

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-63-72

Применение блинатумомаба у детей с первичным Rh-негативным В-линейным острым лимфобластным лейкозом и медленным клиренсом минимальной остаточной болезни

А.М. Попов¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Е.В. Михайлова¹, О.И. Быданов¹, Е.А. Зеркаленкова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Т.Ю. Вержбицкая^{3,4}, Ж.В. Пермикин^{3,5}, Г.А. Цаур³⁻⁵, С.Н. Лагойко¹, Л.И. Жарикова^{1,2}, Н.В. Мякова¹, Н.И. Пономарева⁶, Э.Г. Бойченко⁷, Л.Г. Фечина^{3,4}, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский^{1,2}

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

³ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

⁶Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁷СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и медленным клиренсом минимальной остаточной болезни (МОБ) имеют существенно худший прогноз по сравнению с теми, кто демонстрирует быстрый ответ на проводимую химиотерапию. Биспецифическое моноклональное антитело блинатумомаб является ключевым препаратом для CD19-направленной иммунотерапии и предоставляет широкие возможности для элиминации МОБ при ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Цель исследования – оценить эффективность применения блинатумомаба для элиминации МОБ у детей с ВП-ОЛЛ и медленным клиренсом МОБ при терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015». Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование были включены пациенты исследования «ОЛЛ-МБ 2015», которые по итогам индукционной терапии имели замедленный клиренс МОБ. Мониторинг МОБ проводился методом многоцветной проточной цитометрии с адаптацией методики к возможной потере CD19 при таргетной терапии. МОБ-позитивностью считалось количество опухолевых клеток $\geq 0,001\%$ среди всех клеток костного мозга. В период с февраля 2020 г. по август 2023 г. 228 пациентов с первичным Rh-негативным, *KMT2A*-негативным ВП-ОЛЛ были классифицированы как имеющие медленный МОБ-ответ согласно критериям группы «Москва–Берлин», из них 50 по этой причине получили как минимум 1 курс блинатумомаба. Сразу после индукции курс блинатумомаба получили 23 человека, после консолидации I – 14 пациентов, после консолидации II – 11 детей, еще 2 человека – непосредственно перед поддерживающей терапией. После курса блинатумомаба 23 пациента продолжили терапию по протоколу, 21 – сразу получили поддерживающую терапию, 2 – блоки высокого риска, а 4 была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Из 50 пациентов в исследуемой группе только 2 (4,0%) человека остались МОБ-позитивными после завершения курса блинатумомаба. На 31.12.2023 было зарегистрировано лишь 2 неблагоприятных события: 1 рецидив и 1 смерть в ремиссии. Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 94,7% (стандартная ошибка 3,6%), а кумулятивная частота рецидивов – 2,6% (стандартная ошибка 2,7%), что было существенно лучше, чем у 178 пациентов с медленным МОБ-ответом, не получивших блинатумомаб. Применение блинатумомаба у детей с первичным Rh-негативным ВП-ОЛЛ и медленным клиренсом МОБ позволяет достичь МОБ-негативной ремиссии практически у всех пациентов. Несмотря на то, что необходим больший период наблюдения для окончательного вывода о применении CD19-направленной иммунотерапии, получены многообещающие результаты лечения, позволяющие предположить высокую эффективность блинатумомаба в данной прогностически неблагоприятной группе пациентов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, минимальная остаточная болезнь

Попов А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 63–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-63-72

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.02.2024
Принята к печати 11.03.2024



EDN: GDNSNG

Контактная информация:

Попов Александр Михайлович,
канд. мед. наук, заведующий лабораторией
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: uralcytometry@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 19.02.2024

Accepted 11.03.2024

The use of blinatumomab in children with *de novo* Ph-negative B-lineage acute lymphoblastic leukemia and slow clearance of minimal residual disease

A.M. Popov¹, Yu.V. Romyantseva^{1,2}, E.V. Mikhailova¹, O.I. Bydanov¹, E.A. Zerkalenkova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, T.Yu. Verzhbitskaya^{3,4}, Zh.V. Permikin^{3,5}, G.A. Tsaur^{3,5}, S.N. Lagoyko¹, L.I. Zharikova^{1,2}, N.V. Myakova¹, N.I. Ponomareva⁶, E.G. Boychenko⁷, L.G. Fechina^{3,4}, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunski^{1,2}

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

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

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁴Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

⁵Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

⁶Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁷Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

Correspondence:

Alexander M. Popov,
Cand. Med. Sci., Head of Leukemia
Immunophenotyping Laboratory
at 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: uralcytometry@gmail.com

Children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and slow clearance of minimal residual disease (MRD) demonstrate a significantly worse outcome as compared to those with fast response to chemotherapy. Bispecific monoclonal antibody blinatumomab is the key drug for CD19-directed immunotherapy which opens wide opportunities for the elimination of MRD in patients with B-cell precursor ALL (BCP-ALL). Aim of the study – to evaluate the effectiveness of blinatumomab for MRD elimination in children with BCP-ALL and slow MRD clearance treated by the "ALL-MB 2015" protocol. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Patients from the "ALL-MB 2015" trial who demonstrated slow MRD clearance at the end of induction were included in the current study. MRD monitoring was performed by multicolor flow cytometry modified with respect to possible CD19 loss during targeted treatment. Threshold of 0.001% was used for MRD positivity definition. Between February 2020 and August 2023, 228 children with *de novo* Ph-negative *KMT2A*-negative BCP-ALL were defined as slow MRD responders according to the criteria of the "Moscow-Berlin" group. Fifty of them were treated with blinatumomab because of slow MRD clearance. Blinatumomab course was given immediately after induction in 23 children, after Consolidation I – in 14 patients, after Consolidation II – in 11 patients, while two children received immunotherapy prior to maintenance. After completion of blinatumomab course, 23 patients continued protocol treatment, 21 received maintenance only, two were treated with high-risk blocks and four received hematopoietic stem cell transplantation. Only 2 of 50 (4.0%) patients remained MRD-positive after completion of blinatumomab course. By the end of December 2023, only two adverse events were registered: one relapse and one remission death. Two-year event-free survival was 94.7% (standard error 3.6%), while cumulative incidence of relapse was 2.6% (standard error 2.7%). Outcome in these 50 patients was much better in comparison with 178 children with a slow MRD response who did not receive blinatumomab. The use of blinatumomab in children with *de novo* Ph-negative BCP-ALL with slow MRD clearance allows achieving MRD-negative remission in nearly all cases. Although a longer follow-up is necessary for the reliable conclusion of CD19-directed therapy effectiveness, the promising results are obtained in the current study in this unfavorable patient group.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, minimal residual disease

Popov A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 63–72.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-63-72

Скорость ответа на терапию, определяемая по кинетике редукции опухоли в костном мозге (КМ), является одним из ключевых прогностических факторов при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей [1–3]. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) при помощи высокочувствительных молекулярно-генетических методов или многоцветной проточной цитометрии, позволяющих выявить 1 опухолевую клетку среди 100 000 нормальных, существенно расширил возможности оценки ответа на терапию по сравнению с «классическим» цитологическим исследованием КМ или периферической крови [4]. Пациенты с медленным клиренсом МОБ имеют существенно худший прогноз по сравнению с теми, кто демонстрирует быстрый ответ на проводимую химиотерапию. При ОЛЛ у детей ключевыми временными точками оценки МОБ являются ранние этапы терапии [5–8], что позволяет существенно модифицировать протокол лечения в зависимости от кинетики элиминации опухолевого клона. Однако простая интенсификация химиотерапии даже в комбинации с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) не позволяет добиться существенного снижения частоты рецидивов [8–11], в то же время значительно увеличивая токсичность. Широкое распространение и

внедрение в повседневную практику иммунотерапевтических препаратов, прежде всего моноклональных антител, позволило существенно расширить возможности воздействия на сохраняющуюся популяцию бластов [12, 13]. Блинатумомаб, биспецифическая конструкция из антител к CD19 и CD3 [14], прекрасно зарекомендовал себя как средство для достижения МОБ-негативной ремиссии и улучшения результатов лечения у детей с рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) [15–17]. Такие результаты привели и к внедрению блинатумомаба в протоколы лечения детей с первичным ВП-ОЛЛ, прежде всего для отдельных специфических групп пациентов [12, 13, 18, 19], но также и для больных с медленным клиренсом МОБ.

Цель исследования – оценить эффективность применения блинатумомаба для элиминации МОБ у детей с ВП-ОЛЛ и медленным клиренсом МОБ при терапии по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенты

В исследуемую группу включали детей с ОЛЛ при соблюдении следующих критериев:

- ВП-ОЛЛ, подтвержденный в референс-лаборатории исследования [20];
- возраст от 1 года до 18 лет;
- терапия по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015»;
- соблюдение всех правил участия в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» (исследуемые пациенты);
- определение МОБ на момент окончания индукционной терапии в одной из лабораторий, включенных в российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей [21, 22];
- отсутствие хромосомных aberrаций высокого цитогенетического риска;
- медленный клиренс МОБ.

Всем пациентам проводились диагностические цитоморфологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования согласно стандартам группы «Москва-Берлин» [20, 23].

Протокол терапии

В протоколе «ОЛЛ-МБ 2015» не было как таковой стратификации на группы риска, пациенты разделялись на несколько так называемых терапевтических групп [24], однако данное разделение для ВП-ОЛЛ было практически полностью основано на системе стратификации протокола «ОЛЛ-МБ 2008» с выделением в отдельную группу детей старше 15 лет и пациентов с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ [24]. Стратификация на группы риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008» детально описана нами ранее [25–28]. Пациенты с ВП-ОЛЛ стратифицировались в группу стандартного риска при соблюдении всех следующих условий: инициальный лейкоцитоз менее $30 \times 10^9/\text{л}$, размер селезенки менее 4 см от края реберной дуги, нет поражения центральной нервной системы (ЦНС) (ЦНС-3 статуса), отсутствие транслокации $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ или $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ [27, 29]. Пациенты с инициальным лейкоцитозом (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), не имеющие данных цитогенетических aberrаций, но не соответствующие критериям группы стандартного риска, были стратифицированы в группу промежуточного риска [25]. Наконец, дети с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$ или с указанными цитогенетическими aberrациями получали терапию по программе группы высокого риска [26, 28]. В эту группу также рестратифицировались по окончании индукции все пациенты, не достигшие клинико-гематологической ремиссии. Индукционная и последующая терапия протокола «ОЛЛ-МБ 2015» детально описана ранее [24, 30]. 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 группы стандартного риска и повторного введения даунорубицина в такой же дозе на 22-е сутки терапии для больных группы промежуточного и высокого риска, еженедельных интратекальных введений триплета (метотрексат, цитозар и дексаметазон) в возрастной дозировке. Больным, которые по критериям исследования «ALL-MB 2008» на момент диагноза были отнесены к группе стандартного риска, в случае обнаружения $\geq 10\%$ лейкемических клеток в КМ на 15-е сутки индукции проводилось 2-е введение даунорубицина в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ на 22-е сутки индукции. После окончания индукционной терапии (36-й день) для пациентов с медленным клиренсом МОБ на одном из этапов протокола был предусмотрен 4-недельный курс блинатумаба (1-я неделя – доза $5 \text{ мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$, затем – $15 \text{ мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$). Дальнейшая терапия включала различные комбинации блоков протокола «ОЛЛ-МБ 2015» или ТГСК. В случае недоступности блинатумаба продолжалась терапия по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» [24].

Мониторинг минимальной остаточной болезни

Определение МОБ на 36-й день терапии проводили в образцах КМ методом проточной цитометрии по ранее описанной методике [22]. Образцы КМ считали МОБ-позитивными при величине МОБ $\geq 0,001\%$. Величина МОБ выражалась как процентное содержание опухолевых бластов среди нормальных клеток КМ. В соответствии с разработанным по результатам исследования «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритмом применения МОБ для стратификации пациентов [26, 28] скорость ее клиренса определялась по следующим критериям: в группу с медленным МОБ-ответом попадают пациенты группы стандартного риска с МОБ на 36-й день терапии $\geq 0,1\%$ и пациенты групп промежуточного и высокого риска с МОБ на 36-й день терапии $\geq 0,01\%$. Дальнейший мониторинг МОБ осуществлялся при необходимости на 85-й и/или 141-й дни терапии [31], а также в точках наблюдения, предусмотренных при применении блинатумаба или проведении ТГСК. После курса CD19-направленной терапии определение МОБ проводилось по модифицированной методике [32, 33], учитывающей возможную потерю опухолевыми клетками таргетируемого антигена CD19 [34–36].

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение XLSTAT v2020.4.1.

Результаты терапии оценивали по кривым бессобытийной выживаемости (БСВ), построенным по методу Каплана–Майера [37], а также по кумулятивной частоте развития рецидива (КЧР). Стандартную ошибку рассчитывали по формуле Гринвуда [38]. БСВ определялась как время от диагностики ОЛЛ до первого события (рецидив, смерть вследствие любой причины как первое событие, вторая опухоль) либо последнего контакта с пациентом, если неблагоприятное событие не было зарегистрировано. Для сравнения кривых использовали непараметрический критерий log-rank [39]. КЧР определяли путем оценки конкурирующих рисков согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [40], для сравнения кривых использовали критерий Грея [41].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с февраля 2020 г. по август 2023 г. 228 пациентов с первичным Rh-негативным, *KMT2A*-негативным ВП-ОЛЛ были классифицированы как имеющие медленный МОБ-ответ согласно критериям группы «Москва–Берлин», из них 50 получили по этой причине как минимум 1 курс блинатумомаба. Краткая характеристика исследуемой группы в сравнении с пациентами, не получившими блинатумомаб ($n = 178$), представлена в *таблице*. Все пациенты исследуемой группы имели высокий (с учетом изначально установленной группы риска) уровень МОБ по окончании индукционной терапии (*рисунок 1А*). Кроме того, 10 (20,0%) из 50 пациентов имели уровень МОБ более 1%, т. е. у них цитометрически не было подтверждено достижение ремиссии по окончании индукционной терапии. Еще у 3 пациентов отсутствие ремиссии было определено по другим критериям.

Сразу после индукции курс блинатумомаба получили 23 человека (1 ребенок – 2 курса), для 11 из них после окончания курса был продолжен протокол в соответствии с группой риска, 10 получили только поддерживающую терапию по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015», 1 – терапию согласно плану для группы высокого риска (блоки HR [42]), а еще 1 – аллогенную ТГСК. Среди 27 детей, получивших блинатумомаб на более поздних этапах лечения, у 24 было проведено определение МОБ на 85-й день (*рисунок 1Б*). Среди них 5 (20,8%) человек достигли МОБ-негативности, остальные сохраняли МОБ на различном уровне. После консолидации I курс блинатумомаба был проведен 14 пациентам, у 8 из них далее был продолжен запланированный протокол, а 6 получили только поддерживающую терапию. Среди 13 оставшихся пациентов у 11 МОБ определялась также на 141-й день терапии, и по-прежнему большинство детей (7 из 11, 63,6%) сохраняли детектируемую

МОБ. На этом этапе курс блинатумомаба получили 11 человек, 3 из них в дальнейшем продолжили лечение по протоколу, 4 получили только поддерживающую терапию, 1 – интенсификацию блоками высокого риска, а 3 были трансплантированы. Наконец, 2 пациента получили 1 ($n = 1$) или 2 ($n = 1$) курса блинатумомаба непосредственно перед поддерживающей терапией.

Из 50 пациентов в исследуемой группе только 2 (4,0%) человека остались МОБ-позитивными после завершения курса блинатумомаба (уровень МОБ у обоих $\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$). Именно эти пациенты и получили интенсификацию блоками высокого риска. На 31.12.2023 было зарегистрировано лишь 2 неблагоприятных события: 1 рецидив и 1 смерть в ремиссии. Комбинированный (КМ + ЦНС) ранний (11 мес от начала терапии) рецидив по типу «переключения линий» произошел у пациента с перестройкой *IGH::DUX4*. Ребенок с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (группа высокого риска согласно стратификации «ОЛЛ-МБ 2008» [26]) достиг ремиссии на 36-й день терапии, но сохранял при этом относительно высокую МОБ (0,496%). Несмотря на достижение МОБ-негативности к 85-му дню терапии, получил курс блинатумомаба после консолидации I и сохранил МОБ-негативную ремиссию. Однако еще на 15-й день терапии пациент продемонстрировал так называемое раннее моноцитарное переключение [43], типичное для детей с ВП-ОЛЛ и перестройкой гена *DUX4* [44, 45], а в дальнейшем рецидивировал как острый миелоидный лейкоз с сохранением клональной структуры опухоли. Смерть в ремиссии была зарегистрирована у 1 из 2 пациентов, сохранивших МОБ после курса блинатумомаба и лечившихся далее блоками высокого риска.

БСВ на срок наблюдения 24 мес составила $94,7 \pm 3,6\%$, а КЧР – $2,6 \pm 2,7\%$ (*рисунок 2*), в то время как у 11 пациентов, у которых срок наблюдения был уже более 2 лет, также не было зарегистрировано ни одного события. Показатели выживаемости в исследуемой группе были сравнены с результатами лечения 178 детей с медленным МОБ-ответом, не получивших блинатумомаб по причине его недоступности в соответствующих лечебных учреждениях (*рисунок 3*). Пациенты группы сравнения имели худшие 3-летние показатели выживаемости: БСВ $75,2 \pm 4,0\%$, КЧР $22,2 \pm 3,9\%$. В то же время для этой группы 2-летние показатели выживаемости отличались от исследуемых пациентов не столь существенно (БСВ $87,4 \pm 2,7\%$, КЧР $10,9 \pm 2,5\%$), что и привело к отсутствию статистически значимых различий на данном этапе наблюдения ($p = 0,103$ и $p = 0,064$ соответственно для БСВ и КЧР). Важно отметить, что даже для 13 пациентов, не достигших

ремиссии к окончанию индукции по данным проточной цитометрии или по иным признакам, применение блинатумомаба привело к существенному улучшению результатов лечения по сравнению с 50 такими же пациентами, не получившими CD19-направленную иммунотерапию (рисунок 4): 2-летняя БСВ 100% и $73,9 \pm 6,9\%$, КЧР 0% и $24,1 \pm 6,8\%$, $p = 0,048$ и $p = 0,052$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биспецифическое антитело блинатумомаб, используемое для CD19-направленной иммунотерапии ВП-ОЛЛ, прекрасно себя зарекомендовало при лечении рецидивов и рефрактерных форм опухоли у детей и взрослых [13, 15, 46–48]. Применение данного

Таблица

Краткая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

Characteristics of patients included in the study

Параметр Parameter	Пациенты, получавшие блинатумомаб, n (%) Patients who received blinatumomab n (%)	Пациенты, не получавшие блинатумомаб n (%) Patients who received no blinatumomab n (%)	p
Всего Total	50 (100)	178 (100)	
Пол: Sex:			
мальчики boys	24 (48,0)	107 (60,1)	0,126
девочки girls	26 (52,0)	71 (39,9)	
Возраст: Age:			
< 10 лет < 10 years	31 (62,0)	117 (65,7)	0,625
≥ 10 лет ≥ 10 years	19 (38,0)	61 (34,3)	
Инициальный лейкоцитоз: Initial leukocytosis:			
< $50 \times 10^9/\text{л}$ < $50 \times 10^9/\text{L}$	37 (74,0)	124 (69,7)	0,552
≥ $50 \times 10^9/\text{л}$ ≥ $50 \times 10^9/\text{L}$	13 (26,0)	54 (30,3)	
Инициальная группа риска (по «ОЛЛ-МБ 2008»): Initial risk group (according to "ALL-MB 2008"):			
стандартная standard	17 (34,0)	50 (28,1)	0,675
промежуточная intermediate	27 (54,0)	101 (56,7)	
высокая high	6 (12,0)	27 (15,2)	
«Стероидный» ответ*: Steroid response*:			
хороший good	45 (90,0)	160 (89,9)	0,765
плохой poor	3 (6,0)	13 (7,3)	
нет данных no data	2 (4,0)	5 (2,8)	
Статус КМ на 15-й день терапии**: BM status on day 15 of treatment**:			
M1	28 (56,0)	99 (55,6)	0,366
M2	14 (28,0)	35 (19,7)	
M3	7 (14,0)	36 (20,2)	
нет данных no data	1 (2,0)	8 (4,5)	
Достижение ремиссии на 36-й день терапии: Achievement of remission on day 36 of treatment:			
да yes	37 (74,0)	128 (71,9)	0,770
нет no	13 (26,0)	50 (28,1)	
t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1:			
да yes	5 (10,0)	13 (7,3)	0,532
нет no	45 (90,0)	165 (92,7)	
Инициальное поражение ЦНС (ЦНС-3 статус): Initial CNS involvement (CNS-3 status):			
да yes	3 (6,0)	13 (7,3)	0,750
нет no	47 (94,0)	165 (92,7)	

Примечание. * – плохой «стероидный» ответ: ≥ 1000 бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии; ** – M1-статус КМ – менее 5% бластов; M2-статус КМ – 5–25% бластов; M3-статус КМ – 25% бластов и более.

Note. * – poor steroid response: ≥ 1000 blasts in 1 μL of peripheral blood on day 8 of treatment; ** – M1 BM status – $< 5\%$ blasts; M2 BM status – 5–25% blasts; M3 BM status – $\geq 25\%$ blasts. BM – bone marrow; CNS – central nervous system.

Рисунок 1

Результаты определения МОБ в исследуемой группе пациентов ($n = 50$) на 36-й (А; $n = 50$), 85-й (Б; $n = 24$) и 141-й (В; $n = 11$) дни терапии

Figure 1

Minimal residual disease (MRD) levels in the group of interest ($n = 50$) on treatment days 36 (A; $n = 50$), 85 (B; $n = 24$), and 141 (B; $n = 11$)

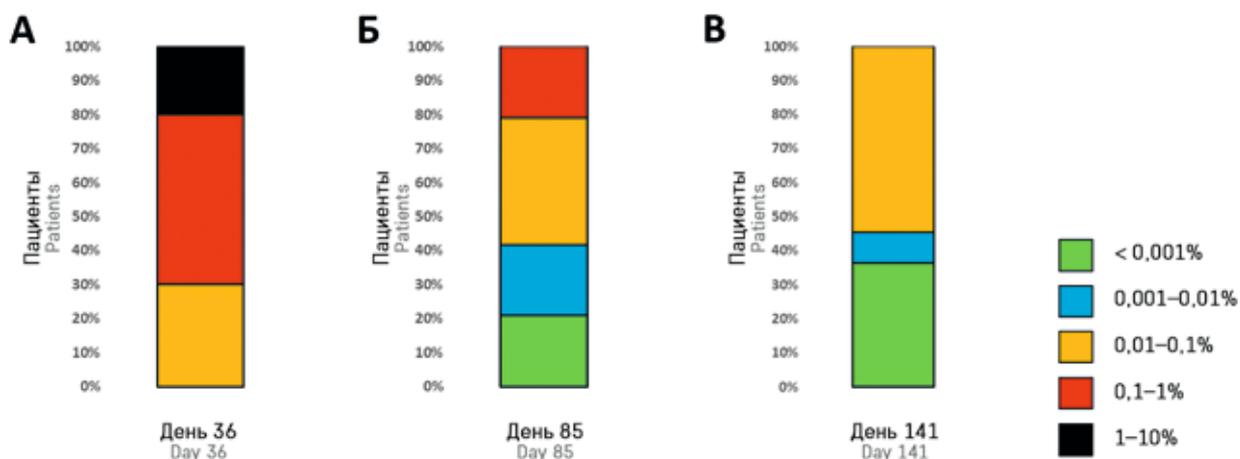


Рисунок 2

Двухлетняя БСВ (А) и 2-летняя КЧР (Б) в исследуемой группе пациентов ($n = 50$)

Figure 2

The 2-year event-free survival (EFS; A) and the 2-year cumulative incidence of relapse (CIR; B) in the group of interest ($n = 50$)

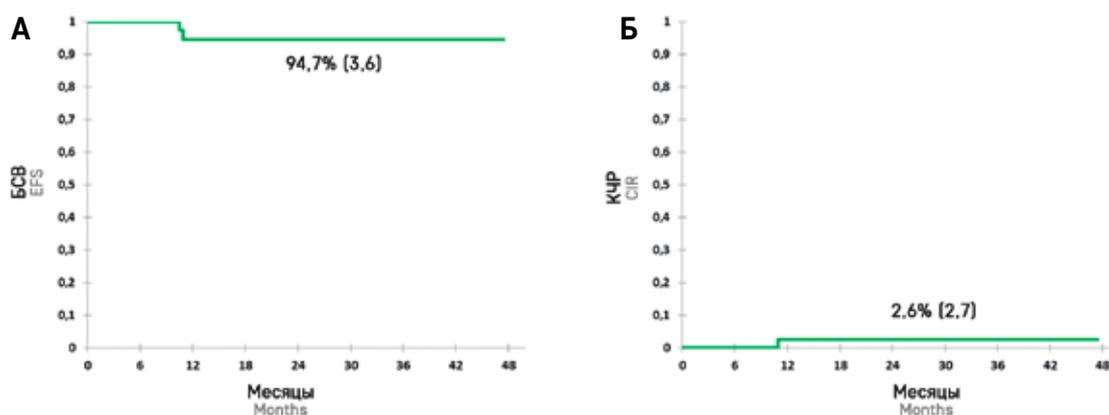


Рисунок 3

Сравнение результатов терапии детей исследуемой группы ($n = 50$; пунктирная зеленая линия) и пациентов с медленным МОБ-ответом, не получавших иммунотерапию ($n = 178$; сплошная красная линия). Представлены 2-летняя БСВ (А) и 2-летняя КЧР (Б). Временная точка сравнения кривых показана черной пунктирной линией

Figure 3

A comparison of treatment outcomes of the patients from the study group ($n = 50$; green dashed line) with those of the patients with a slow MRD response who received no immunotherapy ($n = 178$; red solid line)

The figure shows the 2-year EFS (A) and the 2-year CIR (B). The time point at which the difference in the EFS and CIR curves was measured is shown as a black dashed line

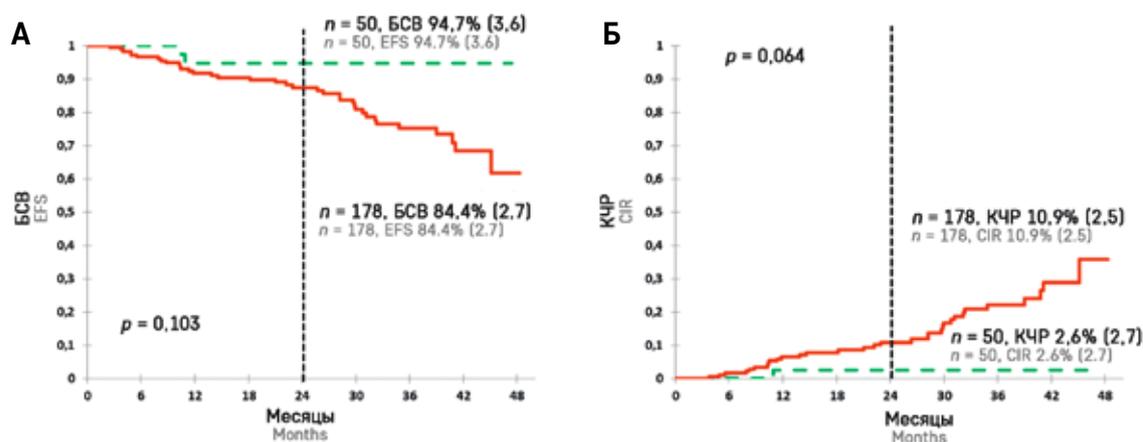


Рисунок 4

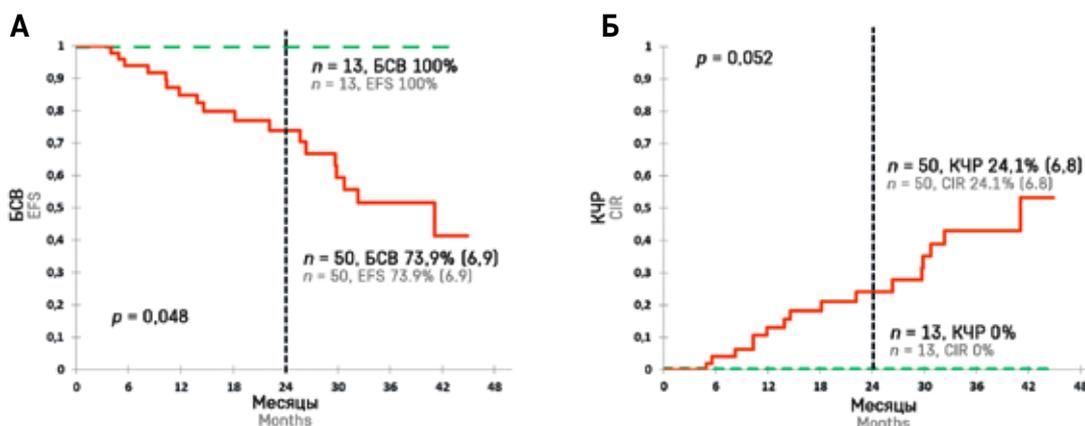
Сравнение результатов терапии у не вышедших в ремиссию к окончанию индукции пациентов исследуемой группы ($n = 13$; пунктирная зеленая линия) и аналогичных больных, не получавших иммунотерапию ($n = 50$; сплошная красная линия)

Представлены 2-летняя БСВ (А) и 2-летняя КЧР (Б). Временная точка сравнения кривых показана черной пунктирной линией

Figure 4

A comparison of treatment outcomes of the patients from the study group who did not achieve remission by the end of induction ($n = 13$; green dashed line) with those of the patients who did not achieve remission by the end of induction and received no immunotherapy ($n = 50$; red solid line)

The figure shows the 2-year EFS (A) and the 2-year CIR (B). The time point at which the difference in the EFS and CIR curves was measured is shown as a black dashed line



препарата при первичном ВП-ОЛЛ пока в основном ограничивается специфическими категориями пациентов: с синдромом Дауна или дети первого года жизни с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ [12, 18, 19]. В то же время пациенты с медленным МОБ-ответом представляются очевидными кандидатами на такую иммунотерапию, поскольку до настоящего времени не удалось существенно улучшить результаты лечения в этой прогностически неблагоприятной группе, несмотря на интенсификацию химиотерапии и широкое применение ТГСК [8–11, 42]. Еще в большей степени такая терапия целесообразна для детей, не достигших ремиссии к окончанию индукционной терапии [49–52].

В нашем исследовании, включающем 50 пациентов с ВП-ОЛЛ, не имеющих генетических перестроек высокого цитогенетического риска, и с медленным клиренсом МОБ блинатумомаб показал высокую эффективность в элиминации остаточных опухолевых клеток. Лишь 2 (4%) пациента не достигли МОБ-негативности по окончании 1 курса блинатумомаба. Следует отметить, что все эти пациенты имели высокую МОБ на момент окончания индукционной терапии, а также большинство из них сохраняли МОБ-позитивность и по окончании консолидации I, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором [31, 53]. При терапии по современным протоколам группы «Москва–Берлин» пациенты с медленным МОБ-ответом имеют БСВ менее 70% [52, 54], в то время как в данном исследовании удалось достичь гораздо лучших показателей выживаемости. Конечно, у пациентов с замедленным клиренсом МОБ большая часть рецидивов обычно

происходит на более поздних сроках, поэтому окончательный вывод об эффективности блинатумомаба можно будет сделать позднее, но очевидный тренд в разнице БСВ и КЧР (рисунок 3) между пациентами, получавшими блинатумомаб, и теми, кто лечился по стандартной схеме, позволяет ожидать дальнейшего подтверждения полученных многообещающих результатов. Кроме того, блинатумомаб оказался эффективен и у пациентов, не достигших ремиссии к окончанию индукционной терапии. Эти пациенты имеют крайне неблагоприятный прогноз [50–52], а рецидивы у них случаются рано. В этой небольшой группе на данный момент удалось избежать рецидивов при применении иммунотерапии, в то время как при продолжении химиотерапии к 2 годам наблюдения рецидивировал каждый четвертый пациент, а к 3 годам – более 40% детей. Полученные результаты опровергают даже сделанное ранее предположение, что блинатумомаб может быть эффективен только у пациентов с медленным МОБ-ответом, достигших ремиссии к окончанию индукции, в то время как для тех, кто не выходит в ремиссию, невозможно избежать интенсификации терапии и ТГСК [52]. В представленном исследовании даже для таких пациентов интеграция иммунотерапии в протокол химиотерапии позволила добиться многообещающих результатов.

В настоящее время относительно мало работ по применению блинатумомаба у детей с первичным ВП-ОЛЛ [12, 18, 19, 55], особенно у пациентов, отобранных только по скорости клиренса МОБ. В недавно опубликованной работе A. Hodder и соавт. представлены результаты, полностью сопоставимые

с полученными нами данными и также подтверждающие эффективность блинатумомаба как средства достижения МОБ-негативной ремиссии и улучшения прогноза у пациентов с медленным ответом на терапию [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение блинатумомаба у детей с первичным Rh-негативным ОЛЛ и медленным клиренсом МОБ позволяет достичь МОБ-негативной ремиссии практически у всех пациентов, в том числе и тех, кто не вышел в ремиссию по окончании индукционной терапии. Несмотря на то, что необходим большой период наблюдения для окончательного вывода о применении CD19-направленной иммунотерапии, получены многообещающие результаты лечения, позволяющие предположить высокую эффективность

блинатумомаба в данной прогностически неблагоприятной группе пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Rumyantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>

Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Verzhbitskaya T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>

Lagoyko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>

Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Литература

- Pui C.H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 2020; 14 (6): 689–700.
- Inaba H., Pui C.H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med* 2021; 10 (9): 1926.
- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541–52.
- van Dongen J.J., van der Velden V.H., Brüggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26): 3996–4009.
- Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G., Dworzak M.N., Ratei R., Silvestri D., et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27 (31): 5168–74.
- Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111 (12): 5477–85.
- Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H., et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): e170580.
- Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., Schrauder A., Panzer-Grumayer R., Moricke A., et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115 (16): 3206–14.
- Vora A., Goulden N., Mitchell C., Hancock J., Hough R., Rowntree C., et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 809–18.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Salzer W.L., et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015; 126 (8): 964–71.
- Attarbaschi A., Mann G., Zimmermann M., Bader P., Barisone E., Basso G., et al. Randomized post-induction and delayed intensification therapy in high-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the international AIEOP-BFM ALL 2000 trial. *Leukemia* 2020; 34 (6): 1694–700.
- 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.
- 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.
- Topp M.S., Kufer P., Gokbuget N., Goebeler M., Klingler M., Neumann S., et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29 (18): 2493–8.
- 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.
- 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.
- Brown P.A., Ji L., Xu X., Devidas M., Hogan L.E., Borowitz M.J., et al. Effect of Postremission 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.
18. Popov A., Fominikh V., Mikhailova E., Shelikhova L., Tsaar G., Abugova Y., et al. Blinatumomab following haematopoietic stem cell transplantation – a novel approach for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in infants. *Br J Haematol* 2021; 194 (1): 174–8.
 19. 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.
 20. 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.)].
 21. Попов А.М., Белевцев М.В., Боякова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Е.В., Фадеева М.И. и др. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорусской кооперативной группы. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 64–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-64-73 [Popov A.M., Belevtsev M.V., Boyakova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Fadeeva M.S., et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Russia-Belarus multicenter group experience. *Oncohematology* 2016; 11 (4): 64–73. (In Russ.)].
 22. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 207–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209 [Popov A.M., Mikhailova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Permikin Zh.V., Shman T.V., et al. Minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia using flow cytometry. Guidelines of the Russian-Belarusian multicenter group for pediatric acute leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 207–17. (In Russ.)].
 23. Цаур Г.А., Ольшанская 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 [Tsaar 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.)].
 24. 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 (РЖДГиО)* 2022; 9 (3): 12–31. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26 [Suprun R.N., Roumiantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: “Moscow-Berlin” experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021; 20 (1): 14–26. (In Russ.)].
 25. 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.
 26. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A single flow cytometric MRD measurement in children with B-lineage acute lymphocytic leukemia and hyperleukocytosis redefines the requirements of high-risk treatment: Results of the study ALL-MB 2008. *Leuk Res* 2022; 123: 106982.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Popov A., Henze G., Roumiantseva Y., 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.
 30. 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., Verzhbitskaya T., Roumiantseva J., Illarionova O., Semchenkova A., Fechina L., 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.)].
 31. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Verzhbitskaya T., Boyakova E., et al. Flow cytometric MRD at the end of consolidation in childhood B-lineage acute lymphoblastic

- leukemia has significant prognostic value but limited clinical implications: Results of study ALL-MB 2008. *Leuk Res* 2023; 125: 106998.
32. Mikhailova E., Illarionova O., Komkov A., Zerkalenkova 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.
 33. 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.)].
 34. Mikhailova E., Gluhanyuk E., Illarionova O., Zerkalenkova E., Kashpor S., Miakova N., et al. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab. *Haematologica* 2021; 106 (7): 2009–12.
 35. Mejstrikova E., Hrusak O., Borowitz M.J., Whitlock J.A., Brethon B., Trippett T.M., et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7 (12): 659.
 36. Libert D., Yuan C.M., Masih K.E., Galera P., Salem D., Shalabi H., et al. Serial evaluation of CD19 surface expression in pediatric B-cell malignancies following CD19-targeted therapy. *Leukemia* 2020; 34 (11): 3064–9.
 37. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53 (282): 457–81.
 38. Pokhrel A., Dyba T., Hakulinen T. A Greenwood formula for standard error of the age-standardised relative survival ratio. *Eur J Cancer* 2008; 44 (3): 441–7.
 39. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50 (3): 163–70.
 40. Prentice R.L., Kalbfleisch J.D., Peterson A.V. Jr., Flournoy N., Farewell V.T., Breslow N.E. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978; 34 (4): 541–54.
 41. Gray R.J. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat* 1988; 16 (3): 1141–54.
 42. Conter V., Valsecchi M.G., Parasole R., Putti M.C., Locatelli F., Barisone E., et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 2014; 123 (10): 1470–8.
 43. Slamova L., Starkova J., Fronkova E., Zaliova M., Reznickova L., van Delft F.W., et al. CD2-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with an early switch to the monocytic lineage. *Leukemia* 2014; 28 (3): 609–20.
 44. Novakova M., Zaliova M., Fiser K., Vakraňmanova B., Slamova L., Musilova A., et al. DUX4r, ZNF384r and PAX5-P80R mutated B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia frequently undergo monocytic switch. *Haematologica* 2021; 106 (8): 2066–75.
 45. Buldini B., Varotto E., Maurer-Granofszky M., Gaipa G., Schumich A., Bruggemann M., et al. CD371⁺ pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: propensity to lineage switch and slow early response to treatment. *Blood* 2024.
 46. Topp M.S., Gokbuget N., Zugmaier G., Klappers P., Stelljes M., Neumann S., et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32 (36): 4134–40.
 47. Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., Morris J.D., Gruhn B., Klingebiel T., et al. Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL. *Leukemia* 2023; 37 (1): 222–5.
 48. Locatelli F., Maschan A., Boissel N., Strocchio L., Alam N., Pezzani I., et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: Results from the NEUF study. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (4): e29562.
 49. Oudot C., Auclerc M.F., Levy V., Porcher R., Piguet C., Perel Y., et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1496–503.
 50. Schrappe M., Hunger S.P., Pui C.H., Saha V., Gaynon P.S., Baruchel A., et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1371–81.
 51. Silverman L.B., Gelber R.D., Young M.L., Dalton V.K., Barr R.D., Sallan S.E. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1999; 85 (6): 1395–404.
 52. Попов А.М., Цаур Г.А., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Вержбитская Т.Ю., Мовчан Л.В. и др. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 79–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89 [Popov A.M., Tsaur G.A., Rumiantseva Yu.V., Bydanov O.I., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., et al. Flow cytometric and cytomorphological definition of remission achievement in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (4): 79–89. (In Russ.)].
 53. Rau R.E., Dai Y., Devidas M., Rabin K.R., Zweidler-McKay P., Angiolillo A., et al. Prognostic impact of minimal residual disease at the end of consolidation in NCI standard-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (4): e28929.
 54. Popov A., Henze G., Rourmiantseva 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: e30295.
 55. 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.