

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

# Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей до года с применением блинатумомаба и инфузии донорских лимфоцитов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, А.А. Осипова, К.А. Екушов, Е.Д. Добровольская, 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

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до года характеризуется высокой частотой перестроек гена *KMT2A* и неблагоприятным исходом. Несмотря на интенсификацию химиотерапии, отмечается высокий уровень рецидивов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – единственный метод, направленный на излечение от заболевания. В течение последних десятилетий инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) использовалась в качестве «терапии спасения» для профилактики и лечения посттрансплантационных рецидивов В-клеточного ОЛЛ с доказанным противолейкозным эффектом. Комбинация блинатумомаба и ИДЛ является многообещающим методом иммуноадаптивной терапии резистентных форм ОЛЛ, основанном на индукции реакции «трансплантат против лейкоемии» путем активации донорских Т-лимфоцитов. Мы проанализировали результаты комбинированной иммуноадаптивной терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомаб и ИДЛ у 3 младенцев с ОЛЛ, а также результат монотерапии биспецифическим активатором Т-клеток у 1 младенца. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты изначально имели реаранжировку гена *KMT2A* и были отнесены к группе высокого риска. Показаниями к проведению иммуноадаптивной терапии стали сверхранный комбинированный рецидив заболевания после гаплоидентичной ТГСК у 1 пациента и минимальная остаточная болезнь (МОБ) у 3 больных. Всем пациентам удалось достичь клинико-гематологической ремиссии заболевания, 3 (75%) пациентам – МОБ-негативной ремиссии. Медиана длительности костномозгового ответа составила 24 (8–63) мес. Один пациент развил костномозговой рецидив заболевания через 8 мес после терапии, у 2 детей отмечалось появление изолированных экстрамедуллярных рецидивов. Мы не увидели токсических осложнений и индукции реакции «трансплантат против хозяина» при проведении иммуноадаптивной терапии. На момент последнего контакта все пациенты живы, 3 остаются в стойкой клинико-гематологической ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** младенческий острый лимфобластный лейкоз, реаранжировка *KMT2A*, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, блинатумомаб, инфузии донорских лимфоцитов

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 53–9.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

## Immunotherapy of high-risk infant acute lymphoblastic leukemia using blinatumomab and infusion of donor lymphocytes

O.V. Paina, L.A. Tsvetkova, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokhar, A.S. Frolova, A.A. Osipova, K.A. Ekushov, E.D. Dobrovolskaya, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a very rare tumor of childhood that arises from the mesenchyme of the lung and is associated Infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) is characterized by a high incidence of *KMT2A* gene rearrangements and poor outcome. Despite intensified therapy protocols, infant ALL remains a difficult-to-treat disease, with a high relapse rate. Allogeneic bone marrow transplantation is the only curative method aimed to curing the disease. Over the last decades, donor lymphocyte infusion (DLI) has been used as a salvage therapy after post-transplant relapses in B-ALL patients with a proven antileukemic effect. The combination of blinatumomab and DLI is a promising immunoadoptive therapy for resistant ALL based on the induction of "graft versus leukemia" effect by activating donor T-lymphocytes. We analyzed the results of combined immunoadoptive therapy with a bispecific T-cell activator blinatumomab and DLI in 3 infants with ALL, as well as the outcome of monotherapy with a bispecific T-cell activator in one infant. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. All infants initially had the *KMT2A* gene rearrangement and were classified as high-risk. The indication for immunoadoptive therapy was an early combined relapse of the disease after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in one patient and minimal residual disease (MRD) in three patients. All patients achieved long term hematological remission of the disease, 3 (75%) patients – MRD negative remission. The median duration of bone marrow response was 24 (8–63) months. One patient developed a bone marrow relapse

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии  
2022 | Том 21 | № 4 | 53–59

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 07.09.2022  
Принята к печати 10.10.2022

### Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна, канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей №1 НИИ ДОГТ 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

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 07.09.2022  
Accepted 10.10.2022

### Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. Med. Sci., Hematologist, Head of the 1st Pediatric Transplant Department at R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation  
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., 197022, Saint Petersburg, Russia  
E-mail: paina@mail.ru

in 8 months after therapy, two patients developed isolated extramedullary relapse. We did not see toxic complications and induction of graft-versus-host disease during immunoadoptive therapy. At the time of the follow up, all patients are alive, three remains in lasting hematological remission.

**Key words:** infant acute lymphoblastic leukemia, *KMT2A* rearrangement, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, blinatumomab, donor lymphocyte infusion, children

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 53–9.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у детей, перспективы лечения которого значительно улучшились за последние десятилетия. Для детей с ОЛЛ старшего возраста общая выживаемость (ОВ) достигает 90% в зависимости от исходных групп риска. Для пациентов до года до сих пор не показано столь существенных улучшений в результатах лечения, что связано с особенностями биологии младенческих лейкозов [1]. ОЛЛ с вовлечением гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A*), ранее известного как ген лейкемии смешанного происхождения (*MLL*), у детей раннего возраста (< 1 года) представляет собой агрессивный тип детского лейкоза, характеризующийся неблагоприятным клиническим исходом с вероятностью выживания < 50%. Рееаранжировка гена *KMT2A* встречается у 75–80% младенцев с ОЛЛ. К другим факторам высокого риска относятся возраст до 6 месяцев на момент постановки диагноза, гиперлейкоцитоз ( $300,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и/или плохой ответ на преднизолоновую профазу [2]. Шестилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ в международных исследованиях по младенческому лейкозу Interfant-99 и Interfant-06 составили 46,4% и 53,8% и 46,1% и 58,2% соответственно. Пациенты с высоким риском в протоколе Interfant-06 имели 6-летнюю БСВ и ОВ 20,9% и 29,9% соответственно, несмотря на выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии. При развитии рецидива младенческого лейкоза 3-летняя ОВ крайне неудовлетворительна и составляет не более 20,9% [3]. Интенсификация химиотерапии по протоколу Interfant-06 не улучшила исход ОЛЛ у младенцев высокой группы риска за последние два десятилетия, сохраняя высокий риск рецидива и уровень терапевтической токсичности.

У детей с ОЛЛ старшего возраста (> 1 года) минимальная остаточная болезнь (МОБ) имеет важное прогностическое значение [4, 5], протоколы лечения в значительной степени основаны на стратификации групп риска по МОБ-статусу [6–9]. При младенческом ОЛЛ значимость влияния МОБ на исход недостаточно определена [10–12]. Имеющиеся клинические исследования оценивали эффективность терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом до проведения алло-ТГСК для достижения МОБ-негативной ремиссии [13, 14]. Применение после

алло-ТГСК блинатумомаба у младенцев с ОЛЛ и вовлечением гена *KMT2A* не представлено на данный момент.

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) после алло-ТГСК – известный метод иммуноадаптивной терапии. В течение последних десятилетий ИДЛ использовали в качестве «терапии спасения» после алло-ТГСК для профилактики и лечения рецидивов у пациентов с В-клеточным ОЛЛ с доказанным противолейкемическим эффектом [15]. Комбинация блинатумомаба и ИДЛ, возможно, усилит это воздействие за счет активации реакции «трансплантат против опухоли» [15, 16].

Учитывая отсутствие данных по эффективности применения биспецифического активатора Т-клеток у пациентов с младенческим ОЛЛ и отсутствие исследований по комбинированной иммунотерапии с донорскими лимфоцитами в данной группе больных, нами выполнен анализ оценки результатов иммунотерапии младенческих ОЛЛ с рееаранжировкой гена *KMT2A* после алло-ТГСК.

**Цель исследования** – оценить эффективность комбинированной иммуноадаптивной терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом и введением донорских лимфоцитов у младенцев с костномозговым рецидивом ОЛЛ или персистенцией МОБ после алло-ТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 4 пациента (2 мальчика и 2 девочки) с ОЛЛ и вовлечением гена *KMT2A*, медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,5 (2–8,3) месяца. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Все пациенты отнесены в высокую терапевтическую группу согласно вышеописанным критериям. На момент диагностики выявлены следующие цитогенетические изменения:

- t(4;11) рееаранжировка гена *KMT2A* с геном партнером *MLL-AF4* у 3 больных;
- t(11;19) рееаранжировка гена *KMT2A* с геном партнером *MLL-ENL* у 1 пациента.

До алло-ТГСК в ремиссии ОЛЛ находились 2 пациента: МОБ-положительный статус – 1 больной, МОБ-негативный статус – 1 пациент. В первично-рецидивном течении ОЛЛ были 2 больных. Первичную

химиотерапию получали согласно протоколам MLL-Baby – 3 пациента и Interfant-06 – 1 больной.

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-идентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК)) выполняли в период с января 2015 г. по июль 2021 г. Во всех случаях донором являлся отец пациента, источником трансплантата – стимулированный гранулоцитарным колониестимулирующим фактором неманипулированный костный мозг. Медиана клеточности трансплантата составила  $6,0 \times 10^6/\text{кг}$  ( $3,1\text{--}10,0 \times 10^6/\text{кг}$ ) по CD34<sup>+</sup>-клеткам. Подготовку к алло-ТГСК пациентов проводили с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования на основе внутривенного бусульфана в эквиваленте суммарной дозы 12 мг/кг и флударабина в суммарной расчетной дозе  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  у 2 (50%) реципиентов, 2 (50%) младенца получили режим кондиционирования по протоколу GIAC на основе внутривенного бусульфана в эквивалентной суммарной дозе 12 мг/кг, циклофосфамида в дозе 100 мг/кг, цитарабина в дозе  $6000 \text{ мг}/\text{м}^2$ , ломустина в дозе 120 мг/кг. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) всем больным проводили с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦФ) в Д+3, Д+4 из расчета 50 мг/кг/день, базовой комбинированной иммуносупрессивной терапии с ингибитором кальциневрина такролимусом – 0,03 мг/кг/день, начиная с Д+5, и ингибитором m-TOR сиролимусом в дозе 1 мг/м<sup>2</sup>/день с Д–3 у 3 пациентов, ингибитором m-TOR эверолимусом в дозе 1,6 мг/м<sup>2</sup> с Д–3 у 1 пациента.

Приживление трансплантата с полным донорским химеризмом достигнуто у 3 (75%) реципиентов: на Д+15, Д+19 и Д+24. Первичное неприживление с восстановлением собственного кроветворения к Д+40 зафиксировано у 1 (14%) больного (пациент №1).

Острая РТПХ кожи II степени наблюдалась после приживления у 1 пациента.

Комбинированную иммуноадаптивную терапию с использованием блинатумаба и ИДЛ получили 3 младенца: 2 реципиента в связи с МОБ-позитивным статусом, 1 пациент ввиду развившегося комбинированного костномозгового рецидива ОЛЛ (70% бластов по данным миелограммы) с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) в раннем периоде после алло-ТГСК. Перед комбинированной иммуноадаптивной терапией пациенту с развернутым костномозговым рецидивом был проведен флударабин-содержащий блок химиотерапии, после которого была достигнута редукция бластоза в костном мозге. Один пациент с первичным неприживлением трансплантата получил монотерапию блинатумабом в связи с персистенцией МОБ после гапло-ТГСК.

Персистенция МОБ детектирована в течение первых 6 мес после алло-ТГСК у 2 больных, у 1 реципиента (в анамнезе неприживление трансплантата) появление МОБ зафиксировано через 14 мес после алло-ТГСК, сверхранный комбинированный рецидив развился у пациента через 1 мес после алло-ТГСК. Медиана появления МОБ/рецидива составила 3,7 (1–14) мес.

Всем пациентам перед началом противорецидивной терапии была отменена иммуносупрессивная терапия. На момент начала иммунотерапии блинатумабом данные за наличие острой или хронической РТПХ отсутствовали. У 3 детей перед началом терапии блинатумабом абсолютное число лимфоцитов составило > 500/мкл (500, 1500 и 3000/мкл). Лимфопения с уровнем абсолютного числа лимфоцитов 100/мкл наблюдалась у пациента №2, получившего предшествующую циторедуктивную полихимиотерапию.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1, трансплантационная характеристика пациентов – в таблице 2.

Доза блинатумаба после алло-ТГСК была следующей: 2,5 мкг/м<sup>2</sup>/день первые 7 дней, с 8-го по 14-й день – 7,5 мкг/м<sup>2</sup>/день, далее 15 мкг/м<sup>2</sup>/день. Чтобы снизить риск развития цитокинового синдрома, однократно вводили дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> за 12 ч до начала применения блинатумаба и 5 мг/м<sup>2</sup> не менее чем за 1 ч.

Первую ИДЛ в составе комбинированной иммунотерапии вводили 3 пациентам на 23, 32, 123-й дни от начала первого курса блинатумаба. Начальная доза составила  $1,0 \times 10^5/\text{кг}$  по CD3<sup>+</sup> у 2 пациентов, получивших ИДЛ на 23-й и 32-й дни блинатумаба, и  $1,0 \times 10^6/\text{кг}$  у 1 пациента, получившего ИДЛ на 123-й день от начала иммунотерапии. В целях профилактики поражения ЦНС перед началом приема блинатумаба и на 29-й день после окончания цикла каждому пациенту проводили интратекальное введение метотрексата, цитарабина и преднизолона с коррекцией доз в зависимости от возраста. Общее количество курсов блинатумаба составило от 1 до 4. Количество введений донорских лимфоцитов составило от 1 до 6 в суммарной дозе от  $1,0 \times 10^6/\text{кг}$  до  $6,0 \times 10^7/\text{кг}$  по CD3<sup>+</sup>. У всех пациентов оценка статуса заболевания проводилась перед первым циклом блинатумаба и через 7–10 дней после окончания. Ремиссию определяли морфологически (менее 5% бластных клеток в костном мозге) с помощью иммунофенотипирования по данным восьмичетной проточной цитометрии. Панель для определения включала CD19/CD10/CD34/CD38/CD20/CD22/CD45/CD8. Клетки получали с использованием проточного цитометра FACSCanto II (Becton Dickinson, NJ, USA) и анализировали с помощью программного

обеспечения FACSDiva, версия 9.0.1. Реаранжировка гена *KMT2A* контролировалась 2 методами: молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) и цитогенетическим (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Снижение уровня МОБ на 1 логарифм во время лечения блинатумомом определяли как ответ. Отрицательным статус МОБ методом иммунофенотипирования считали при уровне  $< 10^{-4}$ , молекулярно-генетическим методом – при отсутствии копий гена.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics, версия 20. ОБ, безрецидивная выживаемость (БРВ), а также ранняя трансплантационная летальность были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.07.2022.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Оценка эффективности иммунотерапии

Медиана наблюдения за больными в группе составила 28 (9–66) мес.

Общий ответ на терапию в группе – 100%. Три (75%) пациента достигли отрицательного статуса МОБ после 1 курса иммунотерапии (блинатумомаб + ИДЛ у 2 детей, монотерапия блинатумомом у 1 ребенка).

Младенец с комбинированным рецидивом (пациент №4) редуцировал бласты в костном мозге после флударабин-содержащего режима химиотерапии и достиг стойкой клинико-гематологической ремиссии заболевания с персистенцией t(11;19) молекулярно-генетическим методом на протяжении всего периода наблюдения (8 мес).

БРВ составила 5 (1–63) мес.

Два пациента развили экстрамедуллярные рецидивы после достижения костномозговой ремиссии заболевания (нейролейкемия, экстрамедуллярное поражение мягких тканей щеки).

Один пациент развил изолированный рефрактерный костномозговой рецидив заболевания через 9 мес после достижения МОБ-негативной ремиссии.

Таким образом, при медиане наблюдения 28 мес 3 (75%) пациента сохраняют костномозговую ремиссию заболевания, достигнутую после проведенной иммунотерапии.

Медиана длительности костномозгового ответа составила 24 (8–63) мес.

Все пациенты остаются живы на момент последнего контакта.

Характеристика пациентов после комбинированной иммуноадоптивной терапии представлена в таблице 3.

### Оценка токсических осложнений и частоты развития острой реакции «трансплантат против хозяина»

Для оценки токсических осложнений, связанных с проводимой терапией, была использована шкала NCI–CTCAE, версия 5.0. Токсичность III–IV степени у пациентов с комбинированной иммуноадоптивной терапией не отмечена.

За время проведения лечения и в ранний период после комбинированной иммуноадоптивной терапии

**Таблица 1**  
Общая характеристика пациентов ( $n = 4$ )

**Table 1**  
Patients and disease characteristics ( $n = 4$ )

Характеристика Characteristics	Значение Value
Возраст на момент постановки диагноза, медиана, месяцы Age at diagnosis, median, months	5,5 (2–8,3)
Вовлечение <i>KMT2A</i> и генов партнеров, $n$ : <i>KMT2A</i> involvement and partner genes, $n$ : t(4;11) <i>MLL-AF4</i> t(11;19) <i>MLL-ENL</i>	3 1
Комбинированная иммуноадоптивная терапия (блинатумомаб + ИДЛ), $n$ Combined immunoadoptive therapy (blinatumomab + donor lymphocyte infusion (DLI)), $n$	3
Первоначальный протокол лечения, $n$ : Initial treatment protocol, $n$ : Interfant MLL-Baby	1 3

**Таблица 2**  
Характеристика пациентов при проведении алло-ТГСК

**Table 2**  
Patients characteristics before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

Признак Signs	Значение Value
Возраст на момент алло-ТГСК, медиана, месяцы Age at allo-HSCT, median, months	9,8 (6,3–15,6)
Статус заболевания на момент алло-ТГСК, $n$ (%): Disease status before allo-HSCT, $n$ (%): ремиссия 1, МОБ(–) remission 1, MRD(–) ремиссия 1, МОБ(+) remission 1, MRD(+) первично-резистентное течение primary resistant	1 (25) 1 (25) 2 (50)
Донор, $n$ (%): Donor, $n$ (%): гаплоидентичный haploidentical	4 (100)
Источник трансплантата, $n$ (%): Graft source, $n$ (%): костный мозг bone marrow	4 (100)
Клеточность трансплантата по CD34 <sup>+</sup> , медиана, $\times 10^6/\text{кг}$ Transplant cellularity by CD34 <sup>+</sup> , median, $\times 10^6/\text{kg}$	6 (3,1–10)
Режим кондиционирования, $n$ (%): Conditioning regimen, $n$ (%): МАС бусульфан/флударабин busulfan/fludarabine GIAC	4 (100) 2 (50) 2 (50)
Профилактика острой РТПХ, $n$ (%): Acute "graft versus host" disease prevention, $n$ (%): ПТЦФ ± ICN и mTOR-ингибитор PTCy ± ICN and mTOR	4 (100)
Посттрансплантационная иммунотерапия, $n$ (%): Post-transplant immunotherapy, $n$ (%): блинатумомаб + ИДЛ blinatumomab + DLI монотерапия блинатумомомом monotherapy blinatumomab	3 (75) 1 (25)

не отмечено развитие токсических и инфекционных эпизодов.

Наиболее частое и жизнеугрожающее состояние при проведении алло-ТГСК – развитие острой РТПХ. В нашем исследовании после проведения гапло-ТГСК клинически значимых форм (II–IV степени) данного осложнения не диагностировано.

В исследуемой группе трансплантационная летальность не зафиксирована.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль алло-ТГСК у младенцев с ОЛЛ окончательно не определена, показания и стратегии трансплантации различаются среди исследовательских групп. В одной из работ продемонстрирована эффективность алло-ТГСК у младенцев с ОЛЛ группы высокого риска с достижением 45% трехлетней выживаемости [17]. Опции химиотерапии данных больных после алло-ТГСК ограничиваются риском токсических осложнений и возрастающей химиорезистентностью.

Блинатумомаб – биспецифический активатор Т-клеток, нацеленный, с одной стороны, на CD19 на поверхности В-лимфоцитов, с другой – на CD3 на

поверхности Т-клеток. После связывания Т-клетки активируются и проявляют перфорин-зависимую цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, экспрессирующих CD19.

Было показано, что на эффективность блинату-момаба влияет статус иммунологической реконституции пациента, в частности уровень CD8<sup>+</sup>-клеток эффекторной памяти [18], что позволяет предположить усиление иммуноадаптивного ответа при сочетании блинатумомаба с введением CD3<sup>+</sup> донорских клеток.

В одном из недавних исследований проведено сравнение 2 групп взрослых пациентов: 50 больных получили блинатумомаб в монорежиме в терапии рецидива после трансплантации и 22 – комбинацию блинатумомаба с ИДЛ. Не было достигнуто значимых различий в двухлетней ОВ и БРВ между группами. Введение донорских лимфоцитов также не увеличивало частоту токсических осложнений и РТПХ [15].

В июне 2022 г. группой исследователей были опубликованы данные по результатам комбинированной иммуноадаптивной терапии блинатумомаб + ИДЛ у 3 детей в возрасте 3, 16 и 17 лет, проводимой в связи с персистирующей МОБ в ранние сроки после

Таблица 3

Результаты иммуноадаптивной терапии (блинатумомаб + ИДЛ) у младенцев после гапло-ТГСК

Table 3

Outcomes of immunoadoptive therapy with blinatumomab and IDL in infants after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT)

Пациент Patient	Статус до гапло-ТГСК Status before haplo-HSCT	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Приживление Engraftment	Показание к иммунотерапии Status before immunotherapy	Терапия Therapy Количество курсов блинатумомаб + ИДЛ № blinatumomab and IDL	Ответ на терапию Response to therapy	Длительность костномозговой ремиссии, мес Duration of response, months	Рецидив Relapse
№1	Полная клинико-гематологическая ремиссия 1, МОБ(+) Complete remission 1, MRD(+)	GIAC	Аутовосстановление < 10% донорского химеризма Primary non-engraftment < 10% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 15 мес Complete remission, MRD(+) after 15 months	Монотерапия блинатумомабом, 2 курса Blinatumomab monotherapy, №2	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(–) Complete remission, MRD(–)	63	Нет No
№2	Полная клинико-гематологическая ремиссия 1, МОБ(–) Complete remission 1 MRD(–)	Бусульфан/флударабин Busulfan/fludarabine	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 6 мес Complete remission, MRD(+) after 6 months	Блинатумомаб + ИДЛ, 1 курс Blinatumomab + IDL, №1	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(–) Complete remission, MRD(–)	39	Мягкие ткани Soft tissue
№3	Первично-резистентный Primary resistant	GIAC	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 1 мес Complete remission, MRD(+) after 1 month	Блинатумомаб + ИДЛ, 1 курс Blinatumomab + IDL, №1	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(–) Complete remission, MRD(–)	8	Костный мозг Bone marrow
№4	Первично-резистентный Primary resistant	Бусульфан/флударабин Busulfan/fludarabine	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Костномозговой + ЦНС-рецидив через 2 мес Bone marrow + CNS relapse after 2 months	Блинатумомаб + ИДЛ, 4 курса Blinatumomab + IDL, №4	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+). Персистенция t(11;19) Complete remission, MRD(+). Persistence t(11;19)	7	ЦНС CNS



алло-ТГСК. Все пациенты достигли МОБ-негативного статуса, сохраняющегося в течение 75, 90 и 150 дней соответственно. У 2 пациентов отмечалось развитие экстрамедуллярного рецидива с вовлечением ЦНС [19].

На данный момент в литературе крайне мало сведений о применении блинатумомаба у детей с диагностированным до года ОЛЛ [3, 14]. Интенсивно обсуждаются роль и место данного препарата у пациентов с младенческим лейкозом высокой группы риска.

Мы впервые опубликовали данные по лечению пациентов с младенческим ОЛЛ с помощью представленного метода комбинированной иммунотерапии.

В нашем исследовании у всех больных удалось достичь длительных костномозговых ремиссий, в том числе МОБ-негативных у 3 детей. Однако 2 пациента имели развитие экстрамедуллярного рецидива через короткий промежуток времени после окончания иммунотерапии. У пациента №4 нейрорлейкоз отмечался до начала иммунотерапии, пациент №2 развил поражение мягких тканей щеки *de novo*. Тем не менее данные экстрамедуллярные рецидивы были успешно пролечены путем проведения противорецидивной химиотерапии флударабин-содержащими препаратами у пациента №2 и регулярными интратекальными введениями триплетов пациенту №4. Таким образом, экстрамедуллярные рецидивы составляют большую клиническую проблему при проведении иммунотерапии, требуют тщательного контроля и подробного анализа.

Единственный пациент в нашем исследовании, сохранивший МОБ-позитивный статус молекулярно-генетическим методом, имел крайне неблагоприятный прогноз по заболеванию, учитывая инициальный гиперлейкоцитоз, выполнение трансплантации вне ремиссии, развитие сверххранного комбинированного рецидива. У пациента не было восстановления абсолютного числа лимфоцитов перед началом иммунотерапии. Однако даже у этого больного удалось добиться стойкой костномозговой ремиссии заболевания.

Одной из возможных причин недостаточной эффективности терапии блинатумомабом является снижение или потеря экспрессии CD19 [20]. Механизмы, лежащие в основе переключения линейности лейкоза, плохо изучены. Эти клинические наблю-

дения свидетельствуют о лежащей в основе гетерогенности или клональной пластичности, присущей клеткам, трансформированным онкопротеинами слияния MLL. Эти случаи характеризуются потерей не только белка клеточной поверхности CD19, но и полной потерей всех маркеров В-линии и приобретением миелоидного фенотипа [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты нашего анализа, предлагается рассматривать комбинированную иммуно-адоптивную терапию с применением блинатумомаба и ИДЛ как наиболее приемлемую у детей до года с ОЛЛ и реаранжировкой гена *KMT2A* при наличии МОБ-позитивного статуса или костномозгового рецидива после алло-ТГСК. При большом объеме опухолевой массы (более 20%) целесообразно проведение циторедуктивной полихимиотерапии перед началом иммуноадоптивного этапа лечения.

Современные методы иммунотерапии дают надежду на улучшение показателей излечения от младенческого ОЛЛ высокой терапевтической группы.

Низкая токсичность данного подхода и отсутствие летальности, ассоциированной с терапией, позволяют рекомендовать данный метод как один из ключевых для профилактики и лечения рецидива младенческого ОЛЛ даже в раннем периоде после гап-ТГСК.

## 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>

**Frolova A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4851>

**Osipova A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

**Ekushov K.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-6499>

**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

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541–52. DOI: 10.1056/nejmra1400972
2. Stutterheim J., van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Alten J., Ancliffe P., Attarbaschi A., et al. Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With *KMT2A*-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Interfant-06 Protocol. *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 652–62. DOI: 10.1200/jco.20.02333
3. Clesham K., Rao V., Bartram J., Ancliff P., Ghorashian S., O'Connor D., et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2020; 135 (17): 1501–4. DOI: 10.1182/blood.2019004008
4. Van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grümayer E.R., Biondi A., Pongers-Willems M.J., Corral et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352 (9142): 1731–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04058-6
5. Faderl S., Kantarjian H.M., Talpaz M., Estrov Z. Clinical significance of minimal residual disease in leukemia. *Int J Oncol* 2020; 17 (6): 1277–87. DOI: 10.3892/ijo.17.6.1277
6. Pieters R., de Groot-Kruseman H., van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., de Bont E., et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (22): 2591–601. DOI: 10.1200/jco.2015.64.6364
7. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., Schrauder A., Panzer-Grümayer R., Möricke A., et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115 (16): 3206–14. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146
8. Schrappe M., Bleckmann K., Zimmermann M., Biondi A., Möricke A., Locatelli F., et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol* 2018; 36 (3): 244–53. DOI: 10.1200/jco.2017.74.4946
9. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R., Schrauder A., Panzer-Grümayer R., Möricke A., et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118 (8): 2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
10. Li A., Goldwasser M.A., Zhou J., Armstrong S.A., Wang H., Dalton V., et al. Distinctive IGH gene segment usage and minimal residual disease detection in infant acute lymphoblastic leukaemias. *Br J Haematol* 2005; 131 (2): 185–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05754.x
11. Van der Velden V.H.J., Corral L., Valsecchi M.G., Jansen M.W.J.C., De Lorenzo P., Cazzaniga G., et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1073–9. DOI: 10.1038/leu.2009.17
12. Popov A., Buldini B., De Lorenzo P., Disarò S., Verzhbitskaya T., Movchan L., et al. Prognostic value of minimal residual disease measured by flow-cytometry in two cohorts of infants with acute lymphoblastic leukemia treated according to either MLL-Baby or Interfant protocols. *Leukemia* 2020; 34 (11): 3042–6. DOI: 10.1038/s41375-020-0912-z
13. Interfant-21 Treatment Protocol for Infants Under 1 Year With *KMT2A*-rearranged ALL or Mixed Phenotype Acute Leukemia. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05327894
14. Van Der Sluis I.M., De Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., et al. A Phase 2 Study to Test the Feasibility, Safety and Efficacy of the Addition of Blinatumomab to the Interfant06 Backbone in Infants with Newly Diagnosed *KMT2A*-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. A Collaborative Study of the Interfant Network. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 361. DOI: 10.1182/blood-2021-144843
15. Chauvet P., Paviglianiti A., Labopin M., Labussiere H., Boissel N., Robin M., et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A study of the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2022 DOI: 10.21203/rs.3.rs-1754921/v1
16. Durer S., Durer C., Shafqat M., Comba I.Y., Malik S., Faridi W., et al. Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review. *Immunotherapy* 2019; 11 (5): 373–8. DOI: 10.2217/imt-2018-0104
17. Takachi T., Watanabe T., Miyamura T., Moriya Saito A., Deguchi T., Hori T., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk *KMT2A* gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (19): 3891–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004157
18. Gaballa M.R., Banerjee P., Milton D.R., Jiang X., Ganesh C., Khazal S., et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2022; 139 (12): 1908–19. DOI: 10.1182/blood.2021013290
19. Muriano F., Cacace F., Caprioli V., D'amico M.R., De Simone G., Giagnuolo G., et al. P350: Blinatumomab and donor lymphocyte infusion (DLI) for molecular relapse after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *HemaSphere*, 2022; 6: 250–1. DOI: 10.1097/01.hs9.0000844288.52565.46
20. Wölfl M., Rasche M., Eyrych M., Schmid R., Reinhardt D., Schlegel P.G. Spontaneous reversion of a lineage switch following an initial blinatumomab-induced ALL-to-AML switch in *MLL*-rearranged infant ALL. *Blood Adv* 2018; 2 (12): 1382–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018093
21. Rossi J.G., Bernasconi A.R., Alonso C.N., Rubio P.L., Gallego M.S., Carrara C.A., et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: An unusual event with poor outcome. *Am J Hematol* 2012; 87 (9): 890–7. DOI: 10.1002/ajh.23266