

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 08.04.2024
Принята к печати 27.04.2024



EDN: XXETQQ

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
заведующая отделением трансплантации
костного мозга для детей №1 НИИ ДГОИ
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: paina@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-60-70

Инотузумаб озогамицин в качестве “bridge”-терапии у детей с резистентным и рецидивирующим течением острого В-лимфобластного лейкоза перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.А. Осипова, А.В. Евдокимов,
О.С. Епифановская, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин,
Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

У детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), рецидивы по-прежнему являются основной причиной неудачи лечения и возникают в 10–15% случаев. Общая выживаемость после рецидива достигает плато на уровне 50–60%, тогда как бессобытийная выживаемость после второго и третьего рецидивов составляет примерно 25% и 15% соответственно. Внедрение в терапию новых иммунотерапевтических агентов, таких как биспецифический активатор Т-клеток блинатумомаб, моноклональное антитело анти-CD22⁺ инотузумаб озогамицин (ИНО) и химерный антигенный Т-клеточный рецептор к CD19⁺, позволяет существенно повысить эффективность противорецидивного лечения, достичь ремиссии в более короткие сроки и тем самым приблизить этап аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако на сегодняшний день остается вопрос о токсичности проводимой терапии и влиянии на исход алло-ТГСК. В наше исследование включены 55 пациентов с резистентным течением В-клеточного ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 10 лет). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты в зависимости от терапии были разделены на 2 группы: в группу «ИНО+» вошли 24 (43,6%) пациента, получавших ИНО, в группу «ИНО–» – 31 (56,4%) пациент, не получавший данный препарат. В большинстве случаев была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – 53 (96,4%), совместимая родственная алло-ТГСК проведена 1 (1,8%) больному, совместимая неродственная алло-ТГСК – также 1 (1,8%) пациенту. Режимы кондиционирования перед алло-ТГСК были следующими: миелоаблативное кондиционирование – 20 (36,4%) больных, миелоаблативное кондиционирование со сниженной токсичностью – 5 (9,1%), режим кондиционирования со сниженной интенсивностью – 30 (54,5%). Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида провели 49 (87,7%) реципиентам, серопротекцию получили 6 (12,3%) больных. Базовая комбинированная иммуносупрессивная терапия в составе ингибитора кальциневрина и ингибитора m-TOR применялась в 35 (63,6%) случаях, ингибитор m-TOR в монорежиме – у 20 (36,4%) пациентов. В группе «ИНО+» перед алло-ТГСК клинико-гематологической ремиссии (КГР) с неполным восстановлением достиг 21 (87,5%) пациент: позитивный статус минимальной остаточной болезни (МОБ) отмечен в 5 (23,8%) случаях, отрицательный статус МОБ – у 16 (76,2%) реципиентов. В группе «ИНО–» ремиссия с неполным восстановлением перед алло-ТГСК зафиксирована у 15 (48,4%) пациентов: позитивный статус МОБ диагностирован в 3 (9,7%) случаях, негативный – у 12 (38,7%) больных ($p = 0,003$). В дальнейшем все пациенты вне зависимости от ответа на терапию получили алло-ТГСК. Приживления трансплантата после алло-ТГСК в группе «ИНО+» достигли 20 (83,3%) детей, медиана Д+22, в группе «ИНО–» – 25 (80,6%) реципиентов, медиана Д+19. Рецидив после алло-ТГСК в группе «ИНО+» зафиксирован у 11 (55%) пациентов, медиана Д+164, в группе «ИНО–» – у 15 (60%) больных, медиана Д+203 ($p = n. s.$). При более детальном анализе в подгруппе «ИНО+» с КГР с неполным восстановлением и отрицательным статусом МОБ 5 (31,25%) из 16 пациентов развили рецидив В-клеточного ОЛЛ после алло-ТГСК, медиана наступления Д+105 (Д+58 – Д+169). В группе «ИНО–» КГР с неполным восстановлением и отрицательным статусом МОБ у 6 (50%) из 12 больных подтвержден рецидив после алло-ТГСК с медианой Д+296 (Д+108 – Д+929). Ввиду малочисленности групп с помощью корреляционно-регрессионного анализа установлена слабая связь между фактором использования ИНО перед алло-ТГСК и наступлением рецидива заболевания после трансплантации (коэффициент сопряженности Пирсона 0,178). Потеря HLA-гаплотипа при рецидиве обнаружена у 1 (4,2%) пациента из группы «ИНО+» и у 2 (6,5%) – из группы «ИНО–» ($p = n. s.$). Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с алло-ТГСК, в группе «ИНО+» диагностирована у 6 (25%) реципиентов, в группе «ИНО–» – у 3 (9,7%). Развитие клинической картины синдрома синусоидальной обструкции в группе «ИНО+» зафиксировано в 8 (32%) случаях, в группе «ИНО–» – в 3 (9,7%). По-нашему мнению, ИНО эффективен для лечения рецидива В-клеточного ОЛЛ у детей перед алло-ТГСК, наиболее оправдан у детей с большой

опухолевой массой, высокой экспрессией CD22⁺ и предлеченностью. Подготовка с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью после терапии моноклональным антителом анти-CD22⁺ существенно повышает общую выживаемость благодаря снижению ранней трансплантационной летальности и дает возможности для дальнейшей иммуноадоптивной терапии. Современные стратегии алло-ТГСК и подходы к профилактике острой реакции «трансплантат против хозяина» позволяют контролировать развитие тяжелых осложнений в ранний период. Как показало наше исследование, при развитии рецидива после алло-ТГСК с потерей HLA-гаплотипа у пациентов, получавших ИНО, возможно проведение иммуноадоптивной терапии с введением донорских лимфоцитов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, резистентность, инотузумаб озогамидин, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режимы кондиционирования

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 60–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-60-70

Inotuzumab ozogamicin as a bridging therapy to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia

O.V. Paina, L.A. Tsvetkova, Zh.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.A. Osipova, A.V. Evdokimov, O.S. Epifanovskaya, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

In children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), relapse is still the leading cause of treatment failure occurring in 10–15% of cases. Overall survival after relapse plateaus at 50–60%, whereas event-free survival after second and third relapse is approximately 25% and 15%, respectively. The introduction of new immunotherapeutic agents such as blinatumomab (a bispecific T-cell engager), inotuzumab ozogamicin (InO; a CD22⁺ monoclonal antibody) and a chimeric antigen T-cell receptor targeted to CD19⁺ can significantly increase the effectiveness of treatment for relapsed ALL and help patients achieve remission faster and thus shorten the time to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, the toxicity of these novel agents and their impact on the results of allo-HSCT are still to be investigated. Our study included 55 patients with refractory B-cell ALL aged from 3 to 17 years (the median age was 10 years). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. The patients were divided into two groups based on whether they received inotuzumab ozogamicin or not: InO+ group ($n = 24$; 43.6%) and InO– group ($n = 31$; 56.4%). The majority of the patients underwent haploidentical HSCT ($n = 53$; 96.4%); 1 (1.8%) patient received HSCT from a matched related donor, and 1 (1.8%) from a matched unrelated donor. Conditioning regimens before allo-HSCT included: myeloablative conditioning ($n = 20$; 36.4%), reduced toxicity myeloablative conditioning ($n = 5$; 9.1%), and reduced intensity conditioning ($n = 30$; 54.5%). Acute graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide was given to 49 (87.7%) recipients; 6 (12.3%) patients received seroprophylaxis. Basic combined immunosuppressive therapy consisting of a calcineurin inhibitor and an mTOR inhibitor was used in 35 (63.6%) cases, and single m-TOR inhibitor treatment was administered to 20 (36.4%) patients. In the InO+ group, 21 (87.5%) patients achieved complete remission with incomplete hematologic recovery before allo-HSCT: 5 (23.8%) patients had minimal residual disease (MRD), and 16 (76.2%) patients were MRD negative. In the InO– group, remission with incomplete hematologic recovery before allo-HSCT was achieved in 15 (48.4%) patients: 3 (9.7%) cases were MRD positive and 12 (38.7%) were MRD negative ($p = 0.003$). All the patients underwent allo-HSCT, regardless of response to prior therapy. Engraftment was achieved in the InO+ group in 20 (83.3%) children in a median of 22 days (D+22) and in the InO– group in 25 (80.6%) children in a median of 19 days (D+19). Relapse was observed in 11 (55%) patients in the InO+ group and in 15 (60%) patients in the InO– group at a median of 164 days and 203 days post-transplant, respectively ($p = n. s.$). In the InO+ group, 5 (31.25%) out of 16 patients in complete remission with incomplete hematologic recovery and negative MRD status relapsed after allo-HSCT within a median of 105 days (D+58 – D+169). In the InO–, 6 (50%) out of 12 patients in complete remission with incomplete hematologic recovery and negative MRD status relapsed within a median of 296 days (D+108 – D+929). Due to the small number of patients in the groups, a correlation and regression analysis showed a weak correlation between the use of InO before allo-HSCT and the occurrence of post-transplant relapse (Pearson's contingency coefficient was 0.178). Loss of the HLA haplotype at relapse was found in 1 (4.2%) patient from the InO+ group and in 2 (6.5%) patients from the InO– group ($p = n. s.$). Transplant-associated thrombotic microangiopathy was diagnosed in 6 (25%) recipients in the InO+ group and in 3 (9.7%) recipients in the InO– group. Eight (32%) patients in the InO+ group and 3 (9.7%) patients in the InO– group had clinical manifestations of sinusoidal obstruction syndrome. Our study suggests the effectiveness of inotuzumab ozogamicin for the treatment of relapsed B-ALL in children before allo-HSCT. Patients with large tumor burden and high expression of CD22⁺ would benefit the most from therapy with InO. The application of reduced intensity conditioning regimen after CD22⁺ directed monoclonal antibody therapy significantly improves the overall survival rates by reducing early transplant-related mortality and makes it possible to use adoptive immunotherapy as a next line of treatment. Current allo-HSCT protocols and approaches to acute graft-versus-host disease prevention help control the development of severe complications in the early post-transplant period. Our study showed that adoptive immunotherapy via donor lymphocyte infusions can be applied in patients treated with InO who experience loss of the HLA haplotype at relapse after allo-HSCT.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, refractory disease, inotuzumab ozogamicin, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimens

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 60–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-60-70

Острый В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) является наиболее распространенной опухолью кроветворной ткани у детей до 18 лет. На сегодняшний день достигнуты впечатляющие результаты лечения этой категории больных при применении стандартной химиотерапии. Однако примерно 10–20% детей рецидивируют, и заболевание приобретает резистентный характер [1, 2].

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающей возможностью у этой категории больных. Однако выполнение алло-ТГСК вне ремиссии заболевания существенно повышает риск неудачи лечения. Решающее значение в преодолении резистентности имеют методы лечения, сочетающиеся с алло-ТГСК, способствующие достижению

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 08.04.2024

Accepted 27.04.2024

Correspondence:

Olesya V. Paina,
Cand. Med. Sci., a hematologist, Head
of Department of Bone Marrow
Transplantation for Children No. 1
at the R.M. Gorbacheva Research Institute
for Pediatric Oncology, Hematology and
Transplantation, the I.P. Pavlov First Saint
Petersburg State Medical University, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., 197022,
Saint Petersburg, Russia
E-mail: paina@mail.ru

ответа до трансплантации, уменьшению токсичности и, соответственно, повышающие ее эффективность.

CD22 является антигеном на клеточной поверхности большинства нормальных В-клеток (60–90%) [3] и экспрессируется на бластной популяции более чем в 90% случаев у детей с В-ОЛЛ [4, 5]. Инотузумаб озогамидин (ИНО) представляет собой CD22-направленный конъюгат антитело–лекарственное средство. В качестве антитела используется гуманизированное антитело IgG4, которое специфически связывается с CD22 человека. Небольшая молекула N-ацетил-гамма-калихеамицин является цитотоксическим полусинтетическим натуральным веществом. N-ацетил-гамма-калихеамицин ковалентно связывается с антителом с помощью линкера. Противоопухолевая активность ИНО обусловлена связыванием конъюгата моноклонального антитела и химического препарата с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD22, с последующей интернализацией комплекса конъюгата моноклонального антитела и химического препарата CD22 и высвобождением внутри клетки N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилтиазида в результате гидролитического расщепления линкера. Активация N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилтиазида индуцирует разрыв двухцепочечной ДНК, что в последующем приводит к остановке клеточного цикла и апоптотической гибели опухолевой клетки [6]. По результатам проведенного исследования на взрослой популяции больных с рецидивирующим и резистентным течением В-ОЛЛ ИНО-VATE применение ИНО в монорежиме имело преимущества по частоте достижения ремиссии заболевания с отрицательной минимальной остаточной болезнью (МОБ), длительности ремиссии и частоте выхода на этап алло-ТГСК по сравнению со стандартной противорецидивной полихимиотерапией [7]. По результатам 2 проведенных ретроспективных исследований по применению ИНО у детей с В-ОЛЛ частота достижения ремиссии составила 67% [8, 9]. В опубликованном исследовании I фазы E. Brivio и соавт. (2020) показана общая частота ответа 80% (95% доверительный интервал (ДИ) 59–93), а среди ответивших 84% (95% ДИ 60–97) достигли отрицательного статуса МОБ [10]. Результаты II фазы исследования Children's Oncology Group в 2022 г. продемонстрировали частоту ремиссии на уровне 58,3% (90% ДИ 46,5–69,3) у 48 пациентов, включенных в анализ с суммарной дозой ИНО 1,8 мг/м² (первое введение – 0,8 мг/м², второе и третье введения – по 0,5 мг/м² с частотой 1 раз в 7 дней) [11].

Несомненным преимуществом препарата является высокая эффективность при экстрамедуллярном поражении В-ОЛЛ. Эффективность ИНО и его влияние на исход алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) у детей с В-ОЛЛ мало изучены.

Опасения при использовании препарата у детей с резистентным и рецидивирующим В-ОЛЛ перед гапло-ТГСК обусловлены развитием возможных тяжелых осложнений: синдрома синусоидальной обструкции (ССО) и длительным вторичным иммунодефицитом, особенно у тяжело предлеченных больных с использованием множественных курсов алкиляторов [12–14].

Цель исследования – оценить частоту достижения ремиссии В-ОЛЛ при применении ИНО в монорежиме у детей с резистентным и рецидивирующим течением перед гапло-ТГСК, влияние проведенной терапии на развитие осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и возможность выполнения эффективной последующей иммуноадаптивной терапии при развитии рецидива после алло-ТГСК с использованием инфузии донорских лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 55 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 10 лет) с резистентным/рецидивирующим течением В-ОЛЛ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты в зависимости от терапии были разделены на 2 группы: в группу «ИНО+» вошли 24 (43,6%) пациента, получавших до гапло-ТГСК моноклональное антитело анти-CD22⁺ ИНО, в группу «ИНО–» (группа сравнения) – 31 (56,4%) пациент, не получавший данный препарат. Для оценки уровня экспрессии CD22⁺ в костном мозге использовали проточную цитометрию. У пациентов, получивших ИНО, в анамнезе не отмечали развития эндотелиальной дисфункции, тромботической микроангиопатии (ТМА) и ССО во время проведения стандартной блоковой полихимиотерапии.

В группе «ИНО+» экспрессия aberrантного иммунофенотипа CD22⁺ на бластной популяции составила от 50 до 100% (медиана 74%). Пациенты получили 1 цикл терапии, состоящий из 3 введений. Препарат применяли в стандартной дозе и режиме введения: 0,8 мг/м² в 1-й день терапии, по 0,5 мг/м² в 8-й и 15-й дни. Особенностью проведения терапии ИНО в монорежиме является возможность применения препарата в условиях дневного стационара. Пациенты группы «ИНО–» перед гапло-ТГСК получили стандартные блоки противорецидивной полихимиотерапии с включением высокодозного метотрексата или резервную флударабин-содержащую схему в стационаре круглосуточного пребывания. Все пациенты до начала терапии получили интратекальное введение 3 цитостатиков. Оценка эффективности проведенной терапии в группе «ИНО+» выполняли через 14 дней от

последнего введения препарата, в группе «Ино–» – после восстановления показателей кроветворения и всем больным – после алло-ТГСК в декретированные сроки – Д+30. Методология включала аспирацию костного мозга с цитологической оценкой миелограммы, выполнение кариотипирования клеток костного мозга, молекулярно-биологическое исследование на предмет поломок, оценку донорского химеризма. Отрицательный статус МОБ оценивали как < 0,01% бластов в костном мозге и анализировали в лаборатории с использованием многоцветной (8-цветной) многопараметрической проточной цитометрии.

После терапии Ино или полихимиотерапии гапло-ТГСК получили 53 (96,4%) реципиента, стимулированный неманипулированный костный мозг в качестве источника трансплантата использовали у 46 (86,8%) больных, стимулированные неманипулированные периферические клетки крови трансплантированы 7 (13,2%) реципиентам. Родственная алло-ТГСК от полностью совместимого сиблинга выполнена 1 (1,8%) пациенту, алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора получил 1 (1,8%) больной.

При проведении гапло-ТГСК характеристики трансплантата были следующими: медиана клеточности костного мозга по CD34⁺ составила $4,8 \times 10^6/\text{кг}$, по CD3⁺ – $7,1 \times 10^7/\text{кг}$; медиана клеточности периферических стволовых клеток крови по CD34⁺ – $6,4 \times 10^6/\text{кг}$, по CD3⁺ – $7,57 \times 10^7/\text{кг}$. Клеточность трансплантата при совместимой родственной трансплантации костного мозга по CD34⁺ составила $1,6 \times 10^6/\text{кг}$, по CD3⁺ – $2,3 \times 10^7/\text{кг}$ и неродственной трансплантации по CD34⁺ – $0,6 \times 10^6/\text{кг}$, по CD3⁺ – $1,25 \times 10^7/\text{кг}$.

Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) на основе перорального или внутривенного бусульфана в суммарной дозе 12 мг/кг получили 20 (36,4%) больных, МАК со сниженной токсичностью на основе треосульфана применяли у 5 (9,1%) реципиентов, режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) на основе мелфалана в суммарной дозе 140 мг/м² использовали у 30 (54,5%) пациентов. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с посттрансплантационным циклофосфамидом в дозе 50 мг/кг в Д+3, Д+4 получили 49 (87,7%) реципиентов, серо-профилактику применяли у 6 (12,3%) больных. Базовую комбинированную иммуносупрессивную терапию ингибитором кальциневрина и ингибитором m-TOR получили 35 (63,6%) реципиентов, базовая иммуносупрессивная терапия только ингибитором m-TOR применялась в 20 (36,4%) случаях. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.20. Общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость, а также ранняя трансплантационная летальность (ТЛ) были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера. Сравнение выживаемости выполняли при помощи теста log-rank, сравнительный анализ разности долей – с использованием точного теста Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Частота первичного неприживания, токсичности и острой РПТХ III–IV степени была установлена с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности терапии до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В группе «Ино+» КГР достигнута в 21 (87,5%) случае: с отрицательным статусом МОБ у 16 (76,2%) пациентов, с персистенцией МОБ у 5 (23,8%) больных. Не достигнут ответ в 3 (12,5%) случаях. В группе сравнения КГР подтвердили у 15 (48,4%) детей: отрицательного статуса МОБ перед алло-ТГСК достигли 12 (38,7%) реципиентов, с персистенцией МОБ – 3 (9,7%) пациента, не достигли ремиссии 16 (51,6%) больных ($p = 0,003$). Вне зависимости от ответа на проведенную терапию все пациенты получили алло-ТГСК. Медиана проведения алло-ТГСК в группе «Ино+» составила 30 дней, в группе «Ино–» – 35 дней.

Токсичность в группе «Ино+» была следующей: гематологическая с уровнем нейтрофилов менее 500 клеток отмечалась у всех больных, тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ также зафиксирована у всех пациентов; ССО не развился в исследуемой группе. Фебрильная нейтропения диагностирована у 3 (12,5%) больных, которая не привела к развитию инфекционного эпизода.

В группе сравнения («Ино–») токсические осложнения носили следующий характер: гематологическая токсичность (аплазия кроветворения) – 31 (100%) пациент, полинейропатия – 2 (6,5%), мукозит желудочно-кишечного тракта II степени – 31 (100%), фебрильная нейтропения – 13 (41,9%), с последующим развитием инфекции кровотока у 2 (6,5%) детей. Сравнительная частота осложнений показана в *таблице 2*.

Оценка влияния выбранных тактик лечения рецидива на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в обеих группах

Приживление трансплантата в группе «Ино+» зафиксировано у 20 (83,3%) реципиентов, в группе

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Tables 1
The patient characteristics

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст, годы Age, years	3–17 (медиана 10) 3–17 (the median age is 10)
Общее число пациентов, <i>n</i> (%) Total number of patients, <i>n</i> (%)	55 (100)
Статус на момент алло-ТГСК в группе «Ино+» (<i>n</i> = 24; 43,6%), <i>n</i> (%) Status at the time of allo-HSCT in the InO+ group (<i>n</i> = 24; 43.6%), <i>n</i> (%)	
КГР с неполным восстановлением: CR with incomplete hematologic recovery:	21 (87,5)
МОБ+ MRD+	5 (23,8)
МОБ– MRD–	16 (76,2)
Резистентный рецидив Refractory relapse	3 (12,5)
Статус на момент алло-ТГСК в группе «Ино–» (<i>n</i> = 31; 56,4%), <i>n</i> (%) Status at the time of allo-HSCT in the InO– group (<i>n</i> = 31; 56.4%), <i>n</i> (%)	
КГР с неполным восстановлением: CR with incomplete hematologic recovery:	15 (48,4)
МОБ+ MRD+	3 (9,7)
МОБ– MRD–	12 (38,7)
Резистентный рецидив Refractory relapse	16 (51,6)
Тип донора, <i>n</i> (%) Donor type, <i>n</i> (%)	
Гаплоидентичный Haploidentical donor	53 (96,4)
Родственный Matched related donor	1 (1,8)
Неродственный Matched unrelated donor	1 (1,8)
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%) Conditioning regimen, <i>n</i> (%)	
МАК на основе бусульфана (12 мг/кг, пероральная/внутривенная формы) MAC based on Busulfan (12 mg/kg per os or intravenous)	20 (36,4)
РИК на основе мелфалана (140 мг/м ²) RIC based on Melphalan (140 mg/m ²)	30 (54,5)
МАК со сниженной токсичностью на основе треосульфана Reduced toxicity MAC based on Treosulfan	5 (9,1)
Профилактика острой РТПХ, <i>n</i> (%) Prophylaxis of acute GVHD, <i>n</i> (%)	
Посттрансплантационный циклофосфамид Post-transplant cyclophosphamide	49 (87,7)
Серопротекция Seroprophylaxis	6 (12,3)
Базовая комбинированная иммуносупрессивная терапия: ингибитор кальциневрина + m-TOR-ингибитор Basic combined immunosuppressive therapy: calcineurin inhibitor + mTOR inhibitor	35 (63,6)
Базовая иммуносупрессивная терапия: моно-m-TOR-ингибитор Basic immunosuppressive therapy: single mTOR inhibitor	20 (36,4)

Note. B-ALL – B-cell acute lymphoblastic leukemia; InO – inotuzumab ozogamicin; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission; MRD – minimal residual disease; MAC – myeloablative conditioning; RIC, reduced intensity conditioning; GVHD – graft-versus-host disease.

«Ино–» – у 25 (80,6%). Медиана приживления была следующей: в группе «Ино+» – Д+22, в группе «Ино–» – Д+19. Восстановление лимфоцитов $> 0,3 \times 10^9/\text{л}$ к Д+30 констатировано у 14 (58,3%) и 15 (48,4%) пациентов соответственно. Восстановление тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ без потребности в заместительных гемотрансфузиях в группе «Ино+» зафиксировано у 22 (92%) реципиентов, медиана Д+33, в группе «Ино–» – у 20 (80%) больных, медиана Д+26 ($p = 0,04$).

Острая РТПХ III–IV степени в группе «Ино+» диагностирована в 3 (30%) случаях, в группе «Ино–» – в 5 (45,4%). В группе «Ино+» ТМА, ассоциированная с алло-ТГСК, отмечена у 6 (25%) реципиентов,

развитие ССО – в 8 (32%) случаях, с летальным исходом у 4 (50%) пациентов. Три пациента из этой группы получили МАК, 1 больной – РИК. Пациенты в группе «Ино–» имели следующие результаты: ТМА, ассоциированная с алло-ТГСК, диагностирована у 3 (9,7%) больных, ССО – у 3 (9,7%) реципиентов, приведший к летальному исходу в 1 (33%) случае.

Основная проблема группы резистентных больных – развитие рецидива заболевания после алло-ТГСК в ранний период. По результатам нашего анализа частота и сроки были следующими: в группе «Ино+» возврат болезни диагностирован у 11 (55%) больных, медиана развития Д+164, в группе «Ино–»

Таблица 2
Сравнительная частота осложнений после противорецидивной терапии перед алло-ТГСК

Tables 2
A comparative analysis of complications after treatment for relapsed disease before allo-HSCT

Параметр Parameter	Значение Value	
	Группа «Ино+» (n = 24) InO+ group (n = 24)	Группа «Ино-» (n = 31) InO- group (n = 31)
Токсичность, n (%) Toxicity, n (%)		
ССО SOS	0	0
Гематологическая: hematological:		
нейтрофилы ≤ 500 клеток neutrophil count ≤ 500 cells	24 (100)	31 (100)
тромбоцитопения ≤ 20 × 10 ⁹ /л thrombocytopenia ≤ 20 × 10 ⁹ /L	24 (100)	31 (100)
Инфекции Infections	0	2 (6,5)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3 (12,5)	13 (41,9)
Сепсис/инфекция кровотока Sepsis/Bloodstream infection	0	2 (6,5)
Полинейропатия Polyneuropathy	0	2 (6,5)
Ответ на терапию (p = 0,003) Response to therapy (p = 0.003)		
КГР с неполным восстановлением: CR with incomplete hematologic recovery:	21 (87,5)	15 (48,4)
МОБ+ MRD+	16 (76,2)	12 (38,7)
МОБ- MRD-	5 (23,8)	3 (9,7)
Не ответили No response	3 (12,5)	16 (51,6)

Notes. SOS – sinusoidal obstruction syndrome.

рецидив зафиксирован в 15 (60%) случаях, медиана развития Д+203.

На сегодняшний день имеются данные о механизмах развития рецидива после алло-ТГСК, одним из которых может быть потеря HLA-гаплотипа. Потеря пациент-специфичного HLA-гаплотипа на поверхности бластной популяции является одним из способов «ускользания» опухоли из-под иммунного надзора донорских клеток. Данный феномен наблюдается примерно в 30% случаев рецидивов после частично совместимой алло-ТГСК и наиболее часто при гапло-ТГСК. В исследуемой группе больных лабораторное тестирование с использованием метода STR (анализ высокополиморфных микросателлитных маркеров) по 6 маркерам HLA-гаплотипа было выполнено у 10 реципиентов. Данная методика впервые была описана нами в 2023 г. [15]. В группе пациентов с рецидивом ОЛЛ после гапло-ТГСК потеря гаплотипа обнаружена в 3 случаях: 2 больных из группы «Ино-» и 1 – из группы «Ино+». Медиана развития рецидива составила Д+166 (Д+41 – Д+545). У 2 пациентов отмечали развитие костномозгового рецидива и у 1 реципиента – комбинированный костномозговой рецидив с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Рецидив без потери HLA-гаплотипа развился в 7 случаях, медиана наступления Д+136 (Д+59 – Д+300). Костномозговой рецидив зафиксирован у 5 больных, комбинированный костномозговой рецидив с экстрамедуллярным вовлечением –

у 2 пациентов. На данный момент сложно оценить влияние моноклонального антитела на вероятную потерю HLA-гаплотипа при развитии рецидива из-за малочисленности группы. Данное обстоятельство пока не указывает непосредственно на роль Ино в возможности ответа при проведении иммунотерапии с использованием инфузии донорских лимфоцитов при рецидиве после алло-ТГСК.

В таблице 3 сведены вышеперечисленные данные.

Учитывая значимость статуса заболевания перед алло-ТГСК, мы провели анализ частоты развития рецидива после трансплантации в обеих группах с КГР с неполным восстановлением. Результаты были следующими: в группе «Ино+» с КГР с неполным восстановлением из 21 пациента 10 (47,6%) развили рецидив после алло-ТГСК, медиана Д+106 (Д+53 – Д+213), костномозговой рецидив зафиксирован у 4 реципиентов, экстрамедуллярный – у 6. В этой группе у 1 больного была обнаружена потеря HLA-гаплотипа при развитии рецидива. В группе «Ино-» с КГР с неполным восстановлением из 15 больных рецидив зафиксирован у 8 (53,3%), медиана наступления Д+422 (Д+108 – Д+929), локализация в костном мозге у 4 пациентов, у 3 с экстрамедуллярным поражением и у 1 больного диагностирован комбинированный рецидив с поражением костного мозга и ЦНС. Потеря HLA-гаплотипа выявлена у 1 больного. Корреляционно-регрессионный анализ

Таблица 3
Сравнение результатов алло-ТГСК у больных в группах «Ино+» и «Ино–»

Tables 3
A comparison of the results of allo-HSCT in the patients in the InO+ and InO– groups

Параметр Parameter	Значение Value		p-значение p value
	Группа «Ино+» (n = 24) InO+ group (n = 24)	Группа «Ино–» (n = 31) InO– group (n = 31)	
Восстановление нейтрофилов > 0,5 × 10 ⁹ /л, медиана Neutrophil recovery > 0.5 × 10 ⁹ /L, the median	Д+22 D+22	Д+19 D+19	n. s.
Восстановление лимфоцитов на Д+30 > 0,3 × 10 ⁹ /л, n (%) Lymphocyte recovery on D+30 > 0.3 × 10 ⁹ /L, n (%)	14/24 (58,3)	15/31 (48,4)	n. s.
Приживление трансплантата, n (%) Engraftment, n (%)	20/24 (83,3)	25/31 (80,6)	n. s.
Восстановление тромбоцитов > 50 × 10 ⁹ /л, n (%), медиана Platelet recovery > 50 × 10 ⁹ /L, n (%), the median day of recovery	22/24 (92), Д+33 22/24 (92), D+33	20/25 (80), Д+26 20/25 (80), D+26	0,04
Острая РТПХ, n (%): Acute GVHD, n (%): III–IV степени III–IV grade	10/24 (41,7) 3/10 (30)	11/25 (44) 5/11 (45,4)	n. s.
Посттрансплантационный рецидив, n (%), медиана Post-transplant relapse, n (%), the median day of relapse	11/20 (55), Д+164 11/20 (55), D+164	15/25 (60), Д+203 15/25 (60), D+203	n. s.
Посттрансплантационный рецидив, n (%): Post-transplant relapse, n (%): с потерей HLA-гаплотипа with loss of heterozygosity of HLA genes без потери HLA-гаплотипа without loss of heterozygosity of HLA genes	1/24 (4,2) 3/24 (12,5)	2/31 (6,5) 4/31 (12,9)	n. s.
ТМА, ассоциированная с алло-ТГСК TMP associated with allo-HSCT	6/24 (25)	3/31 (9,7)	n. s.
ССО SOS	8/24 (32)	3/31 (9,7)	
Смерть, ассоциированная с ССО Death associated with SOS	4/8 (50)	1/3 (33)	

Notes. TMA – thrombotic microangiopathy.

не установил связи между фактором использования Ино перед алло-ТГСК и наступлением рецидива заболевания после трансплантации (коэффициент сопряженности Пирсона 0,056). При более детальном анализе в группе «Ино+» с КГР с неполным восстановлением и отрицательным статусом МОБ мы получили следующие результаты: из 16 пациентов у 5 (31,25%) зафиксирован рецидив В-ОЛП после алло-ТГСК, медиана наступления Д+105 (Д+58 – Д+169). Локализация: изолированный костномозговой – 2 случая, экстрамедуллярный (ЦНС) – 3. У 1 пациента определена потеря HLA-гаплотипа во время рецидива. В группе «Ино–» с КГР с неполным восстановлением и отрицательным статусом МОБ из 12 больных 6 (50%) развили рецидив после алло-ТГСК, медиана наступления Д+296 (Д+108 – Д+929). Изолированное поражение костного мозга диагностировано у 2 реципиентов, экстрамедуллярное поражение – в 3 случаях и у 1 ребенка развился комбинированный рецидив с поражением костного мозга и вовлечением ЦНС. В анализируемой группе не было больных с потерей HLA-гаплотипа по технической причине. С помощью корреляционно-регрессионного анализа установлена слабая связь между фактором использования Ино перед алло-ТГСК и наступлением рецидива заболевания после трансплантации (коэффициент сопряженности Пирсона 0,178). Слабая связь обусловлена небольшой численностью исследуемой группы.

Сравнительный анализ общей выживаемости и трансплантационной летальности в обеих группах

Сравнивая ОВ в группе резистентных и рецидивирующих больных, необходимо отметить важность периода оценки. До 2015 г. в арсенале терапевтических опций не было возможным применение Ино. ОВ после алло-ТГСК не превышала 27,4% в группе гапло-ТГСК и была на уровне 20,3% после совместимой родственной и неродственной алло-ТГСК. Существенный сдвиг произошел в 2015 г. По данным нашего анализа ОВ с медианой наблюдения 3 года в группе «Ино+» после гапло-ТГСК составила 50% (рисунки 1).

При анализе ОВ в группах «Ино+» и «Ино–» результаты были следующими: 56,5% против 48,4% соответственно. Основной причиной неудачи остается рецидив после алло-ТГСК. В сравниваемых группах частота была следующей: 55% и 60% соответственно (рисунки 2).

Пациенты в группе «Ино+» имели более предлеченный статус и анамнез резистентного течения заболевания. Этот факт можно объяснить периодом проведения терапии Ино (с 2015 г.). Ранее эта категория больных была бы признана паллиативной и не получила алло-ТГСК. И, напротив, больные в группе «Ино–» до 2015 г. хоть и относились к группе резистентных и рецидивирующих больных, но количество курсов предшествующей терапии было значительно

Рисунок 1

ОВ после гапло-ТГСК у детей с резистентным и рецидивирующим течением В-ОЛЛ (медиана наблюдения 3 года)

Figure 1

The overall survival (OS) rates in the pediatric patients with refractory/relapsed B-ALL after haplo-HSCT (the median follow-up is 3 years)

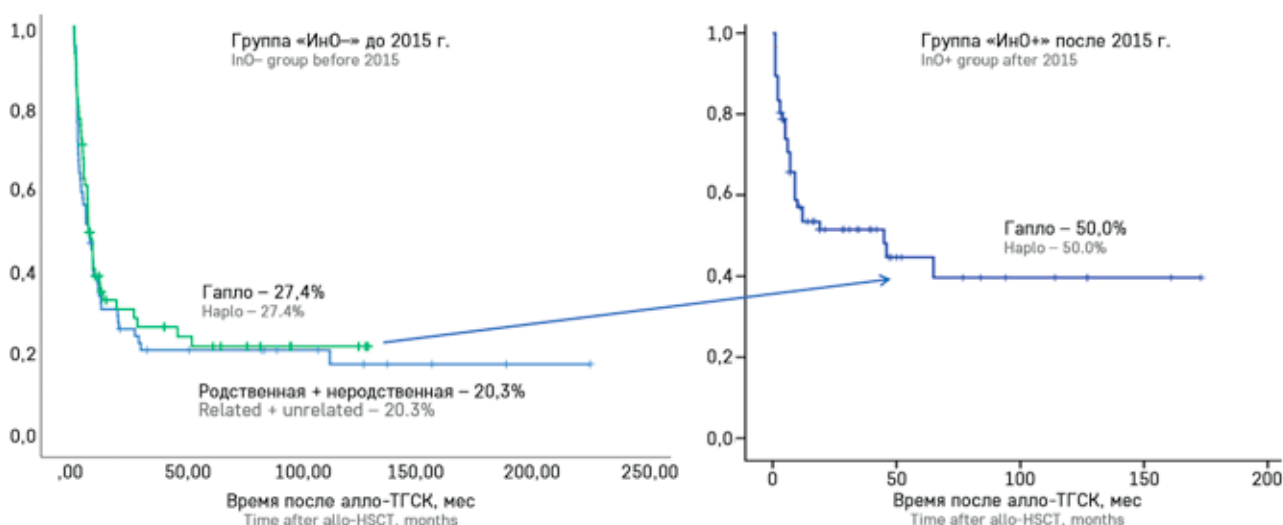
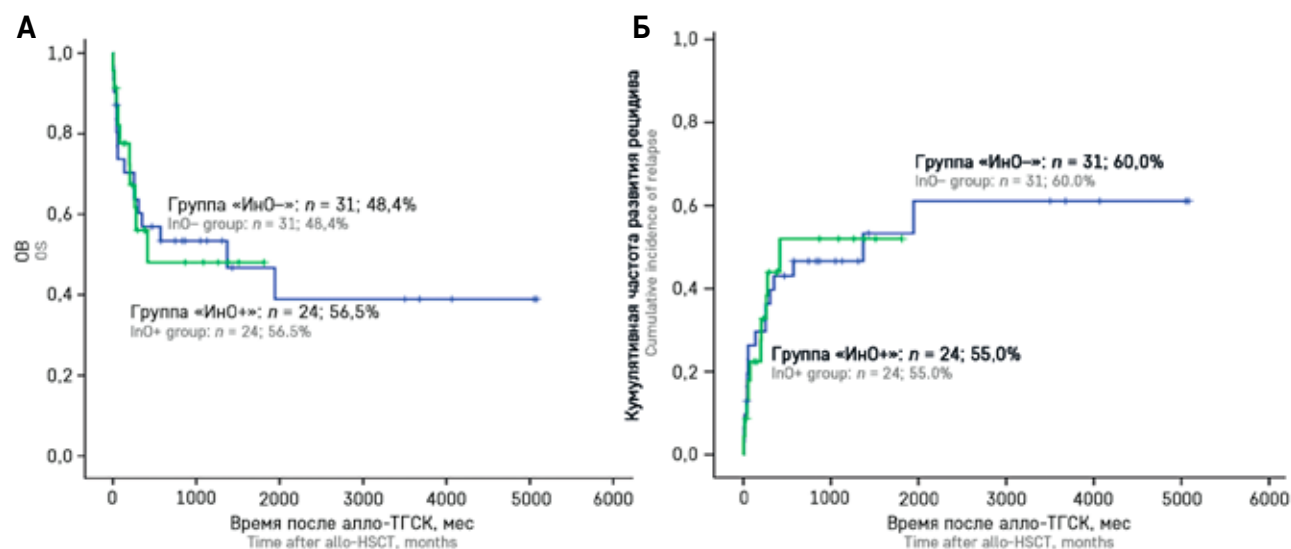


Рисунок 2

ОВ (А) и кумулятивная частота развития рецидива (Б) в группах «Ино+» и «Ино-» после алло-ТГСК ($p = n. s.$)

Figure 2

OS (A) and cumulative incidence of relapse (Б) in the InO+ and InO- groups after allo-HSCT ($p = n. s.$)



меньше. Отсутствие различий в ОВ между группами может быть связано с частотой развития токсических осложнений при применении МАК в группе «Ино+», приведших к летальному исходу, что существенно ухудшает ОВ. В связи с этим мы выполнили анализ ОВ в группе «Ино+» в зависимости от режима кондиционирования.

Применение ИНО в качестве «мостика» перед алло-ТГСК повышает риски токсических осложнений и ранней ТЛ. Снижение токсичности – основная задача в группе резистентных и рецидивирующих больных. В результате нашего анализа применение РИК существенно улучшило ОВ в группе «Ино+»: 61,1% против 25% в группе с МАК ($p = 0,02$) (рисунки 3).

Анализ осложнений, развившихся в ранний период после алло-ТГСК (до Д+100) в группе «Ино+» в зависимости от используемого режима кондиционирования, показал следующее: в группе «Ино+» с РИК инфекционные осложнения диагностированы у 10 (55,5%) пациентов, ТМА – у 1 (5,5%) больного, ССО – у 5 (27,8%) детей, рецидив заболевания – у 7 (38,9%) реципиентов. Причинами летального исхода в группе были резистентный рецидив в 5 (27,8%) случаях, ТЛ, обусловленная ССО, – в 2 (11,1%) случаях. В группе «Ино+» с МАК у всех 6 (100%) больных развились инфекционные осложнения, ТМА – в 1 (16,7%) случае, ССО – у 3 (50%) детей, рецидив заболевания – у 3 (50%) реципиентов. Летальный исход по причине рецидива случился у 1 (16,7%)

больного, ТЛ, обусловленная ССО, – у 4 (66,7%). Таким образом, применение МАК после ИНО являлось фактором, ассоциированным с развитием ССО, что привело к ТЛ в ранние сроки после алло-ТГСК. Вероятно, применение ИНО до алло-ТГСК с последующим РИК наиболее оправданная стратегия. В таблице 4 приведены вышеперечисленные результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы многообещающие результаты достигнуты в терапии ОЛЛ у детей благодаря использованию иммунотерапии, включая биспецифический активатор Т-клеток блинатумаб, моноклональное антитело анти-CD22⁺ ИНО и CAR-T-клеточные технологии. Однако потенциально излечивающим методом остается алло-ТГСК.

Проведение алло-ТГСК в резистентном/рецидивирующем течении ОЛЛ без предварительной попытки достичь ответа существенно снижает эффективность данного метода. На сегодняшний день не существует официальных рекомендаций по подготовке этой сложной категории больных к трансплантации. По результатам нашего исследования, применение ИНО до алло-ТГСК по сравнению со стандартной циторедукцией статистически достоверно повышает процент ответа резистентных и рецидивирующих больных В-ОЛЛ: КГР с неполным восстановлением достигнута у 21 (87,5%) больного, в том числе с отрицательным статусом МОБ – 16 (76,2%) пациентов, с персистенцией МОБ – 5 (23,8%) больных; в группе сравнения КГР с неполным восстановлением подтверждена у 15 пациентов: отрицательного статуса МОБ перед алло-ТГСК достигли 12 (38,7%) реципиентов, с персистенцией МОБ – 3 (9,7%) пациента ($p = 0,003$). Полученные результаты сопоставимы с международным опытом применения ИНО [7]. Восстановление тромбоцитарного звена более $50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие потребности в заместительных трансфузиях тромбоконцентрата в группе «ИНО+» у 92% пациентов после алло-ТГСК по сравнению с группой контроля – 80% может косвенно свидетельствовать об эффективности предтрансплантационной терапии ИНО [14].

На сегодняшний день существует гипотеза о корреляции между клиническим ответом на терапию ИНО, экспрессией CD22 и альтернативным сплай-

сингом предшественника матричной РНК (мРНК). Процесс, в ходе которого экзоны, вырезаемые из предшественника мРНК, объединяются в различных комбинациях, порождает различные формы зрелой мРНК. В результате один ген может образовывать не одну, а множество форм белка. Экзон одного варианта сплайсинга может оказаться интроном в альтернативном пути. Поэтому молекулы мРНК, образованные в результате альтернативного сплайсинга, различаются набором экзонов. Это приводит к образованию различных мРНК и различных белков одного первичного транскрипта. Этот механизм был описан у пациентов с острым миелобластным лейкозом, где продемонстрирована связь между альтернативным сплайсингом антигена CD33 и клиническим ответом, которые получили терапию гемтузумабом озогамцином [16]. В 2021 г. Y. Zhao и соавт. опубликовали результаты исследования, где показали негативное влияние повышенной экспрессии изоформы CD19 при внутриэкзонном сплайсинге во втором экзоне на эффективность терапии блинатумабом [17]. Еще одним предиктором плохого ответа на терапию ИНО является исходный уровень экспрессии CD22 < 70% на опухолевой популяции. Такие данные были получены у взрослых больных В-ОЛЛ [18].

Главной проблемой в группе резистентных и рецидивирующих больных при проведении алло-ТГСК после терапии с применением моноклональных

Рисунок 3
ОВ после алло-ТГСК в зависимости от режима кондиционирования в группе «ИНО+» ($p = 0,02$)

Figure 3
OS after allo-HSCT according to the conditioning regimen in the InO+ groups ($p = 0.02$)

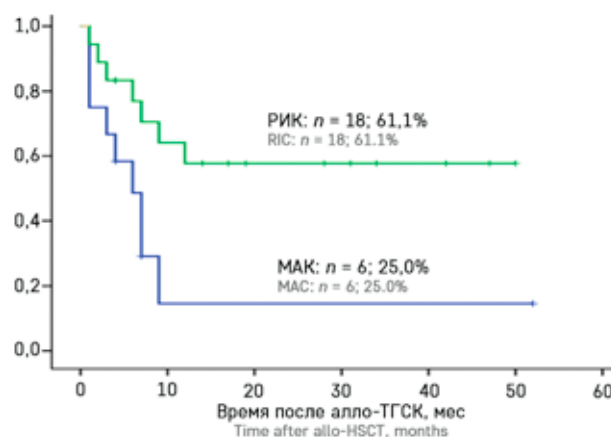


Таблица 4

Осложнения в группе «ИНО+» в ранний период после алло-ТГСК, ассоциированные с режимом кондиционирования ($n = 24$)

Tables 4

Complications in the InO+ group after allo-HSCT before D+100 associated with the conditioning regimen ($n = 24$)

Режим кондиционирования Conditioning regimen	Инфекции Infections	ТМА TTP	ССО SOS	Рецидив Relapse	Летальный исход Death
РИК ($n = 18$), n (%) RIC ($n = 18$), n (%)	10 (55,5)	1 (5,5)	5 (27,8)	7 (38,9)	7 (38,9)
МАК ($n = 6$), n (%) MAC ($n = 6$), n (%)	6 (100)	1 (16,7)	3 (50)	3 (50)	4 (66,7)

антител являются токсические осложнения и ранняя ТЛ. Результаты неблагоприятного исхода и частота развития токсических осложнений при терапии ИНО описаны для взрослой популяции больных [3, 18]. Вклад в развитие ТМА, ассоциированной с алло-ТГСК, вносит компонент профилактики острой РТПХ – ингибитор кальциневрина – такролимус. В марте 2023 г. опубликованы данные о частоте и факторах развития данного осложнения у детей [19]. В нашем исследовании применение ИНО с последующим РИК, отказ от использования ингибиторов кальциневрина существенно улучшили результаты гапло-ТГСК ввиду снижения частоты развития ССО, инфекционных осложнений.

По результатам нашего исследования применение ИНО в качестве “bridge”-терапии не повлияло на частоту развития рецидива с потерей гаплотипа после алло-ТГСК, однако данный тезис требует дальнейшего изучения на большей популяции пациентов. В группе больных «ИНО» с неполным восстановлением возврат болезни отмечался значительно позже – медиана развития Д+422 по сравнению с группой «ИНО+» с неполным восстановлением (Д+213). В нашей предыдущей статье был описан феномен развития позднего рецидива с потерей HLA-гаплотипа [15], это позволяет предположить, что необследованные пациенты в этой группе могли иметь потерю пациент-специфичного HLA-гаплотипа на поверхности бластной популяции. При более детальном анализе в группе «ИНО+» КГР с отрицательным статусом МОБ частота рецидивов после алло-ТГСК составила 31,25% по сравнению с группой «ИНО» – 50%, что было связано с применением ИНО. По-нашему предположению, пациенты в группе «ИНО+» с неполным восстановлением имеют шанс ответить на иммуноадоптивную терапию с введением донорских лимфоцитов при развитии рецидива после алло-ТГСК.

В настоящее время предложенная стратегия позволяет в будущем применять иммуноадоптивную терапию с включением донорских лимфоцитов для профилактики рецидива В-ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНО продемонстрировал эффективность лечения резистентного и рецидивирующего В-ОЛЛ у детей по сравнению с традиционными режимами химиотерапии в качестве подготовки к трансплантации. Применение моноклонального анти-CD22⁺ антитела наиболее оправдано в группе резистентных больных, которым планируется алло-ТГСК. Применение ИНО перед гапло-ТГСК у детей с резистентным и рецидивирующим В-ОЛЛ, большой опухолевой массой и высокой экспрессией CD22⁺ является наиболее предпочтительной опцией.

Современные стратегии гапло-ТГСК с использованием РИК, профилактикой РТПХ и наблюдения в ранний период позволяют контролировать развитие таких тяжелых осложнений, как ССО у детей. Понимание различий в механизме развития рецидива после алло-ТГСК способствует разделению подходов к их профилактике и терапии и превентивному введению с возможностью более эффективного применения иммуноадоптивной терапии донорскими лимфоцитами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №22-15-00491 (<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>
Evdokimov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>
Epifanovskaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>
Gindina T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
Barkhatov I.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература / References

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373: 1541–52.
2. Nguyen K., Devidas M., Cheng S.C., La M., Raetz E.A., Carroll W.L., et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142–50.
3. Lanza F., Maffini E., Rondoni M., Massari 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: 303.
4. 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: 185–92.
5. Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J., et al. Characterization of CD22 expression in acute lympho-

- blastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 964–9.
6. Shor B., Gerber H.P., Sapra P. Pre-clinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol* 2015; 67: 107–16.
 7. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Martinelli G., Liedtke M., Stock W., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375: 740–53.
 8. 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: 884–92.
 9. 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: e53–6.
 10. 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* 2020; 137: 1582–90.
 11. 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: 956–67.
 12. 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: 964–9.
 13. Kantarjian H.M., De Angelo 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 INO-VATE study. *Cancer* 2019; 125: 2474–87.
 14. Jabour E., Gökbuget N., Advani A. Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial. *Leuk Res* 2020; 88: 1062832.
 15. Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В. и др. Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (2): 44–53. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53 [Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., et al. The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 44–53. (In Russ.)].
 16. Lamba J.K., Chauhan L., Shin M., Loken M.R., Pollard J.A., Wang Y.C., et al. CD33 splicing polymorphism determines gemtuzumab ozogamicin response in de novo acute myeloid leukemia: Report from randomized phase III children's oncology group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2017; 35: 674–2682.
 17. Zhao Y., Aldoss I., Qu C., Crawford J.C., Gu Z., Allen E.K., et al. Tumor-intrinsic and extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL. *Blood* 2021; 137: 471–84.
 18. Rafei H., Kantarjian H.M., Sasaki K., Short N.G., Ravandi F., Huang X., et al. CD22 Expression Level As a Predictor of Survival in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory (R-R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with Inotuzumab Ozogamicin (INO) in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) with or without Blinatumomab: Results from a Phase 2 Study. *ASH* 2020; 136: 23–5. (Supplement 1, 5).
 19. Luo L., Xiong H., Chen Z., Yang L., Sun M., Lu W., et al. Clinical characteristics of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA): a retrospective single-center analysis. *Clin Transl Oncol* 2023; 25: 2451–61. DOI: 10.1007/s12094-023-03129-1