

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.02.2024
Принята к печати 06.03.2024



EDN: ATNNHN

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-14-24

Биспецифическое моноклональное антитело блинатумомаб в первой линии терапии В-линейной острой лимфобластной лейкемии у детей и подростков: промежуточные результаты апробационного протокола Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.И. Карачунский^{1,2}, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Л.И. Жарикова^{1,2}, О.И. Быданов¹, С.Н. Лагойко¹, А.М. Попов¹, Е.В. Михайлова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Зеркаленкова¹, Н.В. Мякова¹, Д.В. Литвинов^{1,2}, М.И. Абу-Джабал¹, Л.А. Хачатрян¹, А.В. Пшонкин¹, Н.И. Пономарева³, Ю.В. Диникина⁴, Т.Т. Валиев⁵, С.Р. Варфоломеева⁵, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Карачунский Александр Исаакович,
д-р мед. наук, профессор, заместитель
генерального директора –
директор Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aikarat@mail.ru

Биспецифическое моноклональное антитело блинатумомаб (CD19/CD3) широко и успешно используется для лечения детей с рецидивирующей или рефрактерной В-линейной острой лимфобластной лейкемией (ВП-ОЛЛ). Достиженные успехи также привели к использованию иммунотерапии у детей с первичной ВП-ОЛЛ. В данной работе представлена эффективность одного курса блинатумомаба вместо консолидирующей химиотерапии и с редукцией длительности поддерживающей терапии у пациентов с первично диагностированной ВП-ОЛЛ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В период с февраля 2020 г. по ноябрь 2022 г. 165 детей с ВП-ОЛЛ стандартного и промежуточного риска (в соответствии с критериями клинической стратификации, определенными в исследовании) были включены в пилотное исследование ALL-MB 2019 (NCT04723342). Пациенты получали обычную риск-адаптированную индукционную терапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015. Больные, достигшие полной морфологической ремиссии в конце индукционной терапии, получали блинатумомаб в дозе 15 мкг/м²/сут сразу после индукции в течение 4 нед с последующей стандартной поддерживающей терапией в течение 12 мес. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) измеряли с использованием многоцветной проточной цитометрии в конце индукции, затем сразу после лечения блинатумомабом и 4 раза во время поддерживающей терапии с 3-месячными интервалами. Все 165 пациентов успешно завершили индукционную терапию и достигли полной гематологической ремиссии. У всех в конце индукции была измерена МОБ. МОБ-негативными были 136 (82,2%) пациентов, а у остальных 29 больных выявлялась МОБ различного уровня позитивности. После завершения курса блинатумомаба МОБ была исследована у 164 больных. У 1 пациента курс блинатумомаба был прерван из-за острой нейротоксичности, и в дальнейшем он получал лечение в соответствии с терапевтическим планом для группы промежуточного риска протокола ALL-MB 2015. Все кроме 1 пациента достигли МОБ-негативности после курса блинатумомаба независимо от величины МОБ в конце индукции. Одна девочка-подросток с исходно высокой МОБ в конце индукции оставалась МОБ-позитивной и далее получала терапию согласно плану для группы высокого риска с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. На момент анализа 162 пациента завершили всю терапию, включая 12 мес поддерживающей терапии. МОБ на момент окончания терапии исследовали у 151/162 пациента, все были МОБ-негативны. За 4 года исследования с медианой наблюдения 2,5 года было зарегистрировано 10 рецидивов: 4 в группе стандартного риска и 6 в группе промежуточного риска. Четырехлетняя бессобытийная выживаемость составила 89,1 ± 3,7% для всех больных, 92,0 ± 4,2% и 82,8 ± 8,1% для групп стандартного и промежуточного риска соответственно. На момент анализа все пациенты живы, ни одного случая летальности зафиксировано не было. Хотя представленные результаты являются предварительными и требуется больше времени для окончательных выводов, тем не менее лечение

блинатумомабом в дозе 15 мкг/м²/сут в течение 4 нед сразу после индукции с последующей 12-месячной поддерживающей терапией эффективно для достижения и поддержания МОБ негативности у детей с ВП-ОЛЛ стандартного и промежуточного риска. Кроме того, данное исследование показало принципиальную возможность редукции химиотерапии у детей с ОЛЛ путем комбинации с иммунотерапией биспецифическим моноклональным антителом блинатумомаб.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, блинатумомаб, минимальная остаточная болезнь, лечение сниженной интенсивности

Карачунский А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 14–24. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-14-24

Bispecific monoclonal antibody blinatumomab in the first-line therapy of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: interim results of the Russian Ministry of Health approbation protocol

A.I. Karachunskiy^{1,2}, Yu.V. Rumyantseva^{1,2}, L.I. Zharikova^{1,2}, O.I. Bydanov¹, S.N. Lagoyko¹, A.M. Popov¹, E.V. Mikhailova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, E.A. Zerkalnikova¹, N.V. Myakova¹, D.V. Litvinov^{1,2}, M.I. Abu-Dzhabal¹, L.A. Khachatryan¹, A.V. Pshonkin¹, N.I. Ponomareva³, Yu.V. Dinikina⁴, T.T. Valiev⁵, S.R. Varfolomeeva⁵, G.A. Novichkova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴The V.A. Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁵The L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The bispecific monoclonal antibody blinatumomab (CD19/CD3) is widely and successfully used to treat children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). Advances have also led to the use of immunotherapy in children with primary BCP-ALL. This paper presents the effectiveness of a single blinatumomab course instead of consolidation chemotherapy and with short maintenance therapy in primary BCP-ALL patients. 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. Between February 2020 and November 2022, 165 children with non-high-risk BCP-ALL (according to clinical stratification criteria defined in the study) were enrolled in the ALL-MB 2019 pilot study (NCT04723342). Patients received conventional risk-adapted induction therapy according to the ALL-MB 2015 protocol. Those who achieved complete morphological remission at the end of induction received 15 µg/m²/day of blinatumomab immediately after induction for 4 weeks, followed by 12 months of maintenance therapy. Minimal residual disease (MRD) was measured using multicolor flow cytometry at the end of induction, then immediately after blinatumomab course, and then four times during maintenance therapy at three-month intervals. All 165 patients successfully completed induction therapy and achieved complete hematological remission. All had their MRD measured at the end of induction. One hundred thirty-six (82.2%) patients were MRD-negative, and the remaining 29 patients showed various levels of MRD positivity. MRD was assessed in all 164 patients who completed the blinatumomab course. One patient had blinatumomab discontinued due to acute neurotoxicity and was subsequently treated according to the intermediate-risk ALL-MB 2015 protocol. All but one patient achieved MRD negativity after blinatumomab course, regardless of MRD value at the end of induction. One adolescent girl with a high MRD level after induction remained MRD positive after blinatumomab course and further received high-risk therapy with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. At the time of analysis, 162 children had completed all therapy, including 12 months of maintenance. MRD was examined in 151 of them, and all were MRD negative. Over a 4-year study period with a median follow-up of 2.5 years, 10 relapses were registered: 4 in the standard-risk group and 6 in the intermediate-risk group. The 4-year event-free survival was 89.1 ± 3.7% for all patients, 92.0 ± 4.2% and 82.8 ± 8.1% for the standard and intermediate risk groups, respectively. At the time of analysis, all patients were alive; no deaths were registered. Although the presented results are preliminary and more time is needed for definitive conclusions, a 4-week 15 µg/m²/day blinatumomab course immediately after induction followed by 12 months of maintenance therapy is effective in achieving and maintaining MRD negativity in children with non-high risk BCP-ALL. This study showed the fundamental possibility of treating ALL by combining immunotherapy with the bispecific monoclonal antibody blinatumomab with a significant chemotherapy reduction.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, blinatumomab, minimal residual disease, reduced-intensity treatment

Karachunskiy A.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 14–24.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-14-24

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) является самой частой злокачественной опухолью детского возраста, которая встречается с частотой 3 случая на 100 000 детского населения в год (примерно 1200 новых случаев ОЛЛ в год в Российской Федерации). По иммунофенотипу выделяют 2 основные формы ОЛЛ: из предшественников В-лимфоцитов (ВП-ОЛЛ) и из предшественников Т-лимфоцитов (Т-ОЛЛ). У 90% детей с ОЛЛ встречается ВП-ОЛЛ, в то время как Т-ОЛЛ – всего в 10% [1, 2].

Эволюция лечения ОЛЛ у детей на протяжении многих лет шла по пути интенсификации химиотерапии. В конечном итоге ОЛЛ у детей и подростков перешла из разряда инкурабельных в потенциально

излечимые заболевания с вероятностью выздоровления, превышающей 80% [3–7]. Однако современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума и ассоциирована с высокой токсичностью [8–10].

Новые возможности в лечении ВП-ОЛЛ у детей и подростков появились в связи с созданием инновационного препарата для иммунотерапии блинатумомаб [11]. Он одобрен для детей с рецидивирующими или рефрактерными вариантами ВП ОЛЛ [12, 13]. В исследованиях у больных с рецидивами и рефрактерными формами ВП-ОЛЛ препарат оказался чрезвычайно эффективным, позволяя достичь ремиссии там, где химиотерапия оказывалась безуспешной. У этих пациентов блинатумомаб часто используется

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 14.02.2024

Accepted 06.03.2024

Correspondence:

Alexander I. Karachunskiy,
Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director
General, Director of the Institute of Oncology,
Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: aikarat@mail.ru

в качестве «мостика» перед трансплантацией костного мозга (ТКМ) для элиминации минимальной остаточной болезни (МОБ) [11, 14]. Заметный успех был также достигнут при использовании иммунотерапии у детей с первичным ВП-ОЛЛ [15, 16]. У первичных пациентов препарат используется в качестве дополнительного элемента лечения для детей с медленным ответом на терапию (МОБ-позитивная ремиссия в конце индукции) или с определенными неблагоприятными клиническими характеристиками (например, с перестройками *KMT2A*) с последующей ТКМ или без нее [15, 16]. Другим применением CD19-направленной терапии в первой линии является снижение интенсивности и токсичности лечения путем замены интенсивных курсов химиотерапии иммунотерапией, в частности у пациентов с пониженной толерантностью к цитостатикам (например, у детей с синдромом Дауна) [15]. С этой точки зрения имеет смысл использовать иммунотерапию также у детей с ВП-ОЛЛ в первой линии, чтобы снизить острую токсичность, а также долгосрочные побочные эффекты.

К 2019 г. блинатумомаб был официально зарегистрирован в Российской Федерации для лечения рецидивов и рефрактерных случаев ВП-ОЛЛ и включен в список жизненно необходимых лекарственных препаратов. На основе анализа результатов многочисленных международных мультицентровых исследований по лечению ОЛЛ и собственного опыта группы «Москва–Берлин» был создан принципиально новый протокол лечения ВП-ОЛЛ для первичных больных, в котором раннее применение блинатумомаба непосредственно после индукции ремиссии комбинировалось со значительной редукцией химиотерапии и сокращением сроков лечения. Пилотное научное исследование по применению блинатумомаба у детей с ВП-ОЛЛ в первой линии терапии непосредственно после индукции ремиссии в формате апробации было анонсировано НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации. Проект стартовал в феврале 2020 г., последний больной был включен в пилотный проект в ноябре 2022 г. В настоящей работе приводятся промежуточные результаты данного исследования. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

- диагноз ВП-ОЛЛ, подтвержденный в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, с наличием тотальной экспрессии CD19 на опухолевых клетках;

- возраст от 1 года до 18 лет;
- проспективная регистрация в исследовании в период с февраля 2020 г. по ноябрь 2022 г. в центрах-участниках исследования;
- отсутствие инициальной нейрорлейкемии;
- инициальный лейкоцитоз $< 100 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие тяжелых фоновых заболеваний, не позволяющих проводить терапию в полном объеме;
- отсутствие неконтролируемой инфекции перед началом терапии блинатумомабом;
- достижение полной морфологической ремиссии на 36-е сутки индукции;
- референс МОБ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева;
- подписанное информированное согласие родителей/опекунов/пациента на участие в исследовании.

В исследовании принимали участие 4 клиники: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Данные собирались для анализа в единую базу, которая была «заморожена» на 1 января 2024 г.

Диагностика и определение событий

Рутинная диагностика ВП-ОЛЛ включала в себя цитоморфологическое исследование костного мозга и ликвора, централизованное иммунофенотипирование, цито- и молекулярную генетику, как было описано ранее [17, 18].

МОБ измерялась методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) [19, 20] в конце индукции, после окончания терапии блинатумомабом и затем 4 раза в течение поддерживающей терапии (ПТ) с 3-месячным интервалом строго централизованно в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Полная ремиссия (ПР) определялась как наличие менее 5% бластных клеток по данным цитоморфологии костного мозга, отсутствие таковых в цитопрепарате ликвора и отсутствие других экстрамедуллярных проявлений лейкемии.

МОБ-негативная ремиссия диагностировалась, если количество лейкоэмических клеток было менее 0,001% среди всех ядродержащих клеток по данным МПЦ.

Терапия

Общий терапевтический план представлен на рисунке 1. Хотя все больные исходно получали одинаковую терапию, для детального анализа они были разделены на группы стандартного (инициальный лейкоцитоз $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и селезенка < 4 см из-под края реберной дуги, отсутствие стратифицирующих

аббераций и критериев высокого риска) и промежуточного (инициальный лейкоцитоз $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или селезенка < 4 см из-под края реберной дуги, отсутствие стратифицирующих генетических aberrаций и критериев высокого риска согласно критериям протокола ALL-MB 2008) риска [21]. Все пациенты с ВП-ОЛЛ после постановки диагноза получали индукционную терапию, не отличающуюся от таковой по протоколу ALL-MB 2015 [22]. Индукция ремиссии состояла из ежедневного приема дексаметазона в суточной дозе $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ с постепенной отменой после 28-го дня терапии, однократной инфузии ПЭГ-аспарагиназы в дозе $1000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$ на 3-и сутки индукции, внутривенных болюсных еженедельных введений винкристина в дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ №5, однократного введения даунорубицина в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ для больных стандартной группы риска и повторного введения даунорубицина в такой же дозе на 22-е сутки терапии для пациентов промежуточной группы риска, еженедельных интратекальных введений триплета (метотрексат, цитозар и дексаметазон) в возрастной дозировке. Пациенты группы стандартного риска в случае обнаружения $\geq 10\%$ лейкоэмических клеток в костном мозге на 15-е сутки индукции также получали второе введение даунорубицина на 22-й день терапии.

В случае достижения клинко-гематологической ремиссии на 36-й день индукции пациент получал курс терапии блинатумомабом (28 дней). При отсутствии клинко-гематологической ремиссии или при уровне МОБ $\geq 5\%$ по окончании индукции далее пациент получал терапию согласно схеме для группы высокого риска протокола ALL-MB 2015 (рисунки 1).

В случае достижения/сохранения МОБ-негативной ремиссии после курса блинатумомаба

(2-я контрольная точка) далее пациент получал ПТ в течение 1 года и профилактику нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений триплета (до достижения общего количества 15 за все время терапии у пациентов группы стандартного риска и 21 – у пациентов группы промежуточного риска). Контрольными точками для определения МОБ методом МПЦ (МПЦ-МОБ) являлись 36-й день индукции ремиссии, окончание курса блинатумомаба и далее контроль проводился каждые 3 мес во время ПТ и непосредственно после ее завершения (контрольные точки 3, 4, 5 и 6) (рисунки 1).

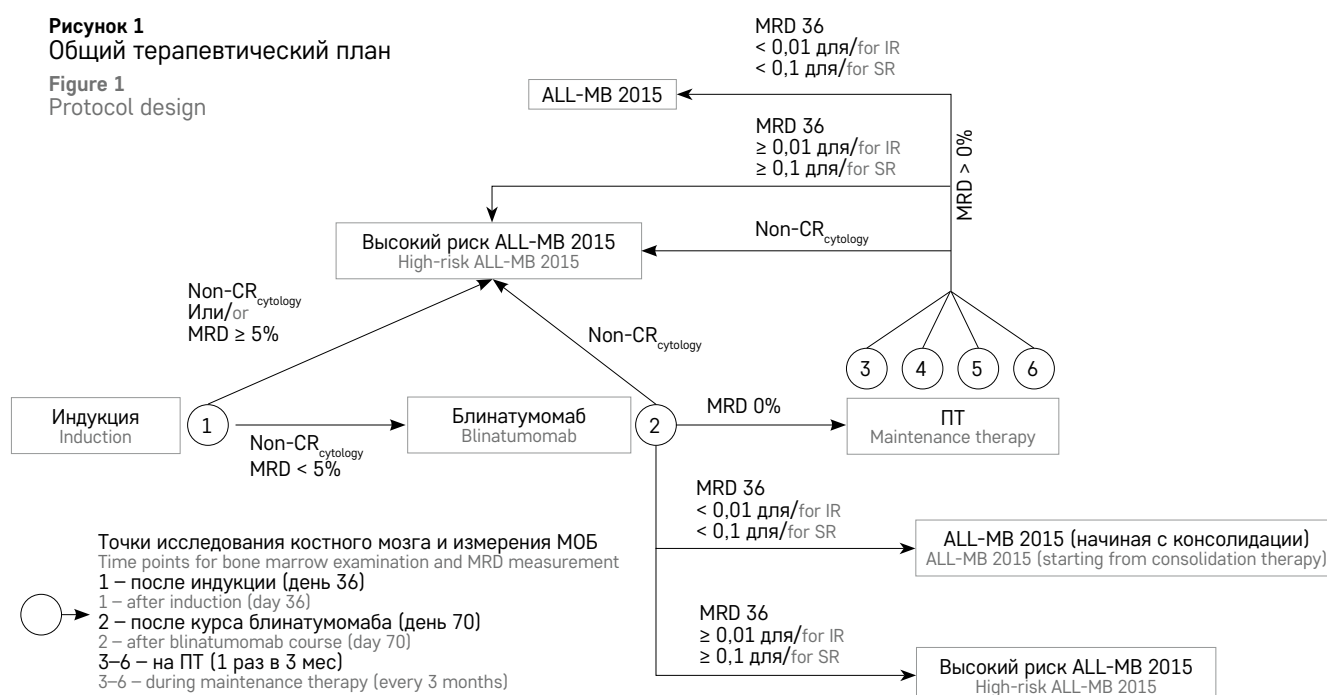
В случае отсутствия МОБ-негативной ремиссии после курса терапии блинатумомабом или появления определяемой МПЦ-МОБ в любой из контрольных точек ПТ далее пациент получал терапию по протоколу ALL-MB 2015 (ветвь терапии определялась в зависимости от уровня МОБ на 36-й день (рисунки 1)) [23].

Статистический анализ

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута ПР, количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана–Майера [24] за 4-летний период. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий [25]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались смерть в индукции, смерть в

Рисунок 1
Общий терапевтический план

Figure 1
Protocol design



ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). При оценке ОБ событием являлась смерть по любой причине.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов или смерти, обусловленной терапией, проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [26, 27]. Для сравнения рисков использовали метод Грея.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prisma Graphpad, версия 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), STATISTICA, версия 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 3.4.0 (2017-04-21).

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с февраля 2020 г. по ноябрь 2022 г. из клиник-участников исследования было зарегистрировано согласно критериям включения 165 больных. Инициальные характеристики представлены в таблице 1. Несмотря на то, что число больных с благоприятными прогностическими факторами было больше, чем таковое в основном исследовании ALL-MB 2015, тем не менее довольно значительная пропорция пациентов имела такие менее благоприятные характеристики, как возраст ≥ 10 лет (10,9%), инициальный лейкоцитоз $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ (18,2%), селезенку ≥ 4 см из-под края реберной дуги (27,3%).

Все 165 пациентов успешно завершили индукционную терапию и достигли морфологической ремиссии. У всех больных в конце индукции методом проточной цитометрии была измерена МОБ (таблица 2). МПЦ-МОБ оказалась негативной у 136 пациентов, в то время как у 29 больных была обнаружена МПЦ-МОБ различного уровня позитивности. При этом у 20 пациентов уровень МПЦ-МОБ был ниже 0,1%, а у 4 он оказался выше 1%, но менее 5%.

МПЦ-МОБ была исследована у 164 больных после завершения курса иммунотерапии блинатумомом. У 1 пациента (МПЦ-МОБ-негативен в конце индукции ремиссии) курс блинатумома был прерван из-за острой нейротоксичности, и в дальнейшем он получал лечение в соответствии с терапевтическим планом для группы промежуточного риска протокола ALL-MB 2015. У 163 из 164 больных независимо от уровня МПЦ-МОБ в конце индукции была подтверждена МПЦ-МОБ-негативная ремиссия после курса иммунотерапии блинатумомом. Одна девочка подросткового возраста с исходно высокой МПЦ-МОБ в конце индукции ремиссии ($> 1\%$) оставалась МПЦ-МОБ-позитивной после лечения блина-

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1
Initial characteristics of patients

Параметр Parameter	Всего Total	
	n	%
Пол: Gender:		
мальчики boys	87	52,7
девочки girls	78	47,3
Возраст, годы: Age, years:		
< 5	106	64,2
≥ 5 и/and < 10	41	24,9
≥ 10	18	10,9
Селезенка, см из-под края реберной дуги: Spleen, cm below the costal margin:		
< 4	120	72,7
≥ 4	45	27,3
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$: Initial leukocytosis, $\times 10^9/\text{L}$:		
< 10	100	60,6
≥ 10 и/and < 30	35	21,2
≥ 30 и/and < 100	30	18,2
Иммунофенотип: Immunophenotype:		
BI	1	0,6
BII	163	98,8
BIII	1	0,6
Генетические аберрации*: Genetic aberrations*:		
t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1	44	27,5
t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1	5	3,1
перестройки CRLF2	2	1,2
CRLF2 rearranged		
перестройки ZNF384	2	1,2
ZNF384 rearranged		
перестройки PAX5	2	1,2
PAX5 rearranged		
перестройки KMT2A	1	0,6
KMT2A rearranged		
гипердиплоидия	63	38,2
hyperdiploidy		
гиподиплоидия	1	0,6
hypodiploidy		
другие аберрации**	5	3,1
other aberrations**		
без значимых изменений	35	21,9
no significant aberrations		
Группа риска: Risk groups:		
группа стандартного риска	103	62,4
standard risk group		
группа промежуточного риска	62	37,6
intermediate risk group		

Примечание. * – подробные данные доступны для 160 пациентов; ** – внутрихромосомная амплификация RUNX1, dic(9;12)(p12;p11), делеция 9p.
Note. * – detailed data available for 160 patients; ** – intrachromosomal amplification of RUNX1, dic(9;12)(p12;p11), del(9p).

Таблица 2
Данные МПЦ-МОБ на 36-й день терапии (окончание индукции)

Table 2
MFC-MRD on day 36 of therapy (end of induction)

Уровень МПЦ-МОБ, % MFC-MRD level, %	Всего Total	
	n	%
Негативная Negative	136	82,4
< 0,01	9	5,5
$\geq 0,01$ и/and < 0,1	11	6,7
$\geq 0,1$ и/and < 1	5	3,0
≥ 1	4	2,4

Note. MFC-MRD – minimal residual disease using multicolor flow cytometry.

тумомабом (0,007%). Она была переведена в группу высокого риска, стала МПЦ-МОБ-негативной после первого блока высокодозной терапии и в дальнейшем получила аллогенную ТКМ.

В таблице 3 представлены предварительные результаты лечения в целом и в зависимости от группы риска. Ни одного случая ранней летальности и летальности от терапии, рефрактерного течения заболевания, вторых опухолей зарегистрировано не было. У 10 (6,1%) пациентов были зарегистрированы рецидивы заболевания: в 4 случаях они произошли у больных стандартной группы риска (3,9% всех пациентов стандартной группы риска) и в 6 случаях – у больных группы промежуточного риска (9,7% всех пациентов группы промежуточного риска). По времени возникновения 1 рецидив был очень ранним, 4 – ранними и 5 – поздними. Поздними мы считали рецидивы, развившиеся через 6 мес и более после окончания ПТ. Локализация рецидивов представлена в таблице 3. Из 10 рецидивов 7 оказались изолированными костномозговыми, а 3 были представлены изолированным или комбинированным поражением центральной нервной системы (ЦНС). При этом в 2 из 3 случаев рецидивы с поражением ЦНС развились у больных из группы стандартного риска.

На рисунке 2 представлены БСВ и ОВ, а также конкурирующие кумулятивные риски рецидивов как для всех больных, так и в зависимости от группы риска. БСВ для всех больных практически за 4 года исследования составила $89,1 \pm 3,7\%$, риск возникно-

вения рецидива заболевания – $10,9 \pm 3,8\%$. В группе стандартного риска БСВ и риск рецидива составили $92,0 \pm 4,2\%$ и $8,0 \pm 4,3\%$ соответственно, а в группе промежуточного риска – $82,8 \pm 8,1\%$ и $17,2 \pm 8,5\%$ соответственно. Поскольку случаев летальности на момент анализа результатов не зарегистрировано, то ОВ в целом и в подгруппах оказалась равной 100%.

Для подробного анализа токсичности доступны данные по 147 пациентам. Наиболее частыми проявлениями токсичности иммунотерапии блинатумомабом были цитокиновая лихорадка в начале лечения ($n = 35$; 23,8%), нейротоксичность ($n = 11$; 7,5%) и инфекции ($n = 53$; 36%) (таблица 4). Все проявления токсичности были легкой или умеренной степени тяжести, не требовали прерывания курса блинатумомаба и не являлись серьезной клинической проблемой. Лишь в 1 случае, как уже было отмечено ранее, из-за развития судорог курс иммунотерапии был прерван, и ребенок переведен на стандартный протокол ALL-MB 2015.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение ОПЛ даже без высокодозной терапии приводит к целому ряду серьезных осложнений, таких как связанная с винкристином нейропатия у большинства больных, связанный с аспарагиназой панкреатит в 10–18% случаев, энцефалопатия и индуцируемый высокими дозами метотрексата инсультподобный синдром в 10–15% случаев, а также тромбоэмбо-

Таблица 3
Результаты терапии в целом и по группам риска
Table 3
Therapy results in all study patients and by risk groups

Параметр Parameter	Все пациенты All patients		Стандартная группа риска Standard-risk group		Промежуточная группа риска Intermediate-risk group	
	n	%	n	%	n	%
Всего Total	165	100	103	100	62	100
Смерть в индукции Induction death	0	0	0	0	0	0
Non-response	0	0	0	0	0	0
ПР CR	165	100	103	100	62	100
Рецидивы (всего) Relapses (total)	10	6,1	4	3,9	6	9,7
Локализация рецидива: Localization:						
изолированный костный мозг bone marrow	7	4,2	2	1,9	5	8,1
ЦНС CNS	1	0,6	1	0,97	0	0
костный мозг + экстрамедуллярный bone marrow + extramedullary	1	0,6	0	0	1	1,6
костный мозг + ЦНС + экстрамедуллярный bone marrow + CNS + extramedullary	1	0,6	1	0,97	0	0
Вторая опухоль Second tumor	0	0	0	0	0	0
Смерть в ремиссии Remission death	0	0	0	0	0	0
Потерянные из-под наблюдения Lost-to-follow-up	0	0	0	0	0	0
ППР CCR	155	93,9	99	96,1	56	90,3

Note. CNS – central nervous system; CR – complete remission; CCR – continuous CR.

лизм, кардиомиопатия, нефротоксичность, нейрокогнитивные нарушения, аваскулярный остеонекроз, существенный риск развития вирусных, бактериальных и грибковых инфекций [9, 10]. В связи с этим остро стоит задача редукции химиотерапии у больных ОЛЛ с благоприятными прогностическими факторами. Наиболее важным фактором прогноза у детей с ВП-ОЛЛ является ответ на терапию, определяемый в том числе с помощью методов проточной цитометрии по уровню МОБ. Анализ международных МОБ-ориентированных протоколов химиотерапии ОЛЛ у детей и подростков и собственных данных показал, что больные с ВП-ОЛЛ, достигшие МОБ-негативной ремиссии в конце индукции, имеют очень хороший прогноз с выживаемостью более 90% [28].

Биспецифическое антитело к Т-клеткам блинатумаб стало одним из наиболее часто используемых иммунотерапевтических агентов в детской онкологии [11]. Блинатумаб является биспецифическим активатором Т-клеток и представляет собой антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Опосредованное блинатумом образование цитолитического синапса между Т-клеткой и опухолевой клеткой приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих клетки-мишени как в стадии пролиферации, так и в стадии покоя [29, 30]. Исходно данный препарат был создан и зарегистрирован для лечения больных с рецидивами и рефрактерными случаями ВП-ОЛЛ у детей и взрослых. На модели этих сложных больных было показано, что основными прогностическими факторами высокой эффективности блинатумаба являются низкая масса опухоли и достаточное количество собственных лимфоцитов [30, 31]. Эти условия, как правило, выполняются у больных, достигших морфологической ремиссии после завершения индукционной терапии.

Основываясь на многообещающих результатах лечения рецидивов и рефрактерных форм ВП-ОЛЛ [12, 13], иммунотерапия блинатумомом стала использоваться в протоколах для первичных больных ВП-ОЛЛ [15, 16, 32, 33]. Однако в большинстве исследований блинатумаб использовался лишь для эскалации лечения или иногда в качестве замены интенсивной высокодозной химиотерапии у детей с плохим ответом, как с последующей ТКМ, так и без нее [15]. С той же целью блинатумаб используется у детей с ОЛЛ с генетическими абберациями с вовлечением гена *KMT2A* [32, 33], иногда независимо от их ответа на лечение по данным МОБ [32].

Основная идея новой концепции иммунотерапии ВП-ОЛЛ у детей и подростков – раннее, т. е. непосредственно после индукции ремиссии, применение

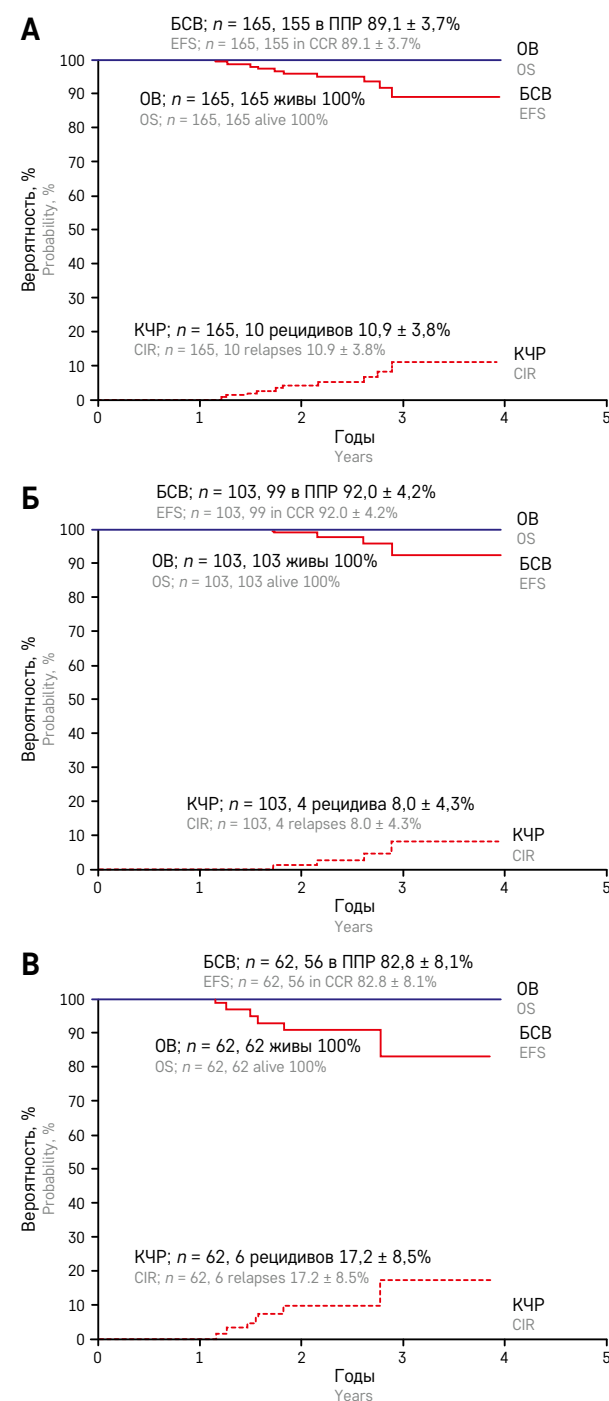
блинатумаба в целях максимальной эрадикации остаточного лейкоэмического пула, в том числе лейкоэмических клеток, находящихся в состоянии покоя, с последующей значительной редукцией химиотерапии.

В данном исследовании представлен анализ эффективности одного курса блинатумаба вместо

Рисунок 2

БСВ, ОВ и кумулятивная частота развития рецидива (КЧР) у пациентов, включенных в исследование А – все пациенты; Б – группа стандартного риска; В – группа промежуточного риска

Figure 2
Event-free survival (EFS), overall survival (OS) and cumulative incidence of relapse (CIR) in study patients
A – all patients; Б – standard-risk group; В – intermediate-risk group



всей консолидирующей химиотерапии у первичных больных. Фактически все 3 блока консолидации (24 нед) заменяются одним 28-дневным курсом терапии блинатумомабом в дозе 15 мкг/м²/сут, при этом длительность ПТ редуцирована до 1 года по сравнению с таковой в исследовании ALL-MB 2015. Обоснованием для этого протокола было предположение, что CD19-направленная иммунотерапия позволяет достичь эквивалентного или даже более глубокого ответа (намного ниже порога обнаружения МОБ) и снизить остаточную массу лейкоми-

ческих клеток после индукции более эффективно, чем терапия консолидации по протоколу ALL-MB 2015, даже у пациентов с отрицательной МОБ в конце индукции ремиссии. Это согласуется с философией протоколов группы «Москва–Берлин», которая заключается в значительной редукции терапии для большинства пациентов, не относящихся к группе высокого риска [1, 2, 28, 34]. Ранее было показано, что при тщательном анализе клинических факторов риска в сочетании с ответом по МОБ у половины детей с ВП-ОЛЛ может успешно применяться низкоинтенсивная терапия [34, 35], а еще у четверти – терапия средней интенсивности [23, 28]. Однако дальнейшая дезэскалация терапии цитостатиками, скорее всего, невозможна без неблагоприятного воздействия на показатели излечения. Инновационный дизайн пилотного протокола ALL-MB 2019 включает 1 курс блинатумомабом вместо всех 3 консолидаций, продолжительность ПТ также сокращена (таблица 5).

Конечно, такая схема редуцированной терапии требует постоянного мониторинга течения заболевания во время лечения и мер безопасности в случае, если пациенты снова становятся МОБ-положительными после иммунотерапии. В таких случаях протокол предусматривал переключение пациентов на терапию в соответствии с обычным протоколом ALL-MB 2015. По этой причине в отличие от разового измерения МОБ [23] в протоколе лечения был реализован ее мониторинг в нескольких временных точках после иммунотерапии. Результаты данного мониторинга показывают, что почти все дети (99,2%) становятся МОБ-отрицательными после лечения блинатумомабом. Этот высокий уровень отрицательной МОБ достигается независимо от исходных параметров риска и ответа на терапию в конце индукции. Более того, почти все исследованные

Таблица 4
Токсичность курса блинатумомаб (n = 147)

Симптом Symptom	Число пациентов Number of patients	%
Тошнота Nausea	10	6,8
Рвота Vomiting	4	2,7
Стоматит Stomatitis	7	4,8
Тромбозы Thrombosis	6	4,1
Гипертензия Hypertension	6	4,1
Синдром выброса цитокинов Cytokine release syndrome	35	23,8
Нейротоксичность Neurotoxicity	11 головная боль (n = 7), тремор (n = 1), судороги (n = 2; в 1 случае курс прерван без возобновления), онемение (n = 1)	7,5
	11 headache (n = 7), tremor (n = 1), convulsions (n = 2; in 1 case the course was discontinued without resumption), numbness (n = 1)	
Инфекции Infections	53 во всех случаях лихорадка легкой степени тяжести менее 5 дней	36,0
	53 in all cases fever less than 5 days, mild severity	

Таблица 5
Интенсивность химиотерапии в зависимости от протокола

Медикамент Medication	ALL-MB 2015	ALL-PILOT 2019
Дексаметазон 6 мг/м ² Dexamethasone 6 mg/m ²	138 дней 138 days	28 дней 28 days
ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м ² PEG-asparaginase 1000 U/m ²	1 введение 1 injection	1 введение 1 injection
L-аспарагиназа 5000/10 000 Ед /м ² L-asparaginase 5000/10 000 U/m ²	18 введений 18 injections	–
Винкристин 1,5 мг/м ² Vincristine 1.5 mg/m ²	27 введений 27 injections	5 введений 5 injections
Даунорубицин Daunorubicin	Кумулятивная доза 195 мг 195 mg cumulative dose	Кумулятивная доза 45 мг 45 mg cumulative dose
Блинатумомаб Blinatumomab	–	5 мкг/м ² – 7 дней 15 мкг/м ² – 21 день 5 µg/m ² – 7 days 15 µg/m ² – 21 days
Меркаптопурин 50 мг/м ² Mercaptopurine 50 mg/m ²	2 года ежедневно (с перерывом на реиндукции) 2 years daily (with a pause for reinduction)	1 год ежедневно 1 year daily
Метотрексат 30 мг/м ² Methotrexate 30 mg/m ²	2 года еженедельно (с перерывом на реиндукции) 2 years weekly (with a pause for reinduction)	1 год еженедельно 1 year weekly
Общая длительность лечения Total treatment duration	2 года 2 years	1 год 2 мес 1 year 2 months

пациенты находились в стойкой МОБ-негативной ПР в конце терапии, хотя фаза консолидации и ПТ были редуцированы. Тем не менее за 4 года исследования из 165 больных было зарегистрировано 10 рецидивов: 4 среди пациентов стандартной группы риска, 6 у больных группы промежуточного риска. При этом БСВ за 4 года оказалась абсолютно сопоставима с таковой в исследовании ALL-MB 2015. Однако она была достигнута, несмотря на резкую редукцию системной химиотерапии с полным отказом от повторных курсов винкристина, дексаметазона, аспарагиназы и сокращением общей длительности лечения больных на целый год (таблица 5). Все дети завершили лечение, живы, никаких серьезных побочных эффектов обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что представленные в настоящей работе результаты являются предварительными и требуется больше времени для окончательных выводов, тем не менее данное исследование показывает принципиальную возможность лечения ОЛЛ

путем комбинации иммунотерапии биспецифическим моноклональным антителом блинатумомаб со значительной редукцией химиотерапии. Этот первый опыт, безусловно, является основой для последующей оптимизации комбинированной иммуно- и химиотерапии у первичных больных ОЛЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Rumyantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Lagoyko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва–Берлин. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007; 6 (4): 13–22. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I. The optimization of treatment for acute lymphoblastic leukemia in children in Russia and Belarus: Moscow–Berlin strategy. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2007; 6 (4): 13–22. (In Russ.)].
2. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakow A., Mahortih T., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. Leukemia 2008; 22(6): 1144–1153. DOI: 10.1038/leu.2008.63
3. Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S., Winick N.J., et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012; 30 (14): 1663–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018
4. Raetz E., Lu X., Devidas M., Loh M., Winick N., Carroll W., et al. Continued improvements in overall survival (OS) in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) report. Pediatr Blood Cancer 2018; 65 (Suppl 1): e27057.
5. Toft N., Birgens H., Abrahamsen J., Griškevičius L., Hallböök H., Heyman M., et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2018; 32 (3): 606–15. DOI: 10.1038/leu.2017.265
6. Moorman A.V., Antony G., Wade R., Butler E.R., Enshaei A., Harrison C.J., et al. Time to cure for childhood and young adult acute lymphoblastic leukemia is independent of early risk factors: Long-term follow-up of the UKALL2003 trial. J Clin Oncol 2022; 40 (36): 4228–39. DOI: 10.1200/JCO.22.00245
7. Pieters R., Mullighan C.G., Hunger S.P. Advancing Diagnostics and Therapy to Reach Universal Cure in Childhood ALL. J Clin Oncol 2023; 41 (36): 5579–91. DOI: 10.1200/JCO.23.01286
8. Robison L.L., Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. Br J Haematol 2003; 122 (3): 345–59. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04499.x
9. Schmiegelow K., Attarbaschi A., Barzilai S., Escherich G., Frandsen T.L., Halsey C., et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. Lancet Oncol 2016;

- 17 (6): e231–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3
10. Schmiegelow K., Müller K., Mogensen S.S., Mogensen P.R., Wolthers B.O., Stoltze U.K., et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res* 2017; 6: 444. DOI: 10.12688/f1000research.10768.1
 11. Viardot A., Locatelli F., Stieglmaier J., Zaman F., Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol* 2020; 99 (10): 2215–29. DOI: 10.1007/s00277-020-04221-0
 12. Brown P.A., Ji L., Xu X., Devidas M., Hogan L.E., Borowitz M.J., et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325 (9): 833–42. DOI: 10.1001/jama.2021.0669
 13. Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., Morris J.D., Gruhn B., Klingebiel T., et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325 (9): 843–54. DOI: 10.1001/jama.2021.0987
 14. Locatelli F. Blinatumomab before allogeneic stem cell transplantation: the ideal strategy to improve patient's outcomes? *Transplant Cell Ther* 2024; 30 (2): 129–30. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.01.061
 15. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med* 2021; 10 (12): 2544. DOI: 10.3390/jcm10122544
 16. Hodder A., Mishra A.K., Enshaei A., Baird S., Elbeshlawi I., Bonney D., et al. Blinatumomab for First-Line Treatment of Children and Young Persons With B-ALL. *J Clin Oncol* 2023; JC02301392. Epub ahead of print. DOI: 10.1200/JCO.23.01392
 17. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177 [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian–Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 165–77. (In Russ.)].
 18. Цаур Г.А., Олшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143 [Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian journal of hematology and transfusiology* 2023; 68 (1): 129–43. (In Russ.)].
 19. Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Масчан М.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Попов А.М. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184 [Mikhailova E.V., Illarionova O.I., Maschan M.A., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I., Popov A.M. Guidelines for the flow cytometric minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia after CD19-directed immunotherapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 175–84. (In Russ.)].
 20. Mikhailova E., Illarionova O., Komkov A., Zerkalnikova E., Mamedov I., Shelikhova L., et al. Reliable Flow-Cytometric Approach for Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after CD19-Targeted Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (21): 5445. DOI: 10.3390/cancers14215445
 21. Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Румянцева Ю.В., Илларионова О.И., Семченкова А.А., Фечина Л.Г. и др. Влияние режима приема дексаметазона на выявление нормальных В-клеточных предшественников в костном мозге у детей с острым лимфобластным лейкозом на момент окончания индукционной терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 53–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-53-57 [Mikhailova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Roumiantseva J.V., Illarionova O.I., Semchenkova A.A., Fechina L.G., et al. The influence of a dosage regimen of dexamethasone on detection of normal B-cell precursors in the bone marrow of children with BCP-ALL at the end of induction therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (1): 53–7. (In Russ.)].
 22. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В. и др.

- Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022; 9(3): 12–31. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31 [Suprun R.N., Rumyantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022; 9 (3): 12–31. (In Russ.)].
23. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A simple procedure to identify children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia who can be successfully treated with low or moderate intensity: Sequential versus single-point minimal residual disease measurement. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70 (6): e30295. DOI: 10.1002/pbc.30295
 24. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
 25. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50 (3): 163–70.
 26. Kalbfleisch J., Prentice R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley, New York; 2002.
 27. Cortese G., Andersen P.K. Competing risks and time-dependent covariates. *Biom J* 2010; 52 (1): 138–58. DOI: 10.1002/bimj.200900076
 28. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. One-point flow cytometric MRD measurement to identify children with excellent outcome after intermediate-risk BCP-ALL: results of the ALL-MB 2008 study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149 (8): 4629–37. DOI: 10.1007/s00432-022-04378-3
 29. Clements J.D., Zhu M., Kuchimanchi M., Terminello B., Doshi S. Population Pharmacokinetics of Blinatumomab in Pediatric and Adult Patients with Hematological Malignancies. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59 (4): 463–74. DOI: 10.1007/s40262-019-00823-8
 30. Chitadze G., Laqua A., Lettau M., Baldus C.D., Brüggemann M. Bispecific antibodies in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Expert Rev Hematol* 2020; 13 (11): 1211–33. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831380
 31. von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34 (36): 4381–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3301
 32. van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388 (17): 1572–81. DOI: 10.1056/NEJMoa2214171
 33. Popov A., Fominikh V., Mikhailova E., Shelikhova L., Tsaur G., Abugova Y., et al. Blinatumomab following hematopoietic stem cell transplantation - a novel approach for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in infants. *Br J Haematol* 2021; 194 (1): 174–8. DOI: 10.1111/bjh.17466
 34. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A simple algorithm with one flow cytometric MRD measurement identifies more than 40% of children with ALL who can be cured with low-intensity therapy. *The ALL-MB 2008 trial results. Leukemia* 2022; 36 (5): 1382–5. DOI: 10.1038/s41375-022-01542-z
 35. Popov A., Henze G., Roumiantseva Yu., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (2): 95–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-95-104