реализующие разный механизм действия. Инотузумаб озогамидин является иммуноконъюгатом — комбинацией антитела к CD22 и высокотоксичного химиопрепарата калихеамицина, позволяющим осуществлять адресную доставку цитостатического агента напрямую в опухолевую клетку. Общий ответ при использовании данного препарата при рецидивах и резистентном течении ОЛЛ составляет 58 % [8].

Блинатумомаб реализует другой механизм действия, связанный с активацией иммунной системы. Препарат представляет собой биспецифическое антитело, один конец которого специфичен в отношении CD19, другой — в отношении CD3. Действие препарата состоит в связывании CD19-положительных опухолевых клеток ОЛЛ с T-лимфоцитами CD3+ пациента, приводя к их активации и индукции клеточно-опосредованного лизиса.

В настоящее время блинатумомаб зарегистрирован в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ у взрослых. Кроме того, препарат показан в качестве монотерапии в фазе первой или второй полной ремиссии с наличием МОБ $\geq 0,1$ %. У детей в возрасте 1 года и старше блинатумомаб может использоваться в качестве монотерапии для лечения CD19-положительного, отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ после по крайней мере двух линий предшествующей терапии или после выполненной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [9].

В клинических исследованиях у взрослых и детей с ОЛЛ с рецидивами или резистентностью к терапии блинатумомаб позволял достигать полных ответов, включая неполное гематологическое восстановление, в 33–69 % случаев (43–88 % из которых достигали МОБ-отрицательного статуса). Медиана ОВ составила 6–10 мес., БРВ — 6–8 мес. [10–15]. Наблюдавшимися побочными эффектами препарата были:

- синдром выброса цитокинов при лизисе опухоли, для профилактики которого при значительном лейкоцитозе необходимо в начале терапии блинатумомабом применять высокие дозы глюкокортикоидов;
- неврологическая токсичность (головная боль, бессонница, тремор, головокружение, парестезии, судороги, когнитивные расстройства, расстройства речи, ухудшение памяти);
- снижение показателей крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения);
- инфекционные осложнения;
- повышение уровня ферментов печени.

Наиболее значимыми нежелательными явлениями являются синдром выброса цитокинов и неврологическая токсичность. Медиана времени от начала терапии до появления неврологических симптомов составляет 9 дней. Большинство неврологических симптомов разрешается после временного прекращения терапии, отмена лечения блинатумомабом по данной причине бывает нечастой. Пожилые пациенты могут быть более склонны к развитию серьезных неврологических нарушений, в частности когнитивных расстройств, энцефалопатии и спутанности сознания.

В данном сообщении мы представляем опыт использования блинатумомаба в условиях муниципального здравоохранения в рамках регионального лекарственного обеспечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 1985 года рождения. В анамнезе: артериальная гипертензия I степени без сердечной недостаточности, хронический бронхит курильщика без дыхательной недостаточности, хронический панкреатит без нарушения функции поджелудочной железы, двусторонний сакроилеит без функциональных нарушений. В августе 2019 г. начали беспокоить общая слабость и повышение температуры тела до 38 °С, впоследствии присоединилась периодическая умеренная боль в правой нижней конечности. При амбулаторном обследовании определялись умеренный лейкоцитоз, анемия легкой степени тяжести. УЗИ органов брюшной полости показало спленомегалию с размером селезенки 189 × 71 мм. При КТ органов брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия, абдоминальная лимфаденопатия. Проведено иммунофенотипирование клеток костного мозга (24.10.19): в гейте CD45^{low} (бластные клетки 78,1 %), иммунофенотип CD34+CD38+HLA-DR+MPO-CD33-CD13-CD117-CD15-CD19+CD10-cytCD79a+cytCD22+CD22+CD20-cytIgM-sIgM-, про-B-клеточный вариант (B-I) ОЛЛ.

28.10.2019 г. по неотложным показаниям пациент госпитализирован в отделение гематологии ГKB им. В.В. Вересаева ДЗМ. Клинический анализ крови (28.10.19): лейкоциты $44,1 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 100 г/л, тромбоциты 77×10^9 /л, бластные клетки 88 %, нейтрофилы палочкоядерные 1 %, нейтрофилы сегментоядерные 3 %, лимфоциты 7 %, моноциты 1 %. Миелограмма (29.10.19): костный мозг гиперклеточный, бластные клетки 73,2 %, миело-

циты 3 %, метамиелоциты 0,8 %, нейтрофилы сегментоядерные 2,8 %, лимфоциты 4,8 %, плазматические клетки 1 %, моноциты 0 %, нормобласты полихроматофильные 10,2 %, нормобласты оксифильные 1,2 %, эритроидный ряд 11,4 %, мегакариоциты без отшнуровки тромбоцитов, тромбоциты единичные в поле зрения, эритропоэз и гранулоцитопоэз угнетены. Цитологическое исследование ликвора (29.10.19): цитоз 10/3, белок 0,1 г/л, глюкоза 3,33 ммоль/л; в трех последующих люмбальных пункциях цитоз ликвора в пределах нормы (< 5 клеток/мкл). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга (29.10.19): 46,XY,t(2;9)(p?16;p21), der(8), der(12)[11]/45,XY, der(8), -9, der(12), -17, +mar[1]/46,XY, t(6;7)(q27;q22), der(8), der(12)[1]/46,XY[17]. FISH-исследование на *BCR/ABL* (29.10.19): транслокация t(9;22)(q34;q11) не выявлена.

После предфазы преднизолоном по 110 мг в сутки в течение 7 дней проведен курс полихимиотерапии по схеме HyperCVAD (блок А) с 6.11 по 16.11.2019 г. [16]. Перенес удовлетворительно, из осложнений: анемия III степени (минимальный уровень гемоглобина 58 г/л, трансфузия 1 дозы эритроцитной взвеси), агранулоцитоз (13-23.11.19), нейтропеническая лихорадка III степени (14-15.11.19), тромбоцитопения III степени (минимальный уровень тромбоцитов 32×10^9 /л, кожный геморрагический синдром II степени). Достигнут полный ответ по критериям NCCN. Клинический анализ крови (6.12.19): лейкоциты $2,9 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,22 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 103 г/л, тромбоциты 172×10^9 /л, палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 69 %, лимфоциты 23 %, моноциты 3 %, эозинофилы 1 %. Миелограмма (5.12.19): бластные клетки 1,3 %, промиелоциты 0 %, нейтрофильные миелоциты 19,5 %, нейтрофильные метамиелоциты 4,4 %, нейтрофилы палочкоядерные 15,0 %, нейтрофилы сегментоядерные 19,5 %, нейтрофильный ряд 58,4 %, эозинофильный ряд 1,1 %, базофильный ряд 0 %, лимфоциты 6,6 %, лимфоидный росток 6,6 %, плазматические клетки 0,4 %, моноцитарный росток 2,3 %, эритроидный росток 29,9 %.

Продолжена терапия по протоколу HyperCVAD (блок В) с 9.12 по 11.12.2019 г. Из осложнений: анемия III степени (минимальный уровень гемоглобина 58 г/л на 21.12.19, трансфузия 1 дозы эритроцитной взвеси), агранулоцитоз (21-28.12.19), нейтропеническая лихорадка III степени (25.12.19), тромбоцитопения I степени (минимальный уровень тромбоцитов 93×10^9 /л на 21.12.19), стоматит I степени. В клиническом анализе крови (13.01.20) без отклонений от нормы, за исключением анемии (гемоглобин 95 г/л). В контрольной миелограмме (13.01.20): бластные клетки 62,4 %, промиелоциты 0 %, нейтрофильные миелоциты 7,4 %, нейтрофильные метамиелоциты 1,5 %, нейтрофилы палочкоядерные 6,8 %, нейтрофилы сегментоядерные 3,8 %, нейтрофильный ряд 19,5 %, эозинофильный ряд 0,8 %, базофильный ряд 0 %, лимфоциты 1,8 %, лимфоидный росток 1,8 %, плазматические клетки 0,8 %, моноцитарный росток 0,1 %, эритроидный росток 14,6 %. Констатирован ранний рецидив ОЛЛ (13.01.20), с учетом краткого срока ответа можно обсуждать и наличие первично-резистентного варианта течения заболевания.

Проведен курс полихимиотерапии FLAG-Ida с 17.01 по 21.01.2020 г. [17]. Из осложнений: анемия III степени (минимальный уровень гемоглобина 48 г/л на 25.01.20, трансфузии 3 доз эритроцитарной взвеси), агранулоцитоз (25.01–10.02.20), нейтропеническая лихорадка III степени (1.02–5.02.20), тромбоцитопения IV степени (минимальный уровень тромбоцитов $11 \times 10^9/\text{л}$ на 25.01.20, кожный геморрагический синдром II степени, трансфузии 3 доз тромбоконцентрата), слабость II степени. Ответ не достигнут. Клинический анализ крови (12.02.20): лейкоциты $1,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,95 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 85 г/л, тромбоциты $179 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 0 %, нейтрофилы палочкоядерные 3 %, нейтрофилы сегментоядерные 51 %, лимфоциты 42 %, моноциты 4 %. В миелограмме (13.02.20): бластные клетки 32,8 %, промиелоциты 0 %, нейтрофильные миелоциты 7,2 %, нейтрофильные метамиелоциты 6,2 %, нейтрофилы палочкоядерные 9,2 %, нейтрофилы сегментоядерные 9,8 %, нейтрофильный ряд 33,2 %, эозинофильный ряд 0 %, базофильный ряд 0 %, лимфоциты 16 %, лимфоидный росток 16 %, плазматические клетки 1 %, моноцитарный росток 0 %, эритроидный росток 17 %. Все клетки с иммунофенотипом CD19+CD58+CD38+CD45^{low}. Констатировано химиорезистентное течение рецидива ОЛЛ или дальнейшее прогрессивное течение первично-резистентной формы.

Проведено обследование для решения вопроса о выборе дальнейшего метода лечения:

- иммунофенотипирование костного мозга (25.02.20): бластный регион 34,5 %, CD45+CD34+TdT+CD58+CD38+CD15+CD33+CD19+CD20+CyCD79a+;
- молекулярно-генетическое исследование крови (26.02.20): клетки с геном *BCR-ABL* (p190, p210), мутацией *JAK2V617F*, мутациями генов *CEBPA*, *FLT3-ITD* и *FLT3D835Y* не выявлены, делеция в гене *IKZF1* не обнаружена; выявлена мутация гена *NPM1*;
- HLA-типирование ближайших родственников: гаплоидентичность с братом, полностью совместимых неродственных доноров в отечественном регистре не найдено.

По жизненным показаниям решено продолжить лечение в виде иммунотерапии блинатумомабом. Пациент представлен на врачебную комиссию Московского городского гематологического центра ГКБ им. С.П. Боткина, получено заключение о необходимости получения препарата за счет средств регионального бюджета. В условиях отделения гематологии ГКБ им. В.В. Вересаева начата монотерапия блинатумомабом с 17.03.2020 г.: 9 мкг/сут в Д1–Д7, далее 28 мкг/сут в Д8–Д28 в виде постоянной инфузии на фоне стандартной премедикации. Переносимость терапии удовлетворительная, однократно эпизод боли в нижних конечностях II степени, купированный нестероидными анальгетиками, гематологическая токсичность только в виде нейтропении III–IV степени в Д7–Д22 без инфекционных осложнений, необходимости в трансфузии компонентов крови не было. При обследовании перед началом следующего курса показатели клинического анализа крови (28.04.20) без отклонений от нормы. В контрольной миелограмме (28.04.20): бластные

клетки 0,8 %, промиелоциты 0 %, нейтрофильные миелоциты 26 %, нейтрофильные метамиелоциты 6 %, нейтрофилы палочкоядерные 22 %, нейтрофилы сегментоядерные 14,8 %, нейтрофильный ряд 66,8 %, эозинофильный ряд 2 %, базофильный ряд 0 %, лимфоциты 7,2 %, лимфоидный росток 7,2 %, плазматические клетки 0 %, моноцитарный росток 3,2 %, эритроидный росток 18 %. Иммунофенотипирование клеток костного мозга (28.04.20): проанализировано 1 198 068 событий, клеток с aberrантным иммунофенотипом не выявлено (чувствительность 2×10^{-5}). Констатировано достижение полного клинико-гематологического ответа (25.04.20) с МОБ-отрицательным статусом.

В связи с эпидемиологической обстановкой, неблагоприятной по новой коронавирусной инфекции COVID-19, дальнейшее лечение блинатумомабом проводилось в амбулаторных условиях (постоянная инфузия 28 мкг/сут в Д1–Д28; Д1 — 28.04.2020 г.). Переносимость лечения без значимых побочных эффектов. После курса терапии у больного сохранялся МОБ-отрицательный статус. Пациент был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, где ему успешно проведена родственная гаплоидентичная аллотГСК (донор — сестра).

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое внедрение и модернизация протоколов лечения, использование аллотГСК позволили значительно улучшить ОВ при ОЛЛ. Наибольшие успехи достигнуты при лечении детей: 5-летняя ОВ увеличилась с 10 % в 1960 г. до 90 % в 2015 г. [18].

Несмотря на частое достижение полных ответов (75–90 %) при первичной индукции ремиссии у взрослых больных ОЛЛ, длительная выживаемость не столь высокая (5-летняя ОВ 33 %, 10-летняя ОВ 30 %). Наибольшее улучшение достигнуто при лечении подростков, у которых 5- и 10-летние показатели ОВ повысились до 60 %. Однако с увеличением возраста больных результаты постепенно ухудшаются. Так, в группе пациентов с дебютом ОЛЛ в возрасте старше 60 лет 5- и 10-летние ОВ не превышают 9–20 % [19, 20]. Одним из факторов, влияющим на результаты терапии в условиях нашей страны в клиническом исследовании ОЛЛ-2009, оказалось место проведения лечения пациента. В федеральных клиниках по сравнению с муниципальными стационарами показатели выживаемости больных были выше: 5-летняя ОВ 62,3–82,6 и 43,6–63,8 %, 5-летняя БРВ 66,0–90,3 и 50,1–71,3 % соответственно [5]. Причиной этого может быть специализированность федерального учреждения с более лучшим оснащением и меньшая нагрузка на медицинский персонал с организацией производственных потоков для оказания именно гематологической помощи. Обеспечивается широкий доступ к высокотехнологичным методам лечения: ТГСК, инновационным лекарственным препаратам, предоставляемым бесплатно в рамках клинических исследований, программам расширенного клинического доступа или целевым программам клинической апробации. Использование терапии резерва при

резистентности или рецидивах может существенно влиять на ОВ больных с опухолями системы крови.

Вместе с тем большинство гематологических пациентов проходят лечение в муниципальных учреждениях здравоохранения, лечебные возможности большинства из которых ограничены системой обязательного медицинского страхования. К сожалению, общей мощности всех федеральных гематологических центров пока недостаточно для лечения всех больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, нуждающихся в терапии второй и последующих линий, учитывая количество пациентов и продолжительность лечения. Рациональным способом улучшения качества медицинской помощи гематологическим больным, в т. ч. пациентам с острыми лейкозами, имеющими неотложные показания к началу новой терапии в случае резистентности или развития рецидивов, представляется расширение возможностей их лечения на муниципальном уровне с облегченным доступом к новым таргетным препаратам. Использование лекарственной терапии резерва у больных ОЛЛ при рецидивах и резистентности к первичному лечению позволяет достичь противоопухолевой ответ и выполнить аллоТГСК, а в перспективе и провести CAR T-клеточную терапию.

В данном клиническом наблюдении мы представили опыт использования таргетного препарата блинатумомаб у пациента с ранним рецидивом ОЛЛ, резистентного к химиотерапии. Действие препарата состоит в связывании CD19-позитивных опухолевых клеток ОЛЛ с Т-лимфоцитами CD3+ пациента, что приводит к их активации и индукции клеточно-опосредованного лизиса. Таким образом, механизм действия блинатумомаба аналогичен одному из вариантов CAR T-клеточной терапии ОЛЛ. Вместе с тем в настоящее время в нашей стране CAR T-терапия может быть проведена только в нескольких клиниках у единичных больных и пока представляет значительные технологические сложности. Отдельного целевого финансирования данного вида высокотехнологичной терапии в рамках рутинной практики пока нет. Использование блинатумомаба со сходным с CAR T-клеточной терапией механизмом действия у больных ОЛЛ можно начинать немедленно при наличии препарата.

В поисковом исследовании II фазы использование блинатумомаба у 36 больных с рецидивом ОЛЛ позволило получить ответы (полные или полные с неполным восстановлением показателей крови) у 25 (69 %) пациентов, у 22 (88 %) из которых достигнут МОБ-отрицательный статус. АллоТГСК была проведена 13 (52 %) больным [14]. В расширенном исследовании II фазы у 189 пациентов с резистентным или рецидивирующим течением ОЛЛ с помощью блинатумомаба ответы были достигнуты у 81 (43 %) больных, 32 (40 %) из которых впоследствии выполнена аллоТГСК [15]. В исследовании III фазы TOWER проведено сравнение блинатумомаба со стандартной терапией у 405 пациентов (рандомизация 2:1) с рецидивами и резистентным течением ОЛЛ, 142 (35 %) из которых ранее перенесли аллоТГСК. Ответы на лечение достигались чаще при терапии блинатумомабом 119/270 (44 %), чем при использовании химиотерапии 34/135 (25 %). Медиана ОВ составила 7,7 мес. в группе блинатумомаба

и 4 мес. при химиотерапии, 6-месячная бессобытийная выживаемость также была значительно выше при использовании блинатумомаба (31 %) в сравнении с химиотерапией (12 %), хотя доля больных, впоследствии направленных на аллоТГСК, была одинаковой в обеих группах (24 %) [10]. Блинатумомаб оказался эффективным и при лечении детей. В исследовании I-II фазы из 70 пациентов с рецидивами или резистентным течением ОЛЛ у 27 (39 %) детей получен полный ответ, в т. ч. у 14 (52 %) из них достигнут МОБ-отрицательный статус [13].

В РФ был опыт использования блинатумомаба в рамках многоцентрового исследования программы расширенного клинического доступа у 43 больных с рецидивами или резистентным течением ОЛЛ и 23 пациентов с ремиссией ОЛЛ и МОБ-положительным статусом. При рецидивах и резистентном течении полные ответы были достигнуты у 29 (67 %) пациентов, в т. ч. у 24 (83 %) из них достигнут МОБ-отрицательный статус. 2-летние ОВ и БРВ составили 40 и 26 % соответственно [21].

Кроме того, опубликован опыт одноцентрового исследования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по лечению 182 больных с рецидивами и рефрактерным течением В-клеточного ОЛЛ, из которых 128 пациентов (76 взрослых и 52 ребенка) получали блинатумомаб. Ответы на лечение получены у 83 % больных, из них полных — у 57 (76 %) взрослых и 28 (52 %) детей [22].

Полученные удовлетворительные результаты подтверждают необходимость расширения доступа и использования блинатумомаба в муниципальном здравоохранении. Такой подход улучшит результаты лечения благодаря своевременному и быстрому назначению препарата и разгрузке мощностей для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в т. ч. увеличения трансплантационной активности.

В нашем клиническом наблюдении мы представили опыт использования блинатумомаба в рамках муниципального здравоохранения в г. Москве за счет средств регионального бюджета. Несмотря на развитие раннего рецидива и отсутствие ответа после проведения высокодозной химиотерапии второй линии, применение только таргетного препарата позволило достичь у пациента полного ответа с МОБ-отрицательным статусом. Лечение не имело клинически значимых побочных эффектов, проводилось в т. ч. и в амбулаторных условиях. В результате стало возможным проведение полноценного обследования и направление больного в федеральное специализированное учреждение для выполнения аллоТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное использование новых высокоэффективных препаратов, в т. ч. биспецифических антител (блинатумомаб), для лечения рецидивов ОЛЛ с достижением МОБ-отрицательного статуса возможно и в условиях муниципального здравоохранения. Получаемые результаты могут улучшить исходы лечения и повысить качество медицинской помощи больным ОЛЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В.А. Шуваев получает лекторские гонорары от ООО «Амджен». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сбор и обработка данных: В.А. Шуваев.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.А. Шуваев.

Подготовка рукописи: В.А. Шуваев, Н.З. Трипутень.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030–43. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60457-2.
- Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых 2018. (электронный ресурс) Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. Ссылка активна на 22.09.2020 г.
- [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasyev BV, et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia 2018. [Internet] Available from: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. (accessed 22.09.2020) (In Russ)]
- Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8(6):994–1004. doi: 10.1200/jco.1990.8.6.994.
- 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. doi: 10.17116/terarkh201688715-24.
- [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. doi: 10.17116/terarkh201688715-24. (In Russ)]
- Ciftciler R, Sevindik OG, Tekgunduz AIE, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Routine Practice: A Turkish Multicenter Study. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):169–77. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0008.
- Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(5):396–406. doi: 10.1007/s11899-018-0470-x.
- Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;119(15):2728–36. doi: 10.1002/cncr.28136.
- BLINCYTO® (blinatumomab) for injection, for intravenous use. Initial U.S. approval: 2014. Available from: https://www.pi.amgen.com//media/amgen/repositoriesites/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf. (accessed 21.09.2020).
- Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Med*. 2017;376(9):836–47. doi: 10.1056/NEJMoa1609783.
- Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1795–802. doi: 10.1200/jco.2016.69.3531.
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase 1/2 Study in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Receiving Blinatumomab Treatment. *Blood*. 2014;124(21):2292. doi: 10.1182/blood.V124.21.2292.2292.
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/jco.2016.67.3301.
- Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4134–40. doi: 10.1200/jco.2014.56.3247.
- 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.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788–801. doi: 10.1002/cncr.20668.
- Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2005;84(12):792–5. doi: 10.1007/s00277-005-1090-9.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
- Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2009;113(7):1408–11. doi: 10.1182/blood-2008-06-164863.
- Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, et al. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. 2017;129(13):1878–81. doi: 10.1182/blood-2016-11-749507.
- 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.
- [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. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153. (In Russ)]
- Markova IV, Bondarenko SN, Paina OV, et al. Features of response to blinatumomab and inotuzumab ozogamicin therapy in patients with relapse/refractory B-cells acute lymphoblastic leukemia in real clinical practice. *Cell Ther Transplant*. 2020;9(1):47–52. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-47-52.