

На правах рукописи

**Маркова  
Инна Викторовна**

**ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ  
В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ  
В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА**

14.01.21 – гематология и переливание крови

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Моисеев Иван Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования им. проф. Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

**Официальные оппоненты:**

**Масчан Михаил Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного медицинского учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Богданов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного медицинского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.090.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел. 8(812)3387104, e-mail: [usovet@spb-gmu.ru](mailto:usovet@spb-gmu.ru)) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Ученый секретарь Диссертационного совета**

Доктор медицинских наук, профессор



**В.Н. Марченко**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Успехи в терапии острых лейкозов в исторической перспективе очевидны. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей, по результатам исследований крупных кооперативных групп, показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) составляют 85–95% [Карачунский А.И. и др., 2015, 2016; Gaynon P. et al., 2010; Conter V. et al., 2010; Pui C.H., 2012]. Однако у пациентов старше 18 лет, в зависимости от возраста, показатель пятилетней ОВ составляет лишь 20–50% [Паровичникова Е.Н., 2019; Paul S., 2019]. Неудачи в терапии во всех возрастных группах связаны с рецидивами заболевания, частота которых у детей составляет 25–30%, у взрослых – 40–50%, и рефрактерным течением, которое встречается у 15% пациентов [Карачунский А.И. и др., 2019; Kanate A.S. et al., 2020]. Для пациентов данной группы единственным терапевтическим методом с доказанным потенциалом эффективности является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), успех которой зависит от статуса заболевания к моменту выполнения [Афанасьев Б.В. и др., 2015; Семенова Е.В., 2014; Pavlou J. et al., 2017]. Двадцатилетний опыт нашего центра показал, что общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК при ОЛЛ высокого риска, выполненной в первой ремиссии как у детей, так и у взрослых, статистически значимо превышает результаты алло-ТГСК в представленной группе пациентов, выполненной в продвинутых стадиях заболевания (67% против 28%) [Семенова Е.В. и др., 2014; Афанасьев Б.В. и др., 2007; Бондаренко и др., 2014]. Поэтому достижение ремиссии предпочтительно без признаков минимальной остаточной болезни (МОБ) является важной составляющей программной терапии рецидивов и рефрактерных ОЛЛ, в том числе В-клеточного ОЛЛ (р/р В-ОЛЛ). Оптимальным решением данной задачи представляется применение таргетной и иммунотерапии, что позволяет целенаправленно воздействовать на клетки опухолевого клона без повышения уровня общей токсичности терапии [Румянцев А.Г., 2017; Масчан М.А. и др., 2017, Winters A. et al., 2019]. Для лечения рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ доступны два моноклональных антитела (МАТ), эффективность которых доказана результатами крупных международных исследований: анти-CD19 – блинатумомаб и анти-CD22 – инотузумаб озогамин, принципиально различные по механизму действия, но направленные на единую конечную цель – вызвать апоптоз опухолевых клеток. Частота ответов на терапию блинатумомабом в группе пациентов старше 18 лет, в зависимости от статуса заболевания к началу терапии, составила 43–82%, 12-месячная ОВ 27%, медиана 6,5 месяца. В педиатрической группе частота ответа составила 39%, 12-месячная ОВ 37%, медиана 7,5 месяца [Topp M.S. et al., 2015; von Stackelberg A. et al., 2016]. В группе взрослых пациентов, получавших инотузумаб озогамин, частота ответов составила 58–80%, 2-летняя ОВ 23%, медиана 6,2–9 месяцев, в педиатрической группе ответ на терапию был получен у 67%, 12-месячная ОВ составила 36% [Kantarjian J. et al., 2019; Vhoivani D. et al., 2019]. Однако данные об использовании этих препаратов вне клинических исследований в доступной литературе ограничены [Elitzur S. et al., 2019; Fuster J.L. et al., 2020; Мякова Н.В. и др., 2017].

Достижения в области молекулярной генетики демонстрируют гетерогенность В-ОЛЛ на молекулярном уровне, что определяет различные патогенетические механизмы, особенности клинического течения заболевания, чувствительность или резистентность к проводимой терапии [Moorman A.V., 2016; Inaba H. et al., 2013]. Следовательно, приобретенный опыт использования блинатумомаба и инотузумаба озогамин в клинической практике, анализ полученных результатов эффективности в различных подгруппах пациентов, поиск предикторов ответа на терапию, оценка безопасности

препаратов, особенно в контексте показаний к алло-ТГСК, несомненно, актуальны и улучшат долгосрочные результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением В-ОЛЛ, прогноз которых в настоящее время оценивается как неблагоприятный.

### **Цель исследования**

Изучить роль биспецифического и конъюгированного вариантов моноклональных антител в повышении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту и характеристику ответов на терапию блинатумомабом, инотузумабом озогамидином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Выявить предикторы ответа на терапию блинатумомабом, инотузумабом озогамидином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

2. Определить факторы, влияющие на долгосрочную выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза после терапии блинатумомабом, инотузумабом озогамидином.

3. Сравнить эффективность двух моноклональных антител – блинатумомаба и инотузумаба озогамидина – в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

4. Сравнить результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с использованием моноклональных антител у детей и взрослых.

5. Оценить роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

6. Изучить структуру и частоту возможных нежелательных явлений у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза на фоне терапии блинатумомабом и инотузумабом озогамидином.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Блинатумомаб и инотузумаб озогамидин эффективны в достижении высокой частоты ответов на терапию у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, в том числе без признаков минимальной остаточной болезни, однако при гематологическом рецидиве частота ответов выше при применении инотузумаба озогамидина.

2. Возраст младше 2 лет, большой объем опухолевой массы, короткий временной интервал до следующей линии терапии определяют высокую вероятность отсутствия ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Имеющих статистическую значимость

предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамацином у пациентов исследуемой группы не выявлено.

3. При сравнении эффективности терапии блинатумомабом и инотузумабом озогамацином у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза значимых различий не получено. Ключевым фактором, определяющим выживаемость пациентов, является достижение МОБ-негативного статуса в ответ на терапию моноклональными антителами.

4. Показатели эффективности терапии моноклональными антителами рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых сопоставимы.

5. Достижение МОБ-негативного статуса в ответ на терапию моноклональными антителами при рецидиве или рефрактерном течении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза не отменяет последующего выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но при сравнении результаты эффективности в группах алло-ТГСК+ и алло-ТГСК– сопоставимы из-за высокого риска посттрансплантационных осложнений.

6. Оба препарата обладают относительно удовлетворительным профилем токсичности с невысокой долей негематологических осложнений 3–4-й степени.

### **Научная новизна**

Впервые в одном исследовании проведено сравнение эффективности МАТ анти-CD19 (блинатумомаба) и анти-CD22 (инотузумаб озогамацина) в терапии р/р В-ОЛЛ у детей и взрослых. Впервые установлено, что, несмотря на различия в ответе при гематологическом рецидиве на блинатумомаб и инотузумаб озогамацин (выше), оба препарата имеют сопоставимую степень эффективности при оценке отдаленных результатов. Впервые выявлены особенности предикторов ответа на терапию блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от возраста. Впервые выполнен анализ факторов, определяющих общую и безрецидивную выживаемость (БРВ) пациентов при комбинации МАТ с алло-ТГСК, значение комбинации МАТ с инфузией донорских лимфоцитов в лечении рецидивов после трансплантации. Впервые в одном исследовании проведена оценка безопасности двух МАТ в зависимости от сроков проведения ТГСК от аллогенного донора, показано, что терапия инотузумабом озогамацином повышает риск развития веноокклюзионной болезни (ВОБ) после выполненной последовательно алло-ТГСК.

### **Практическая значимость исследования**

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении в клиническую практику подхода планирования программной терапии у пациентов с р/р В-ОЛЛ с учетом влияния различных факторов прогноза, что позволяет определить подгруппы пациентов для терапии МАТ, смены терапии, выполнения алло-ТГСК, использования альтернативных/экспериментальных схем, с целью улучшения результатов лечения пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом в долгосрочной перспективе.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты, полученные в процессе выполнения исследования, внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность Научно-исследовательского

института детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Областного гематологического центра государственного бюджетного учреждения Свердловской областной клинической больницы № 1, онкогематологического отделения № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», отделения онкогематологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Основные положения работы используются при проведении циклов последипломного образования на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

### **Методология и методы исследования**

Научная методология исследования основывалась на системном подходе к проблеме и комплексной оценке эффективности терапии с использованием МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ. В работе использовались клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, анализ, построение гипотезы).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы диссертации доложены на XII, XIII, XIV ежегодных международных симпозиумах памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2018–2020); на IX и X Конгрессах НОДГО (Санкт-Петербург, 2018; Сочи, 2019), представлены в постерных докладах на 45–46-м ежегодных симпозиумах Европейской группы по трансплантации костного мозга (Франкфурт-на-Майне, 2019; Мадрид, 2020), на 61-м ежегодном симпозиуме Американского общества гематологов (Орландо, 2019) на 24-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации гематологов (Амстердам, 2019). По теме работы опубликовано 9 статей, в том числе 3 в журналах ВАК, 4 в журналах входящих в систему Scopus.

### **Личное участие автора**

Автор лично принимал участие на всех этапах работы, результаты которой изложены в диссертации, включая ведение пациентов, составление электронной базы данных, анализ, статистическую обработку и оформление полученных результатов, подготовку публикаций по результатам выполненного исследования.

### **Структура работы**

Материалы диссертации изложены на 133 страницах, включают 27 таблиц, 34 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением собственных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 132 источника, из них 33 отечественных, 99 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Пациенты и методы исследования

Исследование выполнено в клинике НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой. В анализ включены данные о 182 пациентах с диагнозом р/р В-ОЛЛ, которым проводилась терапия МАТ в период с апреля 2015 года по октябрь 2019 года: в подгруппе 1 – анти-CD19, блинатумомабом, в подгруппе 2 – анти-CD22, инотузумабом озогамицином. Из них 78 детей (0–18 лет) и 104 взрослых (>18 лет). Медиана времени наблюдения составила 244 дня (диапазон 14–1095).

Пациенты, входившие в группу исследования, отличались высокой степенью предлеченности и гетерогенностью. Первичную химиотерапию (ХТ) пациенты получали в различных медицинских учреждениях в рамках существующих стандартных протоколов для лечения В-ОЛЛ в соответствии с определенной группой риска, а также рецидива.

Показания к назначению МАТ-терапии – персистенция МОБ после курса ХТ или алло-ТГСК, резистентность/рецидив В-ОЛЛ как до трансплантации, так и после.

По основным исследуемым параметрам обе подгруппы пациентов были сопоставимы, за исключением статуса заболевания перед началом терапии МАТ. Как наиболее неблагоприятные варианты течения заболевания отдельно анализированы: Ph-позитивный В-ОЛЛ (n = 21), В-ОЛЛ с реаранжировкой КМТ2А гена (n = 22). Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемой популяции и подгрупп исследования (n = 182)

Клинические/демографические признаки (n = 182)	Группа 1: пациенты анти-CD19 n = 128 (70%)	Группа 2: пациенты анти-CD22 n = 54 (30%)	p
Пол:			
мужчины	74 (58)	30 (55)	0,7
женщины	54 (42)	24 (44)	
Возраст (годы):			
0–18	52 (40)	26 (48)	0,3
>18	76 (60)	28 (52)	
Диагноз EGIL:			
V	1 (1)	5 (9)	0,48
VI	22 (17)	7 (13)	
VII (common)	88 (69)	35 (65)	
VIII	12 (9)	5 (9)	
IV	5 (4)	2 (4)	
Группа риска с учетом факторов цитогенетического/молекулярного прогноза:			
низкий	10 (8)	7 (13)	0,29
промежуточный	65 (51)	28 (52)	
высокий	53 (41)	19 (35)	

Продолжение таблицы 1

Клинические/демографические признаки (n = 182)	Группа 1: пациенты анти-CD19 n = 128 (70%)	Группа 2: пациенты анти-CD22 n = 54 (30%)	p
Цитогенетика/молекулярная генетика: t(9;22)BCR-ABL+	18 (14)	3 (6)	0,1
КМТ2А+	18 (14)	4 (7)	0,2
Предшествующая терапия: ХТ	100 (78)	36 (66)	0,1
алло-ТГСК	28 (22)	18 (34)	
Статус заболевания до начала терапии			
МАТ:	69 (54)	0	
*МОБ(+)	54 (42)	49 (90)	<0,0
гемР	5 (4)	5 (10)	01
рефрактерность к предшествующей ХТ			
Предшествующая терапия блинатумомабом	0	22 (44)	

Примечания: \*МОБ(+) – объединенная группа пациентов, включающая пациентов с молекулярным рецидивом и персистенцией МОБ.

**Блинатумомаб.** В исследуемую группу вошли 128 пациентов с р/р В-ОЛЛ в возрасте от 3 месяцев до 71 года (медиана – 20 лет). Медиана наблюдения составила 327 дней (диапазон 19–1095). Перед началом терапии блинатумомабом методом иммунофенотипирования у всех пациентов на поверхности клеток бластной популяции определяли экспрессию антигена CD19, которая отмечалась в пределах 90–100%. Ни у кого из пациентов перед началом терапии блинатумомабом не было отмечено специфического поражения ЦНС.

Введение блинатумомаба осуществляли путем продленной внутривенной инфузии через центральный венозный катетер с использованием фильтра ВBraun Sterifix Neonat 0.2  $\mu\text{m}$  в течение 28 дней (что представлено нами как один цикл терапии) с 14-дневным перерывом. В первые 7 дней доза препарата для пациентов с массой тела более 45 кг составляла 9 мг/м<sup>2</sup>/сут, с увеличением в последующие дни до 28 мг/м<sup>2</sup>/сут. Пациенты с массой тела менее 45 кг получали препарат в дозах 5 мг/м<sup>2</sup>/сут и 15 мг/м<sup>2</sup>/сут соответственно. Пациенты получили от одного до трех курсов блинатумомаба, большинство – 1 курс. Госпитализация была необходима в течение первой недели из-за риска серьезного осложнения – синдрома выброса цитокинов. Далее введение препарата выполняли амбулаторно, в режиме «дневного стационара». В случае констатации ответа на терапию следующий цикл блинатумомаба не выполняли. В последующем пациенты, достигшие МОБ(–) статуса, получали и/или консолидирующую/поддерживающую ХТ, и/или алло-ТГСК.

**Инотузумаб озогаминин.** Данную группу составили 54 пациента с р/р В-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 52 лет (медиана – 19 лет). Медиана наблюдения – 154 дня (35–605). Всем пациентам данной группы перед началом терапии инотузумабом озогаминином на клетках бластной популяции методом иммунофенотипирования была определена экспрессия антигена CD22. Ни у кого из пациентов к началу терапии не зафиксировано специфического поражения ЦНС.

Введение инотузумаба озогамицина осуществляли в соответствии с утвержденными компанией-производителем и FDA (Food and Drug Administration, США) дозами и режимом. Курс включал три введения в виде внутривенной инфузии: 0,8 мг/м<sup>2</sup> в первый день терапии и 0,5 мг/м<sup>2</sup> в два последующих (8-й и 15-й день). Пациенты получили от одного до трех курсов инотузумаба озогамицина (медиана 1). При выявлении признаков МОБ после курса инотузумаба озогамицина для достижения полной молекулярной ремиссии выполняли повторные курсы (0,8–0,5–0,5 мг/м<sup>2</sup>). При достижении ответа, у части пациентов в максимально короткие сроки выполняли алло-ТГСК. При отсутствии такой возможности или из-за отказа пациента/родителей с целью консолидации полученной ремиссии выполняли повторный курс инотузумаба озогамицина в дозах 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни.

Пациентам с Rh-положительным В-ОЛЛ терапию МАТ выполняли в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ в рекомендуемых дозах и режимах введения – 13 пациентов получали дазатиниб, 6 – иматиниб, 3 – нилотиниб.

С целью оценки эффективности терапии блинатумомабом лабораторное обследование пациентов подгруппы 1 выполняли через 14 дней после окончания введения препарата. В подгруппе 2 лабораторное обследование проводили в конце четвертой недели курса инотузумаба озогамицина. В ходе обследования выполняли цитологическое исследование мазков периферической крови и костного мозга. Исследование костного мозга включало цитогенетический и молекулярный анализ, проточную цитофлуориметрию. Определение МОБ-статуса выполняли двумя методами: методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов с выявленными стойкими генетическими нарушениями и методом проточной цитометрии у остальных пациентов, при которой порогом МОБ считали значение более  $1 \times 10^{-4}$ .

В исследовании отмечали следующие варианты ответа на терапию: полная клинико-гематологическая ремиссия (гемПР), МОБ(-) статус расценивали, как достижение молекулярной ремиссии или МОБ-негативного статуса по результатам иммунофенотипирования.

У части пациентов, которые получали терапию МАТ в комбинированном рецидиве, констатировали ремиссию по данным морфологического исследования костного мозга – количество лимфобластов <5%, но при этом, если у пациента сохранялись проявления экстрамедуллярных поражений, состояние не оценивали как достижение ответа на терапию.

Для выполнения оценки эффективности терапии МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ были использованы следующие показатели: частота достижения ответов, общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость, частота рецидивов, летальность, не связанная с рецидивом, количество пациентов, которым после достижения ответа на терапию МАТ, последовательно была выполнена алло-ТГСК.

В подгруппе пациентов, которым терапию р/р В-ОЛЛ выполняли блинатумомабом, в связи с выраженной гетерогенностью по клиническим факторам (статус заболевания перед началом терапии блинатумомабом, сроки возникновения рецидивов, степень предлеченности), для анализа зависимости ответа от продолжительности предыдущих ремиссий и количества предшествующих линий терапии введен дополнительный временной показатель – «время до следующей линии терапии», которое рассчитывали как отношение сумм длительности всех прошлых ремиссий (в месяцах) к числу этих ремиссий. Точкой разделения на короткий/длинный интервал считали 18 месяцев. Пациентов, у которых этот показатель был менее 18 месяцев, считали более предлеченными.

Переносимость и безопасность терапии МАТ оценивали путем анализа частоты и спектра нежелательных явлений (НЯ), которые возникли непосредственно в течение курса

терапии МАТ и в течение 4 недель после, в соответствии с терминологией общих признаков НЯ в версии 5.0 СТСАЕ (common terminology criteria for adverse events) 2010 года.

В статистическую обработку включены данные, полученные до 31 октября 2019 года. Анализ полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При описании групп использовали медианы, максимальные и минимальные значения. Для расчета медианы наблюдения за пациентами использовали медиану времени наблюдения до цензурирования. При сравнении категориальных данных использовали тест хи-квадрат Пирсона или тест Фишера (в зависимости от состава таблицы сопряженности). Количественные и ординальные переменные сравнивали между группами с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни–Уилкоксона. Анализ общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, частоты рецидивов и летальности, не связанной с рецидивом (ОВ, БРВ, БСВ, ЧР, ЛНР), расчет их доверительных интервалов проводили по методу Каплана–Майера с использованием лог-ранк теста для оценки статистической значимости различий. При анализе результатов был использован порог статистической значимости  $p < 0,05$ . Оптимальный порог принятия решения (optimal cut-off) при прогнозировании ответа определяли методом ROC-анализа (receiver operating characteristic). Многофакторный анализ выполняли по методу пошаговой логистической регрессии и регрессии Кокса. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, Microsoft, Inc., 2002, и SPSS, version 22, StatSoft, Inc.

## Результаты

В анализ эффективности терапии МАТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ включены следующие пациенты: подгруппа 1 – пациенты, которые получали терапию блинатумомабом ( $n = 128$ ), подгруппа 2 – пациенты, в лечении которых применялся инотузумаб озогамицин ( $n = 54$ ). Контрольную группу для сравнения не использовали ввиду того, что исследуемая группа пациентов показала устойчивость/невосприимчивость к общепринятой химиотерапии, которая, следовательно, заведомо демонстрировала низкую эффективность.

### **Частота и характеристика ответов на терапию блинатумомабом в различных подгруппах пациентов с р/р В-ОЛЛ. Предикторы ответа**

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом, общий ответ на терапию составил 75% ( $n = 96$ ): 66% ( $n = 85$ ) пациентов достигли МОБ(–) статуса, у 9% ( $n = 11$ ) пациентов зафиксирована гемПР.

При этом, если терапию проводили по поводу МОБ(+) статуса, общий ответ составил 90% ( $n = 62$ ), из которых 55 пациентов достигли МОБ(–) статуса. В группе пациентов с гемР частота общего ответа составила 58% ( $n = 34$ ) и у 51% ( $n = 30$ ) пациентов зафиксирован МОБ(–) статус.

Выполненный однофакторный анализ вероятных предикторов ответа на терапию блинатумомабом в общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ показал, что младший детский возраст пациентов (<2 лет) к началу терапии ( $p = 0,002$ ), короткое время до следующей линии терапии (<18 мес.) ( $p = 0,004$ ), гематологический рецидив заболевания перед началом терапии ( $p = 0,001$ ) статистически значимо снижают вероятность ответа на терапию. ROC-анализ для фактора, определяющего объем опухолевой массы перед началом терапии блинатумомабом в исследуемой группе, показал, что, по данным миелограммы, порог отсечения составляет

10% бластных клеток. Предикторы ответа на терапию блинатумомабом пациентов с р/р В-ОЛЛ в многофакторном анализе представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Предикторы ответа на терапию блинатумомабом пациентов с р/р В-ОЛЛ (многофакторный анализ)

Клинические факторы	P	ОШ	95% ДИ	
			Низкий	Высокий
Возраст к началу терапии (<2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, >35 лет)	<0,001	2,234	1,426	3,499
Время до следующей линии терапии (более 18 мес. / менее 18 мес.)	0,01	0,296	0,116	0,754
Статус заболевания перед началом терапии (МОБ(+)/геМР)	0,001	0,168	0,060	0,472

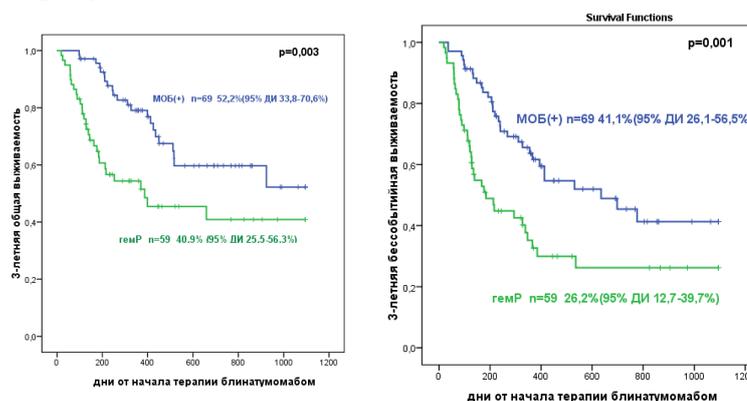
### Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию блинатумомабом

В исследуемой группе показатели 3-летней ОВ и БСВ составили 47% (95% ДИ 35–59) и 34,9% (95% ДИ 24,9–44,9) соответственно. При анализе ОВ и БСВ не было выявлено статистически значимых различий в группах, отличных по возрасту:  $p = 0,29$  и  $p = 0,108$  соответственно.

Результаты однофакторного анализа факторов, влияющих на ОВ и БРВ пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом, показали значение следующих – достижение МОБ(–) статуса ( $p = 0,001$ ), время до следующей линии терапии ( $>18$  мес. /  $<18$  мес.) ( $p = 0,001$ ), статус заболевания перед началом терапии (МОБ(+)/геМР) ( $p = 0,003$ ), объемом опухолевой массы (бласты  $<10\%$  /  $>10\%$ ) ( $p = 0,01$ ). При многофакторном анализе ОВ утрачивает значение время до следующей линии терапии ( $p = 0,119$ ), для БРВ сохраняет значение только достижение МОБ(–) ( $p = 0,001$ ).

### Эффективность терапии при развернутом гематологическом рецидиве и МОБ

Выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию по поводу МОБ(+), в сравнении с результатами в группе, где терапия проводилась по поводу развернутого гематологического рецидива, оказалась достоверно выше – ОВ составила 52% против 40,9% соответственно,  $p = 0,003$ . БСВ в этой группе пациентов была так же выше, 41% против 26% соответственно,  $p = 0,001$  (рисунок 1).



А

Б

Рисунок 1 – 3-летняя общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ в зависимости от статуса заболевания на начало терапии: МОБ(+) (n = 69), гемР (n = 59)

**Сравнение эффективности терапии блинатумомабом в различных возрастных группах (дети, взрослые)**

При сравнении по возрасту частота ответа на терапию у детей с р/р В-ОЛЛ была ниже, чем в группе взрослых, включая полный ответ по МОБ-статусу: общий ответ у детей составил 64% (n = 33), из них МОБ(-) 54% (n = 28), общий ответ у взрослых составил 83% (n = 63), МОБ(-) 75% (n = 57) (p = 0,07).

В однофакторном анализе показателей ОВ и БСВ также не было выявлено статистически значимых различий в группах, отличных по возрасту: p = 0,29 и p = 0,108 соответственно. В детской подгруппе ОВ составила 46,8% (95% ДИ 30,9–61,7%), БСВ 27,2% (95% ДИ 12,7–41,7%). В группе пациентов старше 18 лет ОВ составила 48,7% (95% ДИ 31,9–65,5%), БСВ 41,1% (95% ДИ 27,4–54,8%).

Тем не менее при дополнительном анализе частота ответа на терапию блинатумомабом в подгруппах, различающихся по возрасту к началу терапии (<2 лет, 2–10 лет, 11–17 лет, 18–35 лет, >35 лет), отличалась статистически значимо (p = 0,002). Также у детей ОВ, БСВ, БРВ статистически значимо различались в возрастных группах: <2 лет, 2–10 лет, >11 лет (ОВ 20% против 56,% против 42,4% соответственно, p < 0,001) (рисунок 2А). В дополнение, наличие такого молекулярного биологического маркера, определяющего группу риска при В-ОЛЛ, как перестройка гена КМТ2А значимо снижало показатели выживаемости пациентов детской группы – ОВ 29,2% против 51,4%, p = 0,005 (рисунок 2Б).

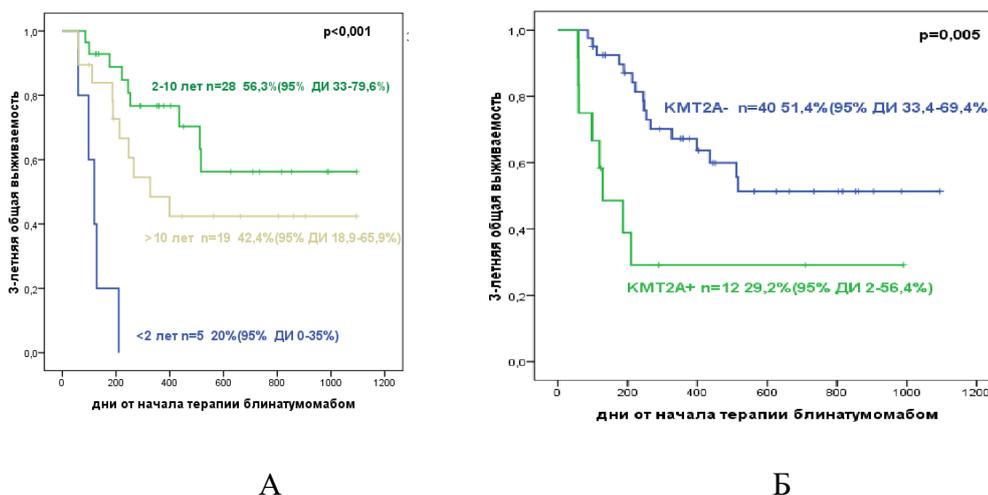


Рисунок 2 – 3-летняя ОВ пациентов детской группы с р/р В-ОЛЛ после терапии блинатумомабом в различных возрастных подгруппах к началу терапии: <2 лет (n = 5), 2–10 лет (n = 28), >11 лет (n = 19) (А); в зависимости от наличия перестроек в гене КМТ2А (Б)

Результат многофакторного анализа выживаемости пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ подтвердил влияния на ОВ и БСВ фактора времени до следующей линии терапии (p = 0,03 и p = 0,051 соответственно), а также влияние перестроек гена КМТ2А на показатель БСВ (p = 0,006).

В подгруппе пациентов старше 18 лет результаты однофакторного анализа выживаемости (ОВ, БСВ, БРВ) сопоставимы с результатами общей группы. Показатели

выживаемости значимо выше в случае достижения МОБ(–) статуса в ответ на терапию в сравнении с пациентами, у которых МОБ(–) статус не был достигнут (ОВ 60,6% против 11,4%,  $p < 0,001$ ). Выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию по поводу МОБ(+) статуса, достоверно выше, чем в группе гемР (ОВ 52,4% против 44,6%,  $p = 0,003$ ). При многофакторном анализе у пациентов старше 18 лет статистически значимыми были: время до следующей линии терапии ( $p = 0,046$ ) и объем опухолевой массы (бласты  $< 10\%$ ) ( $p = 0,011$ ).

Наличие ответа на терапию блинатумомабом – важный фактор прогноза выживаемости пациентов. Используя предикторы ответа, которые подтвердили свое значение при многофакторном анализе (таблица 2), методом логистической регрессии была создана модель для предсказания возможного ответа у пациентов с р/р В-ОЛЛ на терапию блинатумомабом с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности. Порог принятия решений был определен для получения максимальной специфичности 0,85, чувствительности – 0,5 (т. е. отобраны пациенты, которые ответят на терапию с более высокой вероятностью). Разработанная модель позволяет прогнозировать высокую вероятность ответа на терапию у более широкой популяции пациентов в случае, если время до следующей линии терапии составляет более 18 месяцев. В случае короткого времени до следующей линии терапии высокая вероятность ответа наблюдается только у взрослых пациентов с низким или умеренным количеством бластов.

#### **Частота и характеристика ответов на терапию инотузумабом озогамицином в различных подгруппах пациентов с р/р В-ОЛЛ**

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, которые получали терапию инотузумабом озогамицином, частота общего ответа на терапию составила 85% ( $n = 46$ ), из которых в 54% ( $n = 29$ ) был достигнут МОБ(–) статус, у 15% ( $n = 8$ ) пациентов ответ не получен.

Различия в достижении ответа на терапию инотузумабом озогамицином в группах пациентов с р/р В-ОЛЛ, отличных по возрасту, не являлись статистически значимыми. Общий ответ в группе детей составил 81% ( $n = 21$ ), МОБ(–) статус достигнут у 58% ( $n = 15$ ) пациентов. В группе пациентов старше 18 лет общий ответ составил 82% ( $n = 23$ ), МОБ(–) достигнут у 61% ( $n = 14$ ) пациентов ( $p = 0,9$ ).

При выполнении однофакторного анализа возможных предикторов ответа у пациентов с р/р В-ОЛЛ на терапию инотузумабом озогамицином клинические факторы, выбранные для оценки, не подтвердили своего влияния на частоту ответа, многофакторный анализ не выполняли.

#### **Общая и бессобытийная выживаемость в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, получавших терапию инотузумабом озогамицином**

В исследуемой группе пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином 2-летняя ОВ составила 37% (95% ДИ 5,8–68,2%). При однофакторном анализе ОВ пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином выявлено статистически значимое влияние варианта ответа на терапию: МОБ(–) против отсутствия МОБ(–) (ОВ 68% против 41,9%,  $p = 0,05$ ).

### Эффективность терапии инотузумабом озогамицином в различных возрастных подгруппах (дети, взрослые)

В оценку эффективности инотузумаба озогамицина вошли 26 пациентов с р/р В-ОЛЛ в возрасте 0–18 лет и 28 пациентов старше 18 лет. Медиана наблюдения в детской группе составила 160 дней (диапазон 32–613, в группе старше 18 лет – 154 дня (диапазон 14–480)).

Общая частота ответа у пациентов до 18 лет составила 80% (n = 21), из них 71% (n = 15) пациентов достигли МОБ(–) статуса. Общая частота ответа у пациентов старше 18 лет составила 82% (n = 23), из которых у 61% (n = 14) пациентов достигнут МОБ(–) статус.

Однофакторный анализ предикторов ответа на терапию инотузумабом озогамицином не выявил факторов, имеющих статистическую значимость в детской и взрослой группах пациентов.

В группе пациентов детского возраста с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином 2-летняя ОВ составила 30,6% (95% ДИ 0–74,8%). В группе пациентов старше 18 лет с р/р В-ОЛЛ после терапии инотузумабом озогамицином 2-летняя ОВ составила 46,4% (95% ДИ 15,5–77,3%), p=0,87 (рисунок 4).

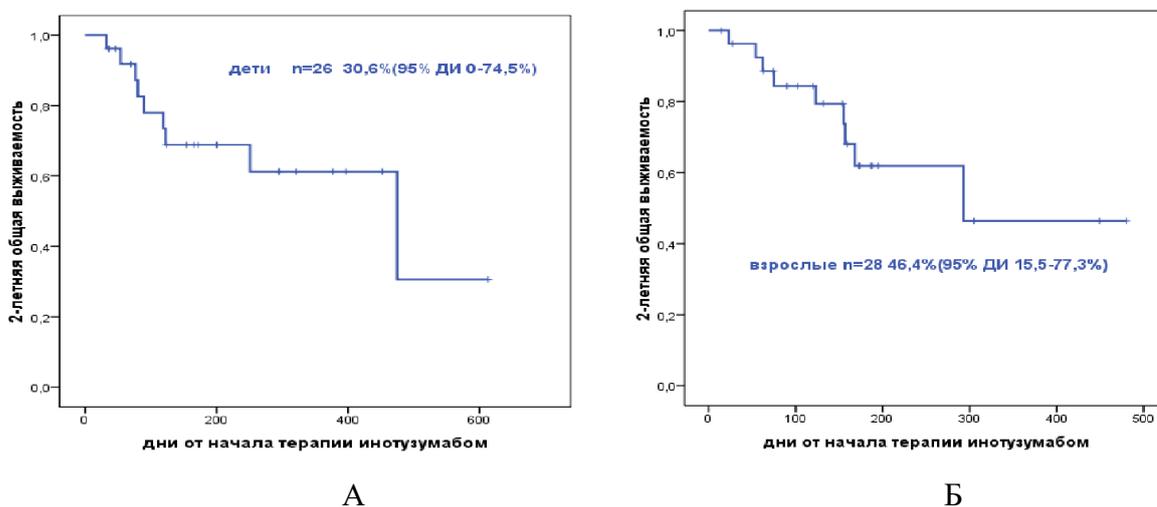


Рисунок 4 – ОВ пациентов с р/р В-ОЛЛ детского возраста (А) и пациентов старше 18 лет (Б) после терапии инотузумабом озогамицином

### Безопасность терапии блинатумомабом, частота и спектр нежелательных явлений

Осложнения на фоне терапии блинатумомабом оценивали в период курса терапии и в течение 4 недель после окончания ведения препарата. Различные по характеру НЯ были зарегистрированы у 112 (87%) пациентов.

Самым частым осложнением на введение препарата была лихорадка выше 38 градусов (72%). Проявления нейротоксичности в виде головной боли, головокружения были зафиксированы у 23% пациентов, инфекционные осложнения развились у 27% пациентов – в одном случае в виде распространенной инфекции мягких тканей промежности, в трех случаях была диагностирована сегментарная пневмония, в четырех случаях – инфекция с вовлечением ЛОР-органов, у 6 пациентов зафиксирована ОРВИ с вовлечением верхних дыхательных путей, у двоих пациентов ИМВП, реактивация ЦМВ у двух пациентов, катетерассоциированная инфекция у одного пациента, 5 пациентов перенесли сепсис. Наиболее серьезное осложнение терапии блинатумомабом – синдром высвобождения

цитокинов развился у одной пациентки, что потребовало продолжения лечения в отделении реанимации из-за развившегося отека легких. У 5 пациентов на введение блинатумомаба были отмечены другие НЯ (оссалгии, токсикодермическая сыпь). Гематологическая токсичность зафиксирована у значительного количества пациентов – тромбоцитопения в 39%, нейтропения в 60% случаев. Гепатотоксичность на фоне терапии отмечалась у 43% пациентов. В основном были выявлены отклонения 1–2-й степени. Все осложнения разрешились либо самостоятельно, либо на фоне симптоматической терапии. Фатальных осложнений на фоне терапии блинатумомабом не было зафиксировано.

### **Безопасность терапии инотузумабом озогамацином, частота и спектр нежелательных явлений**

В оценку безопасности инотузумаба озогамацином были включены все 54 пациента с р/р В-ОЛЛ. Различные по характеру НЯ были зафиксированы у 51 (94%) пациента.

Наиболее частым осложнением было проявление гематологической токсичности: нейтропения 1–2-й степени была отмечена у 21% пациентов, нейтропения 3–4-й степени – у 79% пациентов, тромбоцитопения 1–2-й степени – у 23% пациентов, тромбоцитопения 3–4-й степени – у 77% пациентов. Проявления гепатотоксичности зафиксированы у 23 (53%) пациентов: трансфераземия 1–2-й степени у 19 (78%) пациентов, трансфераземия 3–4-й степени у 4 (22%) пациентов. Фебрильная лихорадка отмечалась у 24% пациентов. Инфекционные эпизоды были зафиксированы у 10 (20%) пациентов (инвазивный аспаргелез – 1, сепсис – 5, фарингит – 1, нижнедолевая пневмония – 1, острый фарингит – 1, острый ринофарингит – 1). Среди других осложнений в одном случае отмечалась энтеропатия, оссалгии, транзиторное увеличение уровня сывороточного креатинина. Все осложнения носили обратимый характер, разрешились либо самостоятельно, либо на фоне симптоматической терапии. Фатальных осложнений и наиболее серьезного осложнения ассоциированного с терапией инотузумабом озогамацином – ВОБ не было зафиксировано, однако впоследствии у 6 пациентов после алло-ТГСК в различные сроки в раннем посттрансплантационном периоде данное осложнение возникло. У двоих пациентов ВОБ в совокупности с другими осложнениями привела к летальному исходу.

### **Сравнение эффективности терапии блинатумомабом / инотузумабом озогамацином в общей группе пациентов**

В общей группе пациентов с р/р В-ОЛЛ выполнено сравнение эффективности двух МАТ: блинатумомаба и инотузумаба озогамацином. Частота общего ответа на терапию МАТ в обеих группах оказалась сопоставимой: в группе пациентов с р/р В-ОЛЛ, которым терапию проводили блинатумомабом, ответили 74% (n = 95) пациентов, в группе, где терапию проводили инотузумабом озогамацином, – 85% (n = 46), статистической значимости влияния типа МАТ на ответ при терапии р/р В-ОЛЛ не выявлено, p = 0,106.

Но при сравнении частоты ответа на терапию в зависимости от статуса заболевания перед началом (МОБ(+)/гемР) выявлены статистически значимые различия результатов: в группе пациентов с МОБ(+) статусом В-ОЛЛ, которым терапию проводили блинатумомабом (n = 69), общая частота ответа составила 86% (n = 59), в группе пациентов с гемР В-ОЛЛ, которым терапию также проводили блинатумомабом (n = 59), общий ответ составил 61% (n = 36), в группе пациентов с гемР В-ОЛЛ, которые получали терапию инотузумабом озогамацином (n = 54), общий ответ на терапию составил 85% (n = 46), p = 0,001 (рисунок 5).

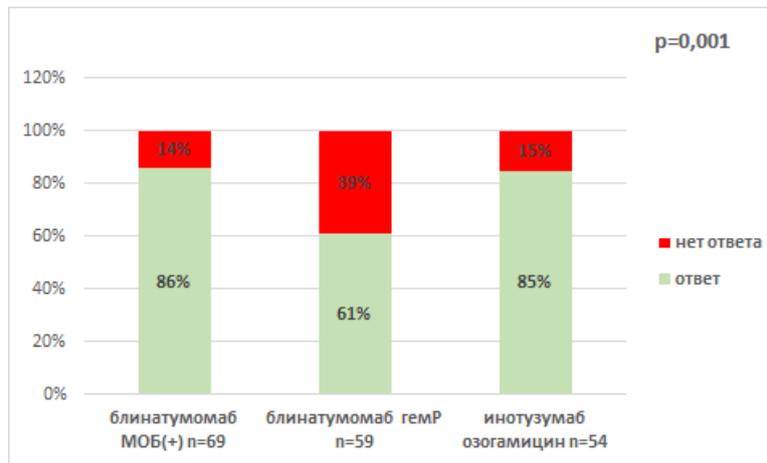


Рисунок 5 – Частота ответа на терапию p/p В-ОЛЛ различными МАТ в зависимости от статуса заболевания перед началом терапии (n = 182)

Показатели ОВ, БСВ, БРВ также статистически значимо различались в этих подгруппах: ОВ в группе пациентов, которым терапия блинатумомабом проводилась по поводу МОБ(+) статуса, составила 59,7% (95% ДИ 45,6–73,8), ОВ в группе пациентов, которым терапия также проводилась блинатумомабом, но по поводу развернутого гемР, составила 40,9% (95% ДИ 25,5–56,3), ОВ в группе пациентов, которым терапия проводилась инотузумабом озогамицином по поводу гемР, равна 37% (95% ДИ 5,1–68,9),  $p = 0,003$  (рисунок 6).

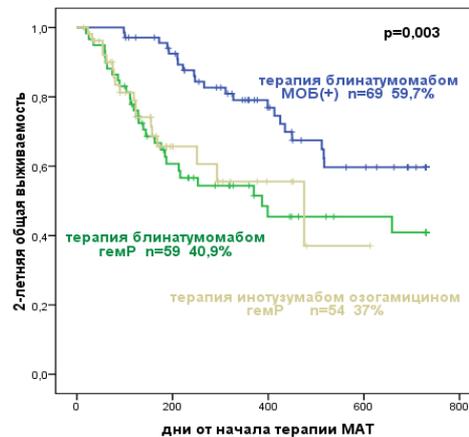


Рисунок 6 – Общая выживаемость пациентов с p/p В-ОЛЛ в общей группе (n = 182) в зависимости от препарата (блинатумомаб / инотузумаб озогамицин)

Результат однофакторного анализа показал, что только достижение МОБ(–) статуса на терапию МАТ статистически значимо влияет на долгосрочную выживаемость пациентов в данной подгруппе: ОВ 63,2% против 34,0%,  $p = 0,001$ . Различий в эффективности терапии гемР В-ОЛЛ блинатумомабом и инотузумабом озогамицином не выявлено,  $p = 0,2$ . Остальные факторы, влияющие на выживаемость, не имели статистической значимости. Однако в группе пациентов, у которых в ответ на терапию МАТ не был получен МОБ(–) статус (n = 56), выполнение алло-ТГСК статистически значимо улучшало ОВ: 20% против 12%,  $p < 0,001$  (рисунок 7).

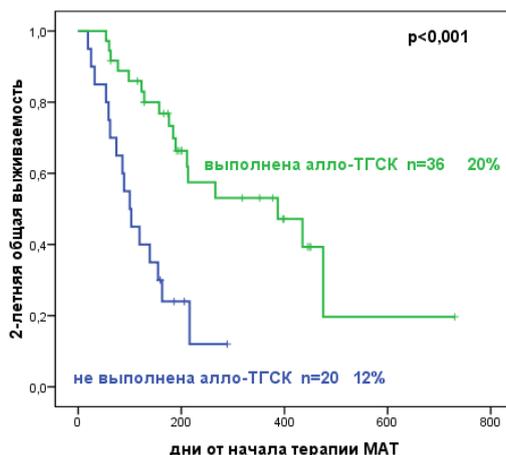


Рисунок 7 – 2-летняя общая выживаемость пациентов с р/р В-ОЛЛ без МОБ(–) ответа на терапию МАТ в зависимости от выполнения алло-ТГСК в последующем

Отдельно выполнен анализ выживаемости пациентов с развернутым гемР, в группу включены 82 пациента с В-ОЛЛ, 36 (44%) пациентов получали терапию блинатумомабом, 46 (56%) пациентов – инотузумабом озогамицином. На момент анализа данных 55 (67%) пациентов живы и продолжают находиться под наблюдением. Двухлетняя выживаемость в подгруппе составила: ОВ 50,4% (95% ДИ 33,4–67,2), БРВ 36,8% (95% ДИ 21,8–51,8). Неудачи в терапии связаны с рецидивами заболевания у 29 (35%) пациентов, ЛНР составила 8% – ведущими причинами смерти у 2 пациентов была ВОБ, у 3 – неприживление трансплантата после алло-ТГСК, еще у 2 пациентов – инфекционные осложнения.

### Оценка выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после терапии МАТ и алло-ТГСК

В анализ выживаемости включены 74 (52%) пациента с р/р В-ОЛЛ: 46 (59%) после терапии блинатумомабом, 28 (41%) после терапии инотузумабом озогамицином. После достижения ответа на терапию МАТ, всем пациентам последовательно выполнена алло-ТГСК: 13 (18%) – от совместимого родственного донора, 25 (34%) – от совместимого неродственного донора, 36(48%) – от гаплоидентичного донора. На момент анализа данных 50 (69%) пациентов продолжают быть под наблюдением, 24 (31%) пациента умерли.

Двухлетняя ОВ составила 51,8% (95% ДИ 37,1–66,5), БРВ 37,6% (95% ДИ 23,5–51,7). Частота рецидивов 63% (95% ДИ 48,5–77,5). ЛНР 13%.

При выполнении анализа не выявлено значимого влияния каких-либо событий на выживаемость. При сравнении статуса заболевания до терапии МАТ МОБ(+)/гемР с последующей алло-ТГСК ОВ составила 54,8% против 51,0% ( $p = 0,33$ ), достижение ответа МОБ(–) 57,2% против 42,3% не достижение ( $p = 0,18$ ), терапия блинатумомабом / инотузумабом озогамицином 55,7% против 32,0% ( $p = 0,12$ ). С клинической точки зрения, важным результатом является демонстрация более низкой выживаемости пациентов детской группы в сравнении с пациентами старше 18 лет: ОВ 37,7% против 65,8% ( $p = 0,096$ ), что связано с более высокой частотой рецидивов у детей: ЧР 64,6% (95% ДИ 41,6–86,6) и 44,1% (95% ДИ 21,1–65,2) соответственно.

Причинами неудач в терапии были: у 14 пациентов рецидив заболевания, у 10 пациентов комплексные осложнения, связанные с алло-ТГСК (первичное неприживление – 2

, синдром раннего приживления – 1, ВОБ – 3, вторичное отторжение – 1, острая РТПХ печени – 1, комбинированные инфекционные осложнения, сепсис – 2).

### **Оценка выживаемости пациентов с р/р В-ОЛЛ после алло-ТГСК и терапия МАТ**

В анализ выживаемости включен 31 пациент с р/р В-ОЛЛ после алло-ТГСК. В терапии у 19 пациентов использовали блинатумомаб, инотузумаб озогамин у 12 пациентов. После достижения ответа на терапию МАТ повторную алло-ТГСК не выполняли. На момент анализа данных 19 пациентов живы, продолжают быть под наблюдением.

Двухлетняя ОВ в подгруппе составила 62,9% (95% ДИ 42,6–83,2), БРВ 42,9% (95% ДИ 22,2–63,7). ЧР составила 57,1% (95% ДИ 36,4–77,8), ЛНР 3%. Причинами неудач в лечении в 11 случаях были рецидивы заболевания, 1 пациент умер от инфекционных осложнений (тяжелая пневмония).

Результаты однофакторного анализа выживаемости подтвердили значимость достижения МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ: ОВ 76,5% против 29,2% ( $p = 0,001$ ). Противорецидивная терапия с использованием комбинации МАТ и инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) значимо улучшала ОВ: 79% против 29,2% ( $p = 0,03$ ), однако при оценке БСВ влияние данного фактора было утрачено. Значимо более высокая частота рецидивов отмечалась среди пациентов, которые не достигли МОБ(–) статуса в ответ на терапию МАТ ( $p = 0,001$ ).

### **Выводы**

1. Применение моноклональных антител в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза позволяет получить ремиссию заболевания у значительной доли пациентов. В группе пациентов, получавших терапию блинатумомабом, частота общего ответа составила 75%, МОБ(–) статуса достигли 66%. Общий ответ на терапию инотузумабом озогаминином составил 85%, МОБ(–) статус достигнут у 54% пациентов. Анализ предикторов ответа на терапию блинатумомабом выявил статистическую значимость следующих факторов: возраст к началу терапии (ОШ = 2,234, 95% ДИ 1,426–3,499,  $p < 0,001$ ), время до следующей линии терапии (ОШ = 0,296, 95% ДИ 0,116–0,754,  $p = 0,01$ ), статус заболевания перед началом терапии (ОШ = 0,168, 95% ДИ 0,060–0,472,  $p = 0,001$ ). Факторов, влияющих на частоту ответа на терапию инотузумабом озогаминином, не выявлено.

2. Выявлено, что прогностическое значение в отношении долгосрочной выживаемости в общей группе пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в ответ на терапию блинатумомабом имеют следующие факторы: достижение МОБ(–) статуса в ответ на терапию (ОР = 0,195, 95% ДИ 0,102–0,371,  $p < 0,001$ ), объем опухолевой массы (ОР = 1,826, 95% ДИ 1,027–3,249,  $p = 0,040$ ). В группе пациентов после терапии инотузумабом озогаминином не выявлено факторов прогноза, значимо влияющих на выживаемость.

3. При сравнении эффективности блинатумомаба и инотузумаба озогаминина в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в общей группе пациентов не отмечено различий в частоте достижения ответов (ОШ = 0,937, 95% ДИ 0,613–1,433,  $p = 0,76$ ). При гематологическом рецидиве ответ на терапию инотузумабом озогаминином выше (85% против 54%,  $p = 0,004$ ), что тем не менее не

определяет долгосрочную выживаемость. Двухлетняя выживаемость в группах составляет: общая выживаемость 51,2% против 37,2%  $p = 0,07$ , бессобытийная выживаемость 36,9% против 37,6%,  $p = 0,2$  соответственно. Однако эффективность терапии моноклональными антителами необходимо рассматривать в зависимости от статуса заболевания к началу терапии: выживаемость в группе пациентов, которые получали терапию блинатумомабом по поводу МОБ(+) статуса, значимо выше, чем в группе пациентов с гематологическим рецидивом (трехлетняя ОБ 52,2% против 40,9%,  $p = 0,003$ ).

4. При прямом сравнении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза с применением блинатумомаба в детской и взрослой группе пациентов не выявлено значимого различия в частоте ответов на терапию (63% против 83%,  $p = 0,07$ ) и показателях выживаемости (трехлетняя общая выживаемость 46,8% против 48,7%,  $p = 0,29$ , бессобытийная выживаемость 27,2% против 41,1%,  $p = 0,1$ ). Внутри детской группы показатели выживаемости значимо различались в зависимости от возраста к началу терапии (трехлетняя общая выживаемость 20% в возрастной группе до 2 лет против 42,4% в возрастной группе 2–10 лет против 56,3% в возрастной группе 11–17 лет,  $p < 0,001$ , БСВ 20% против 34,1% против 25,4%,  $p = 0,014$ , соответственно). Эффективность терапии инотузумабом озогамацином при сравнении у детей и взрослых сопоставима в отношении частоты ответов (81% против 82%,  $p = 0,9$ ) и показателей выживаемости (двухлетняя ОБ 30,6% против 46,4%,  $p = 0,87$ , БСВ 31,3% против 44,3%,  $p = 0,87$ ). Значимых предикторов в отношении ответа и выживаемости внутри возрастных групп не выявлено.

5. Общая выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерной формой В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, достигших МОБ(–) статуса в ответ на терапию моноклональными антителами в группах без выполненной и с выполненной последовательно аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, сопоставима: 46,6% против 37%,  $p = 0,2$ . Выживаемость в группе после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток определяется предтрансплантационными факторами риска. В группе пациентов, не достигших МОБ(–) статуса в ответ на терапию моноклональными антителами, выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значимо улучшает общую выживаемость: 20% против 12%,  $p < 0,001$ . В группе пациентов, получавших моноклональные антитела после предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, достижение МОБ(–) статуса значимо увеличивает общую выживаемость ( $p < 0,001$ ), бессобытийную выживаемость ( $p = 0,001$ ), снижает частоту рецидивов ( $p = 0,001$ ), что особенно эффективно в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов в отношении общей выживаемости ( $p = 0,03$ ).

6. В группе пациентов, которым лечение рецидивов и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза выполнялось с использованием блинатумомаба, в ответ на терапию различные нежелательные явления зафиксированы у 112 (87%) пациентов, негематологические нежелательные явления 3–4-й степени отмечались у 7 (6%) пациентов. В группе пациентов, получавших инотузумаб озогамацин, нежелательные явления отмечены у 51 (94%), негематологические нежелательные явления 3–4-й степени отмечались у 6 (22%) пациентов. Специфическое осложнение на терапию инотузумабом озогамацином, веноокклюзионная болезнь, имело место только в раннем периоде после

последовательно выполненной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 6 (21%) пациентов.

### Практические рекомендации

Использование таргетных МАТ в терапии позволяет с высокой частотой добиться ответа у пациентов с р/р В-ОЛЛ любого возраста, что улучшает общую и безрецидивную выживаемость. При этом необходимо учитывать статус заболевания на момент проведения МАТ-терапии, поскольку это является определяющим для решения вопроса о планировании алло-ТГСК, эффективность которой зависит от ответа на терапию с достижением МОБ(+)/МОБ(-). Персистенция МОБ(+) после алло-ТГСК требует назначения МАТ после трансплантации, при этом наибольший эффект в терапии может быть получен при комбинации МАТ с инфузией донорских лимфоцитов.

1. Блинатумомаб является эффективным препаратом выбора у пациентов с признаками персистенции МОБ и при низкой опухолевой нагрузке.

2. При лечении рецидива В-ОЛЛ со значительным объемом опухолевой массы предпочтительнее рассматривать терапию инотузумабом озогамицином.

3. У детей младшего возраста с наличием неблагоприятных генетических/биологических маркеров, ранним рецидивом заболевания вероятность ответа на терапию блинатумомабом низкая, следовательно, целесообразно рассматривать терапию инотузумабом озогамицином или альтернативные, в том числе экспериментальные, виды терапии.

4. Несмотря на то, что МАТ имеют удовлетворительный профиль токсичности, пациенты с агранулоцитозом и любыми проявлениями инфекционных осложнений требуют особого внимания – динамического наблюдения, при необходимости противомикробной терапии, мониторинга основных лабораторных показателей, инструментальных исследований.

5. Для пациентов, которым терапия р/р В-ОЛЛ проводилась инотузумабом озогамицином, требуется выбор оптимального режима кондиционирования при последующей алло-ТГСК для снижения риска ВОБ.

6. Пациентам, у которых эффективная терапия МАТ выполнялась по поводу молекулярного рецидива или наличия МОБ, при отсутствии данных за возврат заболевания алло-ТГСК не показана.

7. Пациентам, которые получали терапию МАТ по поводу развернутого гематологического рецидива, при достижении МОБ-негативного статуса алло-ТГСК показана при низком риске трансплантационной летальности.

8. Пациентам, которые получали терапию МАТ по поводу развернутого гематологического рецидива, при достижении МОБ-негативного статуса с высоким риском трансплантационной летальности показаны динамический мониторинг МОБ и выполнение алло-ТГСК только при появлении признаков возврата заболевания. Пациенты, которые не ответили на терапию МАТ, имеют негативный прогноз даже после выполнения алло-ТГСК. В этой группе целесообразно рассматривать альтернативные/экспериментальные виды терапии или смену МАТ.

9. Лечение рецидива после алло-ТГСК с применением МАТ наиболее эффективно в сочетании с донорскими лимфоцитами. При достижении МОБ-негативного статуса повторная алло-ТГСК не показана, долгосрочные результаты такого лечения сравнимы с эффективностью первой алло-ТГСК при р/р ОЛЛ.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Эффективность и безопасность терапии анти-CD22 моноклональным антителом при рецидивах и рефрактерных формах В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых / И.В. Маркова, С.Н. Бондаренко, О.В. Паина, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, И.С. Моисеев, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 27–34.
2. Оценка эффективности и безопасности блинатумомаба в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей / И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Ж.З. Рахманова, М. Галас, К.А. Екушов, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 158–164.
3. Features of response to blinatumomab and inotuzumab ozogamicin therapy in patients with relapse/refractory B-cells acute lymphoblastic leukemia in real clinical practice/ I.V. Markova, S.N. Bondarenko, O.V. Paina, B.I. Aubova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, I.M. Barkhatov, E.V. Babenko, A.A. Alyanskiy, K.A. Ekushov, T.L. Gindina, E.V. Semenova, I.S. Moiseev, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev// Cellular Therapy and Transplantation. – 2020. – Vol. 9, N 1.
4. **Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года / О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 11–19.**
5. **Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, О.Ю. Баранова, Т.В. Шелехова, В.А. Доронин, В.Я. Мельниченко, К.Д. Капланов, О.С. Успенская, А.Н. Соколов, Н.В. Мякова, И.С. Моисеев, И.В. Маркова, Е.И. Дарская, А.Г. Смирнова, Т.А. Быкова, Б.И. Аюбова, И.А. Самородова, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 45–53.**
6. **Роль моноклональных антител (анти-CD19 анти-CD-22) в терапии рефрактерных форм и рецидивов В-клеточного острого лимфобластного лейкоза / И.В. Маркова, С.Н. Бондаренко, М.А. Галас, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Е.В. Бабенко, К.А. Екушов, А.Л. Алянский, Б.И. Аюбова, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, И.С. Моисеев, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 165–166.**
7. Predictive Model of Response to Blinatumomab Therapy in Children and Adults with Relapsed/Refractory B-ALL / I. Markova, S. Bondarenko, O. Paina, A. Osipova, B. Ayubova, E. Bakin, A. Smirnova, E. Babenko, E. Semenova, I. Moiseev, A.R. Zander, L. Zubarovskaya // Blood. – 2020. – Vol. 136 (Supplement 1). – P. 6–7. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-140242>.
8. Blinatumomab – based therapies in children and adults with MRD+ and r/r B-ALL, experience from a single center (CIC 725) / I. Markova, S. Bondarenko, O. Paina, P. Kozhokar', A. Frolova, I. Barkhatov, E. Babenko, A. Alyanskii, K. Ekushov, T. Gindina, E. Darskay, B. Aubova, E. Semenova, I. Moiseev, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev // EHA Library. Markova I. 06/15/19; 267261; PS960.
9. A Retrospective Study on Inotuzumab Ozogamicin in Infants and Young Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) / E. Brivio, R. Hoogendijk, C. Chantrain, F. Rialland, A. Contet, S. Elitzur, L. Dalla-Pozza, K. Kallay, C.K. Li, M. Kato,

I. Markova, K. Schmiegelow, N. Bodmer, R. Pieters, C.M. Zwaan // *Blood*. – 2019. – Vol. 134 (Supplement 1). – P. 3890.

10. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с лимфомой Ходжкина / А.В. Козлов, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, И.В. Казанцев, К.В. Лепик, А.В. Бейнарович, И.В. Маркова, А.В. Ботина, В.В. Байков, Е.В. Морозова, А.Л. Алянский, И.Ю. Николаев, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // *Педиатрия*. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 42–50.

11. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naïve patients / K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, I.S. Moiseev, E.V. Kondakova, L.A. Tsvetkova, Y.R. Zalyalov, E.S. Borzenkova, E.V. Babenko, V.V. Baykov, I.V. Markova, B.V. Afanasyev // *Leukemia and Lymphoma*. – 2019. – Vol. 60, N 9. – P. 2316–2319.

12. Successful treatment of extramedullary relapsed/refractory B-acute lymphoblastic leukemia with Inotuzumab ozogamicin before and after allogeneic stem cell transplantation / A.G. Smirnova, S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, I.V. Markova, E.I. Darskaya, I.K. Golubovskaya, B.I. Ayubova, E.V. Babenko, I.M. Barkhatov, A.L. Alyanskiy, T.L. Gindina, A.D. Kulagin, B.V. Afanasyev // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. 63–66.

13. Highlights of the 24th European Hematology Association Congress, Amsterdam 2019 / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, M.O. Popova, Y.Yu. Vlasova, O.V. Kudyasheva, Y.A. Rogacheva, E.E. Lepik, V.V. Porunova, A.A. Osipova, Y.R. Zalyalov, E.I. Darskaya, I.V. Markova // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. – 2019. – Vol. 8, No. 2. – P. 82–89.

### Список сокращений и условных обозначений

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВОБ – веноокклюзионная болезнь

гемПР – гематологическая ремиссия

гемР – гематологический рецидив

КМ – костный мозг

ЛНР – летальность, не связанная с рецидивом

МАТ – моноклональные антитела

МОБ – минимальная остаточная болезнь

мПР – полная молекулярная ремиссия

мР – молекулярный рецидив

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

р/р В-ОЛЛ – рецидив/рефрактерная форма В-клеточного острого лимфобластного лейкоза

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частота рецидивов

CD – кластеры дифференцировки

FDA – Food and Drug Administration