

Результаты сателлитного симпозиума «Что нам стоит дом построить? Иммуноterapia острого лимфобластного лейкоза в детской практике», состоявшегося 23 ноября 2023 г. в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023»

К.И. Киргизов, О.В. Паина, Г.О. Бронин

Для цитирования: Киргизов К.И., Паина О.В., Бронин Г.О. Результаты сателлитного симпозиума «Что нам стоит дом построить? Иммуноterapia острого лимфобластного лейкоза в детской практике», состоявшегося 23 ноября 2023 г. в рамках IV объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(1):72–4.

Results of the satellite symposium “What does it cost us to build a house? Immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia in pediatric practice”, held on November 23, 2023 within the framework of the IV Joint Congress of RSDOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”

K.I. Kirgizov, O.V. Paina, G.O. Bronin

For citation: Kirgizov K.I., Paina O.V., Bronin G.O. Results of the satellite symposium “What does it cost us to build a house? Immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia in pediatric practice”, held on November 23, 2023 within the framework of the IV Joint Congress of RSDOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):72–4.

В рамках симпозиума состоялись следующие доклады: «Иммуноterapia (ИТ) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Достижения и перспективы» (Г.О. Бронин, г. Москва), «Эффективность и безопасность бридж-терапии в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с ОЛЛ» (К.И. Киргизов, г. Москва), «Возможности биспецифического активатора Т-клеток блинатумомаба в посттрансплантационном периоде у детей с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ)» (О.В. Паина, г. Санкт-Петербург).

ОЛЛ является самым часто встречающимся злокачественным новообразованием у детей. Ежегодно в Российской Федерации (РФ) регистрируются 1000–1100 случаев заболевания, 89 % из которых (по данным групп «Москва–Берлин» и «Российская группа БФМ») – В-клеточные. В связи с тем, что около 5–10 % пациентов могут быть рефрактерными к стандартной индукционной химиотерапии (ХТ), а у 10–15 % больных, достигших I полной клинико-гематологической ремиссии, развиваются рецидивы лейкозов, необходимо предусмотреть эффективную терапию для достижения МОБ-негативного статуса и последующей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Сегодня назрела необходимость внедрения новой современной терапевтической стратегии для первично-рефрактерного и рецидивирующего ОЛЛ

у детей. Для таких пациентов наиболее эффективным и хорошо изученным препаратом является биспецифичное анти-CD19/CD3-антитело – блинатумомаб. Преимущество блинатумомаба состоит в том, что этот эффект не зависит ни от специфичности Т-клеточных рецепторов (TCR), ни от наличия молекул I класса основного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности антигенпрезентирующих клеток. При Т-клеточной активации повышается секреция цитокинов, особенно таких, как IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-6 и IL-10. Кроме того, при активации Т-лимфоцитов высвобождаются гранзим и перфорин, которые проникают в клетку опухоли и активируют апоптоз [1].

Блинатумомаб зарекомендовал себя как препарат, который в монотерапии позволяет добиться клинико-гематологической ремиссии у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным В-клеточным ОЛЛ. Он обладает установленным и управляемым профилем токсичности. Применение блинатумомаба перед ТГСК в формате так называемой бридж-терапии является апробированным стандартом в детской онкологии-гематологии, как в РФ, так и в мире [2, 3] (рис. 1).

Благодаря совершенствованию методик ТГСК, улучшению сопроводительной терапии и накопле-

Опции при рецидиве

Преодоление резистентности:

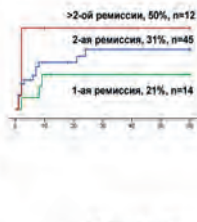
- Новые препараты и новые схемы терапии
- Увеличение доз
- Таргетная терапия
- Иммунотерапия: IL2, GM-CSF, интерфероны CAR, CIK, CAR NK, CAR CIK
- Посттрансплантационная терапия

Высокая токсичность повторных индукций ремиссии

Бридж-терапия

(успех – около 50%):

- Клофарабин (ОЛЛ)
- Блинцидо, Беспокса (ОЛЛ)
- Непарабин (ОЛЛ)
- Милотаг (ОМЛ)
- Карфилзомиб (ОМЛ)

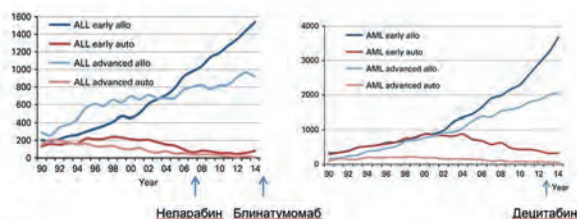


Б.Б. Афанасьев, 2019

Рис. 1. Опции при рецидивах острых лейкозов

нию опыта трансплантационными центрами, результаты ТГСК со временем улучшаются. Так, по данным исследовательской группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster), исследовательской группы IBFM и рабочей группы EBMT по педиатрическим заболеваниям, 4-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе детей с ОЛЛ после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) от совместного родственного донора составила 79 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 71 % [4]. В настоящее время задачей для исследователей по всему миру является разработка стратегии лечения рецидивирующего и рефрактерного ОЛЛ, основанной на большей эффективности и меньшей токсичности. Несмотря на развитие генной терапии и ИТ, алло-ТГСК до сих пор представляет собой «золотой стандарт» консолидации для пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ОЛЛ [2, 4], а применение новых препаратов перед ТГСК позволяет увеличить число трансплантаций (рис. 2).

Новые препараты и ТГСК



Julia R. Passow, et al 2018

Рис. 2. Новые препараты приводят к увеличению числа ТГСК

Продолжаются поиски наиболее оптимальных режимов кондиционирования перед алло-ТГСК от разных типов доноров. Схемы кондиционирования при ОЛЛ у детей обычно включают тотальное облучение тела, при невозможности проведения лучевой терапии применяются бусульфан и циклофосфамид, а также этопозид для усиления противолейкемического эффекта [5].

В своем докладе Г.О. Бронин рассказал об успешном лечении рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ у детей на современном этапе. Использование блинатумомаба с последующей алло-ТГСК позволяет увеличить выживаемость пациентов по сравнению с проведением алло-ТГСК после высокодозной ХТ. Представлен позитивный опыт последовательного использования различных методов ИТ В-ОЛЛ: ино-тузумаба озогамидина, блинатумомаба и алло-ТГСК. Эта технология обладает низким профилем токсичности и позволяет достичь длительной ремиссии даже у рефрактерных пациентов. Также представлен многообещающий опыт эффективного использования блинатумомаба и CAR-T-клеток для успешного лечения рецидивов В-ОЛЛ после алло-ТГСК.

В докладе О.В. Паиной прозвучало, что рецидивы В-ОЛЛ у детей после алло-ТГСК являются основной проблемой, говорящей о резистентном характере заболевания, приводящей к неудачам лечения. Существующие опции ИТ позволяют улучшить результаты лечения детей с В-ОЛЛ. Комбинированная иммуноадоптивная терапия блинатумомабом и инфузией донорских лимфоцитов может индуцировать длительные костномозговые ремиссии при рецидивах CD19⁺ В-ОЛЛ у детей после алло-ТГСК. Блинатумомаб в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов имеет низкий профиль токсичности, низкую частоту возникновения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и хорошо переносится после гаплоидентичной ТГСК. Методы комбинированной иммуноадоптивной терапии стоит рассматривать как предпочтительные по сравнению с химиотерапевтическими, особенно после алло-ТГСК. Пациенты, получившие ИТ на любом этапе, требуют более длительного наблюдения и оценки отдаленных результатов.

В свою очередь, К.И. Киргизов рассказал о возможности и безопасности применения блинатумомаба в контексте ТГСК, основанном на собственном опыте НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где был выполнен анализ 12 больных с В-ОЛЛ, которым перед ТГСК проводилась терапия с использованием блинатумомаба. Было показано, что риск развития токсических и иммунных осложнений у данной группы пациентов не отличался по сравнению с группой, которая перед ТГСК не получала ИТ. Таким образом, была показана возможность применения препарата и его безопасность и переносимость.

Ежегодно 125 детей с рецидивирующим и рефрактерным В-ОЛЛ нуждаются в терапии блинатумомабом. Лечениекратно повышает шансы на успешный исход последующей ТГСК и выписку пациента с полной ремиссией и достижением МОБ-негативного статуса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benjamin J.E., Stein A.S. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(3):142–56. doi: 10.1177/2040620716640422.
2. Queudeville M., Ebiger M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia – from salvage to first line therapy (a systematic review). *J Clin Med.* 2021;10(12):2544. doi: 10.3390/jcm10122544.
3. Rallis K.S., Hillyar C.R.T., Sideris M., Davies J.K. T-cell-based Immunotherapies for Haematological Cancers, Part A: A SWOT Analysis of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) and Bispecific T-Cell Engagers (BiTEs). *Anticancer Res.* 2021;41(3):1123–41. doi: 10.21873/anticancer.14870.
4. Majhail N.S., Mau L.W., Chitphakdithai P., Denzen E.M., Joffe S., Lee S.J., LeMaistre C.F., Loberiza F., Parsons S.K., Repaczki-Jones R., Robinett P., Rizzo J.D., Murphy E., Logan B., Le-Rademacher J. Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(5):906–17. doi: 10.1038/s41409-019-0748-1.
5. Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M., Pasquini M.C., Bouzas L.F., Yoshimi A., Szer J., Lipton J., Schwendener A., Gratwohl M., Frauendorfer K., Niederwieser D., Horowitz M., Kodera Y.; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA.* 2010;303(16):1617–24. doi: 10.1001/jama.2010.491.