

Review / Derleme

Akut Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastalarda Hedefe Yönelik Yaklaşımlar: Blinatumomab

Targeted Approaches in Children with Acute Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia: Blinatumomab

¹Zeynep Canan Özdemir, ²Yüksel Öztürk

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfosit formlarının kemik iliğinde kontrolsüz bir şekilde çoğalması nedeni oluşan malign bir hastalıktır. Ülkemizde çocukluk çağıının en sık görülen kanseridir. Hastaların %75'ini B hücreli ALL (B-ALL), %25'ini T hücreli ALL (T-ALL) oluşturur. Çağdaş tedavi yaklaşımları, ALL için 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını sırasıyla %80 ve %90'ın üzerine çıkarmış ve kümülatif nüks riskini %10'un altına düşürmüştür. Nüks olan %10'luk hasta grubunda tedavi sonuçlarında ve yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlanması için yeni terapötik yaklaşımların kullanılması ve geliştirilmesi gereklidir. Relaps/refrakter (R/R) prekürsör B-ALL'de moleküler hedefli tedaviler, standart kemoterapilerin neden olduğu toksisiteyi azaltmada ve kalıntı hastalık ile mücadele etmede önemli fırsatlar sunar.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Akut Prekürsör B Hücreli Lenfoblastik Lösemi, Blinatumomab

Abstract: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant disease caused by the uncontrolled proliferation of immature lymphocyte forms in the bone marrow. It is the most common cancer of childhood in our country. 75% of the patients are B-cell ALL (B-ALL), 25% are T-cell ALL (T-ALL). Contemporary treatment approaches have increased the 5-year event-free survival and overall survival rates for ALL to over 80% and 90%, respectively, and reduced the cumulative risk of recurrence to less than 10%. It is necessary to use and develop new therapeutic approaches to further improve treatment outcomes and quality of life in the 10% of patients with relapse. In relapsed/refractory (R/R) precursor B-ALL, molecularly targeted therapies offer significant opportunities to reduce the burden of toxicities caused by standard chemotherapies and combat residual disease.

Keywords: Pediatric, Acute Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia, Blinatumomab

ORCID ID of the author: ZCÖ. [0000-0002-9172-9627](https://orcid.org/0000-0002-9172-9627), YÖ. [0009-0000-4779-8716](https://orcid.org/0009-0000-4779-8716)

Received 19.07.2024

Accepted 21.10.2024

Online published 22.10.2024

Correspondence: Zeynep Canan ÖZDEMİR - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: efecanan@yahoo.com

1. Giriş

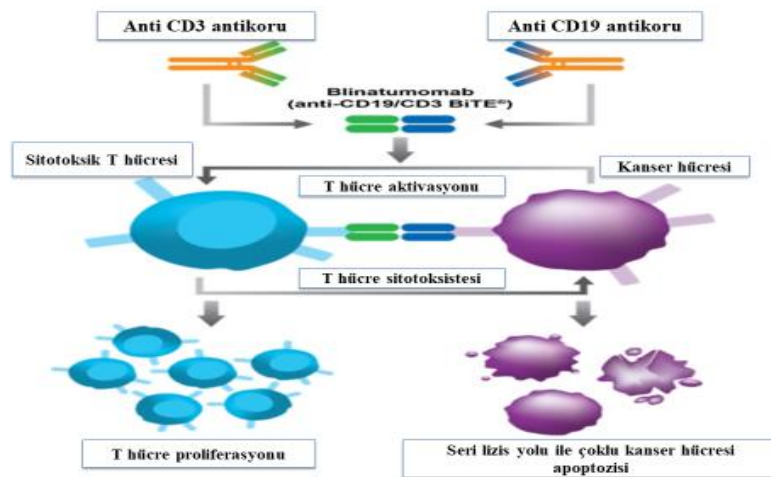
Son yıllarda, tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler, yeni teşhis konulmuş prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (preB-ALL) olan çocuk, ergen ve genç yetişkinlerde sağkalım sonuçlarında önemli iyileştirmeler sağlamıştır. Ne yazık ki, pediatrik hastaların yaklaşık %15'inde hastalık relapsı (tekrar) gelişmektedir (1). Relaps/refrakter (R/R) ALL, tam remisyondan sonra blastların (>%5) yeniden ortaya çıkması veya indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşılamaması olarak tanımlanır (2). R/R ALL'nin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ve R/R ALL için tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, birincil tedavinin tamamlanmasından sonra relaps olan hastaların çoğu ikinci bir tam remisyona ulaşabilir ve bu hastalar için iyileşme oranları yaklaşık %50'dir. Bununla birlikte, tedavi sırasında relaps olan hastaların yalnızca %50-%70'si ikinci bir remisyona ulaşabilir ve iyileşme oranları yalnızca %20-%30'dur (1). R/R ALL için yeni hedefli tedavilerin mevcudiyeti, bu hasta popülasyonunda standart bakım kemoterapisi ile karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir (3,4). PreB-ALL hastaları için onaylanan hedefe yönelik tedaviler arasında, bispesifik anti-CD19 T hücre bağlayıcı Blinatumomab, anti-CD22

monoklonal antikor-ilaç konjugatı inotuzumab ozogamisin ve kimerik antijen reseptörü ile modifiye edilmiş T hücre (CAR-T cell) tedavileri bulunmaktadır. Bu derlemede Blinatumomab'ın pediatrik hastalardaki kullanımından bahsedilecektir.

2. Tartışma

Blinatumomab'ın Moleküler Yapısı

T lenfositler, tümör hücrelerinin çoğalmasının engellenmesinde kritik rol oynar. Ancak T hücrelerinde Fcγ reseptörleri bulunmadığından geleneksel kemoterapötikler, lösemi hücrelerine bağlandıktan sonra T hücrelerini aktive edemezler. T hücrelerinin yüksek sitotoksik potansiyelini arttırmak için alternatif bir yaklaşım olarak geliştirilen Blinatumomab, ilk bispesifik T hücresi bağlayıcı (bispecific T-cell engager; BiTE®) antikor yapısıdır. Bir glisin-serin bağlayıcıyla birleştirilen iki farklı tek zincirli değişken fragmandan oluşur. Hem CD3, hem de CD19 antijenlerini tanıyan bölgeleri olup, CD19 pozitif blast hücresi ile CD3 sitotoksik T lenfositlerin birbirini tanımasına, T lenfositlerin aktive olmasına ve blastik hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır. İlacın temsili moleküler yapısı ve etki mekanizması şekil 1'de gösterilmiştir (2).



Şekil 1. Blinatumomab'ın moleküler yapısı ve etki mekanizması (2)

Blinatumomab'ın Onay Geçmişi

R/R preB-ALL hastalarının Blinatumomab ile tedavisinin genel sağ kalımın artması, daha iyi hematolojik remisyon ve moleküler yanıt oranları ve standart bakım kemoterapisine kıyasla yan etkilerin daha düşük olması gibi önemli faydaları vardır.

Philadelphia (Ph) kromozomu negatif (Ph-) R/R preB-ALL'li yetişkinlerin tedavisi için Blinatumomab için ilk kullanım onayı, iki faz II, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılarak elde edilmiştir (5,6). ABD'de ilaç için Aralık 2014'te hızlandırılmış onay alınmıştır. Avrupa Komisyonu, Kasım 2015'te koşullu pazarlama yetkisi vermiştir. Blinatumomab'ın klinik faydasının, Ph- R/R preB-ALL'li yoğun tedavi görmüş yetişkinlerde Blinatumomab ile standart bakım kemoterapisi ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, faz III TOWER klinik çalışması (NCT02013167) ile doğrulanması üzerine Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır (3). Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) erişkin R/R preB-ALL'li hastalarda (7) ve Ph+ R/R preB-ALL'li çocuklarda yapılan Blinatumomab çalışmalarının ardından Ph+ preB-ALL erişkin ve çocuk hastalarda Blinatumomab kullanımı için FDA onayı alınmıştır (8,9). Aralık 2017 itibarı ile Blinatumomab 53 ülkede R/R preB-ALL için onaylanmıştır. Mart 2018 itibarı ile Blinatumomab'a, faz II BLAST çalışmasına (NCT01207388) dayanarak remisyonda olan ancak hala minimal kalıntı hastalığı (MKH) pozitif olan preB-ALL'li yetişkin ve çocukların tedavisinde kullanılmak üzere ABD'de hızlandırılmış onay verilmiştir (10).

Ülkemizde Blinatumomab'ın kullanımı aşağıdaki koşullarının oluşması halinde onaylanmıştır (16.03.2023 tarihli Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre):

Blinatumomab; preB-ALL tanısı konulan ve CD19 pozitifliği histopatolojik veya akım sitometrik olarak gösterilen, Ph - olan ve aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan relaps/refrakter veya MKH pozitif (uluslararası sertifikalı bir laboratuvarla valide edilmiş bir yöntemle % 0,1 ve üzerinde MKH hastalık belirlenmiş) olan erişkinler ve

1 yaşın üzerindeki allojenik kök hücre transplantasyonu yapılacak çocuklarda;

1) En az bir kurtarma tedavisi (FLAG+antrasiklin, yüksek doz sitozin arabinozid tabanlı kombine tedaviyi; yüksek doz metotreksat tabanlı kombine tedaviyi; klofarabin tabanlı kombine tedaviyi tam süre ve dozda) almış ve yanıt alınmamış kemik iliği blast oranı maksimum % 50 olan,

2) Sistemik mantar enfeksiyonu olmayan,

3) Merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan,

4) Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan,

5) HLA doku grubu uyumlu vericisi olan ve kök hücre nakline uygun olan, hastalarda, allojenik kök hücre nakli öncesi blast klirensinin sağlanması için maksimum 2 siklus kullanılması durumunda kullanımı onaylanmıştır.

Pediyatrik Hastalarda Yapılan Çalışmalar ve Sonuçları

a) Transplantasyon Öncesi veya Sonrası Remisyon Elde Etmek İçin Kullanımı

Blinatumomab kullanımının pediyatrik popülasyondaki ilk tanımlamaları, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) sonrası ALL relapsı yaşayan iki vaka ile başlamıştır. Handgretinger ve ark. (11), transplant sonrası nükseden üç pediyatrik preB-ALL hastasında tam remisyonun mümkün olduğunu göstermiştir. Üç yıl sonra yapılan genişletilmiş bir araştırmada, allo-HKHT sonrası relaps olan ve Blinatumomab ile tedavi edilen dokuz hasta analiz edilmiş; bu hastalardan 6'sında tam remisyon elde edilirken, 3 hastada tedaviye yanıt alınmamıştır (12). Daha sonra olgu sunumu ve küçük hasta popülasyonları içeren yayınlar yayınlanmaya devam edilmiştir.

Sekiz yıl öncesine kadar, R/R pediyatrik preB-ALL hastalarında Blinatumomab kullanımına yönelik yalnızca bir tane faz I/II, açık etiketli, tek kollu, 26 Avrupa ülkesi ve ABD'de yürütülen bir çalışma bulunmakta idi. Bu

çalışmada, kemik iliğinde %25'ten fazla blastı olan R/R ALL hastalarının %39'unda iki döngü Blinatumomab ile tam remisyona sağlandığı, bunların %52'sinde tam MKH yanıtı elde edildiği bildirilmiştir (9). Bu çalışmanın sonuçları, Locatelli ve ark. (13) tarafından, Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da standart bakım kemoterapisi almış olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve tek ajan olarak Blinatumomab tedavisi, standart kemoterapi tedavisine göre daha uzun genel sağkalım ve daha yüksek tam remisyona eğilimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma ile eşzamanlı olarak, CD19-pozitif R/R pre B-ALL'li pediatrik hastalarda açık etiketli, tek kollu, genişletilmiş erişimli uluslararası bir çalışmada (RIALTO çalışması, NCT02187354), Blinatumomab'ın güvenliği ve etkinliği ile ilgili sonuçlar yayınlanmıştır (14). İlk açık etiketli çalışmanın aksine, ikinci veya daha sonraki relapsı olan veya allo-HKHT sonrası herhangi bir relapsı olan veya diğer tedavilere dirençli olan ve daha düşük tümör yükü olan (\geq %5 blast veya $<$ %5 blast ancak MKH seviyesi $\geq 10^{-3}$ olanlar) hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada, 110 hastadan 69'unda ilk iki döngü Blinatumomab tedavisi ile tam remisyona sağlandığı; bunlardan 45'inin (%65) allo-HKHT'ye ilerlediği, Blinatumomab sonrası allo-HKHT alan hastaların, almayanlara kıyasla genel sağkalım ve nüksüz sağkalım açısından iyileşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (10).

Children's Oncology Group (COG) tarafından yürütülen randomize faz III çalışmada; ilk hastalık relapsını yaşayan 1 ila 30 yaş arası hastalar 4 haftalık bir reindüksiyon kemoterapisi aldıktan sonra, rastgele atanarak Blinatumomab veya çoklu ajan kemoterapi ile iki döngü tedavi almış ve sonrasında allo-HKHT yapılmıştır. Blinatumomab grubu, iyileştirilmiş hastaliksız ve genel sağkalım, negatif MKH oranlarının daha yüksek olması ve ciddi advers olayların daha düşük olması gibi açık avantajlar yarattığı için, klinik eşitsizlik oluşması nedeni ile çalışma belirlenen süreden daha erken sonlandırılmıştır. 2.9 yıl medyan takip süresi ile, Blinatumomab grubunda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %54,4 iken, kemoterapi grubunda %39, 2 yıllık genel sağkalım oranı Blinatumomab grubunda

%71,3 iken, kemoterapi grubunda %58,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, Blinatumomab ile yapılan post-reindüksiyon tedavisinin hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak Blinatumomab grubu ile kemoterapi grubu arasındaki genel sağkalım (%71,3'e karşı %58,4) ve MKH negatifliği (%75'e karşı %32) açısından istatistiksel açıdan Blinatumomab lehine anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (15).

Locatelli ve ark. (16), morfolojik olarak tam remisyonda (M1 kemik iliği, $<$ 5% blast) olan veya randomizasyon sırasında M2 kemik iliği (\geq %5 ve $<$ %25 blast) olan yüksek riskli ilk relapsını yaşayan 18 yaşından küçük 108 çocuğu incelemiştir. Hastalar, konsolidasyon için bir döngü Blinatumomab veya kemoterapi almak üzere randomize edilmiş ve Blinatumomab grubunun üstünlüğü nedeni ile hasta kaydı erken sonlandırılmıştır. Ortalama 22,4 aylık takip süresinin ardından Blinatumomab grubunda, kemoterapi grubuna kıyasla daha fazla hastada MKH'de remisyona ulaşıldığı gözlenmiştir (%90 karşı %54) ve Blinatumomab grubundaki daha fazla hasta HKHT'ye ilerleyebilmiştir. Yüksek riskli, hastalık relapsını yaşayan çocuklar arasında, allojenik HKHT öncesi bir döngü Blinatumomab tedavisi, standart çoklu yoğun kemoterapiyle karşılaştırıldığında, iyileştirilmiş bir olaysız sağkalım sağladığı ve analiz edilen tüm alt gruplarda olumlu sonuçlara ulaşıldığı ve özellikle erken nükle gelişen hastalarda belirgin şekilde faydalı olduğu gösterilmiştir.

b) Nakil Sonrası Remisyonu Devam Ettirmek İçin Kullanımı

Gaballa ve ark. (17), yüksek riskli B-ALL hastalarında donör T lenfositlerin, kalıntı lösemi hücrelerine karşı graft versus lösemi (GVL) etkisi oluşturmadan önce, HKHT sonrası Blinatumomab ile yönlendirildiğinde HKHT sonrası relaps riskini azaltmadığını araştırmışlardır. MD Anderson Cancer Center'da yürütülen bu faz-II çalışmada, allojenik nakil sonrası 1 yıl süre ile 3 ayda bir toplam 4 siklus olacak şekilde Blinatumomab uygulanmıştır. Hasta grubu, yüksek relaps riski taşıyan ancak transplant öncesi veya sonrası persistan MKH'si

olmayan, nakil zamanında komplet remisyonunda olan, primer indüksiyon yetersizliği nedeni ile birden fazla kemoterapi seçeneğini tamamlamış ve /veya tanı anında yüksek riskli genetik özellikler taşıyan (Ph+ ALL, Ph-like ALL, KMT2A rearanjmanı, kompleks karyotip veya hipodiploid sitogenetik) hastaları alınmıştır. 21 hasta en az bir Blinatumomab kürü almış ve 12'si (%57) 4 siklusu tamamlamıştır. Ortanca 14.3 aylık takip süresinde kümülatif relaps insidansı %29, bir yıllık genel sağkalım %85, progresyonsuz sağkalım ise %71 bulunmuştur (17). 57 hastadan oluşan kontrol kohort ile karşılaştırıldığında bu oranlar açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak Blinatumomab'a cevaplı olanlarda efektör hafıza CD8 T hücresi alt kümelerinin oranlarının daha yüksek olduğu, cevapsız olanlarda T hücresi eksikliği olduğu ve daha fazla kontrol noktası inhibitör molekülleri ekspresyon ettikleri belirlenmiştir. Bu çalışma ile Blinatumomab'ın allo-HKHT sonrası uygulanabilir olduğu ve cevap oranlarının tedavi sırasındaki bağışıklık ortamına bağlı olduğu gösterilmiştir (17).

c) Birinci Basamak Tedavide Kullanımı

Çok yakın zamanda kemoterapiyi tolere edemeyen veya kemoterapi dirençli çocuk ve genç erişkin (1-24 yaş arası) Ph+/Ph- preB-ALL'li hastalarda toksisiteden koruyucu alternatif tedavi olarak birincil tedavide Blinatumomab'ın etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, remisyon sonrası Blinatumomab ve ardından kemoterapi alan hastalar ile standart kemoterapi alan hastalar karşılaştırılmış ve sonuçta Blinatumomab öncesi MKH pozitif olan hastaların %97'sinde yanıt alındığı, olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının iki grupta karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, kemoterapiyi tolere edemeyen çocuklarda birincil tedavide Blinatumomab'ın etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (18).

Yeni tanı Ph-ALL'de birinci basamak tedavide Blinatumomab kullanımı ile ilgili çalışmalarda;

Lu ve ark. (19), yaptıkları çalışmada düşük yoğunluklu kemoterapiye ek olarak Blinatumomab alan tüm hastaların komplet

remisyona, %89'unun MKH negatifliğine ulaştığını, iyi tolere edilen bir indüksiyon rejimi olduğunu bildirmiştir. GIMEMA LAL2317 çalışmasında, standart indüksiyon-konsolidasyona ek olarak 2 kür Blinatumomab uygulanan 18-65 yaş aralığındaki 146 hasta arasında, 12 ayda olaysız sağkalım ve hastalısız sağkalımın sırasıyla %84 ve %72 olduğu, Fransız QUEST çalışmasında, allo-HCT'ye geçiş olarak konsolidasyon ve idame fazlarına 5 siklusa kadar Blinatumomab eklenen yüksek riskli hastalarda (KMT2A yeniden düzenlemesi, IKZF1 intragenik delesyonu ve/veya indüksiyon sonrası MKH'si $\geq 10^{-4}$ olanlar) 2,5 yılda olaysız sağkalımın %79, hastalısız sağkalımın %72 olduğu bildirilmiştir (20,21).

Ph+ ALL'de birinci basamak tedavide Blinatumomab kullanımı ile ilgili çalışmalarda;

İtalyan bir grup indüksiyonda dasatinib + deksametazon kullanarak, ardından 2-5 kür Blinatumomab ve dasatinib idame tedavisi uyguladıkları çalışmalarında komplet remisyon oranını %98, moleküler yanıt oranını %60, 18. ayda olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını sırasıyla %88 ve %95 olarak bildirmişlerdir (22). Jabbour ve ark. (23), ponatinib ve Blinatumomab'ı 5 kür'e kadar birleştiren ve ardından ponatinib idame tedavisi uygulanan bir çalışma gerçekleştirdiler. Ortanca yaşı 57 (20-83) yıl olan 40 hasta arasında %96'sı komplet remisyonla ulaşırken, 2 yılda genel sağkalım olasılığı %95 olarak bulunmuş, sadece bir hastanın ilk komplet remisyonunda allojenik kök hücre nakline alınması gerekmiştir.

d) Ph Kromozomu Pozitif (Ph +) B-ALL'de Kullanımı

Ph+ B-ALL, kromozom 9 ve 22'nin translokasyonu ile karakterizedir ve bu da BCR-ABL1 füzyonu ile sonuçlanır. Ph+ ALL sıklığı yaşla birlikte artar ve çocuklarda yaklaşık %2 ila %5, yetişkinlerde ise %25 oranında görülür. Daha önce kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, sürekli aktif olan ABL kinazı inhibe eden tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) eklenmesi, tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (24). Kemoterapinin çıkarıldığı

ve Blinatumomab'ın dahil edildiği faz II GIMEMA LAL2116 D-ALBA çalışmasında, 3 yıllık genel sağkalım oranı %80 ve hastalısız sağkalım oranı %71 olarak elde edilmiştir, bu da Ph+ ALL'li yetişkinlerde kemoterapinin tamamen çıkarılmasının mümkün olabileceğini göstermektedir (25). Ph+ ALL'li adölesan ve genç erişkinlerde kemoterapinin azaltılması veya tamamen çıkarılmasının mümkün olup olmadığı bilinmemektedir. Ph+ ALL'li adölesan ve genç erişkinler için özel olarak tasarlanmış mevcut bir çalışma olmamasına rağmen, devam eden EA9181 çalışması, 18 ila 75 yaş arası Ph+ ALL'li hastalar için TKI ile ya standart yetişkin temelli bir kemoterapi rejimi (hyper-CVAD) ya da minimal sitotoksik kemoterapi ile Blinatumomab temelli bir rejimin kombinasyonunu karşılaştırmaktadır (NCT04530565). Bu çalışmadaki adölesan ve genç yetişkin alt grup analizi, bu önemli soruya dair bilgiler sağlayabilir.

Ph-like ALL; Ph + ALL'ye benzeyen bir gen ekspresyon profiline sahiptir ancak karakteristik t(9;22) translokasyonu ve BCR-ABL1 füzyonunu gözlenmez. Çocukluk çağında nispeten nadir olmasına rağmen (%8-%15), görülme sıklığı adölesan ve genç erişkin ALL hastalarında %25-%30'a ortaya çıkar. Ph-like ALL'li hastaların diğer ALL'li hastalara göre indüksiyonun sonunda MKH'ye sahip olma olasılıkları daha yüksek, remisyon oranları düşüktür ve daha kötü olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarına sahiptirler. Erişkinlerde yapılan TOWER çalışmasının geriye dönük olarak yapılan posthoc analizinde, Ph-like ALL'li ve Ph-like olmayan hastalarda Blinatumomab'ın etkinliği ve güvenliğinin benzer olduğu bulunmuş ve Blinatumomab'ın etkisinin Ph-like ALL ile ilişkili mutasyonlardan bağımsız olduğu gösterilmiştir (26). Buna karşılık Ph- like ALL ve standart kemoterapi alan hastaların hiçbirinde remisyon elde edilmemiş, MKH'si negatifleşen vaka olmamıştır.

e) Özel Hasta Gruplarında Kullanımı

Blinatumomab, kemoterapi ile ilişkili yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastaları, veya indüksiyon tedavisi sırasında artmış kemoterapi toksisitesi yaşayan hastaları tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Bu

hastalarda, Blinatumomab daha ileri sitostatik tedaviye geçiş köprüsü olarak hizmet etmiştir (27).

Down Sendrom'lu hastalar ve infantlar (<1 yaş) kemoterapi toksisitesi açısından hassas gruplardır. Infantlar genellikle KMT2A yeniden düzenlemeleri taşır ve tedavi başarısızlığı ve nüks açısından yüksek risk altındadır. Maalesef, son uluslararası Interfant çalışmaları da kemoterapi ile bir yaşın altındaki hastaların sonuçlarını iyileştirememiştir (28,29). Clesham ve ark.ları (30), KMT2A yeniden düzenlenmesi olan ve Blinatumomab kullanılan infantil ALL'li 11 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. 9 hastada MKH negatif hale gelmiş ve 2 hasta HKHT öncesinde MKH'de (1 logdan fazla) azalma göstermiştir. Üç yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım transplant sonrası sırasıyla %47 ve %81 olup, bu hasta alt grubunda tarihsel sonuçlarla kıyaslandığında olumlu bir tablo ortaya çıkmıştır. Inge ve ark'nın (31), KMT2A pozitifliği olan infant lösemilerde Blinatumomab'ın etkinliğini yayınladıkları çalışmada; ALL'li 1 yaşından küçük 30 hastaya, Interfant-06 çalışmasında kullanılan kemoterapinin yanı sıra indüksiyon sonrası bir Blinatumomab kürü verilerek incelenmiştir. Toplam 28 hastanın (%93), Blinatumomab infüzyonu sonrası ya MKH'sinin negatifleştiği ya da düşük düzeylere ($<5 \times 10^{-4}$, 10.000 normal hücreye karşı <5 lösemik hücre) ulaştığı, kemoterapiye devam eden tüm hastaların tedavilerinin sonraki aşamasında MKH'lerinin negatif olduğu, ayrıca iki yıllık hastalısız sağkalımlarının %81,6 olduğu ve sadece Interfant-06 kemoterapi protokolü alan infantlarda ise bu oranın %49,4 olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, genel sağkalım için karşılık gelen değerler sırasıyla %93,3 ve %65,8 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; Blinatumomab, Interfant-06 kemoterapisi ile birleştirildiğinde, KMT2A yeniden düzenlemesi olan yeni tanı almış ALL'li infantlarda yüksek düzeyde etkinlik göstermiştir.

Pediyatrik Hastalarda Blinatumomab uygulama şekli ve dozajlama

Blinatumomab; programlanabilir, kilitlenebilir ve alarmı bulunan bir infüzyon pompası kullanılarak sabit akış hızında verilen sürekli

(24 saat sürekli, 28 gün, her siklus için) intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Bir adet Blinatumomab (Blinicyto®) 38,5 mcg tek kullanımlık flakon içinde steril, koruyucu içermeyen, beyazımsı, liyofilize toz ve bir adet cam, tek kullanımlık flakon içinde intravenöz (IV) çözelti stabilizörü içerir. İlaç hazırlığı aseptik teknik koşullarda yapılır. 250 ml %0.9 serum fizyolojik içine önce çözelti stabilizatörü eklenir. 3 ml steril enjeksiyonluk su ile Blinatumomab flakon sulandırılır (12,5 mcg/ml) ve daha sonra istenen miktarda ilaç çözelti stabilizatörü karıştırılmış 250 ml'lik serum fizyolojik içine eklenir. Sulandırılmış Blinicyto® flakon oda ısısında (23°C ila 27°C) 4 saat, buzdolabında (2°C ila 8°C) 24 saat; Blinicyto® infüzyonluk çözelti içeren IV torbası için maksimum saklama süresi oda ısısında 96 saat (infüzyon süresini de içerir), buzdolabında 10 gündür. Klinik uygulamada, Blinicyto® içeren infüzyonluk çözeltinin 96 saatte bir değiştirilmesi gerekir.

İlaç infüzyonu öncesinde sitokin salınım sendromunu önlemek için ön tedavi verilmesi önerilir. Ön tedavide oral/intravenöz deksametazon ve antipiretik kullanılır.

Deksamatozon; Her siklusta ilk Blinatumomab dozundan 6-12 saat önce 10 mg/m² (20 mg geçmeyecek şekilde) ve siklusa başlamadan 30 dakika önce 5 mg/m², doz arttırımından önce (1. siklusun 8. günü gibi) veya infüzyona 4 saat ya da daha fazla ara verildikten sonra yeniden başlatılırken uygulanmalıdır (8,9).

Antipiretik; Ateş yükselmesini baskılamak için bir antipiretik ilacın (parasetamol gibi) her tedavi siklusunun ilk 48 saati sırasında (15 mg/kg/doz, 4 doz) kullanımı önerilmektedir.

Blinatumomab tedavisinin bir siklusu 4 hafta sürekli intravenöz infüzyonu takiben tedaviye 2 hafta ara verilmesi şeklindedir ve ilk siklusta adımlı doz arttırma yöntemi uygulanır. 45 kg altındaki hastalar için ilacın doz bilgileri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. <45 kg olan hastalar için Blinatumomab dozajlama^{8,9}

1. siklus		Tedaviye 2 haftalık ara verilir	2-5.siklus
Başlangıç dozu 1.hafta (1-7 günler)	Sonraki doz 2-4. hafta		15 mcg/m ² /gün ile başlanır
5 mcg/m ² /gün	Doz 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde artırılır	Her siklustan sonra tedaviye 2 haftalık ara verilir.	

Bazı ülkelerde Blinatumomab evde infüzyon şeklinde de verilmektedir. Hastalar ilk siklusun ilk 3 günü, 2. siklusun ilk 2 günü ilacın yan etkilerin takibi açısından hastanede yatırıldıktan sonra infüzyon çantası içerisindeki infüzyon pompası ile santral venöz yoldan ilaç infüzyonuna devam edilecek şekilde eve gönderilir. Haftada bir kere (ilacın yenilenme günlerinde) ayakta tedavi ünitesine çağırılır. İlaç değişikliği yapıldıktan sonra hasta tekrar evine gönderilir. Bu uygulama ile hastaların hastanede yatış süresinin azalması sağlanır. Evde tedavi sırasında, tedavinin 4 veya daha fazla saat boyunca kesilmesi durumunda tekrar yatış yapılır.

Blinatumomab sağ kalımda fayda sağlamış olsa da, bu tedaviyi alan hastaların yönetiminde dikkate alınması gereken birçok yan etki vardır. Başlıca bilinmesi gereken toksisiteler nörolojik yan etkiler (NYE'ler) ve sitokin salınım sendromudur (SiSS) (32). Blinatumomab ile ilişkili diğer yan etkiler arasında kardiyak disfonkiyon, hemofagositik lenfositosis ve kemik iliği nekrozu bulunmaktadır.

a) Nörolojik yan etkiler

NYE'ler, Blinatumomab kesintilerinin başlıca nedenlerinden biridir. Hastaların yaklaşık yarısında NYE'ler görülür ve nadiren ilacın tamamen kesilmesini gerektirir (3,6). Genellikle ilk 7 gün içinde ortaya çıkar. Klinik bulgular arasında baş ağrısı, titreme,

konfüzyon, afazi, nöbet veya stupor gibi daha ciddi klinik belirtiler bulunur.

Blinatumomab ile ilişkili nörotoksisitenin olası mekanizması; Blinatumomab'ın periferik T hücrelerinin damar endoteline ve ardından endotel aktivasyonu nedeniyle perivasküler boşluğa yeniden dağılması, daha sonra, B hücresine bağlı bir fenomenle, Blinatumomab'ın T hücresi aktivasyonunu ve sitokin salınımını teşvik ederek nörotoksisiteyi tetiklemesidir (33,34).

Grade 1-2 nörolojik toksisite vakalarında, semptomatik tedavi (intravenöz sıvılar, solunum desteği, anti-enflamatuvar tedavi) önerilir ve grade 3'e (baş dönmesi, tremor, bilinç değişiklikleri, ensefalopati) ilerlemeyi önlemek için steroid (deksametazon) tedavisine başlanması düşünülmelidir. Daha ciddi semptomlara ilerleme olmadığı sürece Blinatumomab tedavisinin kesilmesi önerilmez. Grade 3 NYE doğrulandıktan sonra, toksisite en az 3 gün boyunca grade ≤ 1 seviyesine iyileşene kadar Blinatumomab durdurulmalıdır. Yeniden başlarken ilaç başlangıç dozunda yeniden başlatılabilir ve 7 gün sonra tekrar olmaması durumunda doz artırılabilir. Grade 4 NYE vakalarında, grade 3 nörotoksisite 7 günden fazla sürerse veya Blinatumomab yeniden başlanırken tekrar ederse, kalıcı olarak kesilmesi önerilir. Tedavi kesintisi ile birlikte, 3 gün boyunca tam doz (8 mg/8 saat, maksimum 24 mg) daha sonra 4 gün süre ile azaltılmış dozda deksametazon önerilir (35).

b) Sitokin Salınım Sendromu

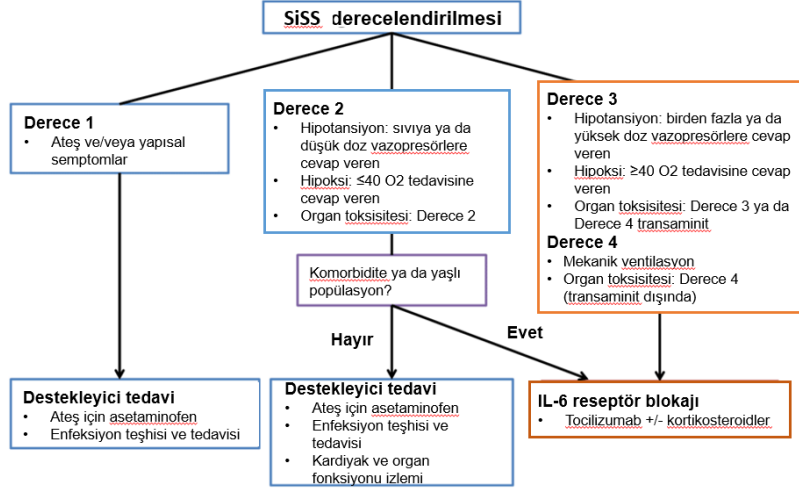
SiSS, yüksek miktarda inflamatuvar sitokin üretiminden kaynaklanan sistemik inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. Blinatumomab'ın neden olduğu antijen-antikor etkileşimi, sitotoksik T hücrelerinin ve ardından makrofajlar ile monositlerin aktivasyonunu tetikleyerek büyük miktarda sitokin salınımına neden olur (36).

Altta yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır, ancak Blinatumomab ile tedavi

edilen ALL hastalarında IL-6, IL-10 ve interferon- γ seviyelerinde bir artış bildirilmiştir (37). Klinik belirtiler arasında ateş, titreme, hemodinamik instabilite ve kapiler sızıntı sendromuna bağlı semptomlar yer alır (5). Bir Faz III çalışmada, herhangi bir grade'deki SiSS'nin insidansı %16, grade ≥ 3 SiSS'ün insidansı %5 olarak bildirilmiştir. İlk döngüde SiSS'nin görülme sıklığı daha yüksektir. NYE'lere göre daha erken, ortanca 2. günde, başlar (3).

Blinatumomab infüzyonundan sonra grade 4 SiSS vakaları tanımlandığı için, çalışmalarda deksametazon ile premedikasyon ve ilaç dozunun kademeli şekilde artırılması önerilir. Tümör yükü fazla olan hastalarda (kemik iliğindeki blast oranı $> 50\%$, periferik kandaki blast sayısı $> 15.000/mm^3$, laktat dehidrogenaz düzeyinde yükselme) daha yüksek sitokin salınımı görüldüğünden 5 gün boyunca günde maksimum 24 mg deksametazon veya siklofosfamid önerilmiştir (3,6). Düşük derecelerde SiSS tedavisinde de deksametazonun günde üç kez uygulanması tedavi için yeterli olabilir. Grade 3 SiSS tanısı konulan olgularda, 3 güne kadar 5 mg/m²/doz, 3 doz, (maksimum 8 mg/doz) olacak şekilde deksametazon sonrasında 4 günlük azaltma uygulamasıyla birlikte tedaviye ara verilmesi zorunludur. Bulgular düzeldiğinde Blinatumomab, deksametazon remedikasyonu ile daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir. Grade 4 derece SiSS'de Blinatumomab kalıcı olarak kesilmelidir.

Kortikosteroidlerin Blinatumomab etkinliği üzerindeki tam etkisi iyi açıklanmamış olsa da, bazı çalışmalar sitokin üretiminin azaltılmasının T hücresi aktivasyonunu olumsuz etkilemediğini öne sürmektedir. FDA, 2017 yılında kimerik antijen reseptör T hücre tedavisinin bir yan etkisi olan SiSS için Tocilizumabı (monoklonal IL-6 antikor) onaylamıştır. O tarihten sonra ise yaklaşık 4600 ALL hastası Blinatumomab almış ve 160 SiSS vakası rapor edilmiştir; bunlardan 24'ü tocilizumab ile tedavi edilmiştir (38). SiSS'nin derecelendirmesi şekil 2'de, doz ayarlama şeması tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. SiSS'nin derecelendirmesi

Tablo 2. Doz ayarlama şeması

Toksosite	Derece*	Yapılması gerekenler
Nörolojik toksisite	3.derece	Düzelinceye kadar Blinatumomaba ara verilmeli, sonra Blinatumomab 5 mcg/m ² /gün dozunda yeniden başlatılmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde artırılmalıdır.
	4.derece	Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Sitokin Sendromu	Salınım Nöbet	Birden fazla nöbet gelişmesi halinde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	3.derece	En az 3 gün süreyle 1. derece (hafif) ve/veya daha hafif olana kadar Blinatumomab'a ara verilmeli, daha sonra Blinatumomab 5 mcg/m ² /gün dozunda yeniden başlatılmalıdır. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde artırılmalıdır. 5 mcg/m ² /gün dozunda toksisite gelişmesi halinde veya toksisitenin düzelmesi 7 günden uzun sürdüğü takdirde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	4.derece	Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir
Klinik açıdan anlamlı diğer olaylar	3.derece	Grade 1 (hafif) ve/veya daha hafif olana kadar Blinatumomab'a ara verilmeli, daha sonra Blinatumomab uygulamasına 5 mcg/m ² /gün dozunda devam edilmelidir. Tekrar toksisite gelişmediği takdirde, doz 7 gün sonunda 15 mcg/m ² /gün olacak şekilde artırılmalıdır. Toksisitenin düzelmesi 14 günden uzun sürdüğü takdirde, Blinatumomab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	4.derece	Blinatumomab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir

* Advers Olaylar İçin Common Terminoloji Kriterleri (CTCAE) esas alınmıştır 3. derece şiddetli, 4. derece ise hayatı tehdit edicidir

c) İnfeksiyöz yan etkiler

Blinatumomab, CD19-pozitif hücreleri hedef aldığı için, CD19-pozitif plazmablast ve öncüller de dahil olmak üzere tüm B hücreleri tükenir ve bunu takiben plazma hücre sayılarında bir azalma olur. Yavaş bir iyileşmeyle birlikte immünoglobulin seviyelerinde bir düşüş gözlenir (39). Standart kemoterapi alanlarda hipogamaglobulinemi %0.6 oranında görülürken, Blinatumomab alanlarda bu oran yaklaşık %6'dır (40). Blinatumomab tedavisi sırasında infüzyonun başlangıcından itibaren B hücreleri düşer ve immünoterapi süresince baskılanmış halde kalır. T hücrelerinde ise başlangıçtaki bir düşüşün ardından, 10 günden daha kısa bir sürede başlangıç düzeyine döner ve 2-3 hafta içinde sayıları yaklaşık iki katına çıkar (41). Blinatumomab ile tedavi edilen ALL hastalarında febril nötropeni oranları %24 ile %28 arasında değişirken, kemoterapi alanlarda bu oran %39 dolayındadır (3,6). Blinatumomab 4 hafta süre ile sürekli infüzyon şeklinde uygulandığı için kateter enfeksiyonu açısından hastalar dikkatli takip edilmelidir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları %3 ila %11 arasında değişen yüksek oranlarda görülmektedir (42,43). Blinatumomab, enfeksiyon riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmemektedir; bu nedenle profilaksi önerilmez. Bununla birlikte, immünoglobulin seviyelerinin yavaş iyileştiği bildirilmiş olduğundan, kalıcı hipogamaglobulinemi veya artmış enfeksiyon riski durumunda immünoglobulin replasmanı düşünülmelidir.

d) Hematolojik toksisite

Genel olarak, Blinatumomab ile sitopeni görülme oranı standart kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha düşüktür (%60'a karşılık %70). Özellikle derece ≥ 3 nötropeni, trombositopeni ve anemi için oranlar Blinatumomab ve kemoterapi kollarında sırasıyla %18'e karşı %27, %15'e karşı %28

ve %20'ye karşı %35'tir. Orta veya şiddetli nötropenide Blinatumomab'ın kesilmesi yerine granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) kullanılması önerilir. ALL hastalarında G-CSF'nin uygulanması güvenlidir ve nötropeni ile ilişkili enfeksiyon riskini azaltabilir (44).

e) Hepatotoksisite

Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler Blinatumomab tedavisiyle ilişkilendirilmektedir. Bu olayların büyük bölümü SiSS durumunda gelişmiştir. Medyan ortaya çıkış zaman 15 gündür. Hastaların bir kısmında SiSS dışı durumlar da olmak üzere karaciğer enzimlerinde 3. derece veya daha ciddi yükselme olmuş ve bu durum hastaların %1'inden azında tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır. Blinatumomab tedavisine başlarken ve tedavi süresince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamiltransferaz (GGT) ve total bilirubin düzeyleri izlenmelidir. Transaminazların > 5 x normalin üst sınırı olması veya total bilirubin düzeyinin > 3 x normalin üst sınırı olması halinde Blinatumomab tedavisine ara verilmelidir.

3. Sonuç

Blinatumomab'ın keşfi, preB-ALL hastalarının tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Özellikle R/R ALL hastalarında MKH oranlarının iyileştirilmesinde ve nakile ilerleyebilmelerinde fayda sağlamıştır. Ayrıca veriler allo-HKHT sonrası remisyonu sürdürmek ve relapsı yönetmek için umut verici bir ajan olarak dikkate değer bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Tedavide standardizasyonun sağlanması için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.
2. Stein A, Franklin JL, Chia VM, Arrindell D, Kormany W, Wright J, et al. Benefit-Risk Assessment of Blinatumomab in the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell

- Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drug Saf.* 2019;42(5):587-601.
3. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-47.
 4. Gokbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(12):1524-33.
 5. Topp MS, Gökbuget 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.
 6. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57-66.
 7. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer.* 2021;146:107-114.
 8. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett T, Rizzari C, et al. Phase 1/2 study in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) receiving blinatumomab treatment. *Blood.* 2014;124:2292.
 9. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, 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):4381-4389.
 10. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14):1522-31.
 11. 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: 181-184
 12. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Ebinger M, Kreyenberg H, Witte KE, et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica.* 2014;99(7):1212-9.
 13. Locatelli F, Whitlock JA, Peters C, Chen-Santel C, Chia V, Dennis RM, et al. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(9):2473-2478.
 14. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study [published correction appears in *Blood Cancer J.* 2021 Feb 1;11(2):28. doi: 10.1038/s41408-021-00413-7] [published correction appears in *Blood Cancer J.* 2021 Oct 27;11(10):173. doi: 10.1038/s41408-021-00567-4]. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77. Published 2020 Jul 24.
 15. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):833-842.
 16. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, 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):843-854.
 17. Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, Jiang X, Ganesh C, Khazal S, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for b-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2022; 139(12):1908-19.
 18. Hodder A, Mishra AK, 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.* 2024;42(8):907-914.
 19. Lu J, Qiu H, Wang Y, Zhou X, Dai H, Lu X, et al. Reduced-dose chemotherapy and blinatumomab as induction treatment for newly diagnosed Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 trial. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1):79.
 20. Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I, Spinelli O, Santoro A, Elia L, et al. Preliminary results of the GIMEMA LAL2317 sequential chemotherapy-blinatumomab frontline trial for newly diagnosed adult Ph-negative B-lineage ALL patients. *HemaSphere.* 2021;5(S2):8.
 21. Boissel N, Huguet F, Leguay T, Hunault M, Kim R, Hicheri Y, et al. Blinatumomab during Consolidation in High-Risk Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative B-Cell Precursor (BCP) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adult Patients: A Two-Cohort Comparison within the Graall-2014/B Study. *Blood.* 2022;140:507-509.

22. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020;383:1613-1623.
23. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10:e24-e34.
24. Curran E, Muffly L, Luskin MR. Innovative Approaches to the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia Across the Age Spectrum. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022 Apr;42:1-11.
25. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al; GIMEMA Investigators. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 2020;383:1613-1623.
26. Jabbour E, Patel K, Jain N, Duose D, Luthra R, Short NJ, et al. Impact of Philadelphia chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 TOWER study. *Am J Hematol.* 2021;96(10):E379-E383.
27. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barzilai-Birenboim S, Ben-Harush M, Bielgorai B, Elhasid R, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):e27898.
28. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, 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.
29. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, 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.
30. Clesham K, Rao V, Bartram J, Ancliff P, Ghorashian S, O'Connor D, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020;135(17):1501-1504.
31. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, Attarbaschi A, Escherich G, Nysom K, et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1572-1581.
32. Conde-Royo D, Juárez-Salcedo LM, Dalia S. Management of adverse effects of new monoclonal antibody treatments in acute lymphoblastic leukemia. *Drugs Context.* 2020:2020-7-2.
33. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol.* 2019;98(1):159-167
34. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, Goebeler ME, Brandl C, Stelljes M, et al. Adhesion of T cells to endothelial cells facilitates blinatumomab-associated neurologic adverse events. *Cancer Res.* 2020;80(1):91-101.
35. Alfayez M, Kantarjian HM, Short NJ, Assi R, Khouri M, Ravandi F, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in patients with Central Nervous System (CNS) disease: a single institution experience. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):2702.
36. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2123-2138.
37. Frey N. Cytokine release syndrome: who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(4):336-340.
38. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Leoni P. Infectious complications in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience at one single center. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(8):1617-1621.
39. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood.* 2012;119(26):6226-6233.
40. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):360-367.
41. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. *Cancer.* 2016;122(14):2178-2185.
42. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/ refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1795-1802.
43. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID

Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect. 2018;24(Suppl 2):S71–S82.

44. Darvishi B, Farahmand L, Jalili N, Majidzadeh-A K. Blinatumomab provoked fatal heart failure. Int Immunopharmacol. 2016;41: 42–46.

Ethics

Informed Consent: No informed consent was needed for this review.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Authorship Contributions: Data collection and writing; Y.Ö., design, literature review, writing and supervision; Z.C.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgement: We would like to thank Mrs Aylin Hermann who obtained this book from Germany and sent it to us.

Funding: This study has not any funding.