

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 27.12.2022  
Принята к печати 18.01.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52

# Опыт применения инотузумаба озогамицина у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза

Д.А. Евстратов, А.Д. Шутова, Ю.Ю. Дьяконова, С.А. Радыгина, Ю.Г. Абугова, Л.Х. Андержанова, Л.А. Вавилова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.М. Попов, В.В. Фоминых, Л.А. Хачатрян, Л.Н. Шелихова, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич,  
врач-гематолог отделения онкогематологии  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

В настоящее время результаты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) являются весьма обнадеживающими, но, несмотря на это, у 10–15% пациентов развивается рецидив заболевания. Успешное лечение рецидива зависит от полноты эрадикации опухолевого клона перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Появление иммунотерапевтических агентов сделало возможным достижение ремиссии с отрицательной минимальной остаточной болезнью (МОБ) даже у пациентов, рефрактерных к химиотерапии. Примером такого препарата является конъюгат инотузумаб озогамицин (ИНО) – анти-CD22-моноклональное антитело, связанное с цитотоксическим агентом калихеамицином. В работу были включены 17 пациентов в возрасте до 18 лет с рецидивами или рефрактерными формами ОЛЛ из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ), получившие терапию ИНО в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.10.2016 по 01.09.2022. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Оценка эффективности терапии проводилась по морфологическому ответу, достижению МОБ-негативности и общей выживаемости. Анализ токсичности проводился согласно STCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Статистическая обработка выполнялась на программном обеспечении XLSTAT 2016. Ответ на терапию был зафиксирован в большинстве случаев (75%). Среди всех пациентов отрицательный МОБ-статус был достигнут в 41,2% случаев. Общая однолетняя выживаемость пациентов составила 40,3% (95% доверительный интервал 14,8–65,7). Токсичность препарата была приемлемой, однако стоит отметить развитие веноокклюзионной болезни печени/синдрома синусоидальной обструкции у 33% пациентов, получавших ИНО в стандартной дозе с последующей ТГСК. Данное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность ИНО в качестве как терапии «спасения» у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ВП-ОЛЛ, так и «бридж-терапии» перед ТГСК.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, инотузумаб озогамицин

Евстратов Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 46–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.12.2022  
Accepted 18.01.2023

## The use of inotuzumab ozogamicin in children with relapsed/refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia

D.A. Evstratov, A.D. Shutova, Yu.Yu. Dyakonova, S.A. Radygina, Yu.G. Abugova, L.Kh. Anderzhanova, L.A. Vavilova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova, A.M. Popov, V.V. Fominykh, L.A. Khachatryan, L.N. Shelikhova, N.V. Myakova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Dmitry A. Evstratov,  
a hematologist at the Oncohematology  
Department at the Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology  
of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Today, treatment results for acute lymphoblastic leukemia (ALL) look encouraging, yet 10–15% patients still end up relapsing. The success of relapse treatment is directly dependent on whether or not a tumor clone has been completely eradicated before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Immunotherapy made it possible to achieve minimal residual disease (MRD) – negative remission even in refractory patients. One example of such immunotherapeutic agents is inotuzumab ozogamicin (InO), an anti-CD22 monoclonal antibody conjugated to the cytotoxic agent calicheamicin. We included 17 patients under the age of 18 with relapsed or refractory precursor B-cell ALL (pre-B ALL) who had been treated with InO at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia from 01.10.2016 to 01.09.2022. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The efficacy of the therapy was assessed based on the patients' morphological response, MRD negativity and overall survival. Treatment toxicity was assessed according to STCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Statistical analysis was performed using the XLSTAT 2016 software. The majority of the patients (75%) responded to the therapy. MRD negativity was achieved in 41.2% of the study patients. The one-year overall survival rate was 40.3% (95% confidence interval 14.8–65.7). The treatment was well tolerated but 33% of the patients treated with standard-dose InO and subsequent HSCT developed veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. In our study, we demonstrated the high efficacy of InO both when used as a rescue therapy in patients with relapsed/refractory pre-B ALL and as a bridging therapy in patients before HSCT.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, relapse, children, inotuzumab ozogamicin

Evstratov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 46–52.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52

**В** настоящее время результаты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) являются весьма обнадеживающими, но, к сожалению, у 10–15% пациентов развивается рецидив заболевания [1, 2]. Общая выживаемость (ОВ) после первого рецидива составляет 50–60%, в то время как безрецидивная выживаемость после повторных рецидивов не превышает 25% [3–5]. При лечении рецидивных и первично-рефрактерных форм (P-P) ОЛЛ обязательным компонентом терапии является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Залог успешной ТГСК – ее проведение после достижения ремиссии с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ). Для достижения такой ремиссии обычно используется высокодозная химиотерапия 2-й линии, которая, к сожалению, не всегда эффективна и, кроме того, может привести к токсическим осложнениям, компрометирующим дальнейшее лечение. В последнее время в арсенале онкогематологов появились новые препараты, которые изменили подходы к лечению детей с P-P ОЛЛ из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ). Это, прежде всего, таргетные препараты и иммунотерапия. Так, для достижения МОБ-негативной ремиссии и у взрослых, и у детей используется блинатумомаб – биспецифичное антитело, мишенью для которого является наличие CD19 на бластных клетках. Однако он может быть недостаточно эффективным при большом объеме опухоли или при отсутствии CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациента [6, 7].

Еще один подход – применение иммуноконъюгатов, таких как инотузумаб озогамин (ИНО), эффект которых не зависит от количества опухолевых клеток. ИНО состоит из моноклонального антитела к CD22, связанного с цитотоксическим агентом калихеамицином, расщепляющим нити ДНК в лейкемической клетке [8, 9]. ИНО был одобрен для взрослых пациентов с CD22-положительным P-P В-ОЛЛ на основании исследования INO-VATE ALL, в котором он показал эффективное сокращение опухолевой массы в 80% случаев [10]. CD22 является антигеном на поверхности большинства нормальных В-лимфоцитов (60–90%) [11] и экспрессируется на лейкемических клетках более чем в 90% случаев [12, 13]. Два ретроспективных исследования ИНО у детей с P-P ВП-ОЛЛ показали, что частота достижения ремиссии у всех пациентов составила примерно 67% [14, 15]. Результаты педиатрического исследования I фазы показали, что общая частота ответов составила 80% (95% доверительный интервал (ДИ) 59–93), при этом 84% (95% ДИ 60–97) пациентов достигли минимального уровня остаточной болезни [16]. Не так давно Children's Oncology Group (США) сообщила о достижении ремиссии в 58% случаев из

48 пациентов, включенных в исследование II фазы с использованием дозы 1,8 мг/м<sup>2</sup> [17].

ИНО – это готовый препарат, который можно вводить в виде короткой внутривенной инфузии, поэтому его удобно комбинировать с другими методами лечения, это в настоящее время исследуется в педиатрическом исследовании ITCC-059. В клиническом испытании ITCC-059 (идентификатор Регистра клинических испытаний ЕС (EudraCT) 2016-000227-71) проспективно исследовалось применение ИНО у детей в возрасте 1–18 лет с P-P CD22<sup>+</sup> ОЛЛ [16]. Были пролечены 25 пациентов (включая 5 детей в возрасте до 6 лет), из них у 23 оценивалась дозозависимая токсичность. Было показано, что одобренная дозировка для взрослых (1,8 мг/м<sup>2</sup> на дозу, состоящую из 0,8 мг/м<sup>2</sup> на 1-й день, по 0,5 мг/м<sup>2</sup> на 8-й и 15-й дни) соответствует эффективной дозировке у детей. В данном исследовании 15 (60%) пациентов достигли полной ремиссии (ПР), 1 – ремиссии с неполным восстановлением тромбоцитов и 4 – ремиссии с неполным гематологическим восстановлением. У 16 из 19 пациентов, для которых были доступны данные МОБ, достигнут МОБ-негативный результат. У 3 пациентов наблюдалась печеночная токсичность в виде повышения трансаминаз и у 1 больного было длительное восстановление гемопоэза. Примечательно, что не было зарегистрировано ни одного случая веноокклюзионной болезни печени (ВОБ)/синдрома синусоидальной обструкции (ССО) как во время лечения ИНО, так и у 7 пациентов, которые получили ТГСК после терапии ИНО. Однако у 2 пациентов, получавших ИНО, впоследствии наблюдались ВОБ/ССО во время лечения мультиагентной химиотерапией при следующем рецидиве заболевания. Риск развития ВОБ/ССО требует дальнейшего изучения, особенно у детей.

В данной статье мы проанализировали опыт применения ИНО у пациентов с P-P ВП-ОЛЛ в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены пациенты до 18 лет с P-P ВП-ОЛЛ, которые получали терапию ИНО в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.10.2016 по 01.09.2022. Решение о назначении препарата принималось в каждом случае врачебной комиссией в целях достижения МОБ-негативной ремиссии перед аллогенной ТГСК. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Все пациенты и/или их законные представители подписывали добро-

вольное информированное согласие перед началом терапии ИНО.

Критерием начала терапии ИНО было обнаружение в костном мозге CD22<sup>+</sup>-лейкемических клеток при проточной цитометрии. Всем пациентам, за исключением 2, препарат вводился внутривенно в стандартных дозировках: 0,8 мг/м<sup>2</sup> – в 1-й день, по 0,5 мг/м<sup>2</sup> – в 8-й и 15-й дни.

Оценка эффективности терапии проводилась по контрольной миелограмме на 21-й день, достижению негативного значения МОБ (< 10<sup>-4</sup>) по данным проточной цитометрии и ОВ. Оценка морфологического ответа проводилась по следующим критериям:

- ПР – в миелограмме бластные клетки составляют менее 5% в костном мозге методом морфологического исследования, нейтрофилы в периферической крови – более 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и тромбоциты – более 50 × 10<sup>9</sup>/л;

- ПР без восстановления (ПРБВ) – в миелограмме бластные клетки составляют менее 5% в костном мозге методом морфологического исследования, нейтрофилы в периферической крови – менее 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоциты – менее 50 × 10<sup>9</sup>/л;

- нет ремиссии – в миелограмме бластные клетки составляют более 5% в костном мозге методом морфологического исследования.

Анализ МОБ проводился при помощи 11-цветной проточной цитометрии на трехлазерном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter, IN, США). Анализ токсичности проводился согласно СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [18].

Статистическая обработка проводилась на программном обеспечении XLSTAT 2016. ОВ оценивалась методом Каплана–Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С октября 2016 г. по сентябрь 2022 г. в ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 17 пациентов с Р-Р ВП-ОЛЛ получали терапию препаратом ИНО. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Медиана возраста на момент первичного заболевания ОЛЛ составила 6,4 (межквартильный размах (МКР) 3,6–11) года. Медиана возраста на момент начала терапии ИНО составила 8,6 (МКР 6,5–9,4) года. Среди пациентов преобладали мальчики ( $n = 11$ , 64,7%).

На момент начала терапии ИНО бластные клетки в периферической крови определялись у 8 (47,1%) пациентов, в ликворе – у 1 больного при травматической спинномозговой пункции. У 5 (29,4%) из 17 пациентов в костном мозге было менее 5% бластных клеток, но высокое значение МОБ. У остальных масса опухоли определялась при морфологическом исследовании – медиана относительного количества

недифференцированных бластных клеток в миелограмме составила 35,5% (МКР 3–85,5%). Медиана содержания в костном мозге опухолевых клеток методом проточной цитометрии составила 23,7% (МКР 1,45–71%). У 7 (41,2%) пациентов экспрессия CD19 на бластных клетках составляла менее 30% в связи с предшествующей терапией блинатумомабом ( $n = 2$ ) и CAR-T-клеточной терапией ( $n = 5$ ). Данные об экспрессии CD22 до начала терапии были доступны у 16 пациентов. Высокая экспрессия CD22 (более 75%) определялась у 15 (93,8%) пациентов.

У 12 (70,6%) пациентов в лейкокемическом клоне были выявлены цитогенетические и молекулярно-генетические поломки. У 2 пациентов была выявлена t(12;21), у 2 – t(17;19), у 2 – t(4;11), у 2 – гиперплоидный клон, у 1 – t(1;19), у 1 – перестройка PAX5, у 1 – амплификация RUNX1 и у 1 – комплексный кариотип.

В данной когорте пациентов 11 (64,7%) человек получили ИНО в качестве терапии первого морфологического рецидива, 4 (23,5%) – в качестве терапии второго морфологического рецидива и 2 (11,8%) – в качестве терапии третьего морфологического рецидива. До терапии ИНО 8 (47,1%) пациентов получали терапию блинатумомабом, 6 (35,3%) – CAR-T-лимфоцитами, а ТГСК была уже выполнена 4 (23,5%) пациентам.

Пятнадцать пациентов получали ИНО в дозировке 0,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, по 0,5 мг/м<sup>2</sup> – в 8-й и 15-й дни. Одна пациентка получила 3 введения ИНО в дозе 1,8 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 21 день и четвертое введение в той же дозе на 41-й день от третьего. Такой режим был обусловлен выраженной тромбоцитопенией и геморрагическими осложнениями на терапии. Один пациент получил 2 введения ИНО в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 1 нед.

Среди 12 пациентов с бластными клетками в костном мозге более 5% на момент начала терапии после ИНО ПР была достигнута у 4 (33,3%), ПРБВ – у 5 (41,7%), и не было достигнуто ремиссии у 3 (25%) пациентов. В целом морфологический ответ был достигнут в 75% случаев ( $n = 9$ ), а значение МОБ менее 10<sup>-4</sup> – в 41,2% случаев ( $n = 7$ ).

На момент написания статьи 7 (41,2%) пациентам после применения ИНО проводилась другая терапия: 1 получил консолидирующую терапию меркаптопурином, низкими дозами цитарабина и циклофосфамидом, 2 – терапию CAR-T-лимфоцитами, 4 – блинатумомабом, один из них получил данный препарат в качестве консолидирующей терапии, несмотря на достижение нулевого значения МОБ после ИНО. Десяти (58,8%) пациентам была проведена ТГСК после терапии ИНО, одному из них ТГСК проводилась вместе с инфузией CAR-T-лимфоцитов.

**Таблица 1**  
Характеристики пациентов

**Table 1**  
The patients' characteristics

Параметр Parameter		Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол Gender	Мужской Male	11 (64,7)
	Женский Female	6 (35,3)
Морфологический рецидив Morphological relapse	Первый The first	11 (64,7)
	Второй The second	4 (23,5)
	Третий The third	2 (11,8)
Аллогенная ТГСК до ИНО Allogeneic HSCT before treatment with InO		4 (23,5)
CAR-T-клеточная терапия CAR-T cell therapy		6 (35,3)
Терапия блинатумомабом до ИНО Treatment with blinatumomab prior to InO		8 (47,1)
Цитогенетические и молекулярно-генетические перестройки Cytogenetic and molecular genetic rearrangements	t(12;21)	2 (11,8)
	t(17;19)	2 (11,8)
	t(4;11)	2 (11,8)
	t(1;19)	1 (5,9)
	Амплификация <i>RUNX1</i> <i>RUNX1</i> amplification	1 (5,9)
	Гиперплоидный клон Hyperplod clone	2 (11,8)
	Комплексный кариотип Complex karyotype	1 (5,9)
	Перестройка <i>PAX5</i> <i>PAX5</i> rearrangement	1 (5,9)
Нет None	5 (29,4)	
Бласты в спинномозговой жидкости Blasts in the cerebrospinal fluid		1 (5,9)
Бласты в костном мозге < 5% до терапии ИНО Blasts in the bone marrow < 5% before treatment with InO		5 (29,4)
Бласты в периферической крови Blasts in the peripheral blood		8 (47,1)
Ответ в костном мозге на терапию ИНО* Bone marrow response to treatment with InO*	ПР Complete remission (CR)	4 (33,3)
	ПРБВ CR with incomplete count recovery	5 (41,7)
	Отсутствие ремиссии No remission	3 (25)
ТГСК после ИНО HSCT after treatment with InO		10 (58,8)
Живы Alive		8 (47,1)

**Примечание.** \* – ответ оценивался у 12 пациентов с количеством бластных клеток > 5% на момент начала терапии; у пациентки, которой провели 4 введения, ответ оценивался на 21-й день после последнего введения ИНО.  
Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; InO – inotuzumab ozogamicin; \* – the response was assessed in 12 patients with a blast count of > 5% at the start of therapy; in a patient treated with 4 injections, the response was evaluated 21 days after the last injection of InO.

Причинами летального исхода у 9 (52,9%) пациентов были прогрессия заболевания ( $n = 6$ ), ВОБ/ССО ( $n = 1$ ), полиорганная недостаточность, вызванная септическим шоком ( $n = 1$ ), и сочетание сепсиса и ВОБ/ССО ( $n = 1$ ). Медиана наблюдения – 91 день. ОВ составила 40,3% (95% ДИ 14,8–65,7) (рисунки).

Нами был проведен анализ токсичности у 15 пациентов, которые получали терапию ИНО в стандартной дозировке (0,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, по 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 15-й дни). Данные представлены в таблице 2.

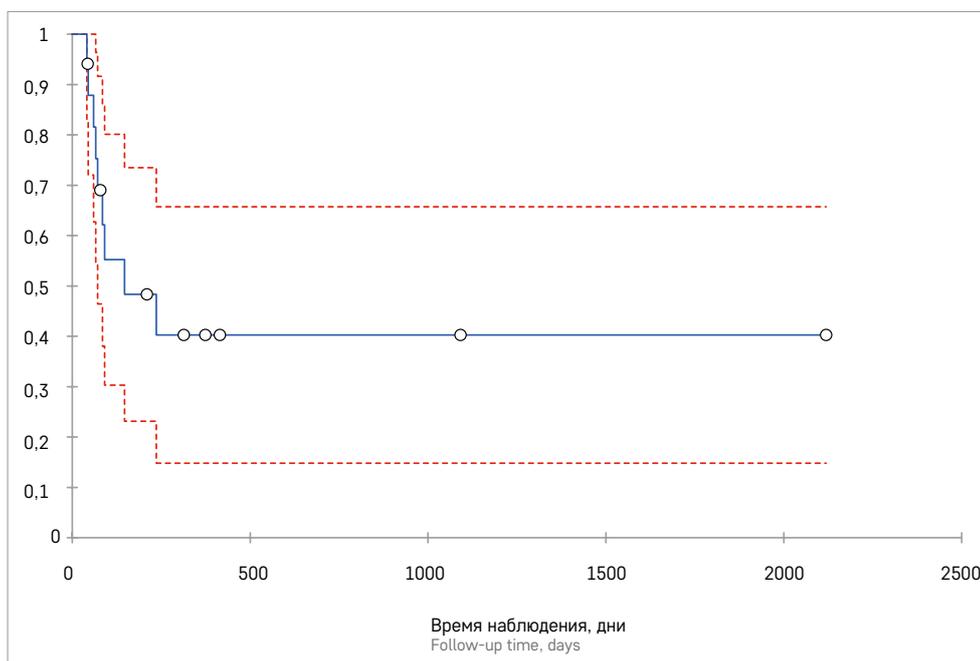
Из 10 пациентов, получивших ТГСК, ВОБ/ССО развились у 4, из них одной пациентке проводи-

лась терапия ИНО в виде 4 введений в разовой дозе 1,8 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, среди 9 пациентов, которые получали ИНО в стандартной дозировке и которым была проведена ТГСК, у 3 (33%) развились ВОБ/ССО, из них 2 пациента умерли в связи с развитием этого осложнения.

У пациентки, которая получила 4 введения ИНО в разовой дозе 1,8 мг/м<sup>2</sup>, на 5-е сутки после четвертого введения препарата развился геморрагический шок в связи с интраабдоминальным маточным кровотечением на фоне глубокой тромбоцитопении. Консервативная терапия оказалась неэффективной, с жизнепасающей целью была проведена гистерэктомия.

**Рисунок**  
Кривая ОВ пациентов, получавших терапию ИНО

**Figure**  
Overall survival curve for the patients treated with InO



У другой пациентки, которая получала ИНО в стандартной дозе, на 3-и сутки после второго введения развилось значимое носовое кровотечение на фоне глубокой тромбоцитопении, потребовавшее проведения передней тампонады носа, а на 8-е сутки от третьего введения ИНО на фоне прогрессии заболевания и спленомегалии у нее произошел разрыв селезенки с одномоментным излитием в брюшную полость около 1,6 объема циркулирующей крови и развитие геморрагического шока. Пациентке была экстренно проведена спленэктомия.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей выборке терапия ИНО проводилась у детей с Р-Р ВП-ОЛЛ, уже получивших 1 или несколько линий терапии и оставшихся рефрактерными. В данную группу вошли 11 (64,7%) пациентов преимущественно с 1-м рефрактерным рецидивом, у остальных больных были 2-й и 3-й морфологические рецидивы. В качестве предшествующей терапии почти половина пациентов ( $n = 8$ ; 47,1%) получали блинатумомаб, 6 (35,3%) – CAR-T-клеточную терапию, аллогенная ТГСК до терапии ИНО была проведена 4 (23,5%) пациентам.

Среди 12 детей без морфологической ремиссии в миелограмме ответ на терапию ИНО был зарегистрирован у 9 (75%): в 33,3% случаев была достигнута ПР на фоне восстановленного гемопоэза, в 41,7% гемопоэз не был восстановлен. Частота достижения ПР в нашем исследовании была несколько ниже, чем

**Таблица 2**  
Токсичность ИНО\*

**Table 2**  
Toxicity of InO\*

Параметр Parameter	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
АЛТ, % ALT, %	6,7	40	26,7	26,7
АСТ, % AST, %	20	53,3	6,7	20
Билирубин, % Bilirubin, %	60	26,7	13,3	–
Креатинин, % Creatinine, %	86,7	13,3	–	–
Анемия, % Anemia, %	13,3	33,3	53,3	–
Тромбоциты, % Platelets, %	6,7	33,3	20	40
Лейкоциты, % WBC, %	–	20	33,3	46,7
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	13,3	6,7	20	60
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	6,7	26,7	20	46,6

*Примечание.* \* – в анализ входили пациенты, получавшие ИНО в стандартной дозировке (0,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, по 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 8-й и 15-й дни). АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.  
Notes. \* – the analysis included the patients treated with standard-dose InO (0.8 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, 0.5 mg/m<sup>2</sup> on Days 8 and 15). ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase.

в других публикациях (36–68%) [14, 16, 19–21]. Тем не менее частота ответа на терапию сопоставима с другими исследованиями, проведенными у детей (67–81,5%) [14, 16, 19].

Среди всех пациентов, получивших ИНО, у 41,2% был достигнут МОБ-негативный статус ( $< 10^{-4}$ ), эти данные были сопоставимы с исследованием Pennesi и соавт., где после 1 курса МОБ-негативность была достигнута в 48,1% случаев. Примечательным явля-

ется тот факт, что при продолжении терапии МОБ-негативность была достигнута уже в 66,7% случаев [19].

Однолетняя ОВ пациентов составила 40,3% (95% ДИ 14,8–65,7), что сопоставимо с ранее опубликованными работами (36,3–55,1%) [14, 16, 19, 20]. Несмотря на достаточно небольшой период наблюдения, данные результаты говорят о достаточно высокой эффективности препарата, используемого в качестве терапии «спасения».

Наиболее часто токсичность III и IV степени наблюдалась со стороны гемопоэза, в частности нейтропения IV степени развилась у 60% пациентов. Также у половины пациентов отмечалась III–IV степень токсичности со стороны повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и у четверти пациентов – аспаратаминотрансферазы (АСТ). Повышение билирубина выше II степени у большинства пациентов не было зафиксировано. Стоит отметить, что почечная токсичность не являлась выраженной в рассматриваемой когорте пациентов: токсичность III или IV степени не была зарегистрирована ни у одного больного. По данным литературы, у пациентов, получивших терапию ИНО, также отмечалась выраженная гематологическая токсичность, в том числе нейтропения [14, 21].

Во время введения препарата в нашей когорте пациентов не было случаев развития ВОБ/ССО, тем не менее в литературе имеются данные о развитии этого осложнения непосредственно во время терапии ИНО [19]. Однако наиболее часто риски повышаются после аллогенной ТГСК. В наиболее крупном на данный момент исследовании оценки эффективности и токсичности терапии ИНО у детей из 21 пациента, которым была проведена ТГСК, ВОБ/ССО развились у 11 (52%). Несмотря на высокую частоту ВОБ/ССО, это осложнение оказалось фатальным только в 2 случаях [14].

В нашей когорте аллогенная ТГСК была проведена у 10 (58,8%) пациентов. Среди 9 детей, которые получали терапию ИНО в стандартной дозе и в

дальнейшем получили ТГСК, ВОБ/ССО развились у 3 (33%). Из них 1 пациент умер непосредственно от ВОБ/ССО, 1 девочка умерла от развития полиорганной недостаточности, связанной с развитием септического шока и ВОБ/ССО, 1 больной полностью восстановился от этого осложнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность ИНО в качестве терапии «спасения» у пациентов с Р-Р ВП-ОЛЛ. Потенциал применения этого препарата в более ранние сроки пока неизвестен, так как нужны дальнейшие проспективные исследования, однако с учетом его эффективности и приемлемой токсичности, возможно, он начнет применяться и в 1-й линии терапии. Одним из ограничивающих факторов для терапии ИНО в рецидиве является развитие ВОБ/ССО после ТГСК. Для выявления факторов риска развития этого осложнения необходимо проведение дальнейших исследований.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Evstratov D.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>  
**Shutova A.D.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>  
**Radygina S.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>  
**Dyakonova Yu.Yu.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>  
**Abugova Yu.G.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>  
**Anderzhanova L.Kh.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>  
**Vavilova L.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-3512>  
**Litvinov D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>  
**Popov A.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>  
**Fominykh V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-0821>  
**Khachatryan L.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>  
**Shelikhova L.N.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>  
**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

- Henze G., v Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM-The consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013; 225 Suppl 1: S73–8.
- Möricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24 (2): 265–84.
- Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidsson J., Forestier E., Montgomery S., Bottai M., et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 2016; 101 (1): 68–76.
- Parker C., Waters R., Leighton C., Hancock J., Sutton R., Moorman A.V., et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label

- randomized trial. *Lancet* 2010; 376 (9757): 2009–17.
5. Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E., et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 648–54.
  6. Mejstříková E., Hrusak O., Borowitz M.J., Whitlock J.A., Brethon B., Trippett T.M., et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7 (12): 659.
  7. Dourthe M.E., Rabian F., Yakouben K., Chevillon F., Cabannes-Hamy A., Méchinaud F., et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2021; 35 (12): 3383–93.
  8. DiJoseph J.F., Armellino D.C., Boghaert E.R., Khandke K., Dougher M.M., Sridharan L., et al. 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.
  9. De Vries J.F., Zwaan C.M., De Bie M., Voerman J.S.A., den Boer M.L., van Dongen J.J.M., et al. The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 2012; 26 (2): 255–64.
  10. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Liedtke M., Stock W., Gökbuget N., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INOVATE study. *Cancer* 2019; 125 (14): 2474–87.
  11. Lanza F., Maffini E., Rondoni M., Masari E., Faini A.C., Malavasi F. CD22 expression in b-cell acute lymphoblastic leukemia: Biological significance and implications for inotuzumab therapy in adults. *Cancers* 2020; 12 (2): 303.
  12. Iwamoto S., Deguchi T., Ohta H., Kiyokawa N., Tsurusawa M., Yamada T., et al. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2011; 94 (2): 185–92.
  13. Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J., et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 964–9.
  14. Bhojwani D., Sposto R., Shah N.N., Rodriguez V., Yuan C., Stetler-Stevenson M., et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (4): 884–92.
  15. Calvo C., Cabannes-Hamy A., Adjaoud D., Bruno B., Blanc L., Boissel N., et al. Inotuzumab ozogamicin compassionate use for French paediatric patients with relapsed or refractory CD22-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2020; 190 (1): e53–6. DOI: 10.1111/bjh.16732
  16. Brivio E., Locatelli F., Lopez-Yurda M., Malone A., Diaz de Heredia C., Bielora B., et al. A Phase I study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood* 2021; 137 (12): 1582–90.
  17. O'Brien M.M., Ji L., Shah N.N., Rheingold S.R., Bhojwani D., Yuan C.M., et al. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol* 2022; 40 (9): 956–67.
  18. [Electronic resource]. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (accessed 20.02.2023).
  19. Pennesi E., Michels N., Brivio E., van der Velden V.H.J., Jiang Y., Thano A., et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia* 2022; 36 (6): 1516–24.
  20. Brivio E., Chantrain C.F., Gruber T.A., Thano A., Rialland F., Contet A., et al. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *Br J Haematol* 2021; 193 (6): 1172–7.
  21. Маркова И.В., Бондаренко С.Н., Паина О.В., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М. и др. Эффективность и безопасность терапии анти-CD22-моноклональным антителом при рецидивах и рефрактерных формах В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (4): 27–34.