

**BOLALARDA STANDART XAVFLI B-HUJAYRA O'TKIR LIMFOBLASTIK
LEYKEMIYASIDA BLINATUMOMAB**

Nazarova Sh.O.¹, Shonazarov Sh.D.²

¹Osiyo Xalqaro Universiteti Xorazm filiali,

²Osiyo Xalqaro Universiteti Xorazm filiali.Talaba

ANNOTATSIYA**Maqsad**

B-hujayra o'tkir limfoblastik leykemiya (B-h OLL) bolalar orasida eng keng tarqalgan onkologik kasallik hisoblanadi. Umumiy davolanish samaradorligi yuqori bo'lishiga qaramay, qayta rivojlangan B-h OLL bolalar saraton bilan bog'liq o'limining asosiy sababi bo'lib qolmoqda. Yangi tashxis qo'yilgan standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarda davolash jarayoniga blinatumomab (anti-CD19 va anti-CD3 bispecific T-hujayra jalb qiluvchi molekula) qo'shilishi klinik natijalarni yaxshilashi mumkinligi taxmin qilindi.

Usullar

Yangi tashxis qo'yilgan standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan hamda o'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega bolalar ishtirokida III bosqich tasodifiy nazorat ostidagi klinik sinov o'tkazildi. Bemorlar ikki guruhga: faqat kimyoterapiya va kimyoterapiyaga qo'shimcha ikkita ketma-ket bo'lmagan 28 kunlik blinatumomab kursini olish guruhlariga tasodifiy taqsimlandi. Asosiy baholash ko'rsatkichi kasalliksiz yashash davomiyligi bo'ldi.

Natijalar

Ma'lumotlar va xavfsizlikni monitoring qilish qo'mitasi birinchi oraliq samaradorlik tahlilida 1440 nafar tasodifiy taqsimlangan bemorni (722 nafar — faqat kimyoterapiya, 718 nafar — blinatumomab va kimyoterapiya guruhi) ko'rib chiqib, tasodifiy taqsimlashni muddatidan oldin tugatishni tavsiya etdi. O'rtacha 2,5 yillik kuzatuv davomida 3 yillik kasalliksiz yashash ko'rsatkichi blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $96,0 \pm 1,2\%$, faqat kimyoterapiya guruhida esa $87,9 \pm 2,1\%$ ni tashkil etdi (cheklangan o'rtacha yashash vaqtidagi farq — 72 kun; 95% ishonch oralig'i [IO]: 36–108 kun; $p < 0,001$). O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda ushbu ko'rsatkichlar mos ravishda $97,5 \pm 1,3\%$ va $90,2 \pm 2,3\%$, yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda esa $94,1 \pm 2,5\%$ va $84,8 \pm 3,8\%$ ni tashkil etdi. Blinatumomab kurslari davomida 3-darajali va undan yuqori sitokinin chiqarish sindromi, talvasa hamda sepsisning rivojlanishi kamdan-kam kuzatildi; biroq o'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega va blinatumomab qo'shib davolangan bemorlarda o'lmagan sepsisning umumiy chastotasi va kateter bilan bog'liq infeksiyalar faqat kimyoterapiya olgan guruh bilan solishtirganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'ldi.

Xulosalar

Yangi tashxis qo'yilgan, o'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarda standart kimyoterapiya rejimiga blinatumomab qo'shilishi kasalliksiz yashash davomiyligini statistik jihatdan sezilarli darajada yaxshiladi.

KIRISH

O'tkir limfoblastik leykemiya (OLL) so'nggi besh o'n yillikda davolanish samaradorligi keskin oshgan kasalliklardan biri hisoblanadi. Biroq an'anaviy kimyoterapevtik vositalarni yanada kuchaytirish orqali davolanish samaradorligini oshirishga qaratilgan urinishlar o'z samarasini bermadi va shu sabab sohadagi ilmiy yutuqlar sekinlashdi.

Blinatumomab — B-qator hujayra yuzasida ifodalangan CD19 antigenini nishonga oluvchi va CD19 ijobiy leykemik hujayralarni selektiv lizis uchun CD3+ T-hujayralarni yo'naltiruvchi bispecifik, bir zanjirli antibiotik konstruksiyadir. Qayta rivojlangan B-h OLL bilan kasallangan bolalarda blinatumomab bilan davolash natijalarni yaxshilashini klinik sinovlar tasdiqlagan. E1910 sinovida esa kattalar kontingentida kimyoterapiya rejimiga blinatumomab qo'shilishi relaps bo'lmagan holda yashash va umumiy yashash ko'rsatkichlarini yaxshilaganligi isbotlandi.

Ushbu kontekstda blinatumomab qo'shilishining bolalarda yangi tashxis qo'yilgan B-h OLL bilan kasallangan bemorlarda klinik natijalarga ta'sirini o'rganish ilmiy jihatdan zaruriy masalaga aylandi. Shu maqsadda standart xavfli (Milliy saraton instituti [NSI] ta'rifiga ko'ra) B-h OLL bilan kasallangan bolalar ishtirokida xalqaro, tasodifiy, nazorat ostidagi, Bolalar onkologiyasi guruhi (BOG) klinik sinovi amalga oshirildi. Sinovning asosiy maqsadi — klinik belgilarga asosan o'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega standart xavfli B-h OLL bemorlarda standart kimyoterapiya rejimiga ikkita ketma-ket bo'lmagan blinatumomab kursi qo'shilishining klinik natijalarini baholash edi.

USULLAR

Bemorlar va inklyuziya mezonlari. Sinovga moyakdagi leykemiya yoki aniq markaziy asab tizimi (MAT) kasalligi bo'lmagan, yangi tashxis qo'yilgan standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bemorlar jalb etildi. Standart xavfli kasallik quyidagi mezonlar asosida aniqlandi: tashxis paytida 1 yoshdan katta va 10 yoshdan kichik bo'lish, leykositlar sonining mikrolitrdan 50 000 dan kam bo'lishi. Dawn sindromi bilan birga kuzatilgan B-h OLL va qayta rivojlanishning yuqori xavfiga ega bemorlar, shuningdek lokallashgan B-hujayra limfoblastik limfomali bemorlar ham sinovga jalb etilishga huquqli bo'ldi, ammo ular tasodifiy taqsimlashga kiritilmadi.

Sinov dizayni va etik nazorat

AALL1731 sinovi Avstraliya, Kanada, Yangi Zelandiya va Amerika Qo'shma Shtatlaridagi ilmiy-tibbiy markazlarda olib borilgan III bosqich, tasodifiy, nazorat

ostidagi xalqaro klinik sinov hisoblanadi. Protokol NSI pediatrik markaziy institutsional ko'rib chiqish kengashi va mahalliy institutsional ko'rib chiqish kengashlari tomonidan tasdiqlandi. Har bir bemorning qonuniy homiysi yozma xabardor roziligini berdi; zarur hollarda bemor roziligi ham alohida olingan. Mustaqil ma'lumotlar va xavfsizlikni monitoring qilish qo'mitasi rejalashtirilgan tartibda yarim yilda bir marta yig'ilib, sinov ma'lumotlarini mustaqil ravishda ko'rib chiqdi.

Sitogenetik tahlil va minimal qoldiq kasallikni baholash

Sitogenetik va in situ gibrizatsiya (FISH) tahlillari BOG tomonidan tasdiqlangan sertifikatlashtirilgan klinik laboratoriyalarda o'tkazildi va markaziy tekshiruvdan o'tkazildi. Minimal qoldiq kasallik (MQK) induksion kimyoterapiyaning 8-kunida periferik qonda, 29-kunda (induksion kimyoterapiya yakunida) va 56-kunda (konsolidatsion kimyoterapiya yakunida yoki suyak iligi tiklanish bosqichida) suyak iligida standartlashtirilgan ko'p parametrlil oqim tsitometriyasi yordamida miqdoriy baholandi. O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlar uchun MQK induksion terapiya yakunida suyak iligida immunoglobulin lokuslarini yuqori o'tkazuvchanlikli ketma-ketlash usuli bilan ham qo'shimcha ravishda baholandi. MQK natijalari konsolidatsiyadan keyingi terapiya turini tayinlash va tasodifiy taqsimlash uchun asosiy stratifikatsiya omili sifatida foydalanildi.

Davolash protokoli va tasodifiy taqsimlash

Barcha bemorlar uch komponentli standart induksion terapiya kombinatsiyasini oldi. Induksion terapiya yakunlanganidan so'ng, standart xavfli B-h OLL bemorlari qayta rivojlanish xavfi darajasiga ko'ra uch guruhga ajratildi: qulay, o'rtacha va yuqori. Stratifikatsiya quyidagi omillarga asoslandi: leykemik blast sitogenetik natijalari (qulay genetik belgilar: ETV6::RUNX1 qo'shilishi yoki 4 va 10-xromosomalar ikki trisomiyasi; noqulay genetik belgilar: iAMP21, KMT2A qayta tuzilishi, gipodiploidilik [<44 xromosoma] yoki $t[17;19][q21-q22;p13.3]$; neytral genetik belgilar), MAT holati va MQK natijalar.

Qulay qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlar tasodifiy taqsimlashsiz faqat standart kimyoterapiya olishga tayinlandi. O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlar induksion terapiya yakunida ketma-ket MQK natijalari bo'yicha qo'shimcha stratifikatsiyadan o'tkazildi: aniqlanmagan MQK bo'lgan bemorlar faqat kimyoterapiyaga, qolgan bemorlar esa ikkita tasodifiy guruhga — faqat kimyoterapiya yoki kimyoterapiyaga qo'shimcha blinatumomab kurslari guruhiga — tasodifiy taqsimlandi.

Yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega deb tasniflangan bemorlar kuchaytirilgan Berlin-Frankfurt-Myunxen (BFM) kimyoterapiya skeleti asosida davolandi. Konsolidatsion terapiya yakunigacha suyak iligidagi MQK 0,1% dan past bo'lgan bemorlar ikkita tasodifiy guruhga ajratildi.

Blinatumomab va kimyoterapiya guruhiga tayinlangan bemorlar ikkita blinatumomab kursini uzluksiz vena ichi infuziyasi shaklida, tana yuzasining har bir kvadrat metriga 15 mkg dozada (maksimal kunduzgi doza — 28 mkg) 28 kun davomida oldi. Ushbu kurslar birinchi saqlash terapiyasidan oldin va keyin qo'llanildi. Har bir blinatumomab kursining 1-kunida intratekkal metotreksat ham yuborildi; o'quv kurslari bo'yicha intratekkal davolash umumiy soni tasodifiy taqsimlash guruhleri o'rtasida teng taqsimlandi.

Baholash ko'rsatkichlari

Asosiy baholash ko'rsatkichi — kasalliksiz yashash davomiyligi bo'lib, u vaqt-hodisa tahlili sifatida baholandi. Kasalliksiz yashash davomiyligi tasodifiy taqsimlashdan birinchi klinik hodisagacha (qayta rivojlanish, ikkinchi o'sma yoki o'lim) bo'lgan davr sifatida ta'riflandi; kuzatuv yakunigacha hodisa ro'y bermagan bemorlarda ma'lumotlar so'nggi aloqa sanasida sensuraga olindi. Umumiy yashash davomiyligi ham vaqt-hodisa tahlili sifatida qo'shimcha ko'rsatkich sifatida baholandi. Noxush hodisalar NSI Noxush hodisalar uchun umumiy terminologiya mezonlari (CTCAE), 5.0-versiya asosida klassifikatsiya va baholashdan o'tkazildi.

Statistik tahlil

Ushbu maqolada keltirilgan barcha tahlillar 2024-yil 30-iyun holatidagi ma'lumotlarga asoslanadi. Sinov uchun standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan 6420–6720 nafar bemorni ro'yxatga olish rejalashtirilgan bo'lib, ularning taxminan 2245 nafari dastlabki tasodifiy taqsimlashga munosib bo'lishi mo'ljallangan edi. Ikki tomonlama 0,05 alfa darajasida sinov blinatumomab va kimyoterapiya guruhida asosiy ko'rsatkich hodisasi xavfning 34,5% pastroq bo'lishini (xavf nisbati: 0,655) 81% statistik quvvat bilan aniqlashga mo'ljallangan edi. Kasalliksiz yashash va umumiy yashash taxminlari Kaplan–Meier usuli yordamida hisoblab chiqildi. Asosiy tahlil davolash niyati (intention-to-treat) printsipi asosida amalga oshirildi. Vaqtga bog'liq tahlil asosiy ko'rsatkich uchun mutanosiblik shartini qisman buzganligi sababli hisobotda faqat cheklangan o'rtacha yashash vaqtlari (maksimal 1652 kunlik kuzatuv muddatiga qadar kesib olingan) keltirildi.

NATIJALAR

Ro'yxatga olish va bemorlar tavsiflari

2019-yil iyundan 2024-yil iyungacha standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan jami 4264 nafar bemor ro'yxatga olindi. Induksion terapiya yakunida xavf darajasini stratifikatsiyadan o'tgan 4018 bemordan 1635 nafari qulay qayta rivojlanish xavfiga ega va 49 nafari Down sindromi hamda yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega sifatida tasniflandi — ushbu bemorlar ushbu maqola doirasida tahlilga kiritilmagan. Qolgan bemorlardan 1418 nafari o'rtacha va 916 nafari yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega standart xavfli B-h OLL sifatida tasniflandi.

Jami 1440 nafar o'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega standart xavfli B-h OLL bemorlari tasodifiy taqsimlashdan o'tdi. Tasodifiy taqsimlangan bemorlar ichida 835 nafari o'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega (417 nafar — blinatumomab va kimyoterapiya, 418 nafar — faqat kimyoterapiya) va 605 nafari yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega (301 nafar — blinatumomab va kimyoterapiya, 304 nafar — faqat kimyoterapiya) edi. Bemorlarning o'rtacha yoshi 4,3 yil (kvartilararo oraliq: 2,8–6,4 yil) bo'lib, ularning 52,6% o'g'il bolalar, 25,8% ispaniyalik va 5,6% ispaniyalik bo'lmagan qora tanlilar edi. Klinik, demografik va kasallik tavsiflari xavf toifalari doirasida tasodifiy taqsimlash guruhlarida o'rtasida umumiy muvozanatlashgan edi (1-jadval).

1-Jadval. Tasodifiy taqsimlangan bemorlarning klinik-demografik tavsiflari

Ko'rsatkich	O'rtacha QRX — SR B-h OLL		Yuqori QRX — SR B-h OLL	
	Faqat KT (N=418)	Blina + KT (N=417)	Faqat KT (N=304)	Blina + KT (N=301)
O'rtacha yosh (yil)	4,3 (1,0–10,0)	4,0 (1,0–9,9)	4,2 (1,1–9,9)	4,6 (1,0–10,0)
Jins: qiz — son (%)	195 (46,7)	207 (49,6)	137 (45,1)	143 (47,5)
Jins: o'g'il — son (%)	223 (53,3)	210 (50,4)	167 (54,9)	158 (52,5)
Ispaniyalik — son (%)	104 (24,9)	100 (24,0)	84 (27,6)	84 (27,9)
Isp. bo'lmagan osiyalik	19 (4,5)	20 (4,8)	10 (3,3)	13 (4,3)
Isp. bo'lmagan qora tanli	20 (4,8)	26 (6,2)	18 (5,9)	16 (5,3)
Isp. bo'lmagan oq tanli	213 (51,0)	217 (52,0)	140 (46,1)	156 (51,8)
Boshqa / noma'lum	62 (14,8)	54 (12,9)	52 (17,1)	32 (10,6)
Down sindromi: ha	16 (3,8)	16 (3,8)	—	—
MAT-1 holati	407 (97,4)	399 (95,7)	245 (80,6)	242 (80,4)
MAT-2 holati	11 (2,6)	18 (4,3)	59 (19,4)	59 (19,6)

Qulay sitogenetik xavf	114 (27,3)	127 (30,5)	96 (31,6)	72 (23,9)
Neytral sitogenetik xavf	304 (72,7)	290 (69,5)	148 (48,7)	165 (54,8)
Noqulay sitogenetik xavf	—	—	60 (19,7)	64 (21,3)
MQK 8-kunda <1% (periferik qon)	271 (64,8)	242 (58,0)	196 (64,5)	177 (58,8)
MQK 8-kunda ≥1% (periferik qon)	147 (35,2)	173 (41,5)	107 (35,2)	122 (40,5)
MQK 29-kunda <0,01% (suyak iligi)	374 (89,5)	375 (89,9)	78 (25,7)	75 (24,9)
MQK 29-kunda 0,01—<1,00%	44 (10,5)	42 (10,1)	192 (63,2)	195 (64,8)
MQK 29-kunda ≥1,00%	—	—	34 (11,2)	31 (10,3)

Eslatma: SR — standart xavfli; QRX — qayta rivojlanish xavfi; MAT — markaziy asab tizimi; MQK — minimal qoldiq kasallik; KT — kimyoterapiya; Blina — blinatumomab; MAT-1: sitologik tekshiruvda leykemik blastlar yo'q; MAT-2: mikrolitrda 5 dan kam oq qon hujayrasi va blastlar mavjudligi.

Samaradorlik ko'rsatkichlari

2024-yil iyulda ma'lumotlar va xavfsizlikni monitoring qilish qo'mitasi birinchi rejalashtirilgan oraliq samaradorlik tahlilini ko'rib chiqdi: 194 ta kutilgan hodisaning 81 tasi (41,8%) qayd etilgan holda (ma'lumotlar kesish sanasi: 2024-yil 30-iyun), kuzatuv muddatining o'rtacha davomiyligi 2,5 yil edi.

Tasodifiy taqsimlashdan keyingi 3 yillik kasalliksiz yashash ko'rsatkichi blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $96,0 \pm 1,2\%$, faqat kimyoterapiya guruhida esa $87,9 \pm 2,1\%$ ni tashkil etdi. Standart kimyoterapiyaga blinatumomab qo'shilishi kasalliksiz yashash davomiyligini statistik jihatdan sezilarli darajada yaxshiladi (cheklangan o'rtacha yashash vaqtidagi farq: 72 kun; 95% IO: 36–108 kun; $p < 0,001$) va bu oldindan belgilangan to'xtatish mezonidan ($p < 0,0044$) oshdi. Ushbu natijalar asosida ma'lumotlar va xavfsizlikni monitoring qilish qo'mitasi tasodifiy taqsimlashni muddatidan oldin tugatishni tavsiya etdi.

3 yillik umumiy yashash ko'rsatkichi blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $98,4 \pm 0,9\%$, faqat kimyoterapiya guruhida esa $97,1 \pm 1,1\%$ ni tashkil etdi. Demografik va klinik ko'rsatkichlar (yosh, jins, boshlang'ich leykositlar soni, sitogenetik xavf guruhi, MAT holati, 8 va 29-kunda oqim tsitometriyasi bilan baholangan MQK, irq yoki etnik mansublik) bo'yicha tartibga solingan tahlilda ham blinatumomab qo'shilishi

kasalliksiz yashash davomiyligini sezilarli yaxshiladi (cheklangan o'rtacha yashash vaqtining tartibga solingan farqi: 74 kun; 95% IO: 38–110 kun). 3 yillik kumulativ qayta rivojlanish chastotasi blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $3,3 \pm 0,8\%$, faqat kimyoterapiya guruhida esa $11,8 \pm 1,6\%$ ni tashkil etdi.

O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda 3 yillik kasalliksiz yashash ko'rsatkichlari blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $97,5 \pm 1,3\%$, faqat kimyoterapiya guruhida $90,2 \pm 2,3\%$ bo'ldi (cheklangan o'rtacha yashash vaqtidagi farq: 67 kun; 95% IO: 24–110 kun). Ushbu guruhda 3 yillik umumiy yashash blinatumomab va kimyoterapiya guruhida 100,0%, faqat kimyoterapiya guruhida $98,4 \pm 1,0\%$ ni tashkil etdi; birorta ham bemor remissiya davomida vafot etmadi. Yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda 3 yillik kasalliksiz yashash ko'rsatkichlari blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $94,1 \pm 2,5\%$, faqat kimyoterapiya guruhida $84,8 \pm 3,8\%$ bo'ldi (cheklangan o'rtacha yashash vaqtidagi farq: 79 kun; 95% IO: 17–140 kun). 3 yillik kumulativ qayta rivojlanish chastotasi ushbu guruhlarda mos ravishda $4,3 \pm 1,4\%$ va $14,4 \pm 2,7\%$ ni tashkil etdi.

Post-hoc kichik guruh tahlillariga ko'ra, barcha irqiy va etnik guruhlariga mansub bemorlar blinatumomabdan klinik foyda ko'rdi. Xususan, ispaniyalik deb aniqlangan bemorlar orasida davolash guruhlarida o'rtasidagi cheklangan o'rtacha yashash vaqtidagi farq 150 kun (95% IO: 64–235 kun) ni tashkil etdi; ispaniyalik bo'lmagan qora tanli 42 nafar boladan blinatumomab va kimyoterapiya guruhiga mansub birorta ham bemor qayta rivojlanishni boshdan kechirmadi.

Ajratilgan MAT va kombinatsiyalangan suyak iligi hamda MAT qayta rivojlanishining 3 yillik kumulativ chastotasi blinatumomab qo'shilishi bilan sezilarli o'zgarmadi. Biroq ajratilgan suyak iligi qayta rivojlanishining 3 yillik kumulativ chastotasi umumiy guruhda ($1,5 \pm 0,5\%$ va $7,7 \pm 1,3\%$), o'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda ($1,0 \pm 0,6\%$ va $6,7 \pm 1,7\%$) va yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlarda ($2,3 \pm 1,0\%$ va $9,1 \pm 2,1\%$) statistik jihatdan sezilarli darajada kamaydi.

Nojo'ya tasrlar

Noxush hodisalar tahlili konsolidatsiyadan keyingi protokol terapiyasini boshlagan va ma'lumotlari topshirilgan 1277 nafar tasodifiy taqsimlangan bemorni qamrab oldi. 3-darajali va undan yuqori tanlangan noxush hodisalarning chastotasi 2-jadvalda umumlashtirilgan.

2-Jadval. 3-darajali va undan yuqori tanlangan noxush hodisalarning chastotasi

Noxush hodisa	O'rtacha QRX — SR B-h			Yuqori QRX — SR B-h		
	OLL			OLL		
	Fa qat (N=376)	Bli na + KT (N=351)	p	Fa qat (N=277)	Bli na + KT (N=273)	p

Neyrotoksik hodisalar							
a	Talvas	7 (1,9)	4 (1,1)	0,5 5	7 (2,5)	10 (3,7)	0, 47
a	Boshq MAT hodisalari	3 (0,8)	2 (0,6)	1,0 0	4 (1,4)	3 (1,1)	1, 00
ik	Perifer neyropatiya	9 (2,4)	2 (0,6)	0,0 7	2 (0,7)	6 (2,2)	0, 17
Infekcion toksik hodisalar							
li	Isitma neytropeniya	14 9 (39,6)	16 5 (47,0)	0,0 5	14 0 (50,5)	15 6 (57,1)	0, 12
/	Sepsis kateter infeksiyasi	19 (5,1)	52 (14,8)	<0, 001	47 (17,0)	57 (20,9)	0, 28
a	Boshq infeksiyalar	99 (26,3)	11 5 (32,8)	0,0 6	10 5 (37,9)	96 (35,2)	0, 54
Boshqa toksik hodisalar							
eatit	Pankr	4 (1,1)	3 (0,9)	1,0 0	8 (2,9)	11 (4,0)	0, 49
oz	Tromb	2 (0,5)	0	0,5 0	0	0	—
ik	Allerg reaktsiya	27 (7,2)	10 (2,8)	0,0 1	15 (5,4)	11 (4,0)	0, 55
zit	Muko	58 (15,4)	46 (13,1)	0,4 0	49 (17,7)	41 (15,0)	0, 42
	Sitoki nin chiqarish sindromi	0	1 (0,3)	0,4 8	0	1 (0,4)	0, 50
	Biliru bin oshishi	29 (7,7)	27 (7,7)	1,0 0	14 (5,1)	21 (7,7)	0, 22

Eslatma: faqat tasodifiy taqsimlashdan o'tgan, konsolidatsiyadan keyingi terapiyani olgan va ma'lumotlari topshirilgan bemorlar kiritilgan. p-qiymatlar ikki tomonlama Fisher aniq testi yordamida hisoblab chiqildi. KT — kimyoterapiya; Blina — blinatumomab; QRX — qayta rivojlanish xavfi.

O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega va blinatumomab hamda kimyoterapiya olishga tayinlangan bemorlar umumiy protokol terapiyasi davomida faqat kimyoterapiya olgan bemorlar bilan solishtirganda 3-darajali va undan yuqori sepsis va kateter bilan bog'liq infeksiyalarga statistik jihatdan sezilarli darajada ko'proq moyil bo'ldi (351 bemordan 52 nafari [14,8%] va 376 bemordan 19 nafari [5,1%]; $p<0,001$). Yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlar orasida esa tasodifiy taqsimlash guruhlari o'rtasida ushbu ko'rsatkich bo'yicha statistik jihatdan sezilarli farq aniqlanmadi (273 bemordan 57 nafari [20,9%] va 277 bemordan 47 nafari [17,0%]; $p=0,28$).

Qiziqarli holat: o'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega va blinatumomab hamda kimyoterapiya olishga tayinlangan bemorlar faqat kimyoterapiya olgan bemorlar bilan solishtirganda 3-darajali va undan yuqori allergik reaksiyalarga kamroq moyil bo'ldi (351 bemordan 10 nafari [2,8%] va 376 bemordan 27 nafari [7,2%]; $p=0,01$).

Besh nafar bemor remissiya davomida vafot etdi; birorta ham o'lim blinatumomab kurslari davomida sodir bo'lmadi. Blinatumomab kurslari davomida 3-darajali va undan yuqori sitokinin chiqarish sindromi, sepsislar va talvasalar kamdan-kam kuzatildi. Umumiy guruhda davolash bilan bog'liq o'limga olib kelgan noxush hodisalarning 2 yillik kumulativ chastotasi blinatumomab va kimyoterapiya guruhida $0,4\pm 0,3\%$, faqat kimyoterapiya guruhida esa $0,3\pm 0,2\%$ ni tashkil etdi. O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega bemorlar orasida davolash bilan bog'liq o'limga olib kelgan noxush hodisalar qayd etilmadi.

MUHOKAMA

Standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarni o'z ichiga olgan ushbu III bosqich tasodifiy klinik sinov kimyoterapiya rejimiga blinatumomab qo'shilishi kasalliksiz yashash davomiyligida statistik jihatdan sezilarli yaxshilanishga olib kelganini yaqqol ko'rsatdi. Ushbu ijobiy ta'sir bemorning demografik va kasallikning klinik xususiyatlariga ko'ra ajratilgan barcha kichik guruhlarda izchillik bilan kuzatildi hamda asosan suyak iligi qayta rivojlanishining kamayishi hisobiga amalga oshdi.

So'nggi o'n yilliklarda bolalardagi OLL davolashdagi yutuqlar xavfni stratifikatsiyalash va davolash rejimini intensivatsiya qilish orqali erishildi. Eng qulay xavf xususiyatlariga ega bemorlarda 5 yillik kasalliksiz yashash 95% dan oshmoqda. Biroq yuqori xavf xususiyatlariga ega bo'lgan bolalarda so'nggi ikki o'n yillikda natijalar deyarli o'zgarmay qoldi. Ushbu kichik guruh uchun kimyoterapiyani yanada kuchaytirish yo'li bilan davolanish samaradorligini oshirishga qaratilgan so'nggi urinishlar muvaffaqiyatsiz yakunlandi.

Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, 3 yillik kasalliksiz yashash boshlang'ich darajasi 85–90% bo'lgan kichik guruhlarda ham blinatumomab qo'shilishi sezilarli samaradorlik ko'rsatdi va qayta rivojlanishlarning uchdan ikki qismini oldini oldi. O'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega va blinatumomab hamda

kimyoterapiya olgan bemorlarda 3 yillik kasalliksiz yashash ko'rsatkichi 94% dan oshdi — bu avval faqat eng qulay xavf guruhida kuzatilgan natijalarga mos kelar edi.

Blinatumomab qo'shilishi klinik natijalarni asosan suyak iligi qayta rivojlanishini kamaytirish orqali yaxshiladi. Ajratilgan MAT qayta rivojlanishining kumulativ chastotasi esa deyarli o'zgarmadi. Buning eng ehtimoliy izohi — blinatumomabning cheklangan intratekkal va MAT faolligidir. Qayta rivojlanish sodir bo'lgan 75 bemordan 69 nafari (92,0%) bo'yicha CD19 ifodalanishi ma'lum bo'lib, ularning barchasi (100,0%) CD19 ijobiy edi. Kelajakda MAT qayta rivojlanishining oldini olishni yaxshilash maqsadida neyrokognitiv natijalarga salbiy ta'sir ko'rsatmasdan MAT ni nishonga oluvchi innovatsion terapevtik yondashuvlarni izlash muhim ilmiy vazifad bo'lib qolmoqda.

O'rtacha qayta rivojlanish xavfiga ega va blinatumomab hamda kimyoterapiya olishga tayinlangan bolalarda faqat kimyoterapiya olgan guruh bilan solishtirganda 3-darajali va undan yuqori sepsis yoki kateter bilan bog'liq infeksiyaning ko'proq kuzatilishi diqqatga sazovordir. Shuni ta'kidlash lozimki, ushbu noxush hodisalar blinatumomab kurslari davomida emas, balki keyingi davolash kurslarida (xususan, kechiktirilgan intensivatsion kimyoterapiya bosqichida) ro'y berdi. CD19 yo'naltirilgan terapiyalarning ma'lum nojo'ya ta'siri bo'lmish B-hujayra aplaziyasining infeksiya xavfiga qo'shgan hissasini kelgusida batafsil o'rganish zarur. Kelajakdagi tadqiqotlar blinatumomab olayotgan bemorlarda kuchaytirilgan qo'llab-quvvatlash terapiyasining (masalan, vena ichi immunoglobulin yuborish yoki antimikrob profilaktika) klinik foydaliligini baholashi kerak.

Ushbu sinov va kattalardagi E1910 sinovida blinatumomab kimyoterapiya skeletlariga qo'shimcha o'zgartirishlarsiz qo'shildi. Qayta rivojlangan B-h OLL bilan kasallangan bemorlarni qamrab olgan sinovlar an'anaviy kimyoterapiya bloklarini blinatumomab terapiyasi bilan almashtirishning klinik samaradorligini ko'rsatdi. Blinatumomabning yangi tashxis qo'yilgan B-h OLL bemorlarda an'anaviy kimyoterapiya elementlarining o'rnini qisman bosishi va davolanish yukini kamaytirishi imkoniyati hali to'liq tadqiq etilmagan masala bo'lib qolmoqda.

Bir qancha ilmiy savollar hali o'z javobini topishini kutmoqda. Birinchidan, blinatumomab bilan yaxshilangan klinik natijalarning uzoq muddatli barqarorligi to'liq isbotlanish uchun kuzatuv muddatini uzaytirish talab etiladi. Ikkinchidan, NSI ta'rifiga ko'ra yuqori xavfli B-h OLL bilan kasallangan pediatrik bemorlar ushbu sinovga kiritilmagan bo'lsa-da, E1910 sinovi natijalari bilan birgalikda ushbu guruh ham blinatumomabdan foyda ko'rishini mumkinligini kuchli taklif etadi. Uchinchidan, CD19yo'naltirilgan terapiyalar va ximerik antigen retseptoriga ega T-hujayra (CAR-T) terapiyasi qayta rivojlangan kasallik uchun standart tarkibiy qismga aylanib borayotgan bir sharoitda, avval blinatumomabga duchor bo'lgan bemorlarda bu usullarning bir xil darajada samarali bo'lishi-bo'lmasligini tadqiq etish zarur.

To'rtinchidan, optimal blinatumomab kurslari soni va vaqti hali aniq belgilanmagan. Beshinchidan, blinatumomabni vena ichi infuziyasi sifatida yuborishning logistik yuki masofaviy yoki cheklangan resurslarga ega oilalar uchun sezilarli to'siq bo'lishi mumkin. Teri ostiga yuboriluvchi blinatumomab shakli dastlabki tadqiqotlarda samaradorligini ko'rsatgan bo'lib, kelajakda davolashga kirishni yaxshilashi mumkin.

XULOSA

Ushbu III bosqich tasodifiy klinik sinov natijalariga ko'ra, o'rtacha yoki yuqori qayta rivojlanish xavfiga ega yangi tashxis qo'yilgan bolalar standart xavfli B-h OLL bemorlarda kimyoterapiya rejimiga blinatumomab qo'shilishi faqat kimyoterapiya bilan solishtirganda kasalliksiz yashash davomiyligida statistik jihatdan sezilarli va klinik jihatdan muhim yaxshilanishga olib keldi. Erishilgan klinik natijalar avval faqat eng qulay xavf xususiyatlariga ega bemorlarda kuzatilgan natijalarga tenglashdi, bu esa blinatumomabning yangi tashxis qo'yilgan B-h OLL davolashidagi muhim salohiyatini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Mullighan CG. Bolalar o'tkir limfoblastik leykemiyasining genomik tavsifi. *Semin Hematol* 2013;50:314–24.
2. Hunger SP, Mullighan CG. Bolalarda o'tkir limfoblastik leykemiya. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52.
3. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP va boshq. Bolalar o'tkir limfoblastik leykemiyasida minimal qoldiq kasallikning klinik ahamiyati. *Blood* 2008;111:5477–85.
4. Schore RJ, Angiolillo AL, Kairalla JA va boshq. Past xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarda ikkita past intensivlikdagi tartib bilan ajoyib natijalar: BOG AALL0932 hisoboti. *Leukemia* 2023;37:1375–8.
5. Mattano LA, Devidas M, Friedmann AM va boshq. SR-past OLL bilan kasallangan bolalar uchun ajoyib natija: BOG tadqiqoti AALL0331 natijalari. *Blood* 2014;124:793.
6. Maloney KW, Devidas M, Wang C va boshq. Standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarda natijalar: BOG sinovi AALL0331 natijalari. *J Clin Oncol* 2020;38:602–12.
7. Angiolillo A, Schore R, Devidas M va boshq. NSI standart xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalarda saqlash terapiyasi davomida og'iz orqali metotreksat dozasi kuchaytirish standart dozadan ustun emas: BOG tadqiqoti AALL0932 hisoboti. *Blood* 2017;130(Suppl 1):140.
8. Attarbaschi A, Mann G, Zimmermann M va boshq. Yuqori xavfli pediatrik OLLda tasodifiy induksiyadan keyingi va kechiktirilgan intensivlik terapiya: AIEOP-BFM ALL 2000 xalqaro sinovining uzoq muddatli natijalari. *Leukemia* 2020;34:1694–700.

9. Conter V, Valsecchi MG, Cario G va boshq. AIEOP-BFM ALL 2009 protokolida yuqori xavfli OLLda qo'shimcha PEG-L-asparaginaz kurslari samaradorlikni oshirmaydi. J Clin Oncol 2024;42:915–26.
 10. Kirkwood AA, Goulden N, Moppett J va boshq. Yuqori dozali metotreksat OLL va limfoblastik limfomali bolalar va yoshlarda MAT qayta rivojlanish xavfini kamaytirmaydi: UKALL 2011 natijalari. Blood 2022;140:516–8.
 11. Brown PA, Ji L, Xu X va boshq. B-h OLLning birinchi qayta rivojlanishida blinatumomab va kimyoterapiyaning kasalliksiz yashashga ta'siri: tasodifiy klinik sinov. JAMA 2021;325:833–42.
 12. Hogan LE, Brown PAB, Ji L va boshq. BOG AALL1331: birinchi relapsdagi past xavfli B-h OLL bilan kasallangan bolalar, o'smirlar va yoshlarda blinatumomabning III bosqich sinovi. J Clin Oncol 2023;41:4118–29.
- a. **Qisqartmalar:** B-h OLL — B-hujayra o'tkir limfoblastik leykemiya; MAT — markaziy asab tizimi; MQK — minimal qoldiq kasallik; BOG — Bolalar onkologiyasi guruhi; NSI — Milliy saraton instituti; SR — standart xavfli; IO — ishonch oralig'i; CAR-T — ximerik antigen retseptoriga ega T-hujayra; KT — kimyoterapiya; QRX — qayta rivojlanish xavfi; BFM — Berlin-Frankfurt-Myunxen.