

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-85-92>

Применение многоступенчатой иммунотерапии для достижения ремиссии перед гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лечение осложнений данной терапии в раннем посттрансплантационном периоде: обзор литературы и клинический случай

К.А. Сергеев¹, Т.З. Алиев², И.О. Костарева², Ю.В. Лозован², М.Д. Малова², Н.А. Батманова², Т.Т. Валиев², Е.Б. Мачнева^{2,3}, К.И. Киргизов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Карина Андреевна Сергеев karina_s19@mail.ru

Несмотря на улучшение понимания биологии заболевания и использование многокомпонентной химиотерапии, прогноз для детей с рецидивирующим или рефрактерным В-линейным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) остается плохим. В настоящее время единственным радикальным методом лечения для таких пациентов является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая может быть выполнена после достижения иммуногематологической ремиссии. Проведение высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии (ПХТ) для достижения отрицательных значений минимальной остаточной болезни (МОБ) часто ограничено ввиду высокой токсичности. Разработанные моноклональные антитела, нацеленные на антигены клеточной поверхности, такие как CD19 и CD20, активно используются у детей с рецидивом/рефрактерным течением В-ОЛЛ в рамках «бридж-терапии», позволяющей достичь МОБ-негативного статуса без применения интенсивной ПХТ. Однако для улучшения прогноза этих пациентов необходимы новые стратегии. Препарат Инотузумаб озогамицин продемонстрировал эффективность при рецидивах В-ОЛЛ и активно используется для достижения отрицательного МОБ-статуса перед этапом алло-ТГСК у детей. В представленной статье помимо краткого обзора литературы продемонстрирован клинический опыт применения данного препарата.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, инотузумаб озогамицин, веноокклюзионная болезнь, минимальная остаточная болезнь, блинатумомаб

Для цитирования: Сергеев К.А., Алиев Т.З., Костарева И.О., Лозован Ю.В., Малова М.Д., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И. Применение многоступенчатой иммунотерапии для достижения ремиссии перед гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лечение осложнений данной терапии в раннем посттрансплантационном периоде: обзор литературы и клинический случай. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):85–92.

Информация об авторах

К.А. Сергеев: врач-ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lyurim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

М.Д. Малова: врач-детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

К.А. Сергеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Т.З. Алиев: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

И.О. Костарева, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Ю.В. Лозован: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

М.Д. Малова: обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

The use of multistage immunotherapy to achieve remission before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia and the treatment of complications of this therapy in the early post-transplant period: a review of the literature and a clinical case

K.A. Sergeenko¹, T.Z. Aliev², I.O. Kostareva², Yu.V. Lozovan², M.D. Malova², N.A. Batmanova², T.T. Valiev², E.B. Machneva^{2,3}, K.I. Kirgizov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Despite improved understanding of the biology of the disease and the use of multicomponent chemotherapy, the prognosis for children with relapsed or refractory B-line acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) remains poor. Currently, the only definitive treatment for these patients is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), which can be performed after achieving immunohematological remission. Conducting high-intensity polychemotherapy (PCT) blocks to achieve negative values of minimal residual disease (MRD) is often limited due to high toxicity. The developed monoclonal antibodies targeting cell surface antigens, such as CD19 and CD20, are actively used in children with relapsed/refractory B-ALL as part of "bridge therapy", which allows achieving MRD-negative status without the use of intensive chemotherapy. However, new strategies are needed to improve the prognosis of these patients. The drug Inotuzumab ozogamicin has demonstrated efficacy in relapses of B-ALL and is actively used to achieve a negative MRD status before the allo-HSCT stage in children. In the presented article, in addition to a brief review of the literature, clinical experience with the use of this drug is demonstrated.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, inotuzumab ozogamicin, venoocclusive disease, minimal residual disease, blinatumomab

For citation: Sergeenko K.A., Aliev T.Z., Kostareva I.O., Lozovan Yu.V., Malova M.D., Batmanova N.A., Valiev T.T., Machneva E.B., Kirgizov K.I. The use of multistage immunotherapy to achieve remission before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia and the treatment of complications of this therapy in the early post-transplant period: a review of the literature and a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):85–92.

Information about the authors

K.A. Sergeenko: Resident of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

M.D. Malova: Pediatric Oncologist Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria_malova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

Authors' contribution

K.A. Sergeenko: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

T.Z. Aliev: article design development, preparation of a list of references, composing a resume

I.O. Kostareva, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

Yu.V. Lozovan: analysis of the data obtained, study of different groups of patients

M.D. Malova: review of publications on the topic of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоидных клеток (лимфобластов). ОЛЛ является самым распространенным злокачественным новообразованием в детском и юношеском возрасте [1].

Современные методы терапии позволяют достичь полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) у 95–99 % детей с ОЛЛ, 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 80–92 % [2–5]. Однако у части пациентов (до 20%) развиваются рецидивы, что служит неблагоприятным прогностическим фактором. При рецидивах ОЛЛ повторные ПР достигаются только у 40–50 % больных (2-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 20 %) [6]. При лечении 2-го и 3-го рецидивов ПР может быть получена менее чем у 15 % пациентов. Кроме того, 1–2 % наблюдений составляют пациенты с первично-рефрактерными формами ОЛЛ, прогноз при которых крайне неблагоприятный [7].

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сделало возможным излечение детей и подростков с неблагоприятными формами ОЛЛ. Успех алло-ТГСК основывается не только на эффективности режимов кондиционирования с использованием высоких доз химиопрепаратов и/или лучевой терапии, но и на иммуноопосредованном воздействии иммунокомпетентных клеток аллогенного трансплантата – реакции «трансплантат против лейкоза». Высокая эффективность алло-ТГСК показана при ее проведении в ремиссии ОЛЛ [8, 9]. В связи с этим возникает необходимость выбора оптимальной схемы химиотерапии для достижения ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ в качестве этапа подготовки к проведению алло-ТГСК. В данном случае ремиссия подразумевает отрицательный уровень минимальной остаточной болезни (МОБ). В ряде случаев достижение ремиссии с помощью традиционной цитотоксической полихимиотерапии (ПХТ) невозможно.

В настоящее время все чаще применяется «бридж-терапия» (от англ. bridge – мост) с использованием таргетных иммунопрепаратов, которая позволяет достичь негативного МОБ-статуса без применения высокоинтенсивных блоков ПХТ. В этом случае наиболее значимый эффект для пациентов с В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ) показал препарат блинатумоаб [10, 11], представляющий собой биспецифический активатор Т-клеток (BiTE) и являющийся антитело-конструкцией, которая селективно связывается с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток [12]. Блинатумоаб является первой молекулой, которая была одобрена для рецидивирующих/рефрактерных В-ОЛЛ. Высокая эффективность и безопасность блинатумоаба были продемонстрированы в большом числе исследований для взрослой и детской когорт пациентов [10, 11, 13–17]. В настоящее время блинатумоаб зарегистрирован и в Российской Федерации как для детей, так и для взрослых.

Несмотря на то, что высокая эффективность «бридж-терапии» блинатумоабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-ОЛЛ была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, в некоторых ситуациях после данного этапа терапии сохраняется персистенция МОБ. В этом случае достижение полной иммуногематологической ремиссии является сложной задачей ввиду ограничения терапевтического арсенала.

В ряде случаев в целях получения МОБ-негативного статуса может использоваться Инотузумаб озогамин (Ино), который эффективен при ОЛЛ из В-клеток, несущих антиген CD22 [8, 18]. CD22 широко экспрессируется на бластных клетках и быстро интернализуется при связывании антител, что делает его отличной мишенью для иммунотаргетной терапии при В-ОЛЛ. Ино представляет собой конъюгат антитело–лекарственное средство, состоящий из гуманизированного моноклонального антитела против CD22, конъюгированного с цитотоксическим агентом калихеамицином [19, 20]. Он связывается с высокой аффинностью с CD22, антигеном клеточной поверхности, определяемым почти у всех пациентов с В-ОЛЛ [20, 21]. Конъюгат антитело–лекарственное средство затем быстро поступает в клетку и последующее внутриклеточное высвобождение неконъюгированного калихеамицина приводит к апоптозу посредством его связывания и расщепления двухцепочечных ДНК (рис. 1).

Преимуществом Ино является то, что его эффективность не зависит от клеточного цикла и не обладает потенциалом цитотоксичности по отношению к быстро пролиферирующим клеткам. *In vitro* Ино продемонстрировал дозозависимое ингибирование В-лимфоцитов всех клеточных линий с широким спектром действия. Хотя прямого действия между уровнями экспрессии CD22 и эффективности не выявлено, цитотоксические эффекты сильно зависят от чувствительности к калихеамицину и способности к интернализации Ино CD22 предшественниками В-клеток [23, 24].

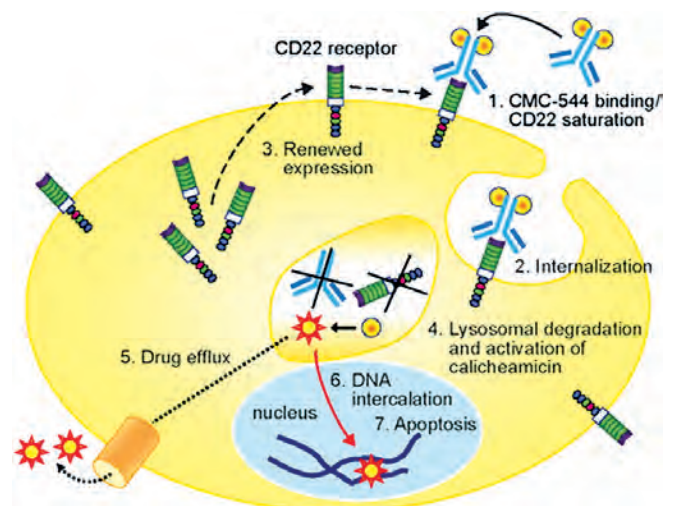


Рис. 1. Механизм действия Ино [22]

Fig. 1. Mechanism of action of Inotuzumab ozogamicin [22]

Ино вводится внутривенно за 1 ч: 0,8 мг/м² в 1-й день терапии и 0,5 мг/м² в 2 последующих (8-й и 15-й дни). Перед применением препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами в целях снижения риска инфузионных реакций. Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой для снижения рисков развития синдрома острого лизиса опухоли рекомендуется проводить премедикацию и гидратацию. Рекомендуемая продолжительность лечения – 2 цикла. Третий цикл может быть проведен пациентам, которые не достигли ПР и МОБ-негативного статуса после 2 циклов. Пациентам, которые не достигли ПР за 3 цикла, следует прекратить лечение.

В большинстве случаев отмечена довольно хорошая переносимость Ино, однако этот препарат интересен своим особым профилем токсичности. Так, пациенты, получающие Ино, угрожаемы по развитию веноокклюзионной болезни печени/синдрома синусоидальной обструкции (ВОБ/ССО). Механизм ССО, вызванного Ино, до конца неизвестен [25, 26]. Предполагается, что компонент калихеамицина вызывает печеночную интоксикацию, приводящую к повышению печеночных ферментов и ССО [27]. Экспрессия CD33 и CD22 на синусоидальных эндотелиальных клетках может приводить к поглощению калихеамицина, вызывая прямое повреждение синусоидов. Развитие Ино-ассоциированного ССО наиболее часто наблюдается после алло-ТГСК.

Другими частыми наблюдаемыми явлениями токсичности являются тромбоцитопения, нейтропения, лихорадка, повышение печеночных трансаминаз, удлинение интервала QT.

Наиболее широко препарат Ино стал известен после проведения III фазы открытого рандомизированного исследования INO-VATE, в рамках которого оценивались эффективность и безопасность препарата Ино по сравнению с ПХТ при положительном или отрицательном по филадельфийской хромосоме (Ph⁺/Ph⁻) рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ [28, 29]. В исследование Н.М. Kantarjian et al. были включены 326 пациентов из различных групп молекулярного риска ОЛЛ, в том числе пациенты со статусом Ph⁺ и Ph⁻, а также t(4;11). В ходе исследования INO-VATE значительно большее число больных достигли ПР при применении монотерапии препаратом Ино в сравнении с ПХТ ($p < 0,001$). Показатель медианы ОВ был выше в группе терапии Ино (7,7 мес) по сравнению с ПХТ (6,7 мес). Терапия препаратом Ино позволила более чем в 2 раза увеличить показатель 2-летней выживаемости по сравнению с ПХТ (23 % против 10 %). В группе, включавшей 81 % пациентов на терапии препаратом Ино, значительно большее число достигли МОБ-негативного статуса в сравнении с группой, получавшей лечение ПХТ ($p < 0,001$). В сравнении с ПХТ на терапии препаратом Ино отмечалось меньшее количество случаев тромбоцитопении и фебрильной нейтропении, однако нежелательные явления со стороны печени были более распространены на терапии Ино, чем на ПХТ. Было

зафиксировано 5 случаев ВОБ во время лечения Ино и 10 после последующей алло-ТГСК. Сообщалось о 2 летальных случаях [28].

По результатам этого исследования в 2017 г. Ино под торговой маркой Vesponsa (Pfizer/Wyeth) был одобрен Европейской комиссией и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения взрослых с рецидивом/рефрактерным течением CD22-позитивного ОЛЛ [30].

Опубликованный педиатрический опыт применения Ино на сегодняшний день ограничен.

В 2013 г. M. Rytting et al. впервые ретроспективно описали использование Ино у пациентов в возрасте до 18 лет, которые были невосприимчивы к традиционной ПХТ для рецидива В-ОЛЛ. Используемая доза первоначально составляла 1,3 мг/м² и затем 1,8 мг/м² за цикл, максимум до 8 циклов. Первоначально доза вводилась каждые 3 нед, но позже была разделена на 3 приема еженедельно. Из 5 больных у 2 не было отмечено никакого ответа. Остальные 3 пациента имели ПР (2 – с неполным восстановлением тромбоцитов). Трём пациентам в последующем была выполнена алло-ТГСК, у 1 из них развилась ВОБ [31].

В 2018 г. группа ученых из Детской больницы Лос-Анджелеса и Медицинской школы Кека применяли Ино у 51 ребенка с рецидивом/рефрактерным течением В-ОЛЛ в целях достижения ПР, которая была отмечена у 67 % пациентов. Большинству (71 %) больных удалось достичь отрицательного МОБ-статуса, который наблюдался независимо от цитогенетического подварианта ОЛЛ, количества или вида предшествующих схем лечения. Отмечена хорошая переносимость Ино: печеночная токсичность III степени или гипербилирубинемия наблюдались у 6 (12 %) пациентов, инфекционный синдром III/IV степени – у 11 (22 %). Ни у одного больного не развился ССО во время терапии Ино, однако данное осложнение было зафиксировано у 11 (52 %) из 21 пациента, которым впоследствии была проведена алло-ТГСК. У 3 (6 %) был констатирован рецидив В-ОЛЛ после применения Ино [32].

В настоящее время продолжают международные исследования применения Ино при рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ у детей.

Клинический случай

Пациент П., 6 лет, с основным клиническим диагнозом: «В-ОЛЛ. В-II-иммунологический подвариант. Терапия по протоколу ALL IC-BFM 2002. Клинико-гематологическая ремиссия I. Ранний экстрамедуллярный рецидив с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Состояние после терапии по протоколу ALL REZ-BFM 2002. Клинико-гематологическая ремиссия II». Весь объем терапии проведен по месту жительства. Анамнез заболевания пациента представлен в виде схемы (рис. 2).

В НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пациент поступил для проведения противорецидивной терапии с целью

Анамнез заболевания



Рис. 1. Анамнез заболевания (из архива НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

History of the disease

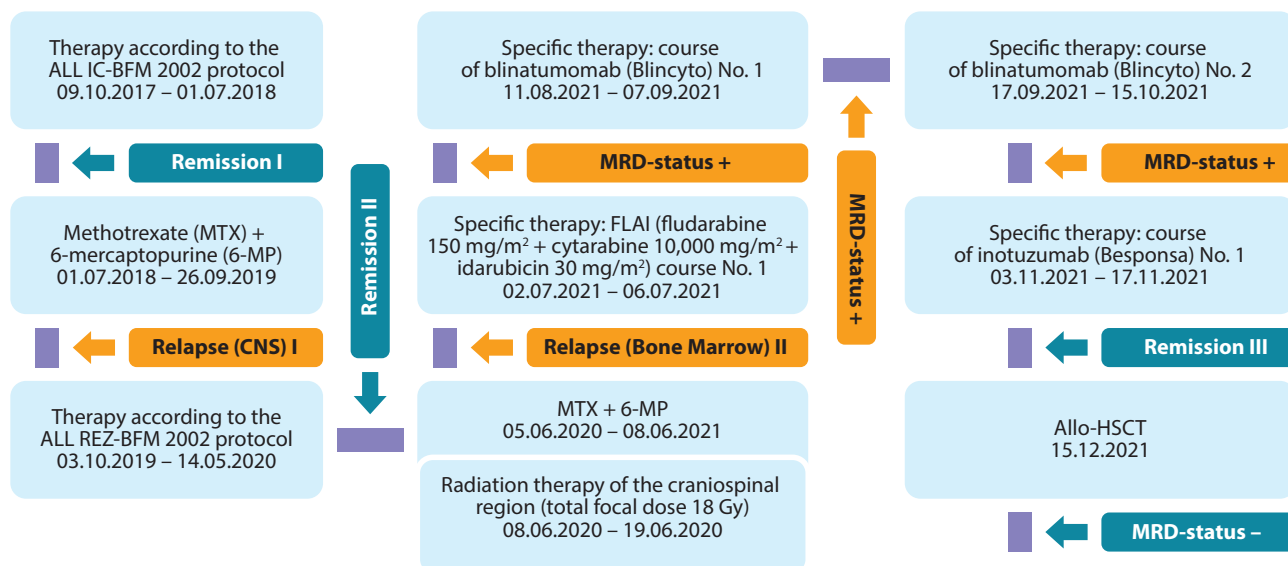
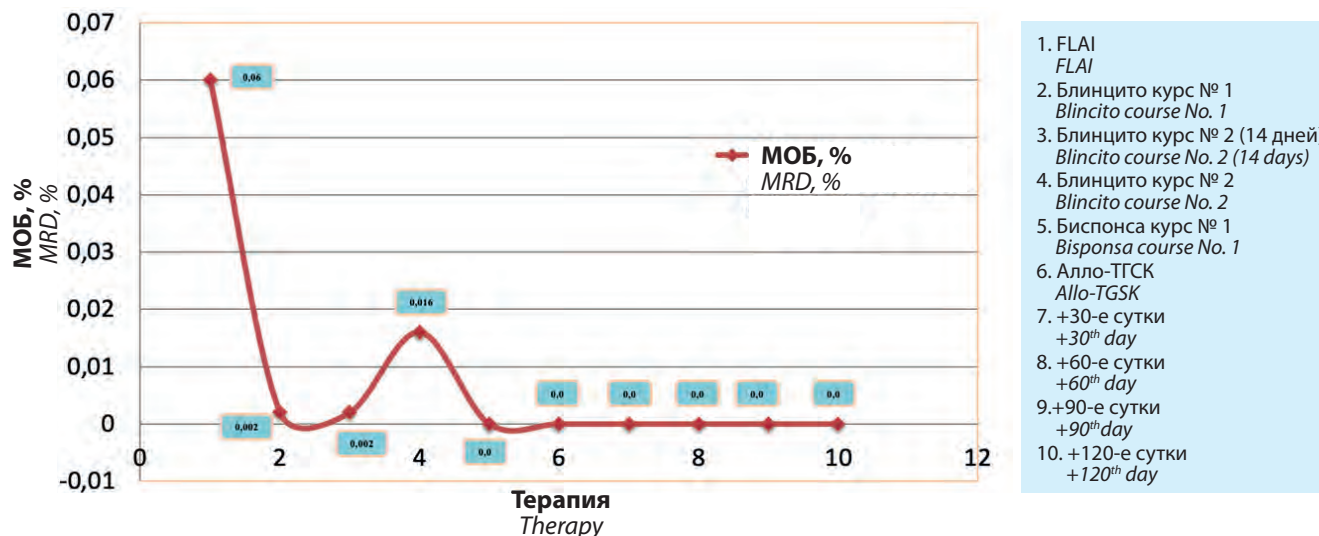


Fig. 2. Medical history (from the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia)

достижения III ПР. В качестве терапии индукции ребенку проведен высокоинтенсивный блок ПХТ FLAI (флударабин 150 мг/м² + цитарабин 10 000 мг/м² + идарубицин 30 мг/м²). Для профилактики нейролейкоза проводилось интратекальное введение «триплета»: метотрексат + цитарабин + преднизолон в соответствующих возрастных дозировках. После данного объема терапии удалось достичь клинико-гематологической ремиссии, однако сохранялась персистенция МОБ – 0,06 % (рис. 3). Определение МОБ проводилось методом проточной цитофлуориметрии. С учетом 100 % экспрессии CD19 на опухолевых клетках в целях достижения МОБ-негативного статуса и последующе-

го проведения алло-ТГСК был выполнен курс иммунотерапии препаратами блинатумомаб в рамках «бридж-терапии» с реинфузией аутолимфоцитов еженедельно. Введение препарата проводилось непрерывной инфузией через программируемый инфузомат согласно инструкции: 5 мкг/кг/сут с 1-го по 8-й дни, 15 мкг/кг/сут с 9-го по 28-й дни включительно для пациентов с массой тела менее 45 кг. Осложнений во время терапии не отмечалось. По результатам контрольных обследований у ребенка сохранялась персистенция МОБ – 0,002 % со 100 % экспрессией CD19, в связи с этим был проведен 2-й полный курс иммунотерапии блинатумомабом. По окончании лечения по данным контрольной



1. FLAI
FLAI
2. Блинцито курс № 1
Blincito course No. 1
3. Блинцито курс № 2 (14 дней)
Blincito course No. 2 (14 days)
4. Блинцито курс № 2
Blincito course No. 2
5. Биспонас курс № 1
Bisponsa course No. 1
6. Алло-ТГСК
Allo-TGSK
7. +30-е сутки
+30th day
8. +60-е сутки
+60th day
9. +90-е сутки
+90th day
10. +120-е сутки
+120th day

Рис. 3. Динамика МОБ на фоне проводимого лечения

Fig. 3. Dynamics of MRD against the background of ongoing treatment

костномозговой пункции сохранялся МОБ-положительный статус – 0,016 %. С учетом выявленной экспрессии CD22 было принято решение о проведении таргетной терапии препаратом, обладающим специфичностью к CD22, – Ино. Он не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем проводилась врачебная комиссия в соответствии с приказом министра здравоохранения Российской Федерации от 9 августа 2005 г. № 494 «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям», по решению которой проводилось лечение. Курс включал 3 введения в виде внутривенной инфузии: 0,8 мг/м² в 1-й день терапии и 0,5 мг/м² в 2 последующих (8-й и 15-й дни). В целях снижения риска инфузионных реакций проводилась премедикация глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Ребенок удовлетворительно перенес введение Ино, осложнений во время терапии не отмечалось. Согласно контрольным обследованиям после проведенного лечения у пациента констатирован отрицательный МОБ-статус.

Через месяц после последнего введения Ино ребенку проведено кондиционирование: тотальное облучение тела 12 Гр, флударабин 90 мг/м², этопозид 60 мг/кг с последующей алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора (матери) с выполнением TcRa/β-деплеции. В рамках профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) введены абатацепт 10 мг/кг, тоцилизумаб 8 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м², базовую иммуносупрессивную терапию ребенок не получал. В раннем посттрансплантационном периоде развились стандартные инфекционные осложнения: орофарингеальный мукозит до II степени, нейтропенический энтероколит до II степени, купированные на фоне сопроводительной терапии. Восстановление лейкопоза зафиксировано на +17-е сутки.

На +21-е сутки от алло-ТГСК у ребенка отмечено развитие клинической картины ВОБ: болезненная гепатомегалия (пальпаторно до +6 см из-под края реберной дуги), лабораторно – увеличение печеночных трансаминаз, коагулопатия, по данным ультразвукового исследова-

ования – снижение скорости линейного кровотока по воротной вене. Помимо клинко-лабораторных критериев ВОБ учитывалось также наличие у пациента анамнестических факторов риска данного осложнения: применение препарата Ино, обладающего высокой частотой развития ССО, алкилирующих агентов, тотального облучения тела, проведение алло-ТГСК. Для терапии данного осложнения применялся препарат, обладающий доказанной эффективностью в лечении ВОБ, – дефибротид в дозе 25 мг/кг/сут в течение 3 нед. Кроме того, была продолжена стандартная профилактика ВОБ в раннем посттрансплантационном периоде препаратами урсодезоксихолевой кислоты, низкомолекулярным гепарином. На фоне проведенной терапии явления ВОБ полностью разрешены. Через 4 мес от алло-ТГСК по данным контрольных обследований у ребенка сохраняются клинко-гематологическая ремиссия, отрицательный МОБ-статус (см. рис. 3), полный донорский гемопоэтический химеризм. Инфекционных и иммунных осложнений не выявлено.

Обсуждение

Ино продемонстрировал высокую эффективность в терапии В-ОЛЛ у взрослых пациентов с рецидивом заболевания [29, 31]. В связи с обнадеживающими результатами у взрослых и особым механизмом действия препарат Ино оказался привлекательным вариантом и у детей с рецидивом В-ОЛЛ, не отвечающим на стандартную терапию [31, 32]. Он довольно активно используется как в качестве терапии 1-й линии при рецидиве/рефрактерном течении В-ОЛЛ, так и в рамках «бридж-терапии» перед алло-ТГСК. Эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать этот вид терапии как шаг к последующей алло-ТГСК у пациентов с высокой экспрессией CD22, что продемонстрировано и в представленном выше клиническом примере, когда Ино являлся последней возможной терапевтической опцией для пациента и несмотря на высокий риск развития специфических осложнений данный этап лечения проведен успешно.

Однако вопросы о токсичности препарата и особенностях его применения, особенно у детей, требуют дополнительных решений. Высока вероятность развития такого специфического осложнения, как ССО, особенно у пациентов после применения Ино с последующим проведением алло-ТГСК.

Стратегии предотвращения этого тяжелого осложнения включают как воздействие на факторы риска (использование менее токсичных методик при кондиционировании и профилактике РТПХ у пациентов при алло-ТГСК), так и проведение лекарственной профилактики (урсодезоксихолевая кислота, дефибротид).

Следует отметить, что применение Ино является одной из перспективных терапевтических стратегий для комбинированной химиотерапии/иммунотаргетной терапии при В-ОЛЛ *de novo*, так как большинству пациентов с ОЛЛ не требуется ТГСК, которая является наиболее значимым фактором риска развития ССО.

Несмотря на достаточно большой опыт применения препарата Ино у взрослых, данных о его безопасности и эффективности у детей недостаточно, в связи с чем сохраняется необходимость в проведении крупных рандомизированных международных исследований в этой области. Накопление опыта применения данного препарата, возможность прогнозирования и купирования потенциальной токсичности позволят улучшить результаты терапии В-ОЛЛ у детей.

Заключение

Лечение В-ОЛЛ таргетным препаратом Ино является эффективной опцией в рамках «бридж-терапии» для достижения МОБ-негативного статуса у пациентов с рефрактерным течением/рецидивом заболевания. Решение о применении данной терапевтической стратегии должно быть основано не только на строго индивидуальных показаниях, но и с учетом потенциальных факторов риска ВОБ/ССО и возможностей терапии данного осложнения у каждого отдельного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bunn H.F., Aster J.C. Acute Leukemias. In: Pathophysiology of Blood Disorders. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011. Pp. 244–259.
- Bhojwani D., Pui C.H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14:e205–17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
- Sun W., Malvar J., Sposto R., Verma A., Wilkes J.J., Dennis R. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia.* 2018;32(11):2316–25. doi: 10.1038/s41375-018-0094-0.
- Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28:648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
- Dahl J., Marx K., Jabbour E. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:329–34. doi: 10.1586/17474086.2016.1143771.
- Tedder T.F., Poe J.C., Haas K.M. CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol.* 2005;88:1–50. doi: 10.1016/S0065-2776(05)88001-0.
- Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:964–9. doi: 10.1002/pcb.25410.
- DeAngelo D.J., Stock W., Stein A.S., Shustov A., Liedtke M., Schiffer C.A. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv.* 2017;1:1167–80. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001925.
- Kantarjian H., Thomas D., Jorgensen J., Jabbour E., Kebriaei P., Rytting M. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22- calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:403–11. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70386-2.
- 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.
- Locatelli F., Whitlock J., Peters C., Chen-Santel C., Chia V., Dennis R.M., Heym K.M., Katz A.J., Kelsh M.A., Sposto R., Tu H., Tuglus C.A., Verma A., Vinti L., Wilkes J.J., Zubarovskaja N., Zugmaier G., von Stackelberg A., Sun W. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(9):2473–8. doi: 10.1038/s41375-020-0770-8.
- Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):39–46. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-39-46. [Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia treatment: features of therapy organization, supplement issues and therapy-related toxicity. Literature review and own experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):39–46. (In Russ.)].
- Hoffman L.M., Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE[®] antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol.* 2014;4:63. doi: 10.3389/fonc.2014.00063.
- Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P.A., Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 2012;136(3):334–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. 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.
- Gokbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., Horst H.A., Neumann S., Brüggemann M., Ottmann O.G., Burmeister T., Wessiepe D., Topp M.S., Bargou R. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(4):e132–5. doi: 10.3324/haematol.2016.153957.

17. Jasinski S., De Los Reyes F., Yametti G.C., Pierro J., Raetz E., Carroll W.L. Immunotherapy in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia: Advances and ongoing challenges. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):485–99. doi: 10.1007/s40272-020-00413-3.
18. Yurkiewicz I.R., Muffly L., Liedtke M. Inotuzumab ozogamicin: a CD22 mAb-drug conjugate for adult relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2293–300. doi: 10.2147/DDDT.S150317.
19. DiJoseph J.F., Armellino D.C., Boghaert E.R., Khandke K., Dougher M.M., Sridharan L., Kunz A., Hamann P.R., Gorovits B., Udata C., Moran J.K., Popplewell A.G., Stephens S., Frost P., Damle N.K. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood*. 2004;103(5):1807–14. doi: 10.1182/blood-2003-07-2466.
20. Shor B., Gerber H.P., Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol*. 2015;67:107–16. doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.014.
21. Boue D.R., LeBien T.W. Expression and structure of CD22 in acute leukemia. *Blood*. 1988;71(5):1480–6. PMID: 3258772.
22. Thota S., Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(5):425–34. doi: 10.1111/ejh.12862.
23. Haso W., Lee D.W., Shah N.N., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pastan I.H., Dimitrov D.S., Morgan R.A., FitzGerald D.J., Barrett D.M., Wayne A.S., Mackall C.L., Orentas R.J. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(7):1165–74. doi: 10.1182/blood-2012-06-438002.
24. De Vries J.F., Zwaan C.M., De Bie M., Voerman J.S.A., den Boer M.L., van Dongen J.J.M., van der Velden V.H.J. The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia*. 2012;26(2):255–64. doi: 10.1038/leu.2011.206.
25. Giles F.J., Kantarjian H.M., Kornblau S.M., Thomas D.A., Garcia-Manero G., Waddelow T.A., David C.L., Phan A.T., Colburn D.E., Rashid A., Estey E.H. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) therapy is associated with hepatic venoocclusive disease in patients who have not received stem cell transplantation. *Cancer*. 2001;92(2):406–13. doi: 10.1002/10970142(20010715)92:2<406::aid-cncl1336>3.0.co;2-u.
26. McKay J.M., Angelotta C., Bennett C.L., Tallman M.S., Wadleigh M., Evens A.M., Kuzel T.M., Trifilio S.M., Raisch D.W., Kell J., DeAngelo D.J., Giles F.J. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res*. 2007;31(5):599–604. doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.
27. Godwin C.D., McDonald G.B., Walter R.B. Sinusoidal obstruction syndrome following CD33-targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;129(16):2330–2. doi: 10.1182/blood-2017-01-762419.
28. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Martinelli G., Liedtke M., Stock W., Gökbuget N., O'Brien S., Wang K., Wang T., Paccagnella M.L., Sleight B., Vandendries E., Advani A.S. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740–53. doi: 10.1056/NEJMoa1509277.
29. Pfizer Ltd. BESPONSA™ (inotuzumab ozogamicin) summary of product characteristics, 2020.
30. Lamb Y.N. Inotuzumab Ozogamicin: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(14):1603–10. doi: 10.1007/s40265-017-0802-5.
31. Rytting M., Triche L., Thomas D. Initial experience with CMC544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood*. 2014;544:369–72. doi: 10.1002/pbc.24721.
32. Bhojwani D., Spoto R., Shah N.N., Rodriguez V., Yuan C., Stetler-Stevenson M., O'Brien M.M., McNeer J.L., Quereshi A., Cabannes A., Schlegel P., Rossig C., Dalla-Pozza L., August K., Alexander S., Bourquin J.-P., Zwaan M., Raetz E.A., Loh M.L., Rheingold S.R. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;33(4):884–92. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.

Статья поступила в редакцию: 10.04.2022. Принята в печать: 09.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.04.2022. Accepted for publication: 09.06.2022.