

М.Д. Ефремова<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Младенческий острый лимфобластный лейкоз: опыт прошлого и терапия будущего

**Автор, ответственный за переписку:**

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел. раб.: +7 (499) 444-24-24, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Младенческий острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — редкая и биологически уникальная форма злокачественных заболеваний крови у детей первого года жизни, характеризующаяся агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, особенно при наличии перестроек гена KMT2A. В статье представлен обзор современных данных о клинических, иммунологических и молекулярно-генетических особенностях младенческого ОЛЛ из предшественников В-клеток. Подробно рассмотрены механизмы эпигенетической дисрегуляции и потенциальные мишени для таргетной терапии. Обсуждены эволюция подходов к стратификации пациентов на группы риска, роль минимальной остаточной болезни, а также результаты международных кооперированных исследований, направленных на повышение эффективности лечения. Особое внимание уделено внедрению иммунотерапевтических препаратов — блинатумаба и Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) — их эффективности в контроле заболевания. Обсуждены ограниченная роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и современные тенденции к сужению показаний к ее применению. В заключение подчеркнута значимость интеграции генетических и динамически изменяющихся лабораторных параметров для персонализации терапии и обозначены перспективы дальнейшего улучшения исходов лечения младенцев с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** младенческий острый лимфобластный лейкоз, KMT2A, диагностика, биологические особенности, клинические исследования

**Для цитирования:** Ефремова М.Д., Валиев Т.Т. Младенческий острый лимфобластный лейкоз: опыт прошлого и терапия будущего. *Педиатрическая фармакология*. 2026;23(2):72–80. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i2.3031>

**ВВЕДЕНИЕ**

Младенческий острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой вариант злокачественных заболеваний крови у детей в возрасте до 1 года на момент верификации диагноза [1]. Он встречается крайне редко, составляя 1% от всех случаев ОЛЛ, диагностируемо-

го у детей разных возрастных групп [1]. Отдельную, еще более редкую (всего ~2 ребенка на каждые 1000 случаев ОЛЛ) категорию составляют младенцы с ОЛЛ, диагностированным в первые 28 дней жизни [2]. Такие случаи формируют подгруппу врожденных ОЛЛ (ВОЛЛ) и характеризуются агрессивным клиническим течением, значи-

Maria D. Efremova<sup>1</sup>, Timur T. Valiev<sup>2</sup><sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

## Infant Acute Lymphoblastic Leukemia: Past Experience and Future Therapy

Infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rare and biologically unique form of hematologic malignancy occurring in children during the first year of life. It is characterized by an aggressive clinical course and unfavorable prognosis, particularly in the presence of KMT2A gene rearrangements. This article provides a review of current data on the clinical, immunological, and molecular-genetic features of B-cell precursor infant ALL. The mechanisms of epigenetic dysregulation and potential targets for targeted therapy are discussed in detail. The evolution of risk stratification approaches, the role of minimal residual disease, and the results of international collaborative studies aimed at improving treatment outcomes are reviewed. Particular attention is paid to the introduction of immunotherapeutic agents — blinatumomab and chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) — and their efficacy in disease control. The limited role of hematopoietic stem cell transplantation and current trends toward narrowing its indications are discussed. In conclusion, the importance of integrating genetic and dynamically changing laboratory parameters for treatment personalization is emphasized, and future perspectives for further improving outcomes in infants with this disease are outlined.

**Keywords:** infant acute lymphoblastic leukemia, KMT2A, diagnostics, biological features, clinical studies

**For citation:** Efremova Maria D., Valiev Timur T. Infant Acute Lymphoblastic Leukemia: Past Experience and Future Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2026;23(2):72–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i2.3031>

тельно более высокой частотой рецидивов (73% против 42% у пациентов старше 1 мес) и перестроек гена *KMT2A* (93% против 78% у пациентов старше 1 мес), по данным международного исследования по изучению младенческих ОЛЛ, стартовавшего в 1999 г. (Interfant-99) [2, 3].

Диагноз младенческого ОЛЛ устанавливается на основании признаков, выявляемых при физикальном и стандартном лабораторном обследовании, данных иммунофенотипирования костного мозга, анализа спинномозговой жидкости, а также цитогенетического или, в отдельных случаях, молекулярно-генетического исследования бластных клеток [2, 4–6].

Ведущими синдромами при данной патологии являются анемический (90%), геморрагический (43,5%), гепатолиенальный (66,7%), инфекционно-токсический (33,9%) и желтушный (1,6%) [2, 7]. При физикальном обследовании, как правило, выявляют лихорадку, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, петехиальную сыпь, увеличение размеров живота, гепатоспленомегалию [5, 6]. Иногда обнаруживают высыпания в виде плотных узелков пурпурного или серо-голубого цвета, свидетельствующие о специфическом лейкоемическом поражении кожи (лейкемиды) [2]. В 16% случаев заболевание дебютирует с поражением центральной нервной системы (ЦНС), по данным международного исследования по изучению младенческих ОЛЛ, стартовавшего в 2006 г. (Interfant-06), что обуславливает возникновение неврологической симптоматики [2, 8]. В общем (клиническом) анализе крови выявляют гиперлейкоцитоз ( $> 100 \times 10^9/\text{л}$  у 53% младенцев в исследовании Interfant-06), анемию, тромбоцитопению и бластные клетки [2, 5, 6, 8].

Дифференциально-диагностический спектр при младенческом ОЛЛ достаточно широк и включает в себя заболевания и состояния, схожие по синдромным проявлениям, такие как энцефалиты и менингиты нелейкемической этиологии, младенческие наследственные и приобретенные желтухи, гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, сепсис, анемия недоношенных детей, наследственные и приобретенные коагулопатии [2].

Младенческий ОЛЛ из предшественников В-клеток по своим иммунофенотипическим характеристикам, получаемым в результате проточной цитометрии, близок к про-В-клеточному варианту с экспрессией CD34, CD19, CD22, CD79a и CD10(Io/+), однако в большинстве случаев маркер CD10 не обнаруживается (53% в исследовании Interfant-06), что является признаком еще более незрелого фенотипа. Согласно данным Interfant-99 и Международной группы по изучению и лечению детского рака (Children's Cancer Group; CCG) 1953, показано отрицательное влияние на прогноз при младенческом ОЛЛ экспрессии CD10 [3, 8–10]. Иммунологический портрет младенческого ОЛЛ может соответствовать пре-В-клеточному ОЛЛ: CD22<sup>-</sup>, CD34<sup>-</sup>, CD19<sup>-</sup>, TdT<sup>-</sup>, Cy CD79a<sup>-</sup> и Cy  $\mu$ <sup>+</sup> [11]. Кроме того, CD10<sup>-</sup> младенческий ОЛЛ ассоциирован со случаями лейкоза со смешанным фенотипом (mixed-phenotype acute leukemia; MPAL), составляющими < 2% лейкозов у детей и младенцев [6]. Он характеризуется совместной экспрессией В-клеточных и миелоидных маркеров, таких как CD15, CD65 и NG2 [9]. Экспрессия может наблюдаться в одной клеточной популяции (бифенотипическая) или в  $\geq 2$  отдельных популяциях (билинейная) [6].

Согласно данным о мутационном профиле и цитогенетическим характеристикам младенческие ОЛЛ из предшественников В-клеток можно разделить на две основные группы — с перестройкой *KMT2A* (*KMT2A-r*) и зародышевым (герминальным) вариантом

этого гена (*KMT2A-g*) [1]. Лейкозы с *KMT2A-r* встречаются в 74% случаев младенческих ОЛЛ, что является отличительной чертой этого заболевания, так как у детей старше 1 года этот патогенный вариант выявляют всего в 2–4% случаев [8]. Перестройки *KMT2A* представлены сбалансированными транслокациями хромосом: t(4;11) — в 44%, t(11;19) — в 22%, t(9;11) — в 11%, другие — в 23% [8]. При *KMT2A-g*-ОЛЛ у младенцев выявляют как количественные — часто высокая гиперплоидия (у 15,1% в российском мультицентровом исследовании по лечению младенческого ОЛЛ MLL-Baby), так и структурные — делеции и транслокации с участием генов *PAX5*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *ETV6*, *RUNX1*, *NUTM1*, *TCF3*, *PBX1*, *BRD9*, *SSBP2*, *FLT3*, *JAK2*, *DDX3X* и другие хромосомные аномалии [12–14]. Младенцы с *KMT2A-g*-ОЛЛ, как правило, более раннего возраста, имеют более высокий уровень лейкоцитов в крови и поражение ЦНС в дебюте заболевания, обладают неблагоприятным MPAL-или CD10<sup>-</sup>-фенотипом, имеют значительно худший прогноз по сравнению с младенцами с *KMT2A-g*-ОЛЛ [1, 2, 11].

### БИОЛОГИЯ ОЛЛ ИЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В-КЛЕТОК С *KMT2A-R*. ПОТЕНЦИАЛ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Ген *KMT2A* (ранее известный как *MLL*) расположен на участке длинного плеча 11-й хромосомы 11q23.3, имеет длину в 90 375 п.н. и состоит из 38 экзонов, включая 5'- и 3'-нетранслируемые области. После событий, связанных с транскрипцией гена и альтернативным сплайсингом транскрипта, транслируется белок *KMT2A*, в норме функционирующий в виде стабильного димера, образующегося в результате расщепления исходного полимера ферментом *Taspase1* (*TASP1*) на два фрагмента — MLL-N и MLL-C. Белок *KMT2A*, являющийся важным эпигенетическим регулятором, состоит из последовательных доменов, сгруппированных по N- и C-концам и разделенных главным кластером точек разрыва (breakpoint cluster region 1; BCR1). На N-конце сосредоточены домены, отвечающие за связывание с промотором целевого гена и его прочтение — PI (связывание с транскрипционными факторами в комплексе с Menin1/LEDGF), AT-hooks (связывание с малой бороздкой ДНК), SNL (субъядерная локализация) и MBD (связывание и прочтение полуметилированной ДНК в комплексе с BMI1, CtBP, HDAC1/2 и HPC2). На C-конце расположены домены, участвующие в связывании, прочтении и записи эпигенетического кода хроматина, — PHD1-3, BD, ePHD4 (в комплексе обеспечивают стабильность связывания *KMT2A* с H3K4), TAD (ацетилирование H3/H4 и H4K16 в ассоциации с CREBBP и MOF), SET (метилирование H3K4 (H3K4me2,3) в комплексе с WDR5, ASH2L, RbBP5 и DRY-30). Кроме того, на C-конце находятся домены FYRN и FYRC, обеспечивающие образование стабильного димера активного белка *KMT2A* [15].

Перестройки гена *KMT2A* происходят в результате множественных геномных повреждений: внутренних делеций, tandemных дупликаций и амплификаций, но чаще всего при хромосомной транслокации, приводящей к образованию белка слияния с участием N-концевого фрагмента *KMT2A* и C-концевого фрагмента белка, транслирующегося с вовлеченного в перестройку участка гена-партнера [1, 16, 17]. Большинство разрывов (90,85%) в гене *KMT2A* происходит в регионе BCR1 между экзонами 9 и 12. Реже (6,94% случаев) разрывы встречаются вниз по течению от экзона 9 и выше по течению от экзона 12, и только в 1,85% случаев разрывы происходят в регионе BCR2 между экзонами 21

и 25. Таким образом, во фрагменте остаются домены PI, AT-hooks, SNL и MBD [1, 15, 16]. В качестве генов-партнеров в случае младенческого ОЛЛ из предшественников В-клеток выступают *AFF1* (48,3%), *MLLT3* (16%), *MLLT1* (24%), *MLLT10* (6%), *AFDN* (0,3%), *EPS15* (2,2%), *USP2*, *MLLT11*, *MLLT6*, *AFF3*, *TNRC18*, *CTCL*, *PRPF19*, *AFF4*, *BTBD18*, *DCP1A*, *ACNT2*, *CLTA* [17]. Для пациентов с MPAL характерны те же гены-партнеры слияния [17].

Образующийся химерный белок, обладая функциональной возможностью связываться с промоторами генов, приобретает дополнительные свойства, выражающиеся в его способности к увеличению транскрипционной активности хроматина [18, 19]. Это достигается за счет ассоциированных с партнерской частью ремодельеров хроматина, таких как *DOTL1*, *NSD1*, *CARM1* и др. [16, 18]. По некоторым данным, белки слияния активируют приблизительно в 12 раз больше целевых генов [15]. Подобное нарушение эпигенетического контроля приводит к усиленной и беспорядочной экспрессии генов, участвующих в контроле пролиферации и ступенчатой дифференцировки клеток иммунной системы [18]. К таким генам относят представителей семейства *HOX* (A3, 5, 7, 9, 10), *MEIS1*, *FLT3*, *CDK* (*p21* и *p16*), *TGFB1*, *SMAD*, *RUNX1*, *MCL1*, *BCL2* [18]. Синхронно с этим происходит снижение экспрессии генов поддержки целостности генома и репарации *CHEK1*, *ATM*, *BRCA1*, что увеличивает вероятность возникновения вторичных генетических событий [18].

Понимание молекулярных механизмов срыва эпигенетической регуляции при младенческих ОЛЛ с *KMT2A-r* легло в основу синтеза, а также доклинического и клинического тестирования таргетных и эпигенетических агентов. К ним относят ингибиторы взаимодействия *Menin1* и PI N-концевого фрагмента белка *KMT2A* (ревумениб), *DOTL1*-ингибиторы, *HCAC*-ингибиторы (вориностат), *DNMT*-ингибиторы, ингибиторы протеасом (бортезомиб), гипометилирующие агенты (азацитидин и децитабин) [1, 11, 16, 20, 21]. Механизм их действия основан на разрушении связи белка слияния *KMT2A-r* с целевыми генами (ревумениб), снижении количества активирующих транскрипцию эпигенетических меток, таких как *H3K79me2/3* и *H3K36me2/3* (ингибиторы *DOTL1* и *NSD2*), устранении дефицита ацетилирования *H4* и *H3* (вориностат), торможении процесса деградации белка *IκB*, ингибирующего NF-κB (бортезомиб), усилении деметилирования ДНК, приводящем к увеличению экспрессии генов-супрессоров опухолей (*DNMT*-ингибиторы, азацитидин, децитабин) [1, 11, 16, 20, 21].

Успехи иммунотерапии BITEs (блинатумомаб) и клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy; CAR-T) в ряде случаев оказались не столь выдающимися при младенческих ОЛЛ, поскольку отмечены случаи переключения клеточной линии на миелоидную при рецидиве/прогрессировании младенческого ОЛЛ из предшественников В-клеток после ремиссии, достигнутой с применением иммуно- и клеточной терапии [22–26]. Чаще всего это событие ассоциировано с перестройками *KMT2A*, однако такой сценарий возможен и при ОЛЛ с *KMT2A-g* [27–29]. Несмотря на то, что на данный момент этот феномен не может быть однозначно объяснен, существуют три предположения, основанных на результатах лабораторных исследований [27, 28].

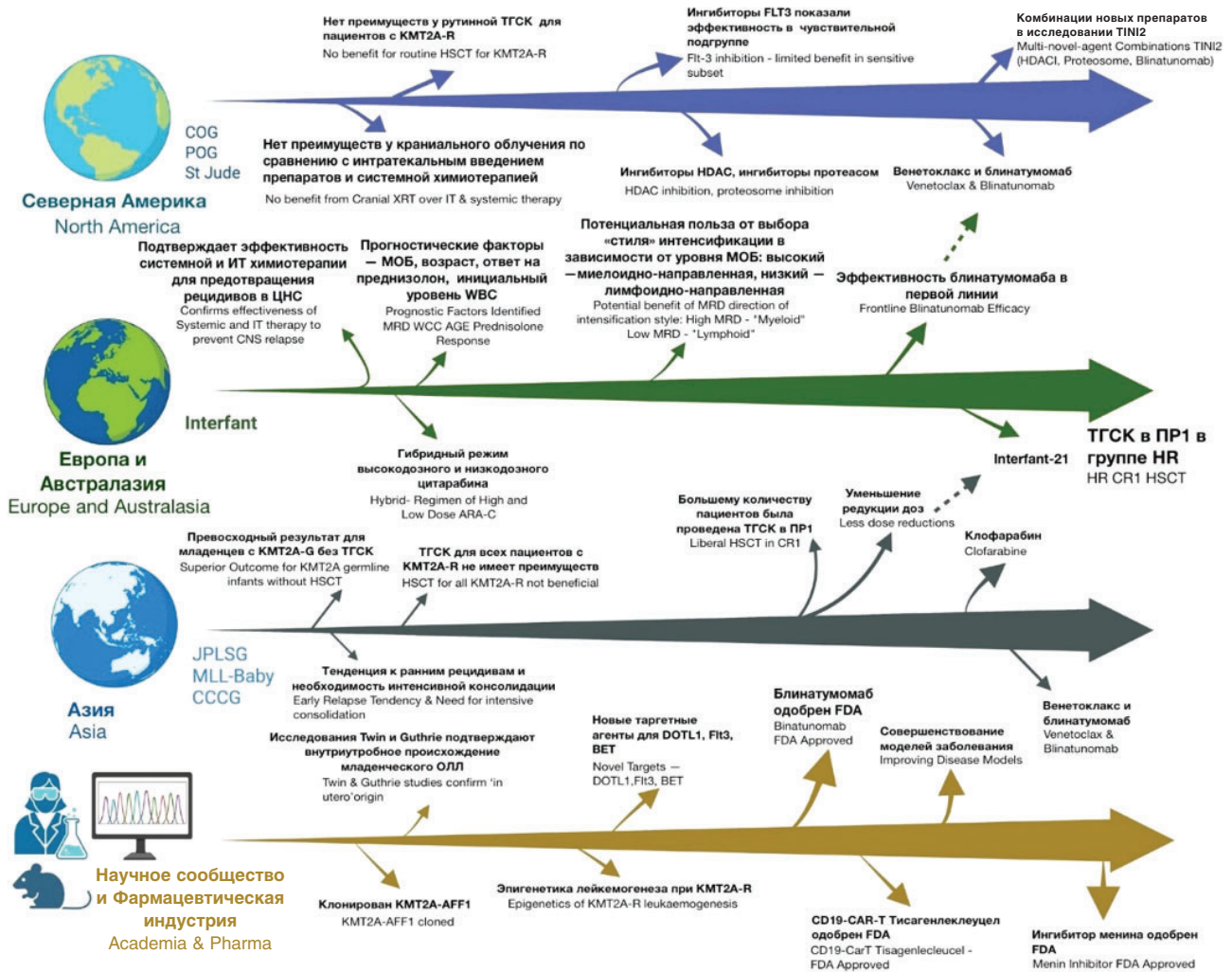
Так, возникновение острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в преимущественно раннем рецидиве ОЛЛ может быть следствием клональной эволюции бластов исходного ОЛЛ в результате терапевтического вмешательства [27, 28]. Эта теория подтверждена наличием сниженной экспрессии *PAX5* и *EBF1* и увеличенной экспрессии

*C/EBPα* в бластных клетках ОМЛ при обнаружении одинаковых с ОЛЛ перестроек гена *BCR* [27, 28]. Кроме того, рецидив со сменой клеточной линии может быть следствием клональной селекции бластов, сохраняющих приверженность миелоидной линии, но отделившихся от основной популяции бластных клеток ОЛЛ еще до начала терапии [27, 28]. Такие представители лейкоэмического клона не имеют общих перестроек гена *BCR* [27, 28]. И наконец, поздние рецидивы следует рассматривать как случаи вторичного ОМЛ (или *de novo* ОМЛ), возникшего в результате перенесенного ранее интенсивного лечения алкилирующими агентами (циклофосфамид) и ингибиторами топоизомеразы II (этопозид), применяющимися в программе комбинированной терапии [27]. Вторичный ОМЛ клонально не связан с исходным ОЛЛ и часто выступает в роли заболевания, маскирующегося под рецидив с переключением клеточной линии [27]. Глобальное международное исследование по изучению переключения клеточной линии при рецидиве острого лейкоза (Evaluation of Lineage Switch, an International Initiative; EVOLVE) не подтвердило однозначной связи между применением иммунотерапии и возникновением ОМЛ-рецидива в подгруппе младенцев с ОЛЛ и *KMT2A-r* [22]. Возможно, более содержательный вывод об этой проблеме мы можем ожидать в отчетах исследования Interfant-21 [6, 21].

### ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К СТРАТИФИКАЦИИ ГРУПП РИСКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОПЦИЙ ПРИ МЛАДЕНЧЕСКОМ ОЛЛ

На протяжении многих десятилетий различные исследовательские группы — Interfant, CCG, японская группа по изучению лейкозов/лимфом у детей (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; JPLSG) и др. — занимаются изучением фундаментальных и клинических аспектов, касающихся диагностики и лечения младенческих ОЛЛ (см. рисунок). Организм младенца характеризуется высокой восприимчивостью к токсическому воздействию многокомпонентной химиотерапии и режимов кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что проявляется ранними (инфекции, мукозит, нейро- и гепатотоксичность, полиорганная недостаточность и смерть в результате лечения) и поздними осложнениями (неврологические дефициты, низкорослость, нарушение полового развития, вторичные опухоли, хроническая сердечная недостаточность и др.) [1, 30, 31]. Кроме того, младенческий ОЛЛ имеет тенденцию к рефрактерному течению, развитию ранних рецидивов и смене клеточной линии [2, 14, 18]. Все это определило три важнейших направления исследований.

Первое направление — поиск и систематизация предикторов удовлетворительного и неудовлетворительного ответов на лечение для разделения пациентов на группы риска с целью определения оптимальной и эффективной терапии (см. таблицу). Помимо однозначной негативной роли перестройки гена *KMT2A*, подтвержденной всеми крупными исследовательскими группами, было определено отрицательное влияние возраста, количества лейкоцитов в крови, статуса поражения ЦНС и плохого ответа на префазу преднизолоном на прогноз пациента [2]. Количественные характеристики и сочетания этих признаков могут отличаться в разных исследованиях, что создает препятствие для появления единого протокола и объективной оценки результатов терапии. Это подчеркивает важность создания в будущем единого кооперированного исследования.



**Рисунок.** Глобальные исследования в области младенческих острых лимфобластных лейкозов [21]

**Примечание.** COG — Children’s Oncology Group; POG — Pediatric Oncology Group; JPLSG — Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; CCCG — Chinese Children’s Cancer Group; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; HDACi — Histone Deacetylase inhibitor; ПР — полная ремиссия; HR — High Risk.

**Figure.** Global research on infant acute lymphoblastic leukemia [21]

**Note.** COG — Children’s Oncology Group; POG — Pediatric Oncology Group; JPLSG — Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; CCCG — Chinese Children’s Cancer Group; HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation; HDACi — Histone Deacetylase inhibitor; CR (ПР) — complete remission; HR — High Risk.

С появлением и совершенствованием методов измерения минимальной остаточной болезни (МОБ) удалось изучить ее роль в оценке агрессивности клинического течения заболевания и эффективности лечения. Статус МОБ лег в основу динамической стратификации пациентов на группы риска и принятия решения о проведении второго курса блинатумоаба вместо консолидации MARMA в дизайне нового клинического исследования Interfant-21, а также строго ограничил показания к ТГСК, что позволило уточнить роль этой процедуры в лечении младенческого ОЛЛ [6, 21].

Исследователи JPSL MLL-10 подчеркивают прогностическую значимость персистенции МОБ и ее негативное влияние на бессобытийную выживаемость и показывают, что у > 95% пациентов удалось измерить МОБ с помощью проточной цитометрии в каждой из трех контрольных точек, тогда как ПЦР-Ig/TCR для оценки МОБ был диагностически значим только у 53% пациентов, а ПЦР-KMT2A-r был применим лишь у пациентов со стандартными вариантами слияния KMT2A [32]. По результатам данного исследования было рекомендовано при-

менение комбинации методов для оценки МОБ, а также следование современным тенденциям в развитии метода оценки нестандартных перестроек KMT2A с помощью секвенирования нового поколения [32].

Исследовательская группа UKALL (United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia — группа по изучению острого лимфобластного лейкоза из Великобритании) предупреждает о возможности возникновения ложноположительных результатов вследствие регенерации костного мозга и рекомендует метод ПЦР-KMT2A-r в качестве предпочтительного. Данная рекомендация основана на том, что младенческий ОЛЛ часто не имеет подходящих перестроек Ig/TCR [6].

В связи с возможностью рецидивов младенческого ОЛЛ с KMT2A-r и переключением клеточной линии на миелоидную представляется целесообразным рассмотреть применение комбинированной оценки МОБ с использованием расширенной диагностической панели моноклональных антител и сочетанием методов детекции МОБ [20, 31, 32]. Поскольку при смене клеточной линии часто определяется миеломоноцитарный

**Таблица.** Подходы к определению групп риска в клинических протоколах различных исследовательских групп  
**Table.** Approaches for risk stratification in clinical protocols of various research groups

Исследовательская группа	Протокол	Высокий риск (High Risk; HR)	Промежуточный риск (Intermediate Risk; IR)	Низкий риск (Low Risk; LR)
Interfant	Interfant-99	≥ 1000 бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день индукции (после 7 дней префазы преднизолоном) — плохой ответ	–	< 1000 бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день индукции (после 7 дней префазы преднизолоном) — хороший ответ
	Interfant-06	<i>KMT2A-r</i> , возраст на момент верификации диагноза < 6 мес (< 183 дней), лейкоциты ≥ 300 × 10 <sup>9</sup> /л и/или плохой ответ на 8-й день индукции	Статус <i>KMT2A</i> неизвестен, <i>KMT2A-r</i> и возраст > 6 мес, <i>KMT2A-r</i> и возраст < 6 мес, лейкоциты < 300 × 10 <sup>9</sup> /л и хороший ответ на 8-й день индукции	Все случаи заболевания с <i>KMT2A-g</i>
	Interfant-21	Возраст на момент постановки диагноза < 6 мес (< 183 дней), лейкоциты ≥ 300 × 10 <sup>9</sup> /л на момент верификации диагноза и/или плохой ответ на 8-й день индукции (см. Interfant-99); если МОБ ≥ 1% после индукции или > 0,01% после 1 цикла блинатумомаба	Возраст > 6 мес на момент верификации диагноза, возраст < 6 мес, лейкоциты < 300 × 10 <sup>9</sup> /л при постановке диагноза и хороший ответ на 8-й день индукции	–
Princess Máxima Center for Pediatric Oncology and others	Interfant-06 + blinatumomab	<i>KMT2A-r</i> , возраст на момент верификации диагноза < 6 мес (< 183 дней), лейкоциты ≥ 300 × 10 <sup>9</sup> /л и/или плохой ответ на 8-й день индукции (см. Interfant-99)	Статус <i>KMT2A</i> неизвестен, <i>KMT2A-r</i> и возраст > 6 мес, <i>KMT2A-r</i> и возраст < 6 мес, лейкоциты < 300 × 10 <sup>9</sup> /л и хороший ответ на 8-й день индукции	Все случаи заболевания с <i>KMT2A-g</i>
Российская группа по изучению младенческого лейкоза	MLL-Baby	Пациенты с t(4;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A::AFF1</i> ; если пациент из группы IR не достигал клинико-гематологической ремиссии (МОБ-отрицательной) к 36-му дню терапии	Пациенты с другой перестройкой <i>KMT2A</i> и пациенты с <i>KMT2A-g</i>	–
	ALL-Baby-2021	<i>KMT2A-r</i> и поражение ЦНС; пациенты из LR с МОБ > 0,1% после индукции; пациенты из IR с МОБ <sup>+</sup> (при ПЦР) после блока HR1	<i>KMT2A-r</i> без поражения ЦНС; достижение МОБ <sup>-</sup> после индукционной терапии; МОБ <sup>+</sup> после индукции, но достижение МОБ <sup>-</sup> после блока HR1	<i>KMT2A-g</i> ; достижение МОБ <sup>-</sup> (< 0,1%) после индукционной терапии (контроль на 36-й день) при <i>KMT2A-g</i>
JPLSG	MLL-96	<i>KMT2A-r</i>	–	<i>KMT2A-g</i>
	MLL-98	<i>KMT2A-r</i>	–	<i>KMT2A-g</i>
	MLL-03	Не стратифицируются, так как протокол проводится в рамках одной группы риска (высокий риск, согласно исследованиям MLL-96 и MLL-98)		
	MLL-10	<i>KMT2A-r</i> и возраст на момент верификации диагноза < 180 дней или выраженный лейкоцитоз и поражение ЦНС при оценке на 8-й день индукции	<i>KMT2A-r</i> и возраст на момент верификации диагноза > 180 дней и отсутствие поражения ЦНС при оценке на 8-й день индукции	<i>KMT2A-g</i>
COG (CCG)	1953	Не стратифицируются, но пациентам с перестройками <i>MLL/11q23</i> назначалась ТГСК		
	P9407	Не стратифицируются		
	AALL0631	<i>KMT2A-r</i> и возраст на момент верификации диагноза < 90 дней	<i>KMT2A-r</i> и возраст на момент верификации диагноза > 90 дней	<i>KMT2A-g</i>

*Примечание.* JPLSG – Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; COG – Children’s Oncology Group; CCG – Children’s Cancer Group; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

*Notes:* JPLSG – Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; COG – Children’s Oncology Group; CCG – Children’s Cancer Group; MRD (МОБ) – minimal residual disease; PCR (ПЦР) – polymerase chain reaction; HSCT (ТГСК) – hematopoietic stem cell transplantation.

или моноцитарный иммунофенотип, важна оценка МОБ с маркерами CD64, CD11b, CD14, CD4, HLA-DR, CD33 и CD45 [27].

Вторым направлением стала оптимизация схем комбинированной химиотерапии с включением в протоколы новых терапевтических опций в виде иммуно- и эпигенетической терапии. Стоит отметить, что младенческий ОЛЛ из предшественников В-клеток без перестроек гена *KMT2A* в исследованиях Interfant-99 и Interfant-06 характеризовался более благоприятным прогнозом, чем варианты с перестройками *KMT2A*: четырехлетняя бессобытийная выживаемость в этой группе пациентов составила 74,0% [4, 8]. Протокол комбинированной химиотерапии в исследовании Interfant-06, признанный впоследствии «золотым стандартом», включает следующие этапы лечения: индукция ремиссии, ранняя интенсификация (IB), консолидация (MARMA), реиндукция (OCTADA(D)) и поддерживающая терапия с обязательной профилактикой нейролейкоза путем интратекального введения препаратов (преднизолон, цитарабин, метотрексат) для всех пациентов [8].

В исследовании японской онкологической группы JPLSG MLL-96, MLL-97 и MLL-10, проводившихся на гораздо меньших когортах пациентов по сравнению с группой Interfant-06, бессобытийная выживаемость была сопоставима и составила от 93,3 до 95,5% в разных подгруппах больных [32–35]. При этом общая выживаемость в этой группе пациентов в исследовании MLL-10 составила 100% [32]. Схожие результаты показывают клинические исследования группы COG AALL0631 и ALL15P1 — бессобытийная выживаемость в них была 87,3 и 85,6%, а общая — 93,6 и 95,5% соответственно [13, 36].

Несмотря на успехи «классической» полихимиотерапии, продолжают исследования по внедрению в протоколы таргетных агентов и иммунных препаратов с целью ее дезэскалации и снижения токсичности. В исследовании TINI I, инициированном Т.А. Gruber из St. Jude Children's Research Hospital, США, были изучены эффективность и переносимость включения бортезомиба и вориноста в основной курс полихимиотерапии на этапах индукции и реиндукции. Бессобытийная выживаемость у пациентов с *KMT2A-g* ( $n = 15$ ) составила 85,7%, а общая выживаемость приблизилась к 93% при хорошей переносимости лечения [37]. Такие результаты открывают новые перспективы снижения токсичности комбинированной химиотерапии без потери эффективности лечения.

К сожалению, пациенты с перестройкой гена *KMT2A* имеют гораздо более скромные результаты терапии, и их бессобытийная и общая выживаемость остаются низкими. Попытка решения проблемы ранних рецидивов путем внедрения ОМЛ-направленной ранней интенсификации (блоки ADE + MAE) в протокол Interfant-06 не привела к существенному улучшению результатов по сравнению со стандартной интенсификацией (протокол IB) для ОЛЛ, используемой в Interfant-99 [4, 8]. Частота рецидивов, а также показатели шестилетней общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания составили 47,5, 54,9, 54,4% и 47,1, 39,3, 36,8% в группах ADE + MAE и IB соответственно [4, 8].

Исследование российской группы MLL-Baby было сосредоточено главным образом на применении ATRA (полностью *транс*-ретиноевой кислоты) в качестве монотерапии в постиндукционном периоде (дни 36–43), в блоках консолидации, между HR-блоками и в поддерживающей терапии [38]. Основу химиотерапии составил протокол ALL-MB-91 пониженной интенсивности [39]. Основанием для исследования послужил тот факт,

что ATRA индуцирует в условиях *in vitro* дифференцировку клеточной линии с  $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$  [40]. Несмотря на включение ATRA, показатели шестилетней бессобытийной и общей выживаемости составили 36 и 44% соответственно [38].

В исследовании COG AALL0631 изучался эффект добавления лестауртиниба на постиндукционном этапе химиотерапии, основанной на протоколе COG P9407 [41, 42]. Являясь ингибитором тирозинкиназы FLT3 (FLT3i), которая гиперэкспрессируется в бластных клетках ОЛЛ с перестроенным геном *KMT2A*, лестауртиниб усиливает цитотоксический эффект химиотерапии, по результатам доклинических работ [1]. К сожалению, добавление лестауртиниба не улучшило общую эффективность лечения, однако при условии чувствительности бластных клеток к препарату *ex vivo* показатели выживаемости больных оказались несколько выше [41]. Это исследование заложило основу концепции назначения таргетных препаратов только при условии индивидуальной чувствительности к ним лейкозных бластов.

Настоящий прорыв в лечении младенческих ОЛЛ произошел при подведении итогов исследования Interfant blina pilot для групп промежуточного и высокого риска согласно протоколу Interfant-06 [24]. Была изучена целесообразность добавления одного четырехнедельного постиндукционного блока блинатумомаба в рамках протокола Interfant-06 для лучшего контроля МОБ, достижения МОБ-негативного статуса, снижения частоты рецидивов и улучшения показателей выживаемости. Оказалось, что добавление блинатумомаба к стандартной схеме химиотерапии у младенцев с впервые диагностированным ОЛЛ с *KMT2A-r* было безопасно и эффективно в отношении предотвращения ранних рецидивов. Двухлетняя бессобытийная и общая выживаемость составили 81,6 и 93,3% соответственно [24].

Не менее многообещающей стала возможность применения CAR-T-терапии — современного стандарта лечения рефрактерных/рецидивирующих (P/P) форм В-ОЛЛ у детей и молодых взрослых [43, 44]. К уникальным барьерам, которые препятствовали возможности успешного сбора, производства и инфузии CAR-T-клеточного продукта у пациентов с P/P ОЛЛ, относились низкая масса тела и возраст пациентов, интенсивное предшествующее лечение (включая ТГСК), высокая опухолевая нагрузка, низкое абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови, вариабельность функций Т-клеток из-за относительной незрелости иммунной системы и появляющиеся сообщения о смене клеточной линии ОЛЛ [25]. Тем не менее, анализ результатов лечения 19 младенцев с P/P ОЛЛ, принявших участие в исследованиях PLAT-02 ( $n = 14$ ), PLAT-03 ( $n = 1$ ) и PLAT-05 ( $n = 4$ ), показал осуществимость (для 18 из 19 пациентов удалось изготовить SCRI-CAR19/SCRI-CAR19x22), ограниченный профиль токсичности, аналогичный таковому у детей более старшего возраста, и эффективность CAR-T-терапии — 16 из 17 пролеченных пациентов (94,1%) достигли полной МОБ-негативной ремиссии, а трехлетняя безрецидивная выживаемость у этих больных составила 68,8% [25]. Ретроспективные данные Консорциума Pediatric Real-World CAR также сообщают о приемлемой безопасности и эффективности CAR-T-клеток при младенческих ОЛЛ — 64% (9/14) пациентов достигли МОБ-негативной ремиссии и 50% (или 78% пациентов, ответивших на лечение) оставались в ремиссии к моменту завершения исследования [26]. Таким образом, CAR-T-терапия и BITEs (блинатумомаб) надежно закрепились как одни из основополагающих терапевтических опций в лечении мла-

денцев с ОЛЛ и *KMT2A-r*. Эти подходы включены в новые протоколы — Interfant-21, TINI II, CCCG-iALL/MPAL-2022, COG-AALL2321, ALL-Baby-2021 [21]. Кроме того, потенциалом для применения обладают ранее не изученные в контексте младенческих ОЛЛ химиотерапевтические препараты и иммуноконъюгаты (клофарабин в JCCG-MLL17, инотузумаб озогомицин, иринотекан, азацитидин в COG-AALL15P1), ингибиторы клеточного цикла (CDK-ингибиторы) и активаторы апоптоза (ингибиторы BCL2 — венетоклас в CCCG-iALL/MPAL-2022 и COG-AALL2321), мобилизирующие агенты (блокаторы NG2), а также ингибиторы поверхностных рецепторов и вторичных эффекторных белков каскада пролиферации и выживания лейкемических клеток (МЕК- и СУК-ингибиторы) [1, 11, 16, 20, 21].

Третьим направлением стало определение показаний к алло-ТГСК и роли этой процедуры в лечении младенческого ОЛЛ из предшественников В-клеток. Так, в исследовании Interfant-99 алло-ТГСК получили 37 пациентов с плохим ответом на префазу преднизолоном ( $\geq 1000$  бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день индукции) [4]. При проведении алло-ТГСК четырехлетняя бессобытийная выживаемость составила 50,2%, тогда как при проведении только химиотерапии — 37,4% [4].

В исследованиях JPLSG MLL-96 и JPSL MLL-98 также сообщалось об ограниченной эффективности алло-ТГСК в группе больных с *KMT2A-r* — трехлетняя бессобытийная выживаемость оказалась  $19 \pm 3\%$ , притом что большинство отдаленных негативных эффектов и осложнений были связаны с этой процедурой [35]. Авторы подчеркнули особую уязвимость младенцев к миелоаблятивному режиму кондиционирования, предшествующему ТГСК. Тотальное облучение тела как компонент предтрансплантационного кондиционирования вносит наибольший негативный вклад в отсроченную токсичность лечения [35].

В 2004 г. группа JPLSG инициировала исследование MLL-03, определяющее эффективность полихимиотерапии, усиленной высокодозным цитарабином в циклах консолидации, в комбинации с ранним проведением алло-ТГСК для улучшения показателей бессобытийной выживаемости в группе младенцев с *KMT2A-r* ОЛЛ [31]. Четырехлетняя общая выживаемость составила 67,2%, но показатель бессобытийной выживаемости по-прежнему оставался неудовлетворительным — 43,2%, что объясняется значительным числом рецидивов после алло-ТГСК (у 18 из 43 пациентов, получивших алло-ТГСК) [31]. Неудовлетворительными оказались и показатели токсичности терапии — 18,4% пациентов умерли в полной ремиссии ОЛЛ из-за неприемлемой токсичности [31]. В исследовании JPLSG MLL-10 удалось выделить группу пациентов, для которых, по всей видимости, показано проведение алло-ТГСК [32]. Это оказались больные с *KMT2A-r* и возрастом  $< 180$  дней на момент постановки диагноза или с поражением ЦНС (CNS-3 статус на 8-й день индукции ремиссии) при достижении первой полной ремиссии [32]. Выполнение алло-ТГСК оказалось возможным у 87% пациентов, и 67% остались живы без рецидива [32]. Полученные результаты авторы исследования JPLSG MLL-10 связывают с возраст-ориентированной редукцией доз химиопрепаратов и добавлением высокодозного цитарабина и L-аспарагиназы для лучшей эрадикации опухолевого клона в рамках подготовки к алло-ТГСК [8, 32]. Исследователи не исключают положительного влияния на результаты малого размера выборки и более высокой доли ОЛЛ с экспрессией

миелоидных антигенов, для которых терапевтические подходы с включением высокодозного цитозара являются оправданными [32]. Несмотря на такой позитивный результат, общемировой тенденцией на данный момент является стратегия сужения показаний к алло-ТГСК при младенческих ОЛЛ. Важно ориентироваться на уровень МОБ и включать в программы лечения блинатумомаб и CAR-T-клетки, а также продолжать исследования по другим таргетным и эпигенетическим препаратам в данной прогностически неблагоприятной группе пациентов [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Младенческий ОЛЛ из предшественников В-клеток представляет собой сложную и агрессивную форму онкологического заболевания, характеризующуюся уникальными биологическими, клиническими особенностями и значительными терапевтическими вызовами. Традиционная интенсивная полихимиотерапия, оставаясь основой лечения, демонстрирует ограниченную эффективность у пациентов с *KMT2A-r*, в то время как пациенты с герминальным вариантом гена (*KMT2A-g*) имеют высокие шансы на излечение. Основные достижения в лечении связаны с внедрением иммунотерапии (блинатумомаб) и клеточных (CAR-T) стратегий, что позволило улучшить контроль над минимальной остаточной болезнью и снизить частоту ранних рецидивов. Стратификация риска все больше смещается в сторону использования динамической оценки МОБ, что способствует индивидуализации терапии и сужению показаний к токсичным методам, таким как алло-ТГСК. Кроме того, за последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов заболевания, что позволило разработать протоколы клинических исследований по изучению эффективности и безопасности эпигенетических регуляторов. Несмотря на обнадеживающие результаты, отмеченные в лечении младенческого ОЛЛ, сохраняются серьезные проблемы ранних рецидивов, смены клеточной линии и токсичности лечения. Мы выражаем надежду, что результаты актуальных исследований (Interfant-21, TINI II и др.) позволят улучшить исходы в данной уязвимой группе пациентов при одновременном снижении токсичности и отдаленных неблагоприятных последствий лечения.

## ВКЛАД АВТОРОВ

М.Д. Ефремова — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Т.Т. Валиев — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Timur T. Valiev — study conception, data acquisition and analysis, writing and editing of the manuscript, review and approval of the manuscript.

Maria D. Efremova — study conception, data acquisition and analysis, writing and editing of the manuscript, review and approval of the manuscript.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**М.Д. Ефремова**

<https://orcid.org/0009-0002-9423-2672>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kulczycka M, Derlatka K, Tasiar J, et al. Infant Acute Lymphoblastic Leukemia — New Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3721. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25073721>
2. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года // *Онкогематология.* — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 23–29. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29> [Korkina YS, Valiev TT, Varfolomeeva SR. Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia. *Oncohematology.* 2022;17(2):23–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29>]
3. van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood.* 2009;114(18):3764–3768. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-204214>
4. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9583):240–250. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61126-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61126-X)
5. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood.* 2019;133(3):205–214. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-785980>
6. Bartram J, Ancliff P, Vora A. How I treat infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2025;145(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023023154>
7. Isoyama K, Okawa H, Hayashi Y, et al. Clinical and biological aspects of acute lymphoblastic leukemia in 62 infants: Retrospective analysis of the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Int.* 1999;41(5):477–483. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.1999.01113.x>
8. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliff P, 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. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2246–2256. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00261>
9. Sanjuan-Pla A, Bueno C, Prieto C, et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;126(25):2676–2685. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-667378>
10. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2006;108(2):441–451. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3011>
11. Górecki M, Koziol I, Kopystecka A, et al. Updates in KMT2A Gene Rearrangement in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomedicines.* 2023;11(3):821. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030821>
12. Popov A, Tsaur G, Permikin Z, et al. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with KMT2A germline B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of MLL-Baby protocol. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(4):e30204. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.30204>
13. Guest EM, Kairalla JA, Hilden JM, et al. Outstanding outcomes in infants with KMT2Agermline acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy alone: results of the Children's Oncology Group AALL0631 trial. *Haematologica.* 2022;107(5):1205–1208. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280146>
14. van der Linden MH, Boer JM, Schneider P, et al. Clinical and molecular genetic characterization of wild-type MLL infant acute lymphoblastic leukemia identifies few recurrent abnormalities. *Haematologica.* 2016;101(3):e95. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.122119>
15. Meyer C, Larghero P, Lopes BA, Marschalek R. The KMT2A/MLL consensus gene structure: a comprehensive update for research and diagnostic implications. *Leukemia.* 2024;38(6):1403–1406. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02261-3>
16. Guarnera L, D'Addona M, Bravo-Perez C, Visconte V. KMT2A Rearrangements in Leukemias: Molecular Aspects and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):9023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25169023>
17. Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes P, et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia.* 2023;37(5):988–1005. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01877-1>
18. de Barrios O, Parra M. Epigenetic Control of Infant B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3127. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22063127>
19. Cheng Y, He C, Wang M, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther.* 2019;4:62. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0>
20. Kotecha RS. Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):611–617. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000359>
21. Barrett N, Gruber TA, Miyamura T, et al. Infant acute lymphoblastic leukaemia—Progress from worldwide clinical efforts. *Br J Haematol.* 2025;207(6):2246–2260. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.70166>
22. Silbert SK, Rankin AW, Hoang CN, et al. Project EVOLVE: an international analysis of postimmunotherapy lineage switch, an emergent form of relapse in leukemia. *Blood.* 2025;146(4):437–455. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024026655>
23. Clesham K, Rao V, Bartram J, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020;135(17):1501–1504. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004008>
24. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1572–1581. doi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214171>
25. Annesley C, Lambie A, Summers C, et al. Feasibility and favorable responses after investigational CAR T-cell therapy for relapsed and refractory infant ALL. *Blood Adv.* 2025;9(9):2068–2078. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012638>
26. Moskop A, Pommert L, Baggott C, et al. Real-world use of tisa-genlecleucel in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6(14):4251–4255. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006393>
27. Kurzer JH, Weinberg OK. To B- or not to B-: A review of lineage switched acute leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(S1):64–70. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13923>
28. Iacobucci I, Mullighan CG. KMT2A-rearranged leukemia: the shapeshifter. *Blood.* 2022;140(17):1833–1835. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022017645>
29. Coorens THH, Collord G, Treger TD, et al. Clonal origin of KMT2A wild-type lineage-switch leukemia following CAR-T cell and blinatumomab therapy. *Nat Cancer.* 2023;4(8):1095–1101. doi: <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00604-0>
30. Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2021;5(19):3891–3899. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004157>
31. Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015;29(2):290–296. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.172>
32. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood.* 2020;136(16):1813–1823. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004741>
33. Lee MB, Summers C, Chisholm KM, et al. Plasticity of lineage switch in B-ALL allows for successful rechallenge with CD19-

- directed immunotherapy. *Blood Adv.* 2023;7(12):2825–2830. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009480>
34. Semchenkova A, Mikhailova E, Komkov A, et al. Lineage Conversion in Pediatric B-Cell Precursor Acute Leukemia under Blinatumomab Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):4019. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23074019>
35. Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia.* 2007;21(11):2258–2263. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404903>
36. Guest EM, Kairalla JA, Devidas M, et al. Azacitidine as epigenetic priming for chemotherapy is safe and well-tolerated in infants with newly diagnosed KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group trial AALL15P1. *Haematologica.* 2024;109(12):3918–3927. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285158>
37. Gruber TA, Huang M, Jeha S, et al. Outcome of Infants Treated on Total Therapy for Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia I: Results from a Non-Randomized Multi-Center Study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):823. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-177798>
38. Fechina L, Popov A, Tsaur G, et al. Combination of chemotherapy and all-trans retinoic acid for the treatment KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Results of the MLL-Baby trial. *Leukemia.* 2023;37(11):2276–2281. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02034-4>
39. Fechina L, Shorikov E, Tsaur G, et al. Contribution of All-Trans Retinoic Acid to Improved Early Relapse-Free Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia Comparing to the Chemotherapy Alone. *Blood.* 2007;110(11):2828. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.2828.2828>
40. Lin TL, Vala MS, Barber JP, et al. Induction of acute lymphocytic leukemia differentiation by maintenance therapy. *Leukemia.* 2007;21(9):1915–1920. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404823>
41. Brown PA, Kairalla JA, Hilden JM, et al. FLT3 inhibitor lestaurtinib plus chemotherapy for newly diagnosed KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group trial AALL0631. *Leukemia.* 2021;35(5):1279–1290. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01177-6>
42. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: Results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):419–426. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25322>
43. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В. и др. *Острые лимфобластные лейкозы (взрослые): клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2024. — 161 с. [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, et al. *Ostrye limfoblastnye leikozy (vzroslye): Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 161 p. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/496\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/496_2). Ссылка активна на 21.12.2025.
44. Карачунский А.И., Румянцев А.Г., Румянцева Ю.В. и др. *Острые лимфобластные лейкозы (дети): клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2024. — 278 с. [Karachunsky AI, Rummyantsev AG, Rummyantseva YuV, et al. *Ostrye limfoblastnye leikozy (dети): Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 278 p. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2/). Ссылка активна на 21.12.2025.

Статья поступила: 26.01.2026, принята к печати: 16.04.2026

The article was submitted 26.01.2026, accepted for publication 16.04.2026

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23 [**address:** 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 444-24-24; **e-mail:** [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); **eLibrary SPIN:** 9802-8610

**Ефремова Мария Дмитриевна**, студентка [**Maria D. Efremova**, student]; **e-mail:** [efremova8maria@mail.ru](mailto:efremova8maria@mail.ru); **eLibrary SPIN:** 5584-1698