

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 31.01.2023  
Принята к печати 25.02.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-62-72

# Роль блинатумомаба в лечении В-клеточных рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей: собственный опыт применения

Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, Н.В. Мякова, Ю.Г. Аbugова, Л.Х. Андержанова, Д.А. Евстратов, Е.Е. Курникова, А.М. Попов, Ю.В. Ольшанская, М.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, Д.В. Литвинов, А.В. Попа, А.И. Карачунский

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

## Контактная информация:

Вавилова Людмила Александровна,  
врач-детский онколог отделения  
онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.  
Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: ludmila.vavilova@fccho-moscow.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у детей. Несмотря на значимые улучшения в терапии ОЛЛ за последние годы, лечение рецидивов остается проблемой, сохраняется плохой прогноз с высокой частотой развития рефрактерности к терапии и высокой смертностью. Новые иммунотерапевтические подходы к лечению ОЛЛ изменили результаты и прогноз таких пациентов. Блинатумомаб, представляющий собой биспецифическое антитело, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток, показал свою эффективность в терапии рецидивов В-клеточного ОЛЛ, особенно в качестве «мостика» для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Результаты лечения пациентов группы высокого риска остаются далекими от оптимальных из-за рефрактерности к химиотерапии, ее высокой токсичности и летальных исходов от инфекционных осложнений. В данной статье представлены результаты нашего опыта применения блинатумомаба у детей с рецидивами В-клеточного ОЛЛ, получавших терапию в рамках группы высокого риска по протоколу ALL-REZ 2016. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Продемонстрированы эффективность и токсичность блоков с применением флударабина и клофарабина с последующей инфузией блинатумомаба. Показана эффективность инфузии аутологичных CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов 1 раз в неделю во время непрерывной терапии блинатумомабом. Также представлены результаты применения блинатумомаба для лечения пациентов с рефрактерным к терапии 1-й линии рецидивирующим В-клеточным ОЛЛ и пациентов со вторым рецидивом ОЛЛ. Терапия 1-й линии у этих пациентов проводилась по протоколу ALL-REZ 2014. Наши результаты показали снижение минимальной остаточной болезни у пациентов с рефрактерным рецидивирующим В-клеточным ОЛЛ, а также увеличение бессобытийной выживаемости у детей с рецидивирующим В-клеточным ОЛЛ группы высокого риска.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, терапия, блинатумомаб

Вавилова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 62–72. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-62-72

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 31.01.2023  
Accepted 25.02.2023

## The role of blinatumomab in the treatment of B-cell relapses of acute lymphoblastic leukemia in children: own experience

L.A. Vavilova, Yu.Yu. Dyakonova, O.I. Bydanov, N.V. Myakova, Yu.G. Abugova, L.Kh. Anderzhanova, D.A. Evstratov, E.E. Kurnikova, A.M. Popov, Yu.V. Olshanskaya, M.A. Maschan, L.N. Shelikhova, D.V. Litvinov, A.V. Popa, A.I. Karachunskiy

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

## Correspondence:

Ludmila A. Vavilova,  
a pediatric oncologist at the Department  
of Oncohematology of the Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: ludmila.vavilova@fccho-moscow.ru

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children. Despite remarkable improvements in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia over last years, relapse still carries a poor prognosis with considerable morbidity and mortality. New immunotherapeutic approaches will change the way we treated our patients and the results we had. Blinatumomab is a bispecific T-cell-engaging antibody indicated for the treatment of relapsed/refractory B-cell lymphoblastic leukemia. The use of Blinatumomab in relapsed B-cell ALL has shown promising effects, especially as a bridging tool to hematopoietic stem cell transplantation. The therapy results for patients in the high risk group remain far from optimal due to refractoriness to chemotherapy, death from infectious complications, as well as acute chemotherapy toxicity. This article demonstrates the results of our experience of using Blinatumomab in children with the high-risk group relapsed B-cell ALL treated according to the ALL-REZ 2016 protocol. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The efficacy and toxicity of innovational blocks with the use of fludarabine and clofarabine with subsequent Blinatumomab infusion are shown. And we present the efficacy of autologous CD3<sup>+</sup> lymphocytes infusion once a week during the continuous blinatumomab therapy. Also we demonstrate the results of using Blinatumomab for the treatment of patients with refractory to the first line therapy relapsed B-lymphoblastic leukemia and patients with a second relapse of B-cell ALL. The first line therapy in these patients was carried out according to the ALL-REZ 2014 protocol. Our results show an improved reduction in minimal residual disease in patients with refractory relapsed B-cell ALL as well as an increased event free survival in children with the high-risk group relapsed B-cell ALL.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, relapse, children, treatment, blinatumomab

Vavilova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 62–72.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-62-72

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее частое онкологическое заболевание детского возраста. При современных подходах к терапии примерно 90% пациентов с ОЛЛ достигают полной продолжительной ремиссии (ППР). Однако лечение рецидивов и резистентных форм заболевания остается проблемой. Проведение высокодозной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в ремиссии без минимальной остаточной болезни (МОБ) считается стандартом терапии для таких больных. Но это лечение сопряжено с высокими рисками тяжелой токсичности и недостаточной эффективности, особенно для пациентов с ранним или рефрактерным рецидивом. Вероятность полного ответа и продолжительность достигнутой ремиссии снижаются с каждой последующей линией химиотерапии. Возможным решением в такой ситуации может стать использование таргетной и иммунотерапии, что позволяет целенаправленно воздействовать на клетки опухолевого клона без повышения уровня общей токсичности терапии. За последнее десятилетие интерес к таргетной и клеточной терапии с исследованиями в этой области многократно возрос. Одним из таких подходов является внедрение блинатумаба в терапию рецидивов ОЛЛ [1–4].

Блинатумомаб представляет собой мышиное антитело, которое обладает специфичностью к молекуле CD19, с одной стороны, и к молекуле CD3 – с другой. CD19-рецептор – трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов на всех стадиях созревания и присутствует практически на 90–100% опухолевых клеток при В-клеточном ОЛЛ (В-ОЛЛ). Механизм действия блинатумомаба состоит в сближении эффекторных CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и В-линейных лимфоцитов, несущих маркер CD19. Временная цитолитическая связь ведет к активации и усилению пролиферации Т-лимфоцитов и индукции апоптоза CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов за счет действия перфоринов и гранзимов цитотоксических Т-лимфоцитов. Впоследствии, как при реализации любого цитотоксического действия, CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцит, активированный блинатумомабом, освобождается от CD19<sup>+</sup>-клетки-мишени и имеет возможность вступить в следующий цитотоксический контакт с несущей CD19<sup>+</sup>-маркер клеткой, вызывая и ее гибель. Имеются данные, что CD19<sup>+</sup>-фрагмент молекулы блинатумомаба обладает большей аффинностью в сравнении с CD3<sup>+</sup>-фрагментом, что может обуславливать высокую эффективность препарата даже при низком количестве CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов [4–8]. Механизм действия блинатумомаба представлен на рисунке 1.

Препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

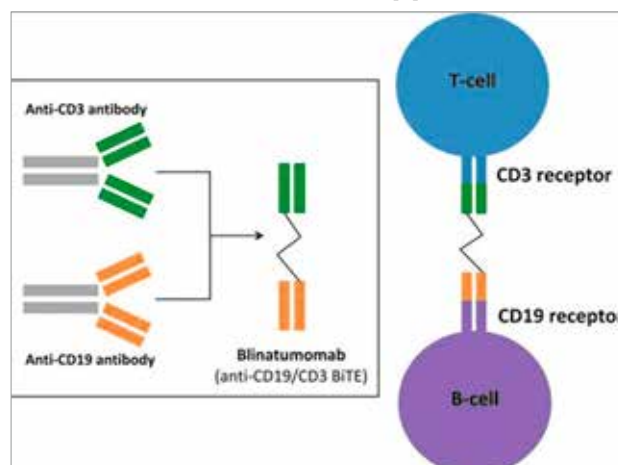
и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2014 г. для лечения рецидивных и рефрактерных (Р-Р) форм ОЛЛ после многоцентрового исследования II фазы (MT103-211, NCT01466179), в которое вошли 189 пациентов с Ph<sup>+</sup> Р-Р В-ОЛЛ. Учитывая риски синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности, использовалось ступенчатое увеличение дозы, начиная с 9 мкг/день в течение 1-й недели, а затем 28 мкг/день в течение последующих 3 нед. Лечение проводилось 6-недельными циклами с 4-недельным курсом и 2-недельным перерывом. На основании этого исследования расчетная долгосрочная выживаемость (не менее 60 мес) оказалась выше и составила 12,4% по сравнению с 5,4% при химиотерапии «спасения» [3, 9–12].

В рандомизированном исследовании фазы III TOWER напрямую оценивалась эффективность блинатумомаба по сравнению с 4 обычно используемыми схемами химиотерапии лечения рефрактерных форм ОЛЛ. В исследование вошли 405 пациентов с Ph<sup>+</sup> В-ОЛЛ, которые были рандомизированы в соотношении 2:1, а именно 271 пациент получал блинатумомаб и 124 – химиотерапию. По сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию, больные в группе с блинатумомабом имели более высокие показатели полного ответа (34% против 16%;  $p < 0,001$ ) и общей выживаемости (ОВ) (7,7 мес против 4 мес;  $p = 0,01$ ). Это исследование подтвердило, что лечение блинатумомабом приводит к значительно более длительной выживаемости у взрослых пациентов с Р-Р В-ОЛЛ по сравнению с традиционной химиотерапией [1, 13].

С июля 2017 г. FDA и Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) одобрили блинатумомаб для лечения взрослых и детей с рецидивами и рефрактерными формами В-ОЛЛ, а в марте 2018 г. одобрение расширено до использования препарата для снижения МОБ (для пациентов с МОБ

**Рисунок 1**  
Механизм действия блинатумомаба [1]

Figure 1  
Blinatumomab: mechanism of action [1]



$10^{-3}$  или выше на основании исследования, проведенного Gokbuget и соавт.) [1, 11, 14–16].

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева возможность применения блинатумомаба в рамках программы расширенного доступа появилась в 2013 г. Первые пациенты получали блинатумомаб в качестве терапии «спасения» при отсутствии ответа на препараты 1–2-й линий. В дальнейшем возможности применения, а с ними и показания к терапии блинатумомабом расширились, и в 2016 г. он был включен в противорецидивный протокол как основной препарат перед ТГСК у пациентов с Р-Р пре-В-ОЛЛ.

Мы проанализировали результаты лечения блинатумомабом у пациентов с первым и вторым рецидивами В-ОЛЛ, получавшими терапию по принятым в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева противорецидивным протоколам. В протоколе ALL-REZ MB 2014 блинатумомаб применялся в случае рефрактерности заболевания к химиотерапии 2-й линии, а в протоколе ALL-REZ MB 2016 – у пациентов с ранними рецидивами пре-В-ОЛЛ планово после блоков с лимфодеплетизирующими препаратами (флударабин) вместе с инфузиями аутолимфоцитов. Кроме того, пациенты со вторыми рецидивами получали блинатумомаб в качестве консолидирующей терапии в целях снижения МОБ перед ТГСК.

**Целью нашего анализа** явилась оценка эффективности и токсичности блинатумомаба в группе пациентов с рецидивами В-ОЛЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Критерии включения

В данный анализ включались пациенты в возрасте от 1 до 18 лет с диагнозом ОЛЛ, В-иммуновариант, первым или вторым комбинированным/изолированным рецидивом, установленным с помощью морфологического, цитохимического и иммунофенотипического исследований опухолевых клеток костного мозга. Данные пациенты относились как к группе высокого риска (по срокам ранние и очень ранние рецидивы), так и промежуточного риска, имеющие неудовлетворительный ответ на стандартную химиотерапию ( $МОБ \geq 10^{-4}$ ). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

### Пациенты

За период с 13.07.2013 по 16.06.2022 терапию блинатумомабом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получили 109 пациентов с рецидивами В-ОЛЛ в возрасте от 1 до 18 лет. Все пациенты удовлетворяли критериям включения, их законные представители (родители) подписывали информированное согласие.

Все 109 пациентов получили 1 или 2 курса блинатумомаба с последующей аллогенной ТГСК в случае достижения МОБ-негативной ремиссии.

### Диагностика рецидивов

Диагностика рецидива ОЛЛ во всех случаях проводилась общепринятыми методами – путем морфо-цитохимического исследования мазков костного мозга и иммунофенотипирования бластных клеток путем проточной цитометрии согласно стандартным процедурам. Цитогенетическое исследование костного мозга проводили всем пациентам при диагностике рецидива, а в случаях обнаружения специфических изменений – далее в контрольных точках. МОБ определялась с помощью иммунофенотипирования костного мозга в контрольных временных точках.

### Характеристика рецидивов

Изолированный костномозговой рецидив диагностировали при обнаружении в костном мозге не менее 25% лимфобластов при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге. Тестикулярный рецидив устанавливали в случае клинически пораженного яичка. При одностороннем клиническом вовлечении проводилась биопсия контрлатерального яичка во время орхиэктомии. Нейрорецидив диагностировали в следующих случаях: наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе  $10/мм^3$  и более, наличие изолированного паралича черепно-мозговых нервов, выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

По срокам возникновения первым поздним рецидивом является рецидив, возникший более чем через 6 мес от момента завершения терапии, ранним – через 18–30 мес от даты постановки первичного диагноза, очень ранним – менее чем через 18 мес от даты постановки первичного диагноза.

Стратификацию первых рецидивов на группы риска проводили согласно критериям противорецидивных протоколов. Пациентам с первично-рефрактерными формами, очень ранними, ранними и поздними, но не ответившими первыми рецидивами и пациентам со вторым и последующими рецидивами проведение аллогенной ТГСК при достижении негативной МОБ было обязательным.

Резистентность к химиотерапии (non-responder) определяли в случае отсутствия ремиссии после курса блинатумомаба.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших в первые 60 дней терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

### Клиническая характеристика пациентов

Инициальные характеристики пациентов представлены в *таблице 1*. Мальчиков значительно больше, чем девочек, медиана возраста пациентов составила 7,9 (1,34–17,8) года.

По локализации рецидивов превалировал изолированный костномозговой рецидив ( $n = 85$ ), у 14 человек зарегистрирован комбинированный костномозговой и ЦНС-рецидив, у 6 – комбинированный костномозговой и тестикулярный, у 2 – изолированный ЦНС-рецидив, а также по 1 ребенку имели тестикулярный и комбинированный костномозговой рецидив с экстрамедуллярным поражением.

Цитогенетические находки: у 14 человек была обнаружена  $t(12;21)$ , у 8 –  $t(4;11)$ , у 4 –  $t(1;19)$ , по 1 пациенту имели  $t(11;19)$  и  $t(9;11)$ . У других пациентов значимых стратифицирующих транслокаций не обнаружено. В 18% случаев генетический статус был неизвестен. В исследование не входили пациенты с аномалией  $t(9;22)$ .

### Лечение

В рамках 2 противорецидивных протоколов (ALL-REZ-MB 2014 и ALL-REZ-MB 2016) терапию получали 100 пациентов с первым рецидивом В-ОЛЛ. Химиотерапию 3-й линии и затем блинатумомаб для

достижения МОБ-негативной ремиссии перед ТГСК получали 9 пациентов со вторым рецидивом ОЛЛ. Пациентов с рецидивом после алло-ТГСК в данном анализе не было.

Дизайн протокола ALL-REZ-MB 2014 представлен на *рисунке 2*.

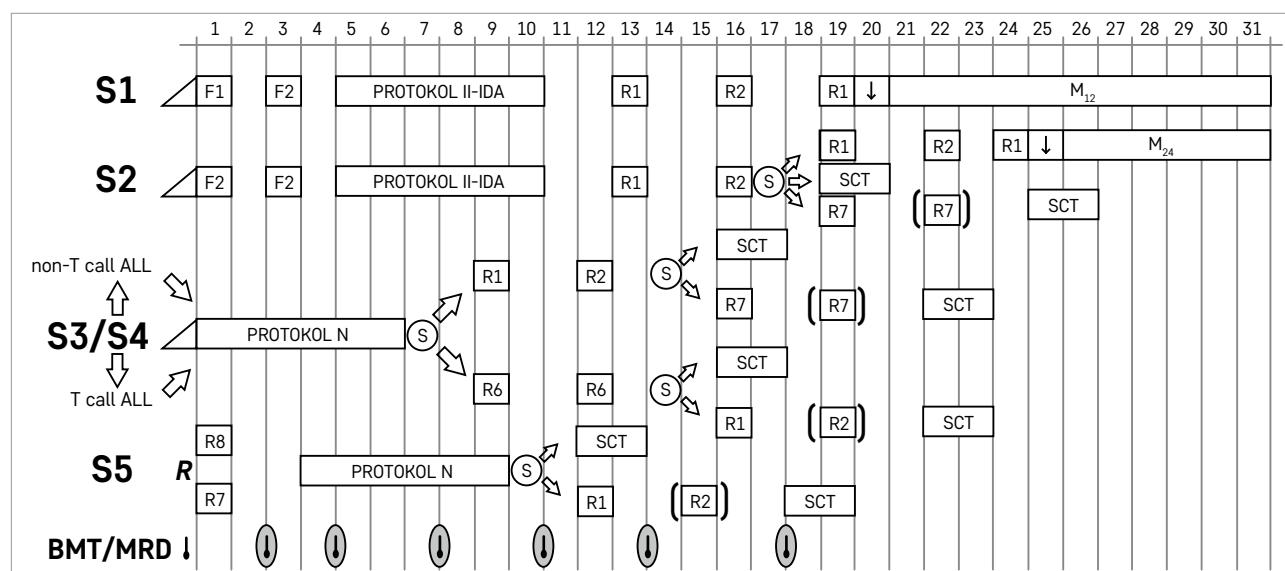
Подробное описание протокола и состав блоков ПХТ приведены нами в предыдущих публикациях [6, 7]. Пациенты получали 1 курс (2 ребенка получили 2 курса) блинатумомаба в качестве salvage-терапии в том случае, если не была достигнута морфологическая ремиссия или отмечался высокий уровень МОБ перед ТГСК.

В следующей версии протокола – ALL-REZ 2016 – основные изменения касались пациентов групп высокого риска, но также предусматривали использование таргетной терапии и для пациентов группы S2 с плохим ответом на стандартную химиотерапию. Схема представлена на *рисунке 3*. Подробное описание протокола и состав блоков полихимиотерапии также приведены нами в предыдущих публикациях [6, 7].

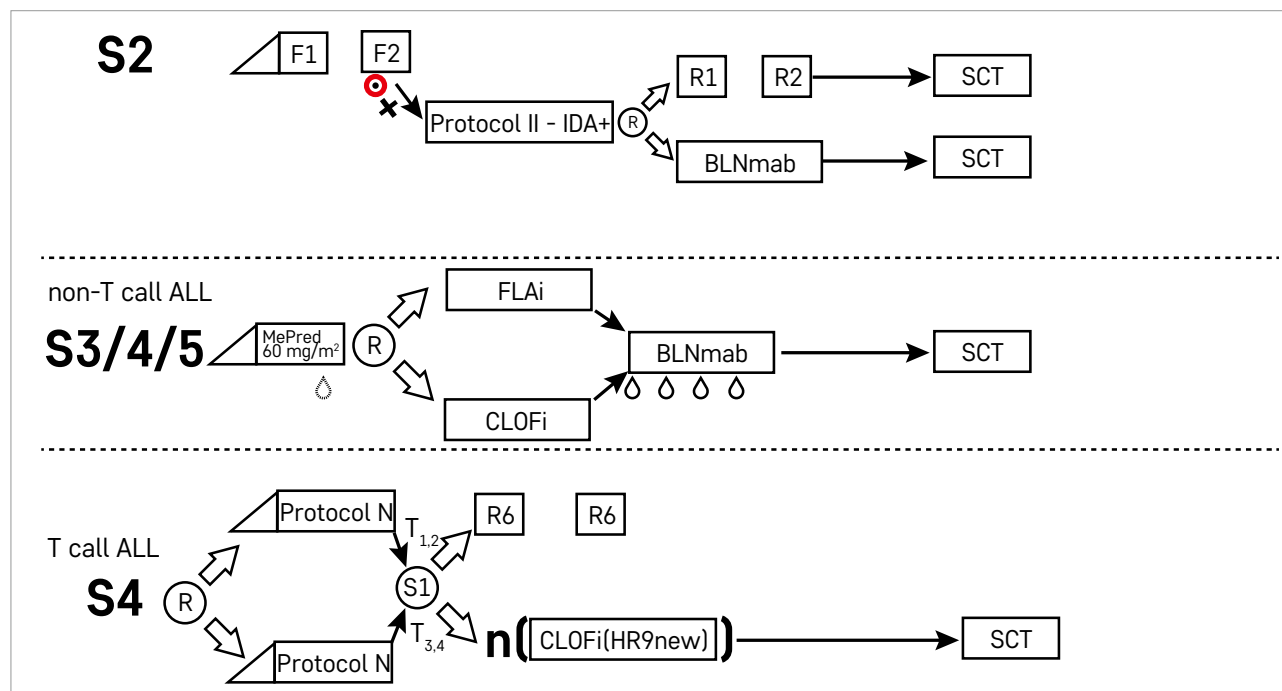
Принципиально новым в этом протоколе явилось добавление курса блинатумомаба с аутоинфузиями  $CD3^+$ -лимфоцитов после блоков полихимиотерапии для пациентов с рецидивами В-линейного лейкоза. Всем пациентам, получающим терапию в рамках группы высокого риска по протоколу ALL-REZ 2016, во время циторедукции до проведения высокоинтенсивных блоков химиотерапии с клофарабином/флударабином проводили аферез  $CD3^+$ -аутолимфоцитов. Сбор мононуклеаров инициировали, если число  $CD3^+$ -клеток в периферической крови было не

**Рисунок 2**  
Дизайн протокола ALL-REZ 2014

Figure 2  
The design of the ALL-REZ 2014 protocol



**Рисунок 3**  
Дизайн протокола ALL-REZ 2016  
**Figure 3**  
The design of the ALL-REZ 2016 protocol



менее  $0,3 \times 10^6/\text{мл}$  в случае отсутствия циркулирующих бластов, не менее  $0,5 \times 10^6/\text{мл}$  при среднем количестве циркулирующих бластов и не менее  $1 \times 10^6/\text{мл}$ , если в периферической крови выявляли  $\geq 60\%$  бластных клеток. Пациентам, у которых не удавалось редуцировать число циркулирующих бластов ниже  $90\%$  и/или количество  $\text{CD}3^+$ -клеток у них было ниже  $0,3 \times 10^6/\text{мл}$ , аферез не проводили. Лейкаферезы выполняли с применением программы сбора мононуклеаров на сепараторах Spectra Optia, программное обеспечение версий 9 и 11 (Terumo BCT, Lakewood, CO, США) или Cobe Spectra, программное обеспечение версии 6.1 (Terumo BCT, Lakewood, CO, США). Продукт афереза делили на 4 равные части и криоконсервировали, в дальнейшем его разморозка проводилась перед еженедельным введением. Таким образом, после циторедуктивной фазы пациенты на протоколе ALL-REZ 2016 были рандомизированы на блоки с флударабином или клофарабином, а затем на 15–20-е сутки от начала полихимиотерапии получали курс блинатумомаба с дальнейшей оценкой эффективности на 29-е сутки [6, 7, 17, 18].

Все пациенты получали блинатумомаб в виде 28-дневного цикла непрерывной инфузии в стандартной дозе  $5 \text{ мкг}/\text{м}^2$  в дни 1–7, далее  $15 \text{ мкг}/\text{м}^2$  в дни 8–28. Пациенты с массой тела более  $45 \text{ кг}$  получали блинатумомаб по схеме  $9 \text{ мкг}/\text{сут}$  в дни 1–7, далее  $28 \text{ мкг}/\text{сут}$  в дни 8–28.

Введение аутолимфоцитов проводили на курсе блинатумомаба в дни 1, 8, 15, 22 [1, 7].

У тех пациентов, которые получали второй курс блинатумомаба, он начинался через 2 нед от первого и сразу с полной дозы в течение 28 дней. Второй курс блинатумомаба проводился пациентам, имеющим уровень МОВ после первого курса  $\geq 10^{-4}$ .

Также всем пациентам в первый и последний дни курса блинатумомаба проводилась профилактика нейтролейкоза с интратекальным введением триплета (метотрексат, цитозар, дексаметазон) в возрастной дозировке.

Всем пациентам проводили проспективное мониторингирование МОВ для оценки качества ремиссии. В случае достижения МОВ  $< 10^{-4}$ , а также при отсутствии противопоказаний по соматическому статусу следующим этапом всем пациентам проводили аллогенную ТГСК [6, 19–21].

#### Организация исследования и статистический анализ

Результаты терапии рецидива ОЛЛ оценивали с учетом числа пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количества ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числа пациентов, находящихся в ППР, а также показателей бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ, рассчитанных по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики рецидива ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты



последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались смерть в индукции, смерть в ремиссии, второй и последующие рецидивы, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера. Статистические вычисления выполнены с помощью программ Prizma Graphpad, версия 7.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica, версия 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Распределение пациентов по группам риска и со вторым рецидивом представлено в таблице 2. Терапию блинатумомом после стандартной химиотерапии получали 24 пациента, так как имели высокий уровень МОБ, большинство больных получали терапию в рамках группы высокого риска (S3/S4/S5), куда были стратифицированы изначально (ранний и очень ранний рецидивы), процент опухолевых клеток в костном мозге перед курсом блинатумомом у данных пациентов был различным.

### Результаты терапии

Результаты лечения представлены в таблице 3.

Медиана наблюдения за больными без событий, получавших терапию блинатумомом, составила 3,2 (0,21–8,4) года. МОБ-негативная ремиссия была достигнута у 84% пациентов. Индукционной летальности не было. У 47,7% пациентов удалось достичь ППР. Повторный рецидив был зафиксирован у 31% пациентов уже после ТГСК. Смерть в ремиссии была обусловлена развитием посттрансплантационной токсичности или инфекционными осложнениями после ТГСК и составила 5,5%.

Как мы видим из таблицы 3, результаты терапии различались по группам риска и протоколам терапии. Так, у группы риска S2 выход в ремиссию отмечен у 91% пациентов, рецидивы после ТГСК случились у 8,3%, а ППР достигнута у 75%. Самые низкие показатели выхода в ремиссию и достижения ППР отмечены у пациентов группы высокого риска протокола ALL-REZ 2014: 73% и 15% соответственно, также в этой группе самый высокий уровень повторных рецидивов – 47%. У пациентов, получивших терапию по протоколу ALL-REZ 2016, уровень рецидивов после ТГСК составил 35%, в ПР находились 43%. У пациентов со вторым рецидивом ОЛЛ отмечен самый высокий уровень достижения ремиссии – 100%, рецидивы случились у 33%, ПР сохранялась у 66%.

**Таблица 1**  
Инициальная характеристика пациентов

**Table 1**  
Initial characteristics of patients

Параметр Parameter	Значение Value
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	109 (100)
Протокол ALL-REZ 2014, n (%) The ALL-REZ 2014 protocol, n (%)	43 (39,4)
Протокол ALL-REZ 2016, n (%) The ALL-REZ 2016 protocol, n (%)	57 (52,3)
Вторые рецидивы, n (%) Second relapses, n (%)	9 (8,25)
Пол, n (%): Sex, n (%): мальчики boys девочки girls	70 (64,2) 39 (35,8)
Возраст, медиана, годы Median age, years	7,9 (1,34–17,8)
Классификация рецидивов по времени возникновения, n (%): Classification of relapses according to the time of occurrence, n (%): очень ранний very early relapse ранний early relapse поздний late relapse	40 (36,7) 43 (39,4) 26 (23,9)
Классификация рецидивов по локализации, n (%): Classification of relapses according to the site, n (%): изолированный костномозговой isolated bone marrow relapse изолированный ЦНС-рецидив isolated CNS relapse тестикулярный testicular relapse комбинированный костномозговой и ЦНС-рецидив combined bone marrow and CNS relapse комбинированный костномозговой и тестикулярный combined bone marrow and testicular relapse комбинированный костномозговой, экстрамедуллярный (внутрибрюшные лимфоузлы), ЦНС-рецидив combined bone marrow, extramedullary (intra-abdominal lymph nodes), CNS relapse	85 (78,0) 2 (1,8) 1 (0,9) 14 (12,9) 6 (5,5) 1 (0,9)
Цитогенетические находки, n (%): Cytogenetic findings, n (%): t(12;21) t(4;11) t(1;19) t(11;19) t(9;11) значимых транслокаций не обнаружено no significant translocation was found генетический статус неизвестен genetic status is unknown	14 (12,9) 8 (7,3) 4 (3,7) 1 (0,9) 1 (0,9) 61 (56) 20 (18,3)

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.  
Note. CNS – central nervous system.

**Таблица 2**  
Стратификация пациентов по группам риска и номеру рецидива

**Table 2**  
Stratification of patients by risk groups and relapse number

Параметр Parameter	ALL-REZ 2014, n (%)	ALL-REZ 2016, n (%)	p
Всего Total number of patients	52 (100)	57 (100)	
S2	24 (46,2)	0	< 0,0001
S3	5 (9,6)	17 (29,8)	0,0086
S4	14 (26,9)	24 (42,1)	0,0966
S5	0	16 (28,1)	< 0,0001
Второй рецидив Second relapse	9 (17,3)	0	0,0010

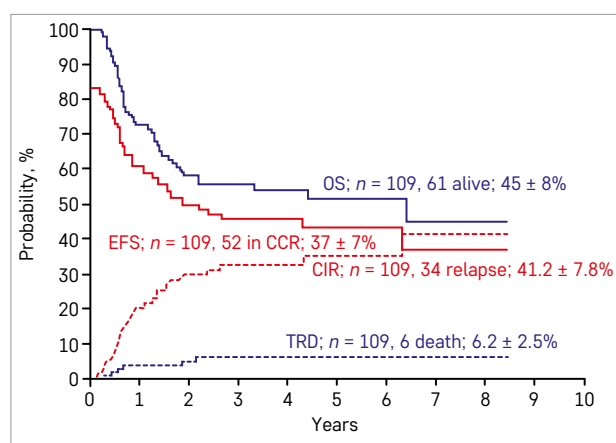
**Таблица 3**  
Результаты терапии пациентов всех групп риска

**Table 3**  
Treatment results of patients of all risk groups

Параметр Parameter	n (%)	ALL-REZ 2014		Вторые рецидивы n (%) Second relapses n (%)	ALL-REZ 2016, n (%)
		S3/4, n (%)	S2, n (%)		
Всего Total number of patients	109 (100)	19 (100)	24 (100)	9 (100)	57 (100)
Смерть в индукции Death in induction	0	0	0	0	0
Резистентность (рефрактерность) к терапии Non-responder	17 (15,6)	5 (26,4)	2 (8,3)	0	10 (17,5)
ПР Complete remission (CR)	92 (84,4)	14 (73,6)	22 (91,6)	9 (100)	47 (82,5)
Смерть в ремиссии Death in remission	6 (5,5)	2 (10,5)	2 (8,3)	0	2 (3,5)
Рецидив Relapse	34 (31,2)	9 (47,3)	2 (8,3)	3 (33,3)	20 (35,1)
ППР Long-term CR	52 (47,7)	3 (15,7)	18 (75,1)	6 (66,7)	25 (43,9)

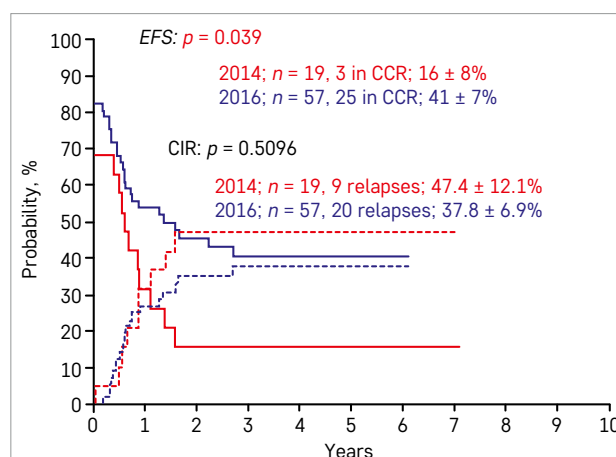
**Рисунок 4**  
Результаты терапии всех пациентов

**Figure 4**  
Treatment results of all patients



**Рисунок 5**  
Сравнение результатов терапии на протоколах ALL-REZ 2014 и ALL-REZ 2016 для пациентов групп высокого риска

**Figure 5**  
The ALL-REZ 2014 vs ALL-REZ 2016 protocol for high-risk group patients: comparison of treatment results



Графические результаты терапии пациентов представлены на *рисунке 4*. Для всех 109 пациентов, вошедших в исследование, 3-летняя ОВ составила  $45 \pm 8\%$ , БСВ –  $37 \pm 7\%$ , кумулятивная частота рецидивов и кумулятивная частота смертности в процессе терапии –  $41 \pm 7,8\%$  и  $6,2 \pm 2,5\%$  соответственно. Медиана наблюдения БСВ составила 1,6 года (максимально 6,4 года).

Всем пациентам, находящимся в ППР, проведена аллогенная ТГСК.

Сравнение результатов терапии пациентов высоких групп риска (S3/S4/S5) по протоколам ALL-REZ 2014 и ALL-REZ 2016 представлено на *рисунке 5*. Получены достоверные различия в БСВ: на протоколе ALL-REZ 2016 она выше и составляет  $41 \pm 7\%$ , а на протоколе ALL-REZ 2014 –  $16 \pm 8\%$ .

Оценка результатов лечения пациентов в разных группах риска представлена на *рисунке 6*. Очевидно, что наилучшие результаты продемонстрированы у пациентов группы S2 –  $66,8 \pm 11,9\%$ , наименьшие – в группах высокого риска (S3/S4/S5) –  $34,2 \pm 5,7\%$ . Пациенты со вторым рецидивом ОЛЛ имели БСВ  $54,7 \pm 20,1\%$ . Различия достоверны –  $p = 0,0004$ .

На *рисунке 7* представлена кумулятивная частота рецидивов в зависимости от группы риска. Следует отметить, что наибольшая частота рецидивов выявлена у пациентов со вторым рецидивом ОЛЛ –  $45,3 \pm 22,6\%$ , у группы риска S2 она составляет лишь  $13,5 \pm 9,6\%$ ,  $p = 0,026$ .

Для оценки эффективности блинатумаба в зависимости от опухолевой нагрузки в костном мозге перед началом курса мы разделили пациентов на 2 группы (бласты в костном мозге  $< 5\%$  и  $> 5\%$ ). Результаты представлены в *таблице 4*.

Большинство пациентов (65%), получавших курс блинатумаба в целях достижения МОБ-негативной ремиссии в рамках протокола ALL-REZ 2014, а также

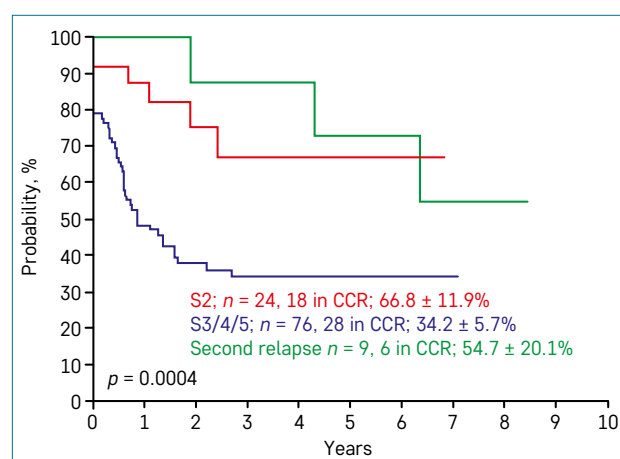
во втором рецидиве ОЛЛ, имели менее 5% бластных клеток в костном мозге перед началом курса блинатумомаба.

Очевидно, что пациенты в первой группе имели хороший уровень достижения ремиссии после блинатумомаба, получили ТГСК и 58,8% из них находятся в ППР после трансплантации. Рефрактерных к проводимой терапии пациентов в этой группе не было, а рецидив констатирован у 4 пациентов после ТГСК. В группе пациентов с бластозом  $\geq 5\%$  7 (38,9%) человек не ответили на курс блинатумомаба и умерли от прогрессии. В ППР находились всего 7 (38,9%) пациентов. Рецидивов в данной группе не наблюдалось.

Два пациента в нашем исследовании получали второй курс блинатумомаба на протоколе ALL-REZ 2014. У одного пациента после 2-го курса отмечалась прогрессия основного заболевания, второй

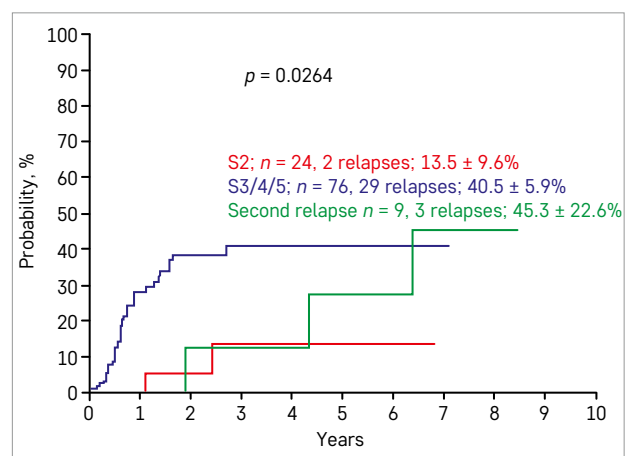
**Рисунок 6**  
Сравнение БСВ в разных группах риска

Figure 6  
Comparison of EFS between different risk groups



**Рисунок 7**  
Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов в зависимости от группы риска и номера рецидива

Figure 7  
The cumulative incidence of relapse in patients depending on the risk group and relapse number



получил аллогенную ТГСК, но умер от токсичности в ремиссии.

В таблице 5 проанализирована связь между редукцией бластоза перед курсом блинатумомаба и оценкой ответа после него у пациентов группы высокого риска, получавших терапию по протоколу ALL-REZ 2016. Всем 57 детям на 15-е сутки от начала блока полихимиотерапии с клофарабином/флударабином проводилось цитологическое исследование костного мозга в целях оценки редукции уровня бластных клеток, а полноценная оценка статуса ремиссии и МОБ в объеме цитологического, имму-

**Таблица 4**

Результат терапии пациентов, получавших терапию по протоколу ALL-REZ 2014 (также включены пациенты со вторым рецидивом) в зависимости от содержания бластов в костном мозге перед курсом блинатумомаба

Table 4

Treatment results of patients who received therapy according to the ALL-REZ 2014 protocol (patients with the second relapse are also included) depending on the percentage of blasts in the bone marrow prior to the blinatumomab course

Параметр Parameter	Содержание бластов в костном мозге, $n$ (%) The percentage of blasts in the bone marrow, $n$ (%)		$p$
	< 5%	$\geq 5\%$	
Всего Total number of patients	34 (100)	18 (100)	
Смерть в индукции Death in induction	0	0	0
Резистентность (рефрактерность) к терапии Non-responder	0	7 (38,9)	0,000001
ПР CR	34 (100)	11 (61,1)	0,000001
Рецидив Relapse	4 (11,8)	0	0,1299
Смерть в ремиссии Death in remission	10 (29,4)	4 (22,2)	0,5782
ППР Long-term CR	20 (58,8)	7 (38,9)	0,1711

**Таблица 5**

Уровень бластоза перед курсом блинатумомаба у пациентов на протоколе ALL REZ- 2016

Table 5

Blast count prior to the course of blinatumomab in patients treated according to the ALL-REZ 2016 protocol

Параметр Parameter	Содержание бластов в костном мозге, $n$ (%) The percentage of blasts in the bone marrow, $n$ (%)		$p$
	< 15%	$\geq 15\%$	
Всего Total number of patients	36 (100)	21 (100)	
Смерть в индукции Death in induction	0	0	0
Резистентность (рефрактерность) к терапии Non-responder	3 (8,3)	7 (33,3)	0,0167
ПР CR	33 (91,7)	14 (66,7)	0,0167
Рецидив Relapse	14 (38,9)	7 (33,3)	0,1299
Смерть в ремиссии Death in remission	0	2 (9,5)	0,0594
ППР Long-term CR	19 (52,8)	5 (23,8)	0,0326



нофенотипического и при наличии транслокаций цитогенетического исследований проводилась сразу после завершения курса блинатумомаба (на 29-й день).

У 36 пациентов была достигнута редукция уровня бластных клеток менее 15% перед курсом блинатумомаба. Из них у 33 пациентов достигнута ПР, рефрактерных пациентов было 3 (8,3%), а рецидив после ТГСК зафиксирован у 14 (39%). В ППР после ТГСК находятся 19 пациентов. В группе пациентов, не достигших редукции бластоза (бластные клетки  $\geq 15\%$  в костном мозге), 14 (66%) достигли ПР, рецидив после ТГСК зафиксирован у 7 (33%), а в ППР после ТГСК находились 5 (23,8%). Таким образом, прослеживается достоверная взаимосвязь между редукцией бластоза и выходом в ремиссию.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании был проведен анализ гетерогенной группы пациентов с неблагоприятным прогнозом. У большинства из них были диагностированы первый ранний и сверхранний рецидивы или второй рецидив пре-B-ОЛЛ. Двадцать два процента составляли пациенты с поздним рецидивом, не ответившие на терапию индукции по противорецидивному протоколу, которые фактически также имели неблагоприятный прогноз без проведения ТГСК. БСВ для всех пациентов, вошедших в анализ, составила 40% и, учитывая наличие всех вышеперечисленных факторов, данный результат можно считать удовлетворительным. Выход в ремиссию после терапии блинатумомабом у всех пациентов составил 84%, рецидивы случились в 30% случаев после проведения ТГСК, т. е. большинство пациентов достигли МОБ-негативной ремиссии и смогли получить ТГСК. Пятьдесят процентов пациентов (группа ALL-REZ 2014 и вторые рецидивы) получали блинатумомаб после длительной полихимиотерапии, т. е. были значительно предлечены. В большинстве случаев противорецидивная терапия у данных пациентов до ТГСК занимала более 6–8 мес, отмечались множественные эпизоды инфекционных осложнений. Выживаемость у таких пациентов составила всего 27%.

Пациенты, получившие лечение по протоколу ALL-REZ 2016, получали таргетную терапию после 1 блока полихимиотерапии с антинуклеозидами (клофарабин/флударабин), т. е. длительность лечения от начала и до ТГСК занимала в среднем 3 мес. Их БСВ составила 41%. В обеих группах отмечен значительный риск повторных рецидивов – 41% и 38% соответственно. Все рецидивы произошли после ТГСК, таким образом, основная проблема

терапии пациентов высокой группы риска заключается в повторных рецидивах. Это может косвенно указывать на недостаточный клиренс опухолевых клеток перед ТГСК.

При сравнении БСВ по группам риска наиболее благоприятные результаты лечения продемонстрированы в группе S2 – 66%, в то время как в группе высокого риска данный показатель составил всего 34%. Пациенты со вторыми рецидивами имели БСВ 55%, но данная группа представлена наименьшим числом пациентов.

По данным литературы, применение блинатумомаба дает преимущество в БСВ у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой, оптимальный ответ достигается при терапии пациентов с МОБ [1, 10, 14]. В нашем исследовании пациенты с бластами в костном мозге менее 5% также показали уровень БСВ 55% против 25% у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой. Учитывая механизм действия биспецифического антитела блинатумомаб, его применение в условиях отсутствия CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов после лимфодеплетирующей терапии менее эффективно. Но рефрактерность к химиотерапии рецидивов высокой группы риска диктует необходимость применения интенсивных блоков, приводящих к длительной аплазии. Инфузия предварительно собранных аутолимфоцитов позволяет начинать инфузию блинатумомаба практически сразу по окончании курса лимфодеплетирующей терапии. Исходя из полученных результатов, 85% пациентов (47 из 57) достигли ремиссии к моменту окончания курса, что говорит об эффективности применения такого подхода.

Как и в предыдущих исследованиях, в нашей работе также выявлена достоверная зависимость между опухолевой массой и достижением ремиссии после курса блинатумомаба [1, 14]. Из 36 пациентов, имеющих редукцию уровня бластов на + 15-е сутки после блока полихимиотерапии, у 33 (91,7%) была достигнута МОБ-негативная ремиссия, 3 (8,3%) пациента оказались рефрактерными, а ППР достигнута у 19 (52,8), рецидив возник у 14 (38,9) пациентов после ТГСК. В группе детей, у которых количество бластных клеток в костном мозге составило  $\geq 15\%$  перед курсом блинатумомаба ( $n = 21$ ), число рефрактерных к терапии пациентов оказалось значительно больше ( $n = 7$ ; 33,3%), а ППР достигнута лишь у 5 (23,8%), повторный рецидив случился у 7 (33,3%).

В настоящее время аллогенная ТГСК рекомендуется всем пациентам с рецидивами ОЛЛ, у которых обнаруживается МОБ после стандартной индукционной терапии. Торр и соавт. сообщили, что 45% пациентов, которым не была проведена трансплантация, сохраняли ремиссию при среднем периоде

наблюдения 50,8 мес по сравнению с 56% пациентов, которым была проведена ТГСК. Это было дополнительно подтверждено в исследовании BLAST, в котором 25% пациентов, которым не проведена трансплантация, оставались в ремиссии при среднем сроке наблюдения 24 мес по сравнению с 49% пациентов, перенесших ТГСК. Взяты вместе, эти данные предполагают, что не всем пациентам, получившим блинатумомаб и достигшим МОБ-негативной ремиссии, обязательно требуется ТГСК. Однако данное утверждение требует дальнейшего изучения. Мы в нашем исследовании рассматривали и применяли блинатумомаб как «мостик» перед обязательной аллогенной ТГСК в случае достижения оптимального уровня МОБ [1, 3, 5].

Оценка профиля токсичности не являлась целью данной работы, однако мы не столкнулись с серьезными побочными эффектами применения блинатумомаба. Смерти пациентов зафиксировано не было, нейротоксичность проявлялась судорогами у 3 пациентов, одному из которых мы вынуждены были прервать курс терапии. Самым частым осложнением являлась фебрильная лихорадка на фоне синдрома выброса цитокинов.

Дискутабельным является вопрос о количестве курсов блинатумомаба – 1, 2 или больше? Учитывая, что МОБ-негативный уровень ремиссии достигался большинством пациентов после первого курса и в исследованиях у части пациентов с МОБ-негативностью после первого курса отмечалось нарастание МОБ после второго курса блинатумомаба, вероятно, оптимальным является проведение 1 курса с последующей аллогенной ТГСК. Тем же пациентам, у которых отмечался позитивный уровень МОБ после первого курса, можно задуматься о проведении второго курса, так как у 30% данных пациентов возможно достижение МОБ-негативной ремиссии после второго курса блинатумомаба [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем анализе большинство пациентов с рецидивом ОЛЛ были значительно предпочтены, наилучшие результаты достигнуты у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой перед курсом блинатумомаба. Большой проблемой остается высокий уровень повторных рецидивов после проведения аллогенной ТГСК пациентам в МОБ-негативной ремиссии. Кроме того, по данным большинства исследований, пациенты с неблагоприятными цитогенетическими транслокациями (перестройки *KMT2A*, *E2A-PBX1*) имеют очень плохой ответ на противорецидивную терапию, включая таргетную. В настоящее время исследования применения блинатумомаба у детей продолжают, появляются публикации об использовании данного препарата у детей с В-ОЛЛ в 1-й линии терапии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Vavilova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-3512>  
Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8725-7532>  
Bydanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>  
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>  
Abugova Yu.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5201-6475>  
Anderzhanova L.Kh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>  
Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>  
Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>  
Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>  
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>  
Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>  
Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>  
Papa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>  
Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

## Литература

1. Sigmund A.M., Sahasrabudhe K.D., Bhatnagar B. Evaluating Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory ALL: Design, Development, and Place in Therapy. *Blood Lymphat Cancer* 2020; 10: 7–20.
2. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H., Fielding A., Ribera J.M., Buske C., et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v69–v82.
3. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S., Zugmaier G., O'Brien S., Bargou R.C., et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 57–66.
4. Dhedin N., Huynh A., Maury S., Tabrizi R., Beldjord K., Asnafi V., et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 57–66.

- tic leukemia. *Blood* 2015; 125 (16): 2486–96; quiz 2586.
5. Topp M.S., Stelljes M., Zugmaier G., Barnette P., Heffner L.T. Jr, Trippett T., et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/ refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018; 32 (2): 562–5.
  6. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Алейникова О.В., Аракаев О.Р. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB 2014. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 7–14.
  7. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Масчан М.А., Абугова Ю.Г., Евстратов Д.А. и др. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 12–21.
  8. Fleming S., Venn N., Reynolds J., et al. Preliminary minimal residual disease analysis of the australasian leukaemia & lymphoma group (ALLG) ALL8 study of front-line blinatumomab with chemotherapy in adults with Ph negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 1300.
  9. Badar T., Szabo A., Advani A.S., Wadleigh M., Arslan S., Ali Khan M., et al. Real world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with blinatumomab. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 3809.
  10. Goebeler M.-E., Knop S., Viardot A., Kufer P., Topp M.S., Einsele H., et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/ refractory non-hodgkin lymphoma: final results from a phase i study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1104–11.
  11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1586
  11. Gokbuget N., Dombret H., Bonifacio M., Reichle A., Graux C., Faul C., et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131 (14): 1522–31.
  12. Huehls A.M., Coupet T.A., Sentman C.L. Bispecific T-cell engagers for cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 2015; 93 (3): 290–6.
  13. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N., Fielding A.K., Schuh A.C., Ribera J.-M., et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376 (9): 836–47.
  14. Gokbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 102 (4): e132–5.
  15. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H., Fielding A., Ribera J.M., Buske C.; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v69–v82.
  16. Klinger M., Brandl C., Zugmaier G., Hijazi Y., Bargou R.C., Topp M.S., et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012; 119 (26): 6226–33.
  17. Kontermann R.E. Dual targeting strategies with bispecific antibodies. *MAbs* 2012; 4 (2): 182–97.
  18. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., O'Brien M.M., Bader P., et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018; 8 (9): 80.
  19. Nagorsen D., Kufer P., Baeuerle P.A., Bargou R. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 2012; 136 (3): 334–42.
  20. Richard-Carpentier G., Kantarjian H.M., Jorgensen J.L., et al. Phase II study of blinatumomab in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) with positive measurable residual disease (MRD). *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 1299.
  21. Zhu M., Wu B., Brandl C., et al. Blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE®) for CD-19 targeted cancer immunotherapy: clinical pharmacology and its implications. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55 (10): 1271–88.