

Нові терапевтичні опції в лікуванні пацієнтів з рецидивним/рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.32097

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) — це гетерогенне гематологічне захворювання, яке характеризується проліферацією незрілих лімфоїдних клітин у кістковому мозку, периферичній крові та інших органах. Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я 2016 р. виділяють В-лімфобластну лейкемію та Т-лімфобластну лейкемію з наступною їх підкласифікацією на основі молекулярних характеристик. Однією із проблем лікування ГЛЛ є розвиток рецидиву після первинної терапії захворювання, що зумовлює несприятливий прогноз у цієї групи хворих. У контексті розгляду рекомендацій Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. особлива увага в терапії ГЛЛ належить імунотерапії моноклональними антитілами, призначення якої суттєво змінило парадигму лікування дорослих і дітей із В-ГЛЛ. Одним із представників цієї групи препаратів є інотузумаб озогаміцин (Беспонза), який є кон'югатом моноклонального антитіла з лікарським засобом до антигену CD22. Інотузумаб озогаміцин проявив значну активність при рецидивному/рефрактерному (р/р) В-клітинному ГЛЛ як у режими монотерапії, так і в комбінованих схемах хіміотерапії у дорослих пацієнтів, що встановлено в серії клінічних досліджень. Отже, останніми роками з'явилися нові терапевтичні опції в лікуванні р/р В-ГЛЛ, що дозволить підвищити рівень виживаності цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: гострий лімфобластний лейкоз; лікування; імунотерапія; хіміотерапія; рецидив.

ГЛЛ — гетерогенне гематологічне захворювання, яке походить з клональних гемопоетичних стовбурових клітин В- або Т-клітинного походження із первинною локалізацією в кістковому мозку. Щороку в Україні діагностують близько 280 випадків захворювання серед дітей віком від 0 до 18 років [1]. Середній вік на момент встановлення діагнозу ГЛЛ у світі становить 17 років. Захворювання діагностують у осіб віком до 20 років близько у 53,5% пацієнтів, віком 45 років — близько у 29,6% хворих та віком 65 років старше — тільки у 13,7% випадках. ГЛЛ становить близько 75–80% усіх гострих лейкозів у дітей, що свідчить про те, що ГЛЛ є найпоширенішою формою лейкозу у дітей [2]. Згідно з даними Глобального тягаря хвороб захворюваність на цю патологію з 1990 до 2017 р. підвищилася на 30,81%, при цьому куріння, підвищений індекс маси тіла та професійний вплив бензолу та формальдегіду були основними факторами ризику смертності від ГЛЛ. Протягом останніх кількох десятиріч показники виживаності пацієнтів із ГЛЛ різко підвищилися, насамперед серед дітей. Проте рівень виживаності дорослих пацієнтів залишається низьким і становить близько 20–40% та залишається особливо низьким у хворих літнього віку [3].

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. встановлення діагнозу ГЛЛ проводиться на основі даних оцінки матеріалів біопсії, яка включає морфологічну оцінку забарвлених за Райтом — Гімзою мазків аспірата кісткового мозку, комплексне проточне цитометричне імунофенотипування, базову проточну цитометричну та/або молекулярну характеристику лейкозного клону для полегшення виконання наступного аналізу мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) та каріотипування [4]. Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 р. виділяють В- і Т-лімфобластну лейкемію з наступною їх підкласифікацією на основі молекулярних характеристик.

Серед усіх програм лікування онкологічних захворювань терапія ГЛЛ є одним із найскладніших завдань для онкологів. Проте за різних типів раку основні принципи лікування є подібними, незважаючи на те, що вибір препаратів, їх дозування та тривалість лікування відрізняються у дітей, підлітків та пацієнтів дорослого віку. Зокрема, в основі програми терапії ГЛЛ лежить проведення лікування послідовно у 3 режимах (індукції, консолідації/інтенсифікації та підтримувального лікування). Найбільш поширеними схемами лікування, які призначають пацієнтам з ГЛЛ, є різні варіанти мультицільової терапії, які первинно розроблені Берлін — Франкфурт — Мюнстерською групою для педіатричних

пацієнтів, а також режим гіпер-CVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкрисдин, доксорубіцин, дексаметазон) [4].

Однією з проблем у лікуванні ГЛЛ є розвиток рецидиву після початкової терапії ГЛЛ, оскільки ці пацієнти мають дуже несприятливий прогноз. Одним з головних факторів, який пов'язаний із нижчими результатами виживаності пацієнтів після терапії, є тривалість відповіді на 1-шу лінію лікування. У рекомендаціях NCCN зазначається, що пацієнтам з Ph+ В-клітинним ГЛЛ, у яких відмічався рецидив після початкової терапії, яка включала інгібітори тирозинкінази (ІТК), або наявне рефрактерне захворювання варто пройти тестування на наявність кіназного домену *ABL1*. Для всіх пацієнтів із р/р Ph+ В-ГЛЛ бажаною є участь у клінічних дослідженнях. За відсутності відповідного дослідження можна розглянути призначення терапії 2-ї лінії з альтернативним включенням ІТК (тобто ІТК, які не використовувалися як частина індукційної терапії 1-ї лінії) або ІТК поєднано з мультицільовою хіміотерапією, або ІТК поєднано з кортикостероїдами (особливо у пацієнтів старшого віку, які можуть не переносити комбіновану терапію). За наявності резистентності до ІТК чи їх непереносимості рекомендовано призначати інотузумаб озогаміцин у комбінації чи без бозутинібу. Варіантом лікування для підлітків, хворих молодого та дорослого віку з р/р Ph+ В-ГЛЛ після терапії, яка включала ІТК, є призначення брексуцитагену аутолеуцелу. Варіантом лікування для пацієнтів віком <26 років з рефрактерною хворобою або наявністю ≥2 рецидивів після терапії, яка включала лікування 2 препаратами групи ІТК, є тисаген-леклейсел. Пацієнтам, в яких відмічався рецидив після первинної аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК), рекомендовано розглянути проведення повторної ало-ТГСК та/або виконання інфузії донорських лімфоцитів. Проте роль ало-ТГСК після лікування тисагенлеклейселем або брексуцитагеном аутолеуцелом невідома.

У пацієнтів з р/р Ph-негативним В-ГЛЛ призначення 2-ї лінії терапії може залежати від тривалості початкової відповіді на лікування. Для пізніх рецидивів (тобто рецидивів, що розвиваються через ≥36 міс від встановлення діагнозу) можна призначити повторне лікування за тим самим режимом індукції, що і у 1-й лінії терапії. У разі можливості для інших пацієнтів варто розглянути участь у клінічному дослідженні. У випадку відсутності можливості залучення в дослідження у пацієнтів із р/р Ph-негативним В-ГЛЛ рекомендованими варіантами лікування є призначення блінатумомабу або інотузумабу озогаміцину. Брексуцитаген аутолеуцел є також варіантом терапії для підлітків, хворих молодого та дорослого віку з р/р Ph-негативним В-ГЛЛ. У хворих

віком <26 років з рефрактерним захворюванням або наявністю ≥ 2 рецидивів одним із варіантів лікування є призначення тисагенлеклейселу. Іншими варіантами терапії, які можуть бути розглянуті у цієї групи пацієнтів, є застосування подальшої хіміотерапії зі схемами, що містять клофарабін, ін'єкції ліпосом вінкристину сульфату, а також режим гіпер-CVAD, режим MOPAD (метотрексат, вінкристин, L-аспарагіназа та дексаметазон) або режими, що містять флударабін, цитарабін. У пацієнтів, яким трансплантація ще не проводилася та в яких досягнуто повної відповіді (ПВ) перед трансплантацією, варто розглянути призначення консолідаційної ало-ТГСК. У пацієнтів, в яких фіксують рецидив після первинної ало-ТГСК, можна розглянути призначення 2-ї ало-ТГСК та/або проведення інфузії донорських лімфоцитів. Проте роль ало-ТГСК після лікування тисагенлеклейселом або брексуцатагеном аутолеуцелом невідома. Пацієнтам з Т-клітинним ГЛЛ можна розглянути застосування схем лікування з р/р Ph-негативним В-ГЛЛ, однак призначення неларабіну в комбінації з етопозидом і циклофосфамідом є кращим підходом до терапії Ph-негативного Т-ГЛЛ. Іншими рекомендованими схемами, які показано призначати, є високодозовий цитарабін, даратумумаб, мітоксантрон, етопозид, хіміотерапія, яка включає призначення венетоклаксу, та бортезоміб поєднано з хіміотерапією [4].

У контексті розгляду рекомендацій NCCN 2023 р. особлива увага належить імунотерапії моноклональними антитілами, призначення яких суттєво змінило парадигму лікування дорослих і дітей із В-ГЛЛ. Представником класу є інотузумаб озогаміцин (препарат **Беспонза**), який є кон'югатом моноклонального антибіла з лікарським засобом (ADC) до антигену CD22. Компонентами ADC є рекомбінантний гуманізований імуноглобулін класу G підтипу 4 (каппа-антитіло інотузумаб), N-ацетил-гамма-каліхеаміцини, що індукують дволанцюгові розриви ДНК, та лінкер, що розщеплюється кислотою, яка складається з продукту конденсації 4-(4'-ацетилфенокси)-бутанової кислоти і 3-метил-3-меркаптобутангідрозиду, який ковалентно приєднує N-ацетил-гамма-каліхеаміцин до інотузумабу. Препарат **Беспонза** показаний для лікування дорослих пацієнтів із р/р В-клітинним ГЛЛ із клітин-попередників, оскільки застосування інотузумабу озогаміцину було ефективним як у режимах монотерапії, так і в комбінованих схемах хіміотерапії у дорослих і педіатричних пацієнтів, що виявлено в серії клінічних досліджень [5, 6].

У нещодавньому дослідженні 2-ї фази за участю пацієнтів з ГЛЛ після 1-ї або 2-ї повної ремісії та з мінімальною залишковою хворобою (minimal residual disease; МЗХ) $\geq 1 \times 10^4$ відмічено, що станом на середній період спостереження у 24 міс 2-річна виживаність без рецидивів (ВБР) становила 54%, а 2-річна загальна виживаність (ЗВ) — 60%. При цьому більшість побічних ефектів (ПЕ) були низького ступеня, а синдром синусоїдальної обструкції виявлено у 2 пацієнтів. За результатами дослідження автори зробили висновок про те, що застосування інотузумабу озогаміцину сприяло підвищенню рівня виживаності, досягненню МЗХ-негативного статусу при задовільному профілю безпеки у пацієнтів із ГЛЛ та МЗХ-позитивним статусом [7]. У дослідженні N.S. Fracchiolla та співавторів (2023 р.) за участю пацієнтів з р/р В-ГЛЛ зазначені результати послідовного застосування блінатумомабу з подальшим прийомом інотузумабу озогаміцину чи призначення інотузумабу озогаміцину з наступним застосуванням блінатумомабу. Зафіксовано, що у групі блінатумомабу/інотузумабу озогаміцину ПВ було досягнуто у 63% пацієнтів після прийому блінатумомабу та у 82% учасників — після інотузумабу озогаміцину відповідно. У групі інотузумабу озогаміцину/блінатумомабу після застосування інотузумабу озогаміцину 93% пацієнтів досягли ПВ, а після прийому блінатумомабу ПВ досягнуто у 43% хворих. У групі блінатумомабу/інотузумабу озогаміцину медіана ЗВ становила 19 міс; ВБР після застосування блінатумомабу — 7,4 міс та після інотузумабу озогаміцину — 5,4 міс відповідно. У групі інотузумабу озогаміцину/блінатумомабу медіана ЗВ становила 9,4 міс, медіана ВБР після інотузумабу озогаміцину становила 5,1 міс та після

блінатумомабу — 1,5 міс відповідно. Тобто в цьому дослідженні встановлено ефективність застосування блінатумомабу та інотузумабу озогаміцину у хворих на р/р В-ГЛЛ [8].

В обсерваційному ретроспективному багатоцентровому дослідженні дорослих пацієнтів з р/р В-ГЛЛ, в якому 73% учасників отримували інотузумабу озогаміцин в якості ≥ 3 ліній сальвадж-терапії, при цьому у 59% пацієнтів проведено ало-ТГСК до початку лікування інотузумабом озогаміцином, встановлено, що після 2 циклів застосування препарату 64% пацієнтів досягли ПВ/ПВ з неповним одужанням. Медіана тривалості відповіді, виживаності без прогресування (ВБП) та ЗВ становили 4,7 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,4–7,0), 3,5 міс (95% ДІ 1,0–5,0) та 4 міс (95% ДІ 1,9–6,1) відповідно, з кращими показниками медіани ЗВ у пацієнтів з рецидивом В-ГЛЛ порівняно з рефрактерним захворюванням (10,4 проти 2,5 міс відповідно) ($p=0,01$). Спостерегалася тенденція до вищих показників медіани ЗВ у пацієнтів з тривалістю ПВ >12 міс після 1-ї лінії терапії. Не встановлено жодного випадку синдрому синусоїдальної обструкції під час лікування інотузумабом озогаміцином, проте у 3 пацієнтів відмічали синдром синусоїдальної обструкції III–IV ступенів під час ало-ТГСК після лікування інотузумабом озогаміцином. У цьому дослідженні результати застосування інотузумабу озогаміцину є дещо гіршими порівняно з базовим дослідженням, що, на думку авторів, можливо пов'язано з пізнім початком внутрішньовенної терапії у цієї групи хворих [9].

У результатах іншого дослідження наводяться дані щодо застосування інотузумабу озогаміцину у хворих на р/р ГЛЛ у разовій дозі препарату 1,3–1,8 мг/м² внутрішньовенно кожні 3–4 тиж чи в тижневій дозі (0,8 мг/м² у 1-й день та 0,5 мг/м² у 8-й та 15-й день із сумарною дозою 1,8 мг/м² на курс), який повторювали кожні 3–4 тиж. Загалом рівень відповіді на лікування був схожим при одноразовій дозі та тижневих дозах (57% проти 59%). Медіана виживаності становила 6,2 міс (5,0 міс у групі учасників, що отримували одноразову дозу, та 7,3 міс у хворих, які отримували тижневу дозу). Медіана тривалості ремісії становила 7 міс. Однак підвищення білірубіну, лихоманку та артеріальну гіпотензію фіксували рідше при прийомі тижневих доз. Результати дослідження свідчать про те, що монотерапія інотузумабом озогаміцином є високоактивною та безпечною при р/р ГЛЛ. Призначення інотузумабу озогаміцину в тижневій дозі є таким же ефективним та менш токсичним, ніж прийом одноразових доз [10].

У дослідженні 3-ї фази за участю пацієнтів з р/р ГЛЛ хворих розподілено в групу отримання інотузумабу озогаміцину або стандартної інтенсивної хіміотерапії. У результаті дослідження зафіксовано, що рівень ПВ був значно вищим у групі інотузумабу озогаміцину, ніж у групі стандартної терапії (80,7% (95% ДІ 72,1–87,7) проти 29,4% (95% ДІ 21,0–38,8), $p<0,001$ відповідно). Серед пацієнтів, в яких відмічали ПВ, у групі отримання інотузумабу озогаміцину виявили нижчий за порогове значення показник МЗХ (0,01% blastів кісткового мозку) порівняно з учасниками, яким призначали хіміотерапію (у 78,4% випадків проти 28,1%, $p<0,001$). Тривалість ремісії була довшою в групі інотузумабу озогаміцину, в якій медіана цього показника становила 4,6 міс (95% ДІ 3,9–5,4) проти 3,1 міс (95% ДІ 1,4–4,9) у групі стандартної хіміотерапії; відношення ризиків (ВР) 0,55 (95% ДІ 0,31–0,96); $p=0,03$). В аналізі рівня виживаності, який охоплював усіх 326 пацієнтів, ВБП була значно довшою в групі інотузумабу озогаміцину, в якій медіана цього показника становила 5 міс (95% ДІ 3,7–5,6) проти 1,8 міс (95% ДІ 1,5–2,2) у групі хіміотерапії відповідно; ВР=0,45 (97,5% ДІ 0,34–0,61); $p<0,001$). Медіана ЗВ становила 7,7 міс (95% ДІ 6,0–9,2) проти 6,7 міс (95% ДІ 4,9–8,3) у групах інотузумабу озогаміцину та стандартної хіміотерапії відповідно (ВР=0,77 (95% ДІ 0,58–1,03); $p=0,04$). У досліджуваній популяції найчастіше негематологічні ПЕ III ступеня або вище при застосуванні інотузумабу озогаміцину були пов'язані з ураженням печінки. Венооклюзійне захворювання печінки будь-якого ступеня розвивалося у 15 пацієнтів (11%), які приймали інотузумабу озогаміцин, та у 1 пацієнта (1%), який отримував стандартну терапію. Тобто швидкість настання ПВ була вищою

при застосуванні інотузумабу озогаміцину, ніж при проведенні стандартної хіміотерапії. Крім того, ВБП та ЗВ були довгими у групі інотузумабу озогаміцину [11].

У III фазі дослідження INO-VATE за участю пацієнтів з р/р ГЛЛ, яких рандомізовано у групу отримання інотузумабу озогаміцину чи стандартної хіміотерапії, виявлено, що в учасників, що отримували інотузумабу озогаміцин, порівняно з хворими, яким призначали стандартну хіміотерапію, менша частка пацієнтів отримувала подальшу терапію «порятунку» (у 34,1% випадків проти 56,8% відповідно), а період часу від моменту рандомізації до першої наступної терапії «порятунку» був довшим (медіана становила 19 міс проти 4 міс, ВР — 0,339, $p < 0,0001$). Подібні переваги відмічали при застосуванні інотузумабу озогаміцину порівняно з призначенням стандартної хіміотерапії незалежно від статусу трансплантації, віку, фази відновлення, тривалості 1-ї ремісії, статусу філадельфійської хромосоми або експресії CD22. Після отримання подальшої сальвадж-терапії медіана ЗВ становила 4 міс незалежно від групи лікування. Тобто лікування інотузумабом озогаміцином сприяло покращенню результатів, підвищуючи ймовірність того, що необхідність у проведенні наступної сальвадж-терапії буде відкладено або уникнено [12].

В іншому клінічному дослідженні наводяться дані щодо результатів застосування інотузумабу озогаміцину перед ало-ТГСК у пацієнтів р/р ГЛЛ. У цьому дослідженні ЗВ визначалася як час від проведення ало-ТГСК до настання смерті з будь-якої причини. Більшість хворих отримували інотузумабу озогаміцин в якості першої сальвадж-терапії (62% учасників), при цьому 85% пацієнтам раніше не проводили ало-ТГСК. Зафіксовано, що з 236 пацієнтів, які отримували інотузумабу озогаміцин, 43% учасники перейшли до ало-ТГСК. Медіана ЗВ після трансплантації становила 9,2 міс з 2-річною ймовірністю їх подальшої виживаності — 41% (95% ДІ 32–51). У пацієнтів, в яких ало-ТГСК проводилася вперше ($n=86$), медіана ЗВ після трансплантації становила 11,8 міс з ймовірністю 2-річної виживаності — 46% (95% ДІ 35–56). Отже, застосування інотузумабу озогаміцину у пацієнтів з р/р ГЛЛ з подальшою ало-ТГСК забезпечило оптимальну довгострокову виживаність серед тих пацієнтів, у кого раніше не проводилося ало-ТГСК [13].

У дослідженні реальної клінічної практики Т. Моґібе та співавторів (2023 р.), проведене в Японії, наводяться дані оцінки лікування новими препаратами (інотузумабом озогаміцином, блінатумомабом (не зареєстрований в Україні)) у пацієнтів з р/р ГЛЛ. 81,4% пацієнтів у групі інотузумабу та 78,4% у групі блінатумомабу отримували хіміотерапію до початку лікування інотузумабом озогаміцином або блінатумомабом. Після того, як пацієнти завершили лікування інотузумабом або блінатумомабом, 60,8% пацієнтів, які застосовували інотузумаб, і 58,8% тих, хто приймав блінатумомаб, отримували наступну терапію, зокрема хіміотерапію. Невеликій кількості пацієнтів призначено послідовне лікування інотузумабом з наступним застосуванням блінатумомабу (20,3% пацієнтів) або призначення блінатумомабу з подальшим застосуванням інотузумабу (10,5% хворих). Так, у результатах дослідження відмічено, що інотузумаб і блінатумомаб частіше призначали пацієнтам, у яких попереднє проведення хіміотерапії було недостатньо ефективним або у випадку, коли пацієнтам довелося припинити хіміотерапію раніше у зв'язку з розвитком ПЕ. Тобто застосування інотузумабу та блінатумомабу може покращити клінічну практику ведення пацієнтів з ГЛЛ [14].

Отже, останніми роками з'явилися нові терапевтичні опції в лікуванні р/р В-ГЛЛ, що дозволить підвищити показник виживаності цієї групи пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державний експертний центр, Міністерство охорони здоров'я України (2023). Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків. Клінічна настанова, заснована на доказах.
2. Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Garshell, J., Miller, D., Altekruse, S. F., ... Cronin, K. A. (2021) SEER Cancer Statistics Review 1975–2018. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*. Retrieved from: seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.
3. Yi, M., Zhou, L., Li, A., Luo, S., & Wu K. (2020) Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging (Albany NY)*, 12(22), 22869–22891. doi: 10.18632/aging.103982.
4. Shah, B., Mattison, R. J., Abdelmessieh, R. A. P., Aoun, P., Burke, P. W., ... Webster, J. (2023). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 3.2023.
5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Беспонза (2022). Доступно за посиланням: www.pfizerpro.com.ua/files/Instruction-for-medical-use-BESPONSA_inotuzumab-ozog-ini_appr-15-12-2022.pdf.
6. FDA approves inotuzumab ozogamicin for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. (2024). U.S. Food and Drug Administration. Accessed March 6, 2024. tinyurl.com/45fn6vda.
7. Jabbour, E., Haddad, F. G., Short, N. J., Senapati, J., Jain, N., Sasaki, K., ... Kantarjian, H. (2024) Phase 2 study of inotuzumab ozogamicin for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood*, 143(5), 417–421. doi: 10.1182/blood.2023022330.
8. Fracchiolla, N. S., Sciumè, M., Papayannidis, C., Vitale, A., Chiaretti, S., Annunziata, M., ... Curti A. Blinatumomab and inotuzumab Ozogamicin Sequential Use for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Real-Life Campus All Study. *Cancers (Basel)*, 15(18), 4623. doi: 10.3390/cancers15184623.
9. Torrent, A., Morgades, M., Garcia-Calduch, O., de Llano, M. P. Q., Montesinos, P., Navarro, I., ... Ribera, J. M. (2023). Results of the compassionate program of inotuzumab ozogamicin for adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in Spain. *European Journal of Haematology*, 111(3), 485–490. doi: 10.1111/ejh.14031.
10. Kantarjian, H., Thomas, D., Jorgensen, J., Kebriaei, P., Jabbour, E., Rytting, M., ... O'Brien, S. (2013). Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 119(15), 2728–36. doi: 10.1002/cncr.28136.
11. Kantarjian, H. M., DeAngelo, D. J., Stelljes, M., Martinelli, G., Liedtke, M., Stock, W., ... Advani, A. S. (2016) Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 740–753. doi: 10.1056/NEJMoa1509277.
12. Stelljes, M., Advani, A. S., DeAngelo, D. J., Wang, T., Neuhoef, A., Vandendries, E., ... Jabbour, E. (2022). Time to First Subsequent Salvage Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin in the Phase III INO-VATE Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 22(9), e836–e843. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.022.
13. Marks, D. I., Kebriaei, P., Stelljes, M., Gökbuget, N., Kantarjian, H., Advani, A. S., ... DeAngelo, D. J. (2019). Outcomes of allogeneic stem cell transplantation after inotuzumab ozogamicin treatment for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(9), 1720–1729. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.020.
14. Moribe, T., Xu, L., Tajima, K., & Yonemoto, N. (2023). Real-world treatment patterns of novel drugs in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia patients in Japan. *Future Oncology*, 19(19), 1343–1356. doi: 10.2217/fo-2022-1314.

New therapeutic options in the treatment of patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia

Resume. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a heterogeneous hematologic disease characterized by the proliferation of immature lymphoid cells in the bone marrow, peripheral blood, and other organs. According to the classification of the World Health Organization in 2016, B-lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic leukemia are distinguished with following their subclassification based on molecular characteristics. One of the problems of ALL treatment is the development of relapse after primary ALL therapy, which causes a poor prognosis in this group of patients. In the context of 2023 recommendations of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), special attention in ALL treatment belongs to immunotherapy with monoclonal antibodies, the purpose of which has fundamentally changed the paradigm of treatment of adults and children with B-ALL. One of the representatives of this group of drugs is inotuzumab ozogamicin (Besponza), which is a conjugate of a monoclonal antibody with a drug against the CD22 antigen. Inotuzumab ozogamicin has demonstrated significant activity in relapsed/refractory (r/r) B-cell ALL in monotherapy and combination chemotherapy regimens in adult patients, as demonstrated in a series of clinical trials. Therefore, in recent years, new therapeutic options have appeared in the treatment of chronic B-ALL, which will improve the survival of this group of patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; treatment; immunotherapy; chemotherapy; relapse.

Ірина Неміш