

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.03:616.155.392-053.2

БЛИНАТУМОМАБ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Мулярова Н. В., Смирнова А. Ю., Лапаева С. И., Тошина Ю. К.,
Диникина Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мулярова Наталья Валерьевна,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: n.muliarova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.02.2024
и принята к печати 22.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в лечении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), актуальными вопросами остаются преодоление токсичности стандартных режимов химиотерапии и лечение рефрактерных и рецидивирующих (р/р) форм заболевания. Наиболее перспективной опцией является применение иммунотерапии (ИТ), в том числе моноклонального антитела блинатумомаба (БМ). **Цель исследования.** Проанализировать показания к применению, эффективность и переносимость БМ у детей с В-ОЛЛ. **Материалы и методы.** За период с апреля 2016 по январь 2024 гг. выполнена ретроспективная оценка случаев применения БМ у детей с В-ОЛЛ в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Результаты.** В исследование включено 53 пациента, из них 28 (53 %) девочек и 25 (47 %) мальчиков с медианой возраста 7,7 (2,08–19,8) года. Показаниями к назначению БМ были следующие: 1) консолидация ремиссии (КР) при первичном В-ОЛЛ (n = 17, 32 %); 2) персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) (n = 23, 43 %) после завершения индукционной химиотерапии (ХТ) или перед этапом аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК); 3) замена стандартной КР в связи с предшествующей токсичностью ХТ или иными противопоказаниями к ее проведению (n = 12, 23 %); 4) терапия спасения при р/р ОЛЛ (n = 1, 1,9 %). Статус МОБ-негативной ремиссии после 1-го курса ИТ достигнут в 89 % случаев. Терапия с применением БМ у пациента с р/р формой ОЛЛ и тотальной бластной инфильтрацией костного мозга была эффективной и позволила редуцировать опухолевую популяцию до 7,2 % к 15 дню терапии, тем не менее, имел место летальный исход, обусловленный предшествующим развитием и прогрессированием тяжелой инфекции. Наиболее частыми вариантами токсичности III–IV степени были лейко-/нейтропения (28 %) и нейротоксичность (3,7 %). Редукция дозы БМ с целью купирования токсичности потребовалась 19 % пациентов, при этом медиана

дней терапии с редукцией дозы составила 4. Глюкокортикостероиды с указанной целью применялись в 11 % случаев, антибактериальная терапия — в 13 %. На момент оценки результатов в исследуемой группе больных рецидивов заболевания зарегистрировано не было. В статье проанализирован международный опыт использования БМ у пациентов с В-ОЛЛ. **Заключение.** Наш опыт и представленные литературные данные демонстрируют обоснованное расширение показаний к применению БМ у детей с В-ОЛЛ с высокой эффективностью и удовлетворительным профилем токсичности.

Ключевые слова: блинатумомаб, дети, иммунотерапия, минимальная остаточная болезнь, рефрактерное течение, рецидив, В-линейный острый лимфобластный лейкоз.

Для цитирования: Мулярова Н.В., Смирнова А.Ю., Лапаева С.И. и др. Блинатумомаб в лечении острого лимфобластного лейкоза у пациентов детского возраста: опыт одного центра. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(2):156-169. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-156-169. EDN: OUOTXZ

BLINATUMOMAB IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: ONE CENTER EXPERIENCE

Muliarova N. V., Smirnova A. Yu., Lapaeva S. I., Toshina Yu. K., Dinikina Yu. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Muliarova Natalia V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: n.muliarova@gmail.com

Received 28 February 2024; accepted
22 March 2024.

ABSTRACT

Background. Despite the successes achieved in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), overcoming the toxicity of standard chemotherapy regimens and the treatment of relapsed/refractory (r/r) forms of the disease remains relevant. The most promising option is to use immunotherapy (IT), including a monoclonal antibody blinatumomab (BM). The purpose of the study. To analyze indications of using, as well as efficacy and tolerability of BM in children with V-ALL. **Materials and methods.** From April 2016 to January 2024 a retrospective assessment of using of BM in children with B-ALL in the chemotherapy department of oncohematological diseases and TCM for children in Almazov National Medical Research Centre was performed. **Results.** The study included 53 patients, including 28 (53 %)

girls and 25 (47 %) boys with median age of 7,7 (2,08–19,8) years. Indications for using of BM were as follows: (1) consolidation of remission (CR) with primary ALL (n = 17, 32 %); (2) persistence of minimal residual disease (MRD) (n = 23, 43 %) after completion of chemotherapy (CT) induction or before the stage of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT); (3) replacement of the standard CR due to the previous toxicity of CT or other contraindications to its implementation (n = 12, 23 %); (4) salvage therapy for r/r ALL (n = 1, 1,9 %). The status of MRD-negative remission after the 1st course of IT was achieved in 89 % of cases. Therapy using BM in a patient with the r/r ALL and total blast infiltration of the bone marrow was effective and facilitated reducing the tumor population to 7,2% by day 15 of therapy, however, there was a fatal outcome due to development and progression of preexisted severe infection. The most common variants of grade III–IV toxicity were leuko-/neutropenia (28 %) and neurotoxicity (3,7 %). BM dose reduction for the purpose of relieving toxicity was required in 19 % of patients, while the median days of therapy with dose reduction was 4. Corticosteroids were used for this purpose in 11 % of cases, antibacterial therapy — in 13 %. At the time of results evaluation, there were no relapses of the disease in the study group. The article analyzes the international experience of using BM in patients with B-ALL. **Conclusion.** Our experience and the presented literature data demonstrate a reasonable expansion of indications for using of BM in children with B-ALL with high efficacy and satisfactory toxicity profile.

Key words: B-cell acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, children, immunotherapy, minimal residual disease, refractory disease, relapsed.

For citation: Mularova NV, Smirnova AY, Lapaeva SI, et al. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia: one center experience. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):156-169. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-156-169. EDN: OUOTXZ

Список сокращений: аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, БМ — блинатумомаб, БРВ — безрецидивная выживаемость, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ИТ — иммунотерапия, КР — консолидация ремиссии, МОБ — минимальная остаточная болезнь, НЯ — нежелательные явления, ОВ — общая выживаемость, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ПКГР — полная клинико-гематологическая ремиссия, ПР — полная ремиссия, р/р — рецидивирующий/рефрактерный, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», СВЦ — синдром выброса цитокинов, ХТ — химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

ОЛЛ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у пациентов детского возраста, составляя, по данным международной

статистики, 1/4 всех злокачественных новообразований [1, 2]. При этом у детей В-ОЛЛ насчитывается до 85 % всех случаев ОЛЛ [1]. На сегодняшний день успехи риск-адаптированной терапии ОЛЛ у детей позволяют достичь более 90 % общей выживаемости (ОВ) и 85 % 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) [3, 4]. Летальность пациентов с ОЛЛ может быть обусловлена р/р формами заболевания, определяющими необходимость интенсификации терапии, а также лекарственно-индуцированной токсичностью, преимущественно в период индукционной химиотерапии (ХТ). Тем самым, наиболее актуальными вопросами в отношении терапии ОЛЛ являются снижение токсичности ХТ в группах стандартного риска и лечение р/р форм заболевания с определением необходимости применения других методов лечения, включая таргетную терапию и иммунотерапию (ИТ) [5–8].

Следует отметить, что, несмотря на относительно невысокую интенсивность международных про-

грамм лечения ОЛЛ для групп стандартного и промежуточного рисков, осложнения этапов индукции и консолидации, обусловленные длительным применением глюкокортикостероидов в высоких дозах, препаратов аспарагиназы, антрациклиновых антибиотиков, обуславливают развитие серьезных видов полиорганной токсичности. В ряде случаев тяжелые осложнения являются причиной невозможности продолжения необходимого объема лечения, что чаще всего определяется развитием тяжелых аллергических реакций, инфекционных осложнений, кардиотоксичности и др. [9–11]. Кроме того, учитывая высокие показатели выздоровления, все большее внимание уделяется отдаленным эффектам терапии, включая эндокринные, нейрокогнитивные нарушения, риски вторичных опухолей, и качеству жизни пациентов и их семей [12].

Частота случаев р/р ОЛЛ составляет порядка 15–20 % [7, 13], при этом рефрактерность определяется как одно из следующих состояний: 1) первичная невозможность достичь полной ремиссии после индукционной ХТ; 2) первый сверхранный рецидив; 3) второй и последующие рецидивы или 4) неэффективность противорецидивной терапии [13]. Персистенция или появление МОБ также является показателем устойчивости к стандартной ХТ и наиболее важным фактором риска рецидивов заболевания [14]. Очевидно, что эскалация интенсивности ХТ в группах высокого риска ОЛЛ с целью достижения ремиссии будет сопровождаться одновременным увеличением частоты и тяжести ассоциированных осложнений и неубедительной эффективностью, как правило, связанной с химиорезистентностью лейкоэмического клона [7, 8]. При этом основной куративной опцией остается алло-ТГСК после достижения ремиссии заболевания [15]. Факторами эффективности, согласно данным литературы, являются статус заболевания, в том числе отрицательная МОБ, режим кондиционирования, источник трансплантата, тип донора, вариант профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), наличие вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде [14–16].

В последние десятилетия новые методы ИТ, в частности применение моноклональных антител и CAR-T-клеток (*chimeric antigen receptor T cell*, или T-клетки с химерным антигенным рецептором), представляют собой важную стратегию лечения ОЛЛ и демонстрируют многообещающие результаты с точки зрения преодоления проблем химиорезистентности и тяжелой токсичности, ассоциированной с ХТ [17]. В настоящее время одним из наиболее перспективных и доступных методов является применение блинатумомаба (БМ).

БМ — биспецифический активатор T-клеток (BiTE) и представляет собой молекулу, селективно связывающуюся с антигеном CD19 и антигеном CD3, экспрессируемыми на поверхности В- и T-клеток соответственно. Тем самым, происходит активация собственных цитотоксических T-лимфоцитов пациента для генерации противоопухолевого ответа в отношении доброкачественных и злокачественных В-клеток с экспрессией CD19+, приводя к их гибели [18]. Из-за короткого периода полураспада БМ (примерно 2 часа) введение необходимо проводить в виде непрерывной инфузии [19]. Наиболее серьезной токсичностью терапии БМ является синдром выброса цитокинов (СВЦ), который возникает в результате активации T-лимфоцитов и транзитного высвобождения провоспалительных цитокинов. Чаще СВЦ развивается у пациентов, не получающих премедикацию кортикостероидами [19, 20].

В июле 2017 года БМ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения взрослых и детей с р/р ОЛЛ, а в марте 2018 года FDA разрешило применение БМ у пациентов с персистенцией МОБ [21].

Безопасность и эффективность БМ у детей с р/р В-ОЛЛ была продемонстрирована в международном исследовании I/II фазы (NCT01471782). Из 70 детей с ОЛЛ в активной фазе (> 25 % бластов в костном мозге) у 39 % в течение первых двух циклов была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР), из них у 52 % МОБ-негативный статус позволил использовать опцию алло-ТГСК [22]. Данное исследование определило рекомендуемую дозу БМ, а также продемонстрировало хороший противоопухолевый ответ у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой во всех возрастных группах, в том числе у больных с неблагоприятными цитогенетическими альтерациями. Другое исследование I/II фазы RIALTO (NCT02187354) подтвердило эффективность БМ у детей с р/р ОЛЛ, в том числе с более низкой опухолевой нагрузкой (с уровнем МОБ $\geq 10^{-3}$). Из 110 пациентов в исследовании у 63 % была достигнута ПР в первые 2 цикла [23]. Первое описание применения БМ в качестве «bridge-терапии» у детей с персистенцией МОБ перед аллоТГСК в работе Keating и соавторов демонстрирует хороший противоопухолевый эффект без развития тяжелой органной токсичности и/или тяжелых инфекций, тем самым улучшая результаты последующей аллоТГСК [24]. В настоящее время проводятся исследования по применению БМ у детей в качестве

«bridge-терапии» (NCT04604691) [25] и у детей до года (NCT05029531) [26]. Также ведутся исследования по применению БМ с персистенцией МОБ после аллотГСК (NCT02807883) [27].

В двух рандомизированных исследованиях III фазы сопоставлялась эффективность применения БМ в сравнении со стандартной ХТ до проведения этапа аллотГСК у детей с первым рецидивом. Так, в исследовании AALL1331 (NCT02101853) отмечалось существенное преимущество БМ над стандартной ХТ. Авторы указывают на низкий профиль токсичности БМ и более высокий процент достижения МОБ-негативной ремиссии, который составил 75 % и 32 % соответственно. Показатели 2-летней ОВ в группе БМ против стандартной ХТ составили 71 % и 58 % соответственно [28]. Аналогичные результаты получены в исследовании NCT02393859, где показатели БРВ составили 66%/27 %, а МОБ-отрицательный статус — 90%/54 % соответственно [29].

По результатам проведенных исследований БМ демонстрирует относительно низкий профиль токсичности, что расширяет показания к использованию для особых групп пациентов с ОЛЛ. К таковым относятся дети до года, пациенты с синдромом Дауна и тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне ХТ [30–36]. Младенческий ОЛЛ в 75 %

случаев сопровождается реаранжировкой гена *KMT2A*, что обуславливает неблагоприятный прогноз [37]. Однако добавление БМ к стандартному протоколу противоопухолевой терапии позволяет улучшить показатели БРВ до 81,6 % по сравнению с 49,4 % в случае применения стандартной ХТ [38]. Также исследовательская группа по лечению детских лейкозов Израиля представила серию случаев использования БМ у детей с инфекционными осложнениями, что позволило исключить перерывы в программной терапии [39]. Описаны случаи успешного применения БМ в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) при рецидиве Ph+ ОЛЛ [31] и инвазивных микозах, развившихся во время индукционной ХТ [40].

В таблице 1 представлены крупные международные исследования по безопасности и эффективности БМ у детей разных групп: результаты, нежелательные явления (НЯ) III–IV степени.

Представленный выше обзор клинических исследований, касающихся применения БМ у гетерогенной группы детей в лечении В-ОЛЛ, демонстрирует его эффективность и приемлемый профиль токсичности, что позволяет улучшать результаты лечения пациентов, минуя химиорезистентность опухолевого клона, а также минимизируя риски осложнений, связанных с ХТ.

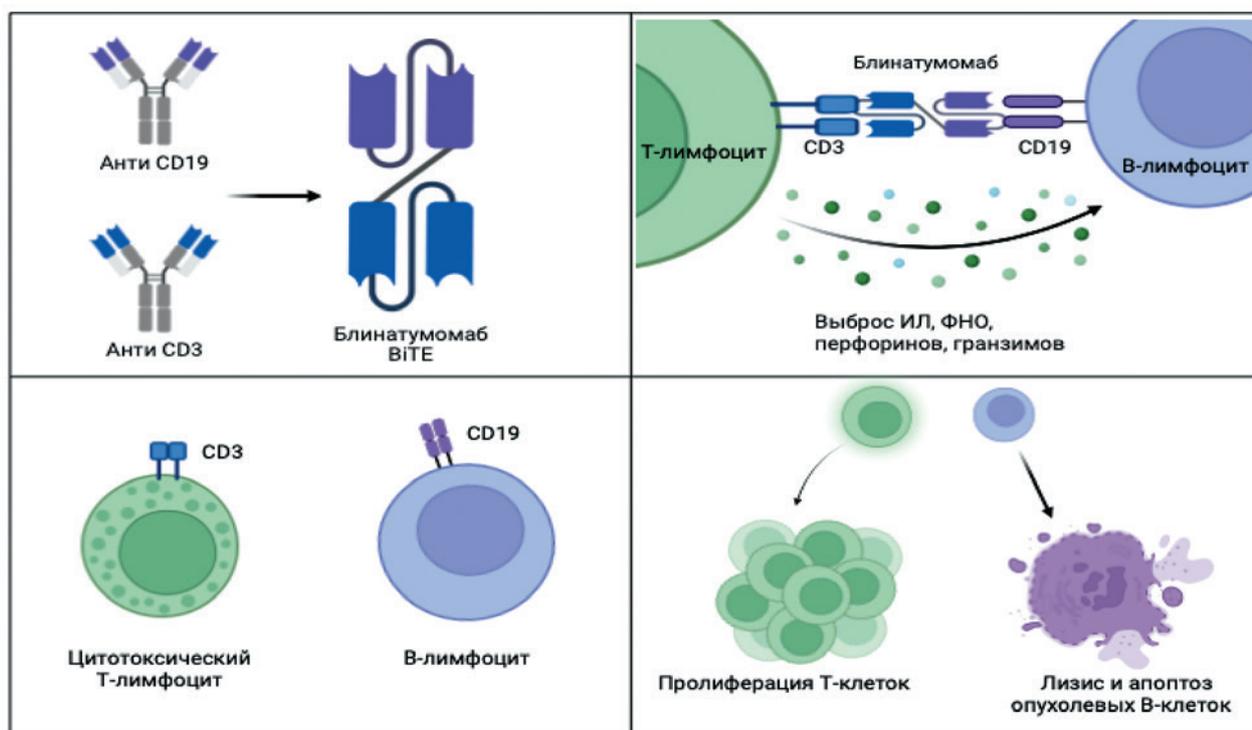


Рис. 1. Механизм действия БМ

Figure 1. Mechanism of action of blinatumomab

Таблица 1. Примеры клинических исследований по применению БМ у детей и их результаты

Table 1. Examples of clinical trials with blinatumomab for children and their results

Клиническое исследование/ссылка	№ пациентов	Возраст пациентов (медиана)	Режим терапии	ОВ, БРВ	Токсичность в течение 1-го цикла III–IV ст., %
I/II фаза: БМ у детей с р/р ОЛЛ (MT103-205, NCT01471782) [22]	70 (49/44)	1–17 лет (8 лет)	1 цикл/до 5 циклов	ПР в течение 2 циклов: 39 %, из них отрицательный МОБ: 52 %. Медиана ОВ — 7,5 мес. Медиана БРВ — 4,4 мес.	СВЦ: 6 Нейротоксичность: 4 Тромбоцитопения: 21
БМ у детей с р/р В-ОЛЛ (RIALTO, NCT02187354) [23]	110	28 дней — 18 лет (8,5 года)	До 5 циклов	ПР в течение 2 циклов: 63 %, из них 73 % перешли к аллоТГСК Медиана ОВ — 13,1 мес. Медиана БРВ — 8,5 мес. Отрицательный МОБ: с ≥ 5 % бластов в КМ — 59 %, с < 5 % бластов в КМ — 92 %	СВЦ: 1,8 Нейротоксичность III ст.: 3,6
БМ у детей для снижения МОБ перед аллоТГСК [24]	15	5 мес. — 19 лет (9 лет)	1 цикл	Отрицательный МОБ: 93,3 % ОВ через 1 год: 93,3 %	Судороги III ст.: 6,6
БМ у детей с р/р ОЛЛ [41]	38	1–21 год (10 лет)	До 5 циклов	ПР: 34 %. Отрицательный МОБ: 21 % ОВ: 24 %, при медиане 54 мес. (8,9–113 мес.)	СВЦ: 18 Тромбоцитопения: 63 Нейтропения: 83 Фебрильная нейтропения: 52 Сепсис: 18
БМ у младенцев с ОЛЛ с реаранжировкой КМТ2А [30]	11	2 мес. — 2,9 г. (5 мес.)	1 цикл, до аллоТГСК	Отрицательный МОБ: 81 % 3-летняя ОВ: 81 % 3-летняя БРВ: 47 %	Нейротоксичность: 9
II фаза: БМ у младенцев с реаранжировкой КМТ2А (EudraCT 2016-004674-17) [37]	30	до 1 года	1 цикл	Отрицательный МОБ: 93 % 2-летняя ОВ: 93 % 2-летняя БРВ: 82 %	НЯ: 53 Инфекция: 13 Фебрильная нейтропения: 7
III фаза: БМ против ХТ у детей и молодых взрослых с первым рецидивом В-ОЛЛ (AALL1331, NCT02101853) [28]	208	1–30 (9 лет)	1–2 цикла БМ до аллоТГСК	2-летняя ОВ: БМ/ХТ 71%/58 % Ремиссия МОБ: БМ/ХТ 75%/32 %	СВЦ: БМ/ХТ 1/0 Нейротоксичность: БМ/ХТ 3/0 Фебрильная нейтропения: БМ/ХТ 5/44 Тромбоцитопения: БМ/ХТ 8/65 Мукозит: БМ/ХТ 0/45 Сепсис: БМ/ХТ 1/13

<p>III фаза: БМ против ХТ у детей высокой группы риска с первым рецидивом (NCT02393859) [29]</p>	<p>108</p>	<p>28 дней — 18 лет, (5 лет)</p>	<p>1 цикл, до аллоТГСК</p>	<p>МОБ: БМ/ХТ 90 %/54 % БРВ: БМ/ХТ 66 %/27 % АллоТГСК: БМ/ХТ 89 %/70 %</p>	<p>НЯ: БМ/ХТ 57,4/82,4 Тромбоцитопения: БМ/ХТ 18,5/35,3 Фебрильная нейтропения: БМ/ХТ 3,7/25,5 Стоматит: БМ/ХТ 18,5/31,4 Нейротоксичность: БМ/ХТ 5,5/1,9</p>
--	------------	----------------------------------	----------------------------	--	--

Примечания: Цикл БМ — 28 дней непрерывной инфузии/2-недельный перерыв.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена ретроспективная оценка применения БМ у 53 пациентов детского возраста (медиана — 7,7 года) с В-ОЛЛ в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) за период с апреля 2016 по январь 2024 гг. Общее число случаев назначения БМ с 2016 по 2020 гг. составило 7, а с 2021 по 2023 гг. — 46, что в первую очередь обусловлено доступностью лекарственного препарата.

Показанием к назначению иммунотерапии было наличие диагноза В-ОЛЛ и одно из следующих состояний: 1) консолидация ремиссии (КР) при первичном В-ОЛЛ (NCT04723342) [42]; 2) персистенция МОБ после курса индукционной ХТ или противорецидивной ХТ перед этапом аллоТГСК; 3) замена стандартной консолидации в связи с предшествующей токсичностью ХТ или иными противопоказаниями к ее проведению; 4) терапия спасения у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ. В первом случае терапия проводилась в рамках клинической апробации «Метод лечения детей и подростков с первичным В-ОЛЛ с применением комбинированной химио- и ИТ» НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

Все пациенты получали БМ («Блинцито», AMGEN) в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 28 дней через центральный венозный катетер, порт-систему или периферический венозный катетер. Введение препарата выполнялось с помощью инфузomата В. Braun Spase. Использовался стандартный режим назначения БМ с учетом веса пациента. У детей с массой тела менее 45 кг инициальная доза составляла 5 мг/м² на протяжении 7 дней, с 8 по 28 дни терапии — 15 мг/м². При массе тела более 45 кг стандартная доза составляла 9 мг/сут в 1–7 дни, далее 28 мг/сут с 8 по 28 дни терапии. У пациентов с Ph+ В-ОЛЛ проводилась комбинированная терапия БМ в сочетании с ИТК.

С целью премедикации и профилактики цитокинового шторма в 1-й и 8-й дни введения БМ назначался дексаметазон в дозировке 5 мг/м² за 6 часов и не менее чем за 30 минут до инициации ИТ. Оценка МОБ выполнялась с использованием методов иммунофенотипирования (ИФТ) и молекулярно-генетического исследования (ПЦР) при наличии хромосомных альтераций. За МОБ-негативный статус принималось количество опухолевой популяции < 10⁻⁴ по данным ИФТ. Для оценки токсичности проводимой терапии использовалась шкала нежелательных явлений СТСАЕ, версия 5.0 [43].

Для статистической обработки данных применяли программу jamovi версии 2.3.28.0. Был выполнен анализ данных научной литературы в базах PubMed, ClinicalKey и Elibrary по эффективности и ассоциированной токсичности БМ у детей с В-ОЛЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За анализируемый период времени ИТ БМ проведена 53 пациентам в возрасте от 2 до 19 лет, из них 28 (53 %) девочек и 25 (47 %) мальчиков. Медиана возраста на момент терапии составила 7,7 года. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Основным иммуновариантом ОЛЛ, согласно классификации EGIL, в исследуемой когорте был ВП, диагностированный у 47 (89 %) пациентов, варианты ВІ и ВІІ у 5 (9,4 %) и 1 (1,9 %) соответственно. Хромосомные альтерации были выявлены в 36 % случаев, из них преобладали t(12;21)/ETV::RUNX1 (21 %) и t(9;22)/BCR::ABL1 (11 %). У одного пациента диагностирован CMMRD-синдром (*constitutional mismatch repair deficiency syndrome*, или синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов), при этом течение ОЛЛ сопутствовало глиоме высокой степени злокачественности с поражением лобной доли.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов и варианта ОЛЛ в исследуемой группе**Table 2. Baseline clinical characteristics of patients and type of ALL in the study group**

Характеристика	Значение, n (%)	p
Всего	53 (100)	
Пол: девочки мальчики	28 (53) 25 (47)	0,2
Возраст (медиана), годы	2,08–19,8 (7,7)	0,6
Генетические нарушения: t(12;21)/ ETV::RUNX1 t(9;22))/BCR::ABL1 t(1;19)/ E2A::PBX1 гиперплоидный кариотип другие (CMMRD, микроделеция 14q, Болезнь Гоше)	11 (21) 6 (11) 2 (3,8) 3 (5,7) 3 (5,6)	0,4
Иммунологический вариант: VI VII VIII	5 (9,4) 47 (89) 1 (1,9)	0,5
Рецидивы по количеству: рецидив 1 рецидив >1	10 (19) 5 (9,4)	0,13
Рецидивы по времени: сверхранний ранний поздний	4 (7,5) 5 (9,4) 6 (11)	0,053
Рецидивы по локализации: изолированный костномозговой костномозговой + ЦНС	10 (19) 5 (9,4)	0,2

Примечания: CMMRD (constitutional mismatch repair deficiency syndrome) — синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов.

Распределение случаев применения БМ в зависимости от показаний и результаты терапии представлены в таблице 3.

В проведенном нами исследовании МОБ-негативная ремиссия после 1-го курса ИТ достигнута у 47 пациентов (89 %), прогрессирование заболевания отмечалось у 4 (7,5%). В одном случае МОБ-негативной ремиссии после курса ИТ имело место нарастание МОБ до 0,27 % по результатам ИФТ. У пациента с р/р ОЛЛ и тотальной бластной инфильтрацией костного мозга (по данным ИФТ 90 %) отмечалась редукция опухолевой популяции до 7,2 % к 15 дню терапии, тем не менее, имел место летальный исход, обусловленный предшествующим развитием тяжелой инфекции. Девяти

пациентам (17 %) после курса иммунотерапии БМ была успешно выполнена аллотГСК. Достоверной взаимосвязи между характеристиками пациентов, вариантом ОЛЛ и достижением МОБ-отрицательного статуса при применении блинатумомаба нами выявлено не было (табл. 2).

Профиль токсичности и частота зарегистрированных НЯ при использовании БМ представлены в таблице 4.

Самыми частыми осложнениями в первые дни терапии БМ были явления СВЦ в виде фебрильной лихорадки (60 %) и нейротоксичности (28 %), а также цитопения любой степени тяжести (55 %). Одним из клинических примеров нейротоксичности БМ является развитие острой неврологиче-

Таблица 3. Результаты применения БМ в исследуемой когорте больных

Table 3. Treatment results of Blinatumomab in the study group

Характеристика	Значение, n (%)
Всего	53 (100)
Статус заболевания на момент начала терапии БМ:	
полная ремиссия 1	38 (72)
полная ремиссия >1	14 (26,4)
отсутствие ремиссии	1 (1,9)
Статус ремиссии на момент начала терапии БМ:	
МОБ-отрицательный	33 (62)
МОБ-положительный	20 (38)
Показания к применению БМ:	
консолидация ремиссии	17 (32)
персистенция МОБ	23 (43)
токсичность ХТ	12 (23)
терапия спасения	1 (1,9)
Вариант ответа на терапию БМ:	
ПР, МОБ-отрицательный	47 (89)
ПР, МОБ-положительный	1 (1,9)
редукция бластога	1 (1,9)
прогрессия	4 (7,5)

ской симптоматики в виде головной боли, тремора верхних конечностей, головокружения, атаксии и дизартрии через 20 часов после эскалации дозы до терапевтической. Состояние пациента расценено как нейротоксичность III степени на фоне терапии БМ, что потребовало деэскалации дозы препарата до стартовой с немедленным купированием неврологических симптомов. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием определялась МР-картина лейкоэнцефалопатии. После завершения первого курса ИТ и 2-недельного перерыва, а также учитывая невозможность продолжения стандартной ХТ и имеющиеся сомнения в достаточности одного курса БМ в неполной дозе, было принято решение о проведении 2-го курса. Следует отметить, что ожидаемой нейротоксичности зарегистрировано не было, эскалация дозы не имела осложнений, курс терапии был завершён в полном объеме.

Коррекция ассоциированной с применением БМ токсичности потребовалась у 32 % пациентов, что представлено в таблице 5.

Снижение дозы БМ проводилось с частотой 19 %, при этом основными причинами были неврологические осложнения. В качестве дополнительных опций сопроводительной терапии было

применение ГКС и при развитии инфекционных осложнений — антибактериальной терапии. Во всех случаях сопроводительная терапия была эффективной с разрешением всех вариантов зарегистрированной токсичности. Летальных исходов при использовании БМ зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная ИТ с применением БМ в лечении В-ОЛЛ у детей демонстрирует хорошие результаты и имеет новые перспективы его использования. В нашем исследовании проведен анализ гетерогенной группы пациентов детского возраста, как получавших БМ в качестве 1-й линии терапии, так и при рецидиве заболевания, при этом уровень ответа по совокупности данных достигает 89 %. Следует отметить, что большую часть исследуемой когорты составили дети с р/р В-ОЛЛ, у которых применение БМ способствовало достижению МОБ-негативного статуса в высоком проценте случаев ($n = 19/23$, 83 %), что соответствует данным международных исследований [22, 23, 28, 32]. Известным фактором лучшего ответа на ИТ является уровень лейкоцитарной нагрузки на момент ее инициации [18, 22, 23, 41]. Так, в нашей когорте большая часть пациентов находилась в ПКГР (98,1 %).

Таблица 4. Спектр и частота нежелательных явлений, зарегистрированных у исследуемой когорты больных на фоне иммунотерапии БМ

Table 4. Range and frequency of side effects in the study group during immunotherapy of blinatumomab

Осложнения терапии в исследуемой когорте	Значение, n (%)
Фебрильная лихорадка: старт терапии медиана (диапазон), дни повышение дозы БМ до расчетной медиана (диапазон), дни	32 (60) 27 (51) 1 (1–3) 10 (19) 2 (1–5)
Гематологическая токсичность: лейко-/нейтропения I–II ст. лейко-/нейтропения III–IV ст. тромбоцитопения I–II ст. тромбоцитопения III ст.	29 (55) 13 (24,5) 15 (28) 6 (11) 1 (1,9)
Инфекционные эпизоды I–II ст.: фебрильная нейтропения герпес labialis инфекция верхних дыхательных путей инфекция мочевыводящих путей энтероколит конъюнктивит инвазивный микоз	12 (23) 1 (1,9) 2 (3,8) 2 (3,8) 2 (3,8) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9)
Нейротоксичность I–II ст. Нейротоксичность III ст. Из них (I–III ст.): головная боль бессимптомное повышение цитоза ликвора тремор эмоциональная лабильность головокружение судороги атаксия дизартрия	13 (24,5) 2 (3,77) 11 (19) 6 (11) 5 (9,4) 3 (5,7) 2 (3,8) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9)
Нарушения желудочно-кишечного тракта I–II ст. тошнота задержка стула	15 (28) 4 (7,5) 13 (25)

В исследовании RIALTO пациенты с $\geq 5\%$ blasts в КМ до терапии БМ достигли ПР в 59%, тогда как больные с $< 5\%$ blasts — в 92% случаев [23]. Тем не менее, и литературные данные [22, 40, 41], и наш опыт применения ИТ в активной фазе В-ОЛЛ демонстрируют возможность достижения ответа, определяя перспективы применения БМ в качестве терапии спасения. Также известно об отсутствии достоверного влияния на эффективность терапии БМ цитогенетических альтераций [23].

Неудачи терапии БМ могут быть обусловлены снижением экспрессии CD19 на опухолевых

клетках, активности и/или истощением Т-клеток, а также миелоидным переключением у пациентов с MLL ОЛЛ [45–48]. Исследование III фазы у взрослых TOWER (NCT02013167) демонстрирует влияние базового уровня CD3+CD8+ Т-эффекторных клеток на эффективность терапии БМ [48]. Достоверных генетических факторов, определяющих устойчивость к БМ, не определено [44].

В качестве возможных подходов к улучшению ответа могут быть комбинированная адоптивная терапия БМ с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ) (NCT03849651) [49, 50], проведение прер-

Таблица 5. Коррекция НЯ, ассоциированных с терапией БМ, в исследуемой когорте больных**Table 5. Correction of adverse events associated with blinatumomab in the study group**

Коррекция ассоциированной токсичности БМ	Значение, n (%)
Всего	17 (32)
Редукция дозы БМ: частота медиана дней с редукцией (диапазон)	10 (19) 4 (2–15)
Причина редукции: нейротоксичность лихорадка	8 (15) 2 (3,8)
Терапия глюкокортикостероидами (ГКС)	6 (11)
Антибактериальная терапия	7 (13)

ванных курсов инфузии БМ для предотвращения истощения Т-клеток, а также комбинация БМ с ХТ и ИТ [51, 52]. Результаты применения 14-дневного курса БМ у детей с р/р ОЛЛ указывают на возможность достижения ПР в 78,8 % (26/33) на 15-й день лечения [53]. Короткий курс БМ применялся в виде 2-дневной инфузии в дозе 5 мкг/м² с последующей эскалацией дозы до 10 мкг/м² (*2 дня) и 15 мкг/м² (*10 дней). Данная схема позволяла достичь МОБ-отрицательного статуса ремиссии в более короткие сроки, тем самым способствуя сокращению интервала до проведения аллоТГСК. Однако для подтверждения эффективности указанного режима необходима оценка отдаленной ОВ и БРВ в рамках крупных рандомизированных клинических исследований.

На сегодня БМ рекомендован к применению не только в качестве терапии р/р ОЛЛ, но и как альтернативный режим стандартной ХТ. Как правило, показаниями к применению БМ являются развитие химиоиндуцированных осложнений и/или наличие сопутствующих заболеваний/соматических противопоказаний к применению ХТ [31–33, 54]. Несмотря на предшествующую ХТ у всех пациентов исследуемой когорты, показатели токсичности при проведении ИТ были приемлемыми. Зарегистрированные НЯ по частоте встречаемости и степени тяжести были сопоставимы с международными данными [22, 23, 28]. Важно отметить, что даже в случаях развития токсических осложнений, все они купировались в полном объеме путем редукции дозы/временной отмены БМ и назначения сопроводительной терапии. Одно из самых частых

и ожидаемых осложнений при применении БМ — это СВЦ, проявляющийся фебрильной лихорадкой, головными болями и рядом других неврологических симптомов, при этом предиктором массивного выброса цитокинов может быть большая опухолевая нагрузка [20]. Представленный нами опыт не позволяет сделать вышеуказанное заключение ввиду малочисленности исследуемой когорты. Согласно данным литературы, абсолютным противопоказанием к применению БМ является повышенная чувствительность к препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные, несмотря на малочисленность исследуемой когорты, демонстрируют безопасность и высокую эффективность терапии БМ, что также в полной мере соответствует результатам международных исследований. Расширение показаний к применению БМ как в первой ремиссии, так и в случаях р/р форм ОЛЛ обосновано, при этом целями могут являться улучшение статуса МОБ, терапия «спасения», преодоление токсичности ХТ. Актуальными вопросами на сегодняшний день остаются преодоление резистентности опухолевой популяции к БМ, в том числе путем применения в комбинации с ХТ, а также использование укороченных курсов иммунотерапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pfister SM, et al. A summary of the inaugural WHO classification of pediatric tumors: transitioning from the optical into the molecular era // *Cancer discovery*. 2022. Vol. 12. No. 2. P. 331–355.
2. Ferlay J, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *International journal of cancer*. 2021. Vol. 149. No. 4. P. 778–789.
3. Moorman AV, 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 // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40. No. 36. P. 4228–4239.
4. Jeha S, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16 // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37. No. 35. P. 3377.
5. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10. No. 9. P. 1926.
6. Lew G, et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433 // *Haematologica*. 2021. Vol. 106. No. 1. P. 46.
7. Locatelli F, 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. Vol. 325. No. 9. P. 843–854.
8. Li B, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020. Vol. 135. No. 1. P. 41–55.
9. Ekpa QL, et al. A Review of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in the Pediatric Population: Evaluating Current Trends and Changes in Guidelines in the Past Decade // *Cureus*. 2023. Vol. 15. No. 12.
10. Lejman M, et al. Targeted Therapy in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — Therapy and Toxicity Mechanisms // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. No. 18. P. 9827.
11. Schmiegelow K, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy // *F1000Research*. 2017. Vol. 6.
12. Elitzur S, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia // *Pediatric Blood & Cancer*. 2019. Vol. 66. No. 10. P. e27898.
13. Mengxuan S, Fen Z, Runming J. Novel treatments for pediatric relapsed or refractory acute B-cell lineage lymphoblastic leukemia: precision medicine era // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. P. 923419.
14. Logan AC. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: How low is low enough? // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2022. Vol. 35. No. 4. P. 101407.
15. Truong TH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia: shifting indications in the era of immunotherapy // *Frontiers in Pediatrics*. 2021. Vol. 9. P. 782785.
16. Olsson RF, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies // *Leukemia*. 2015. Vol. 29. No. 8. P. 1754–1762.
17. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019. Vol. 38. No. 4. P. 595–610.
18. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia — from salvage to first line therapy (a systematic review) // *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10. No. 12. P. 2544.
19. Mocquot P, et al. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022. Vol. 47. No. 9. P. 1337–1351.
20. Ojemolon PE, et al. Cytokine release syndrome following blinatumomab therapy // *Cureus*. 2022. Vol. 14. No. 1.
21. Jen EY, et al. FDA approval: blinatumomab for patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in morphologic remission with minimal residual disease // *Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 25. No. 2. P. 473–477.
22. von Stackelberg A, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34. No. 36. P. 4381–4389.
23. Locatelli F, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis // *Blood advances*. 2022. Vol. 6. No. 3. P. 1004–1014.
24. Zeng Y, Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2017. Vol. 52. No. 12. P. 1671–1673.
25. Clinicaltrials.gov. Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD). Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04604691).
26. Clinicaltrials.gov. Diagnosed From 0 to 365 Days of Life (ALL-Baby-2021). Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT05029531).

27. Clinicaltrials.gov. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT02807883).
28. Brown PA, et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group Study AALL1331 // *Blood*. 2019. Vol. 134. P. LBA-1.
29. Locatelli F, 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. Vol. 325. No. 9. P. 843–854.
30. Clesham K, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020. Vol. 135. No. 17. P. 1501–1504.
31. Hodder A, et al. Blinatumomab As Toxicity Sparing First Line Treatment of Children and Young Persons with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia (B-ALL) // *Blood*. 2022. Vol. 140. No. Supplement 1. P. 8987-8988.
32. Li AM, et al. Blinatumomab associated seizure risk in patients with Down syndrome and B-lymphoblastic leukemia: an interim report from Children's Oncology Group (COG) study AALL1731 // *Blood*. 2021. Vol. 138. P. 2304.
33. Rabin KR, et al. Treatment-Related Mortality (TRM) in children with down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): an interim report from the children's oncology group trials AALL0932 and AALL1131 // *Blood*. 2015. Vol. 126. No. 23. P. 2502.
34. Buitenkamp TD, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014. Vol. 123. No. 1. P. 70–77.
35. Sora F, et al. Blinatumomab as a successful and safe therapy in Down syndrome patients with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukaemia: case reports and literature review // *Pediatric blood & cancer*. 2021. Vol. 68. No. 7. P. e29044.
36. Collignon C, et al. Temporary contraindication to chemotherapy due to toxicity: blinatumomab's effectiveness in paediatric patients with B-acute lymphoblastic leukaemia // *British journal of haematology*. 2023. Vol. 201. No. 4. P. e42–e45.
37. van der Sluis IM, et al. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388. No. 17. P. 1572–1581.
38. Pieters R, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study // *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37. No. 25. P. 2246–2256.
39. Elitzur S, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia: report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia // *Pediatric Blood & Cancer*. 2019. Vol. 66. No. 10. P. e27898.
40. Zeng Y, Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2017. Vol. 52. No. 12. P. 1671–1673.
41. Queudeville M, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia // *European Journal of Haematology*. 2021. Vol. 106. No. 4. P. 473–483.
42. Clinicaltrials.gov. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2019 Pilot. The head of the protocol and principal investigator — Doctor of Medical Sciences, Professor A. I. Karachunsky. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04723342).
43. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27.
44. Zhao Y, et al. Tumor-intrinsic and-extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021. Vol. 137. No. 4. P. 471–484.
45. Mirfakhraie R, et al. All about blinatumomab: the bispecific T cell engager immunotherapy for B cell acute lymphoblastic leukemia // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023.
46. mpatzidou , et al. Insights from the Greek experience of the use of Blinatumomab in pediatric relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia patients // *Neoplasma*. 2020. Vol. 67. No. 6. P. 1424–1430.
47. Philipp N, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022. Vol. 140. No. 10. P. 1104–1118.
48. Wei AH, et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. 2021. Vol. 35. No. 8. P. 2220–2231.
49. Chauvet P, et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing

after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of the SFGM-TC //Bone marrow transplantation. 2023. Vol. 58. No. 1. P. 72–79.

50. Muriano F, et al. P350: Blinatumomab and donor lymphocyte infusion (DLI) for molecular relapse after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients //HemaSphere. 2022. Vol. 6. P. 250–251.

51. Clinicaltrials.gov. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Nivolumab, a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged ≥ 1 to 31 Years Old With First Relapse. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04546399).

52. Choi HJ, et al. Combination therapy with chemotherapy, donor lymphocyte infusion with concurrent Blinatumomab in relapsed/refractory acute precursor B-lymphoblastic leukemia //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2021. Vol. 43. No. 2. P. e280–e283.

53. Xie J, et al. Short-course blinatumomab for refractory/relapse precursor B acute lymphoblastic leukemia in children //Frontiers in Pediatrics. 2023. Vol. 11.

54. Collignon C, et al. Temporary contraindication to chemotherapy due to toxicity: blinatumomab's effectiveness in paediatric patients with B-acute lymphoblastic leukaemia //British journal of haematology. 2023. Vol. 201. No. 4. P. e42–e45.

Информация об авторах:

Мулярова Наталья Валерьевна, клинический ординатор отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Смирнова Анна Юрьевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тошина Юлия Константиновна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Muliarova Natalia V., resident, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Smirnova Anna Yu., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Lapaeva Svetlana I., hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Toshina Yulia K., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre.