

Актуальные вопросы применения блинатумомаба у детей с острыми лейкозами. Обзор по материалам сателлитного симпозиума «Лечение лейкозов. Вчера, сегодня, завтра»

Е.А. Бурцев, Л.А. Цветкова, К.И. Киргизов

27 ноября 2025 г. в рамках VI объединенного Конгресса РОДОГ состоялся сателлитный симпозиум «Лечение лейкозов. Вчера, сегодня, завтра», на котором обсуждались актуальные вопросы применения блинатумомаба у детей с острыми лейкозами.

В докладе, представленном врачом-гематологом, заведующей отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Любовью Александровной Цветковой, отражена история появления блинатумомаба и результаты его первых клинических исследований.

К началу 2000-х годов важнейшим достижением в терапии острых лейкозов у детей стала разработка схемы терапии, состоящей из этапов индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей химиотерапии (ХТ), что позволило кардинально изменить показатели выживаемости и прогноз пациентов [1]. Однако в случае развития рецидива заболевания опции терапии были крайне ограничены, общая выживаемость составляла не более 40 % при использовании противорецидивных схем полихимиотерапии [2]. В случае химиорефрактерного рецидива терапевтические возможности заканчивались, а долгосрочная выживаемость пациентов стремилась к нулю [3]. Интенсификация режимов ХТ не повышала эффективность лечения, а лишь приводила к увеличению числа токсических осложнений.

Рождению идеи «мост» между Т-клеткой и опухолью послужило изучение механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора: нарушение механизма презентации и процессинга антигена, активация отрицательных ко-стимулирующих сигналов в микроокружении опухоли и др. [4]. Недостатками первых технологий гибридома были высокая иммуногенность и развитие Fc-опосредованных побочных эффектов, включая синдром высвобождения цитокинов, тромбоцитопению и лейкопению. Настоящим прорывом стало создание технологии ViTE (Bispecific T-cell engager), основная идея которой заключается в создании физического моста между эффекторной Т-клеткой (через CD3ε-компонент TCR) и раковой клеткой. Ключевым преимуществом данной технологии стала активация Т-лимфоцитов без участия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), что позволило преодолеть один из механизмов ускользания опухоли – потерю экспрессии МНС [5].

Первые клинические испытания блинатумомаба начались в 2008 г. у пациентов с рефрактерной неходжкинской лимфомой – ответили на терапию 28,9 % из них. Доза блинатумомаба варьировалась от 5 до 60 мкг/м²/сут. Наиболее частые побочные

эффекты включали лихорадку, лимфо- и лейкопению, озноб и повышение уровня С-реактивного белка [6]. У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным (р/р) В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) первый крупный опыт применения описан в 2014 г. – 69 % достигли ремиссии. Использовались различные режимы дозирования препарата – 5–15–30 мкг/м²/сут. У большинства больных отмечались лихорадка, утомляемость, головная боль, тремор и лейкопения [7]. Таким образом, блинатумомаб продемонстрировал высокую эффективность у рефрактерных пациентов. Также был сделан вывод о необходимости ступенчатого дозирования препарата в целях минимизации осложнений.

Первое многоцентровое исследование у детей с р/р В-ОЛЛ было опубликовано в 2016 г. Результатом I фазы стал подбор оптимальной дозы блинатумомаба, составившей 5–15 мкг/м²/сут. В рамках II фазы была показана высокая эффективность терапии блинатумомабом ($n = 70$) с достижением полных ремиссий у 39 % пациентов, в том числе МОБ-негативных (минимальная остаточная болезнь). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) среди пациентов, ответивших на лечение, составила 4,4 мес с показателем БРВ 42 % через 6 мес. Для всех больных, получавших блинатумомаб в рекомендуемой дозе, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,5 мес. Среди 70 пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были пирексия (80 %), анемия (41 %), тошнота (33 %) и головная боль (30 %). Из них у 6 больных произошли летальные НЯ; 3 пациента умерли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на фоне ремиссии, индуцированной блинатумомабом. Терапия, проводимая до или после алло-ТГСК, благоприятно влияла на ОВ [8].

Многоцентровое исследование IV фазы RIALTO также продемонстрировало высокую эффективность и безопасность терапии: частота полных ответов (ПО) составила 59 %, из них 79 % достигли МОБ-отрицательного ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,5 мес, медиана ОВ – 13,1 мес. Пациенты с МОБ-отрицательным ответом имели более длительную ОВ по сравнению с теми, кто достиг ПО без МОБ. Нежелательные явления, связанные с терапией, зарегистрированы у 74 % больных; у 26 % наблюдались события \geq III степени тяжести.

Неврологические нарушения отмечены у 42 % пациентов, наиболее частыми были жалобы на головную боль (25 %). Синдром высвобождения цитокинов: III степени – у 2 (1,8 %) больных, IV степени – у 1 (1 %) [9].

Результаты опубликованных исследований привели к быстрому одобрению препарата FDA в 2014 г., в Российской Федерации блинатумомаб был зарегистрирован в 2016 г. для применения у детей с р/р В-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет после по крайней мере двух линий предшествующей терапии или после перенесенной алло-ТГСК.

Последующие работы продемонстрировали преимущество блинатумомаба по сравнению с консолидирующей ХТ 3-й линии у детей с первым рецидивом В-ОЛЛ. Препарат обеспечивал достижение значимо более высоких показателей бессобытийной выживаемости, МОБ-негативного статуса до алло-ТГСК, увеличение ОВ, снижение числа рецидивов, а также снижение числа и выраженности токсических явлений по сравнению с консолидирующей ХТ 3-й линии при применении в качестве консолидирующей терапии перед ТГСК [10]. Таким образом, блинатумомаб стал новым препаратом для стандартной терапии детей с первым рецидивом В-ОЛЛ высокого риска.

В процессе доклада присутствующим специалистам были заданы 2 вопроса.

1. Что, на ваш взгляд, стало главным преимуществом блинатумомаба? Большинство слушателей (70,27 %) ответили, что повышение показателей выживаемости у детей с лейкозами; 18,92 % отметили снижение токсичности по сравнению с ХТ; 8,11 % – уникальный механизм действия блинатумомаба; 2,7 % присутствующих выбрали возможность его применения в амбулаторном режиме.

2. Что стало самым серьезным барьером на пути внедрения блинатумомаба в клиническую практику? Большинство слушателей ответили, что наличие препарата в клинике (84,62 %). Преодоление консервативного подхода и скепсиса в отношении новой терапии отметили 7,69 %. Обучение медицинского персонала и организацию процесса непрерывной инфузии посчитали самой важной проблемой 5,13 %, управление новым спектром НЯ – 2,56 % присутствующих.

Любовь Александровна особо отметила, что благодаря комплексному подходу к внедрению препарата все барьеры были со временем преодолены – блинатумомаб стал первым ViTE®-препаратом, удвоившим выживаемость при рефрактерном ОЛЛ и построившим «мост» к трансплантации.

Другим многообещающим препаратом для пациентов с рефрактерными формами лейкоза стал первый ингибитор *BCL-2* венетоклакс. История его появления началась в 1988 г., когда профессор Дэвид Во из Института Уолтера и Элизы Холл (Австралия) обнаружил онкоген *BCL-2*, который играет ключевую роль в регуляции апоптоза в клетках опухоли.

В 1990–2000-е годы были разработаны миметики ВНЗ первого поколения, связывающие не только *BCL-2*, но и *BCL-XL* и *BCL-W*. Основным НЯ была индукция тяжелой тромбоцитопении. Результатом исследований стала разработка первого селективного ингибитора *BCL-2* венетоклакса [11]. Его исследования у пациентов с р/р хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) начались в 2013 г.; он вызывал снижение количества лимфоцитов в зависимости от дозы, не вызывая тромбоцитопении. В 2016 г. препарат был одобрен FDA для ранее леченных пациентов с ХЛЛ с делецией 17p. В дальнейшем была показана его эффективность в комбинации с гипометилирующими агентами у пациентов пожилого возраста с впервые диагностированным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) с достижением общего ответа у 70 % больных [12]. В 2018 г. венетоклакс получил ускоренное одобрение на использование в комбинированной терапии (децитабин/азацитидин) для пожилых людей с впервые диагностированным ОМЛ. В 2019 г. препарат получил регистрацию на применение в Российской Федерации у взрослых пациентов с ХЛЛ. В педиатрической практике первый опыт применения венетоклакса в комбинации с ХТ у пациентов с р/р ОМЛ опубликован в 2020 г. Частота достижения ПО достигла 67 %, НЯ были представлены фебрильной нейтропенией – 66 %, инфекцией кровотока – 16 %, инвазивным микозом – 16 % [13]. Дальнейшие исследования включали пациентов с р/р ОМЛ и миелодиспластическим синдромом, которые получали венетоклакс в дозе 240–360 мг/м² в комбинации с ХТ и/или гипометилирующими агентами. Частота ПО составила 30–90 %, а основные НЯ представлены гематологической токсичностью и инфекционными осложнениями [14–16]. Также изучается эффективность венетоклакса в комбинации с ХТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ – частота общего ответа достигает 42 %, в том числе МОБ-негативного у 29 % больных [17].

Далее Любовь Александровна Цветкова передала слово врачу-гематологу, и.о. заведующего отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ Евгению Андреевичу Бурцеву, который представил свой доклад в рамках обсуждаемой на сателлитном симпозиуме тематики.

Среди детей с В-ОЛЛ частота первичной резистентности к терапии блинатумомабом, по разным данным, варьирует от 7 до 35 %, а в 10–24 % случаев после первоначального ответа на терапию возникают рецидивы заболевания [18].

На сегодняшний день описан ряд механизмов, в рамках которых реализуется резистентность к терапии блинатумомабом:

- снижение или потеря экспрессии CD19;
- повышенная экспрессия лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) на опухолевых клетках;
- активация регуляторных Т-клеток (T-reg).

Рассмотрим эти механизмы подробнее.

Снижение или потеря экспрессии антигена CD19 на поверхности опухолевых клеток является наиболее часто возникающим механизмом резистентности к блинатумомабу. Он наблюдается в 26,3 % случаев неудач терапии и в 50 % рецидивов после лечения [19].

Возникновение сплайс-вариантов с делецией 2-го экзона приводит к образованию дефектных форм белка CD19 на поверхности опухолевой клетки. В результате делеции белок лишается эпитопа, распознаваемого клоном FMC63, что, в свою очередь, делает опухолевые клетки нечувствительными к терапии блинатумомабом [20].

Комплекс CD81/CD21 является частью В-лимфоцитарного корцепторного комплекса, играющего ключевую роль в активации В-клеток. Кроме того, CD81 играет важную роль в процессе гликозилирования CD19 в эндоплазматическом ретикулуме [21]. Снижение уровня CD81 нарушает процесс гликозилирования и транспорт CD19 на поверхность клетки. В результате экспрессия CD19 на поверхности опухолевых клеток снижается или полностью исчезает, что делает их нечувствительными к проводимой CD19-направленной терапии [19, 22].

Механизм «миелоидного переключения» подразумевает смену опухолевыми клетками линии дифференцировки с лимфоидной на миелоидную с потерей экспрессии CD19, что позволяет им ускользать от действия терапии.

Известно, что наиболее часто переключение линий происходит при лейкозах с перестройкой гена *KMT2A* [23, 24]. Однако в некоторых случаях в костном мозге может изначально присутствовать минорная миелоидная бластная популяция. Под действием селективного воздействия терапии блинатумомабом миелоидный клон может начать экспансию и стать основной опухолевой популяцией при рецидиве [25]. В отдельных случаях опухолевые клетки могут претерпевать трансформацию и приобретать миелоидный фенотип непосредственно во время лечения блинатумомабом (*de novo*) [26].

Комплекс PD-L1/PD-1 играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа и является одним из механизмов, с помощью которого опухолевые клетки реализуют механизм резистентности к ХТ и иммунотерапии (ИТ) [27].

Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, а также на В-клетках, натуральных киллерах (НК-клетках), моноцитах, дендритных клетках и макрофагах. PD-L1 – это гликопротеин, который может экспрессироваться на различных клетках, включая опухолевые, а также на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы, стромальных клетках [28].

При связывании PD-L1 с PD-1 происходит ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов, угнетение их цитотоксичности и секреции цитокинов. В норме дан-

ный механизм ограничивает активность эффекторных Т-клеток в тканях на периферии во время воспалительного ответа, предотвращая аутоиммунные реакции [28].

В случае повышенной экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевой клетки реализуются сходные механизмы, приводящие к снижению активности рекрутированных блинатумомабом Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, значительно снижает эффективность проводимой терапии [27]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что под воздействием блинатумомаба опухолевые клетки могут усиливать регуляцию иммуносупрессивного пути PD-1/PD-L1 как потенциальный защитный механизм [29].

В ряде исследований было показано, что высокая концентрация T-reg с фенотипом CD4⁺/CD25⁺/FOXP3⁺ связана со сниженной эффективностью терапии блинатумомабом [30, 31]. Данный механизм реализуется за счет IL-10 и TGF- β -зависимого подавления пролиферации Т-клеток и снижения CD-8-опосредованного лизиса клеток опухоли. При этом было показано, что пролиферацию Т-клеток пациентов можно восстановить путем предварительного удаления Treg-клеток [31].

В продолжение доклада Евгений Андреевич Бурцев предложил рассмотреть и другие механизмы резистентности.

Было показано, что инициально высокий опухолевый объем ассоциирован с более низкой частотой ответа на терапию блинатумомабом. Опухолевые клетки в большом количестве способны угнетать эффекторную функцию Т-лимфоцитов и приводить к развитию феномена иммунного истощения. Кроме того, большая опухолевая нагрузка на фоне проведения ИТ сопряжена с высокой частотой развития синдрома высвобождения цитокинов и синдрома лизиса опухоли – состояний, осложняющих проведение терапии и потенциально ограничивающих ее эффективность [30, 32].

Истощение пула Т-клеток – это функциональное состояние лимфоцитов, развивающееся в условиях длительной антигенной стимуляции, возникающей на фоне непрерывной инфузии блинатумомаба. Это снижает цитотоксическую активность Т-клеток и может ограничивать эффективность терапии. Кроме того, длительная активация запускает компенсаторные механизмы, в результате которых на поверхности рекрутируемых Т-клеток растет количество PD-1 и CTLA-4 (ингибиторные рецепторы), способствующих реализации механизмов резистентности, описанных выше [33].

Проблема резистентности к блинатумомабу и поиск способов ее преодоления остаются актуальными задачами современной онкогематологии. Наиболее перспективными направлениями выглядят сочетание терапии блинатумомабом с ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) и другими таргетными препаратами.

Эффективность сочетания блинатумомаба с ИКТ впервые была показана в исследованиях на пациенто-производных ксенотрансплантатах и гуманизированных мышинных моделях [29]. Исследование J. Webster et al., проведенное у взрослых больных с р/р В-ОЛЛ, показало эффективность комбинированного применения блинатумомаба с ИКТ – ниволумабом (PD-1ингибитор) и ипилимумабом (CTLA-4 ингибитор) у 5 из 6 пациентов [33]. В настоящее время эффективность применения данной комбинации у детей изучается в ряде исследований – NCT02879695 и NCT03605589.

Сочетание блинатумомаба с ингибиторами тирозинкиназ является перспективной стратегией в рамках терапии Ph⁺-форм В-ОЛЛ. Исследование данной комбинации у взрослых пациентов с впервые установленным Ph⁺ В-ОЛЛ показало ее преимущество в сравнении со стандартными режимами ХТ как в контексте длительности сохранения ремиссии, так и с точки зрения частоты развития инфекционных осложнений [34]. Применение блинатумомаба в комбинации с иматинибом или дазатинибом у детей и молодых взрослых с впервые выявленным Ph⁺ В-ОЛЛ изучается в рамках исследования NCT06124157.

Дополнительной стратегией, позволяющей увеличить эффективность терапии блинатумомабом, является редукция инициально высокого опухолевого объема. С данной целью могут быть использованы такие препараты, как флударабин и циклофосфамид [19].

В 2024 г. J. Kong et al. представили исследование по сравнению эффективности коротких курсов блинатумомаба (14 дней) со стандартным 28-дневным режимом. Авторами было показано, что использование коротких курсов обеспечивало такую же частоту достижения ремиссии и выживаемость, как и более длительный режим [35]. Учитывая сопоставимую эффективность, использование нескольких коротких курсов блинатумомаба с интервалом, направленным на восстановления пула Т-лимфоцитов пациента, может стать одной из стратегий, направленных на повышение эффективности проводимого лечения.

С момента первых публикаций об эффективности блинатумомаба в педиатрической практике в 2011 г. область его клинического применения существенно расширилась [36]. В 2014 г. препарат был одобрен FDA для лечения пациентов с р/р В-ОЛЛ в возрасте 18 лет и старше. Данные показания были расширены на педиатрическую популяцию в 2016 г. [37].

В последующие годы данные ряда проспективных исследований продемонстрировали эффективность блинатумомаба и обосновали возможность его включения в протоколы терапии первой линии у отдельных подгрупп пациентов с впервые диагностированным В-ОЛЛ [38–40].

Одним из первых исследований, включившим блинатумомаб в терапию первой линии, стал протокол группы Interfant. Дизайн исследования подра-

зумевал добавление 1 цикла блинатумомаба после индукционной терапии к стандартной ХТ препаратом Interfant-06. Общая 2-летняя выживаемость среди пациентов, получивших блинатумомаб, составила 93,3 % против 65,8 % в группе стандартной терапии [41]. Обновленные данные этого исследования были представлены в 2026 г. M.V. Martins et al. [42]. Было показано, что 4-летняя ОВ пациентов в группе с блинатумомабом составила 93,3 % против 60,2 % в группе стандартной терапии.

В 2025 г. были опубликованы результаты исследования III фазы, в котором дети с впервые диагностированным В-ОЛЛ с промежуточным и высоким рисками рецидива были рандомизированы в группы ХТ или ХТ + два непоследовательных 28-дневных цикла блинатумомаба. Результаты данного исследования показали преимущество в 3-летней ВБП в группе, получавшей блинатумомаб, по сравнению с группой только ХТ – 97,5 % против 90,2 % для группы промежуточного риска и 94,1 % против 84,8 % для группы высокого риска [43].

Таким образом, полученные данные подтверждают, что блинатумомаб имеет значительный потенциал в качестве одного из ключевых компонентов в терапии пациентов с впервые установленным диагнозом В-ОЛЛ.

Высокая эффективность ИТ с использованием блинатумомаба в значительной степени изменила подходы к терапии В-ОЛЛ у детей. В ряде современных протоколов препарат является компонентом первой линии терапии у определенных групп пациентов с В-ОЛЛ, включая больных высокого риска [41–43].

Одновременно с этим на сегодняшний день активное развитие получила технология CAR-T. Учитывая частично схожий механизм действия, а также использование одинаковой мишени (CD19) на поверхности опухолевой клетки у пациентов с В-ОЛЛ, остается нерешенным вопрос о преимуществе того или иного метода ИТ, а также возможности их сочетания и последовательности их применения.

Основными показаниями к применению CD19-направленной CAR-T-терапии у детей с В-ОЛЛ являются рецидивы или рефрактерное течение В-ОЛЛ [44, 45]. Результаты исследования NCT03876769, изучающего эффективность применения анти-CD19 CAR-T (тисагенлеклейсел) в структуре первой линии терапии В-ОЛЛ высокого риска у детей, в настоящее время еще не опубликованы [46].

Исследование эффективности CD19-направленной CAR-T-клеточной терапии у 420 пациентов с р/р В-ОЛЛ, 77 из которых ранее получали терапию блинатумомабом, показало, что факт предшествующей терапии блинатумомабом в дальнейшем ассоциирован с худшим ответом на CAR-T-клеточную терапию [47].

Вместе с тем, учитывая широкое внедрение блинатумомаба в терапию первой линии у пациентов

с В-ОЛЛ, число больных с р/р В-ОЛЛ, имеющих такую терапию в анамнезе, будет увеличиваться. Таким образом, предыдущий опыт применения блинатумомаба не должен исключать использование CD19-направленной CAR-T-клеточной терапии при условии сохранения экспрессии CD19-опухолевыми клетками [46].

Исследование Y. Qi et al. показало эффективность блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ, не ответивших или рецидивировавших после проведения CAR-T, даже при отсутствии высокой экспрессии CD-19 на опухолевых клетках [48].

Сравнение эффективности блинатумомаба и CD-19-направленных CAR-T в качестве bridge-терапии перед проведением алло-ТГСК выявило сопоставимую эффективность и сходный профиль токсичности [49].

Результаты исследований показали эффективность CAR-T-терапии у пациентов с р/р В-ОЛЛ и нейро-

лейкозом, в отличие от блинатумомаба, способность которого преодолевать гематоэнцефалический барьер ограничена [50].

В заключение своего доклада Евгений Андреевич отметил, что решение о применении того или иного метода ИТ будет зависеть от конкретной клинической ситуации, предшествующей терапии и доступности того или иного метода лечения в конкретной клинике.

В нашей стране технология CAR-T в настоящее время в рамках академических программ доступна ограниченному числу пациентов, проходящих лечение в крупных федеральных центрах. Альтернативные подходы с использованием индустриальной технологии представлены единственным препаратом анти-CD19 CAR-T (тисагенлеклейсел), однако, учитывая крайне высокую стоимость индустриальных клеточных продуктов, опыт их применения сильно ограничен [51].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541–52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
- Tallen G., Ratei R., Mann G., Kaspers G., Niggli F., Karachunsky A., Ebell W., Escherich G., Schrappe M., Klingebiel T., Fengler R., Henze G., von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339–47. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1983.
- von Stackelberg A., Völzke E., Kühl J.S., Seeger K., Schrauder A., Escherich G., Henze G., Tallen G.; ALL-REZ BFM Study Group. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90–7. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.020.
- Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267–96. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609.
- Baeuerle P.A., Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009;69(12):4941–4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0547.
- Bargou R., Leo E., Zugmaier G., Klinger M., Goebeler M., Knop S., Noppeney R., Viardot A., Hess G., Schuler M., Einsele H., Brandl C., Wolf A., Kirchinger P., Klappers P., Schmidt M., Riethmüller G., Reinhardt C., Baeuerle P.A., Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science.* 2008;321(5891):974–7. doi: 10.1126/science.1158545.
- Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G., Klappers P., Stelljes M., Neumann S., Viardot A., Marks R., Diedrich H., Faul C., Reichle A., Horst H.A., Brüggemann M., Wessiepe D., Holland C., Alekar S., Mergen N., Einsele H., Hoelzer D., Bargou R.C. 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. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3247.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Locatelli F., Zugmaier G., Mergen N., Bader P., Jeha S., Schlegel P.G., Bourquin J.P., Handgretinger R., Brethon B., Rossig C., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77. doi: 10.1038/s41408-020-00342-x. Erratum in: *Blood Cancer J.* 2021;11(2):28. doi: 10.1038/s41408-021-00413-7. Erratum in: *Blood Cancer J.* 2021;11(10):173. doi: 10.1038/s41408-021-00567-4.
- Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., Morris J.D., Gruhn B., Klingebiel T., Parasole R., Linderkamp C., Flotho C., Petit A., Micalizzi C., Mergen N., Mohammad A., Kormany W.N., Eckert C., Mörücke A., Sartor M., Hrusak O., Peters C., Saha V., Vinti L., von Stackelberg A. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):843–54. doi: 10.1001/jama.2021.0987.
- DiNardo C.D., Konopleva M.Y. A venetoclax bench-to-bedside story. *Nat Cancer.* 2021;2(1):3–5. doi: 10.1038/s43018-020-00165-6.
- DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., Jonas B.A., Arellano M., Becker P.S., Frankfurt O., Konopleva M., Wei A.H., Kantarjian H.M., Xu T., Hong W.J., Chyla B., Potluri J., Pollyea D.A., Letai A. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- Karol S.E., Alexander T.B., Budhraj A., Pounds S.B., Canavera K., Wang L., Wolf J., Klco J.M., Mead P.E., Das Gupta S., Kim S.Y., Salem A.H., Palenski T., Lacayo N.J., Pui C.H., Opferman J.T., Rubnitz J.E. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):551–60. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7.
- Winters A.C., Maloney K.W., Treece A.L., Gore L., Franklin A.K. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(10):e28398. doi: 10.1002/pbc.28398.
- Bobeff K., Pastorczak A., Urbanska Z., Balwierz W., Juraszewska E., Wachowiak J., Derwich K., Samborska M., Kalwak K., Dachowska-Kalwak I., Laguna P., Malinowska I., Smalisz K., Gozdzik J., Oszer A., Urbanski B., Zdunek M., Szczepanski T., Mlynarski W., Janczar S. Venetoclax use in paediatric haemato-oncology centres in Poland: a 2022 survey. *Children (Basel).* 2023;10(4):745. doi: 10.3390/children10040745.
- Pfeiffer T., Li Y., Karol S.E. Venetoclax-based combination therapy as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children

- with relapsed/refractory AML. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):S120–S121.
17. Place A.E., Karol S.E., Forlenza C.J., Cooper T.M., Fraser C., Cario G., O'Brien M.M., Gerber N.U., Bourquin J.P., Reinhardt D., Rubnitz J.E., Opferman J.T., Sunkersett G., Onishi M., Dunshee D.R., Chen X., Unnebrink K., Vishwamitra D., Dunbar F., Badawi M., Ross J.A., Loh M.L. Venetoclax Combined With Chemotherapy in Pediatric and Adolescent/Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(6):e31630. doi: 10.1002/pbc.31630.
 18. Ma J., Luong A., Doan A., Lin T.Y., Ji L., Wang C.P., Yoon S.J., Rushing T., Duong A., Villa M., Parekh C. T-cell dysfunction during blinatumomab therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2025;9(15):3689–93. doi: 10.1182/bloodadvances.2025015894.
 19. Глуханюк Е.В., Степанов А.В., Попов А.М., Масчан М.А. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии. *Онкогематология.* 2018;13(4):27–36. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-27-36. [Glukhanyuk E.V., Stepanov A.V., Popov A.M., Maschan M.A. CD-19-directed immunotherapy resistance mechanisms of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncohematology.* 2018;13(4):27–36. (In Russ.)].
 20. Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., Bagashev A., Oldridge D., Wu G., Sussman R., Lanauze C., Ruella M., Gazzara M.R., Martinez N.M., Harrington C.T., Chung E.Y., Perazzelli J., Hofmann T.J., Maude S.L., Raman P., Barrera A., Gill S., Lacey S.F., Melenhorst J.J., Allman D., Jacoby E., Fry T., Mackall C., Barash Y., Lynch K.W., Maris J.M., Grupp S.A., Thomas-Tikhonenko A. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015;5(12):1282–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020.
 21. Braig F., Brandt A., Goebeler M., Tony H.P., Kurze A.K., Nollau P., Bumm T., Böttcher S., Bargou R.C., Binder M. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking. *Blood.* 2017;129(1):100–4. doi: 10.1182/blood-2016-05-718395.
 22. Susa K.J., Seegar T.C., Blacklow S.C., Kruse A.C. A dynamic interaction between CD19 and the tetraspanin CD81 controls B cell co-receptor trafficking. *Elife.* 2020;9:e52337. doi: 10.7554/eLife.52337.
 23. Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Казакова А.Н., Пономарева Н.И., Байдун Л.В., Осипова Е.Ю., Дубровина М.Э., Попов А.М., Конохова Т.В., Плясунова С.А., Мякова Н.В., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена *MLL (KMT2A)*. Обзор литературы и описание случаев. *Онкогематология.* 2016;11(2):21–9. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29. [Zerkalenkova E.A., Illarionova O.I., Kazakova A.N., Ponomareva N.I., Baydun L.V., Osipova E.Y., Dubrovina M.E., Popov A.M., Konyukhova T.V., Plyasunova S.A., Myakova N.V., Maschan A.A., Olshanskaya Y.V. Lineage switch in relapse of acute leukemia with rearrangement of *MLL* gene (*KMT2A*). literature review and case reports. *Oncohematology.* 2016;11(2):21–9. (In Russ.)].
 24. Rayes A., McMasters R.L., O'Brien M.M. Lineage Switch in *MLL*-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Directed Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(6):1113–5. doi: 10.1002/pbc.25953.
 25. Глуханюк Е.В., Илларионова О.И., Кашпор С.А., Плясунова С.А., Мякова Н.В., Масчан А.А., Попов А.М. Изменение экспрессии CD19 опухолевыми клетками при применении блинатумомаба у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017;16(4):21–6. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-21-26. [Glukhanyuk E.V., Illarionova O.I., Kashpor S.A., Plyasunova S.A., Miakova N.V., Maschan A.A., Popov A.M. Changes in CD19 expression after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017;16(4):21–6. (In Russ.)].
 26. Gardner R., Wu D., Cherian S., Fang M., Hanafi L.A., Finney O., Smithers H., Jensen M.C., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of *MLL*-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood.* 2016;127(20):2406–10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547.
 27. Köhnke T., Krupka C., Tischer J., Knösel T., Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol.* 2015;8:111. doi: 10.1186/s13045-015-0213-6.
 28. Саяпина М.С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. *Злокачественные опухоли.* 2017;(2):94–9. doi: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99. [Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant tumours.* 2017;(2):94–9. (In Russ.)].
 29. Wunderlich M., Manning N., Sexton C., O'Brien E., Byerly L., Stillwell C., Perentesis J.P., Mulloy J.C., Mizukawa B. PD-1 Inhibition Enhances Blinatumomab Response in a UCB/PDX Model of Relapsed Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2021;11:642466. doi: 10.3389/fonc.2021.642466.
 30. Zhang N., Hu W., Dai Y., Wang J., Qu L., Wang D., Liu B., Shao J., Shen S., Jiang H. Blinatumomab demonstrates MRD eradication in MRD-positive/chemotherapy-delayed pediatric B-ALL and high response in relapsed/refractory cases: a multicenter cohort study. *Front Immunol.* 2025;16:1607138. doi: 10.3389/fimmu.2025.1607138.
 31. Duell J., Dittrich M., Bedke T., Mueller T., Eisele F., Rosenwald A., Rasche L., Hartmann E., Dandekar T., Einsele H., Topp M.S. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia.* 2017;31(10):2181–90. doi: 10.1038/leu.2017.41.
 32. Cheng Y., Liu A. Blinatumomab in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. *Front Immunol.* 2025;16:1611701. doi: 10.3389/fimmu.2025.1611701.
 33. Webster J., Luskin M., Prince G., Dezern A., DeAngelo D., Levis M., Blackford A., Sharon E., Streicher H., Luznik L., Gojo I. Blinatumomab in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors of PD-1 and CTLA-4 in Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) CD19 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of a Phase I Study. *Blood.* 2018;132:557. doi: 10.1182/blood-2018-99-111845.
 34. Stolz S.M., Hofer K.D., Rösler W., Deuel J., Schwotzer R., Schneidawind C., Schneidawind D., Manz M.G., Rieger M.J. Tyrosine kinase inhibitors with blinatumomab versus chemotherapy in Philadelphia-positive acute B-lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2025;157(6):1197–204. doi: 10.1002/ijc.35468.
 35. Kong J., Miao W., Lu J., Liu Y., Kong X., Qiu H., Song B. Shorter Duration of Blinatumomab Administration to 14 Days Has Same Efficacy and Safety Profile in Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Study. *Acta Haematol.* 2025;148(4):437–42. doi: 10.1159/000542060.
 36. Hall A.G., Rau R.E. Blinatumomab use in pediatric B-ALL: where are we now? *Blood Adv.* 2025;9(15):3946–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014043.
 37. Handgretinger R., Zugmaier G., Henze G., Kreyenberg H., Lang P., von Stackelberg A. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2011;25(1):181–4. doi: 10.1038/leu.2010.239.
 38. Locatelli F., Zugmaier G., Mergen N., Bader P., Jeha S., Schlegel P.G., Bourquin J.P., Handgretinger R., Brethon B., Rössig C., Kormany W.N., Viswagnachar P., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv.* 2022;6(3):1004–14. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005579.
 39. Hogan L.E., Brown P.A., Ji L., Xu X., Devidas M., Bhatla T., Borowitz M.J., Raetz E.A., Carroll A., Heerema N.A., Zugmaier G., Sharon E., Bernhardt M.B., Terezakis S.A., Gore L., Whitlock J.A., Hunger S.P., Loh M.L. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4118–29. doi: 10.1200/JCO.22.02200.
 40. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med.* 2021;10(12):2544. doi: 10.3390/jcm10122544.
 41. van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., Stary J., Ferster A., Brethon B., Locatelli F.,

- Schrapppe M., Scholte-van Houtem P.E., Valsecchi M.G., Pieters R. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1572–81. doi: 10.1056/NEJMoa2214171.
42. Martins M.V., de Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., Stary J., Ferster A., Brethon B., Locatelli F., Schrapppe M., Scholte-van Houtem P.E., Valsecchi M.G., Huitema A.D.R., Pieters R., van der Sluis I.M. Sustained Benefit of Blinatumomab in Infants With *KMT2A*-Rearranged ALL: Long-Term Outcomes, Toxicity, and Pharmacokinetics. *J Clin Oncol.* 2026;44(5):370–4. doi: 10.1200/JCO-25-01806.
43. Gupta S., Rau R.E., Kairalla J.A., Rabin K.R., Wang C., Angiolillo A.L., Alexander S., Carroll A.J., Conway S., Gore L., Kirsch I., Kubaney H.R., Li A.M., McNeer J.L., Militano O., Miller T.P., Moyer Y., O'Brien M.M., Okada M., Reshmi S.C., Shago M., Wagner E., Winick N., Wood B.L., Haworth-Wright T., Zaman F., Zugmaier G., Zupanec S., Devidas M., Hunger S.P., Teachey D.T., Raetz E.A., Loh M.L. Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2025;392(9):875–91. doi: 10.1056/NEJMoa2411680.
44. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., Bader P., Verneris M.R., Stefanski H.E., Myers G.D., Qayed M., De Moerloose B., Hiramatsu H., Schlis K., Davis K.L., Martin P.L., Nemecek E.R., Yanik G.A., Peters C., Baruchel A., Boissel N., Mechinaud F., Balduzzi A., Krueger J., June C.H., Levine B.L., Wood P., Taran T., Leung M., Mueller K.T., Zhang Y., Sen K., Lebwohl D., Pulsipher M.A., Grupp S.A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
45. Laetsch T.W., Maude S.L., Rives S., Hiramatsu H., Bittencourt H., Bader P., Baruchel A., Boyer M., De Moerloose B., Qayed M., Buechner J., Pulsipher M.A., Myers G.D., Stefanski H.E., Martin P.L., Nemecek E., Peters C., Yanik G., Khaw S.L., Davis K.L., Krueger J., Balduzzi A., Boissel N., Tiwari R., O'Donovan D., Grupp S.A. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1664–9. doi: 10.1200/JCO.22.00642.
46. Li A.M., Maude S.L. With BiTEs at the kiddie table, where do CARs come in for pediatric B-ALL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):443–9. doi: 10.1182/hematology.2025000735.
47. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., Lamble A.J., Sheppard J., Yates B., Kovach A.E., Wood B., Borowitz M.J., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pillai V., Foley T., Chung P., Chen L., Lee D.W., Annesley C., DiNofia A., Grupp S.A., John S., Bhojwani D., Brown P.A., Laetsch T.W., Gore L., Gardner R.A., Rheingold S.R., Pulsipher M.A., Shah N.N. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):932–44. doi: 10.1200/JCO.21.01405.
48. Qi Y., Liu H., Li X., Shi Y., Mu J., Li J., Wang Y., Deng Q. Blinatumomab as salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023;55(1):2230888. doi: 10.1080/07853890.2023.2230888.
49. Cao W., Li N., Wang G., Xu H., Yang Y., Wang J., Xu J., Li Y., Zhang Y., Cao Y., Wang N. Efficacy and safety comparison of CAR-T and blinatumomab immunotherapy as bridge-to-transplant strategies in relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Med.* 2025;23(1):391. doi: 10.1186/s12967-025-06399-1.
50. Leahy A.B., Newman H., Li Y., Liu H., Myers R., DiNofia A., Dolan J.G., Callahan C., Baniewicz D., Devine K., Wray L., Aplenc R., June C.H., Grupp S.A., Rheingold S.R., Maude S.L. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. *Lancet Haematol.* 2021;8(10):e711–22. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00238-6.
51. Burtsev E.A., Filina O.A., Juravel M.R., Kurmanov B.M., Tiganova O.A., Kondratchik K.L., Tenovskaya T.A., Gorev V.V., Valieva S.I., Gadjeva S.M., Kumirova E.V. Initial experience of successful usage of industrial CAR-T therapy with the tisagenlecleucel product in children with refractory B-ALL. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2025;14(4):56–63. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-4-56-63.

Статья поступила в редакцию: 13.02.2026. Принята в печать: 28.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 13.02.2026. Accepted for publication: 28.02.2026.