

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

Значение экспрессии CD20 у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в рамках протокола ОЛЛ-2016

О.А. Алешина, Е.С. Котова, И.В. Гальцева, Ю.А. Чабаева, В.Н. Двирнык, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Ольга Александровна Алешина dr.gavrilina@mail.ru

Введение. Современные подходы к терапии *BCR::ABL1*-негативных В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) направлены на включение в химиотерапевтические программы лечения таргетных препаратов в целях повышения эффективности 1-й линии терапии. Одним из первых таких лекарственных препаратов, который был применен и показал улучшение показателей долгосрочной выживаемости для В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, стал ритуксимаб. Включение этого препарата в схемы лечения *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ остается дискуссионным.

Цель исследования – определить прогностическую значимость экспрессии CD20 на опухолевых клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. В исследование включены 143 пациента с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые с декабря 2016 г. по февраль 2024 г. получили терапию в рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). Медиана возраста пациентов составила 30 (18–55) лет, соотношение мужчин и женщин – 72 (50 %): 71 (50 %). Всем пациентам в дебюте заболевания выполнено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии. Наличие маркера CD20 на опухолевых клетках считали положительным, если его экспрессия составляла ≥ 20 %. С сентября 2024 г. по сентябрь 2025 г. лечение по протоколу R-ОЛЛ-2016m (ОЛЛ-2016m с включением ритуксимаба) получили 4 пациента.

Результаты. В рамках исследования ОЛЛ-2016 частота экспрессии CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ составила 37 % (53 из 143). Пятилетняя общая выживаемость при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ с экспрессией CD20 составила 73 %, а у пациентов с отсутствием данного маркера – 68 % ($p = 0,9405$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 73 и 70 % при наличии и отсутствии экспрессии CD20 соответственно ($p = 0,7944$). У всех пациентов после I фазы индукции по протоколу R-ОЛЛ-2016m достигнута костномозговая ремиссия заболевания и у 75 % – негативный статус по минимальной остаточной болезни по окончании индукционной терапии.

Заключение. У взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ включение ритуксимаба может потенциально улучшить долгосрочные результаты выживаемости за счет более быстрого достижения клинико-гематологической ремиссии заболевания и увеличения частоты негативного статуса по минимальной остаточной болезни после завершения индукционной терапии. Необходимо более длительное наблюдение за этой группой пациентов для оценки вероятности развития как отсроченных осложнений, так и долгосрочных результатов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, взрослые, ритуксимаб

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Гальцева И.В. и др. Значение экспрессии CD20 у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в рамках протокола ОЛЛ-2016. Онкогематология 2025;20(4):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

The significance of CD20 expression in adult patients with *BCR::ABL1*-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to RALL-2016 protocol

O.A. Aleshina, E.S. Kotova, I.V. Galtseva, Yu.A. Chabaeva, V.N. Dvirnyk, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Aleshina dr.gavrilina@mail.ru

Background. Current approaches to the treating *BCR::ABL1*-negative B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) patients are aimed at incorporating targeted agents into chemotherapy regimens to improve the efficacy of the first-line therapy. Rituximab was one of the first such drugs to be used and shown to improve survival in B-cell lymphoproliferative disorders. Its inclusion in treatment regimens for *BCR::ABL1*-negative B-ALL remains controversial.

Aim. To determine the prognostic value of CD20 expression on tumor cells in adult patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL treated according to the ALL-2016 protocol.

Materials and methods. The study included 143 patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL who received treatment from December 2016 to February 2024 as part of the multicenter RALL-2016 trial (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). The median patient age was 30 (18–55) years, with a male: female ratio of 71 (50 %):72 (50 %). Immunophenotyping of bone marrow blast cells using flow cytometry was performed in all patients at the disease onset. The presence of the CD20 marker on tumor cells was considered positive if its expression was ≥ 20 %. From September 2024 to September 2025, four patients received treatment according to the R-RALL-2016m protocol (ALL-2016m including rituximab).

Results. In the RALL-2016 study, the frequency of CD20 expression in *BCR::ABL1*-negative B-ALL was 37 % (53 of 143). Five-year overall survival in *BCR::ABL1*-negative B-ALL with CD20 expression was 73 %, compared to 68 % in patients negative for this marker ($p = 0.9405$). Three-year relapse-free survival was 73 and 70 % in the presence and absence of CD20 expression, respectively ($p = 0.7944$). All patients (4 of 4) achieved bone marrow remission after phase I induction therapy according to the R-RALL-2016m protocol, and 75 % achieved negative minimal residual disease status at the end of induction therapy.

Conclusion. In adult patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL, the inclusion of rituximab may improve long-term survival outcomes by more rapidly achieving clinical and hematological remission and increasing the rate of minimal residual disease negativity after induction therapy. Continued follow-up of patients receiving the new protocol is needed to assess the likelihood of late complications and long-term outcomes.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, adult, rituximab

For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Galtseva I.V. et al. The significance of CD20 expression in adult patients with *BCR::ABL1*-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to RALL-2016 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):32–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

Введение

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) выполнение иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии не только необходимо для определения иммунологического подварианта лейкемии, но и позволяет выявить маркеры — мишени для применения таргетных препаратов (например, анти-CD20, анти-CD22 моноклональные антитела или биспецифические активаторы Т-клеток (биспецифическое анти-CD3-анти-CD19 антитело)) [1, 2]. CD20 — антиген, расположенный на поверхности В-лимфоцитов, который участвует в активации и пролиферации В-клеток [2, 3]. По данным разных исследовательских групп, при *BCR::ABL1*-негативных острых В-лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ) экспрессия CD20 на опухолевых клетках более 20 % встречается у 30–50 % пациентов по сравнению с 80–90 % при лейкозах/лимфомах из зрелых В-лимфоцитов или лейкозе/лимфоме Беркитта [4, 5].

Опубликованы противоречивые данные о прогностической значимости экспрессии CD20 на лейкоэмических клетках у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ [4, 5]. Возможно, полученные результаты обусловлены применением разных программ лечения у пациентов, включенных в анализ. Опубликованы результаты наблюдения педиатрической исследовательской группы, которые продемонстрировали, что в процессе индукционной терапии у пациентов

может увеличиваться экспрессия CD20 на опухолевых клетках, даже если при установлении диагноза экспрессия CD20 на бластных клетках составляла < 20 % [6].

Дальнейшая интенсификация химиотерапевтических программ лечения при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ сопряжена с увеличением токсичности. В связи с этим перспективной терапевтической опцией является включение в стандартные химиотерапевтические программы таргетных препаратов. Такой подход может увеличить эффективность терапии при сопоставимой токсичности [7].

Бластные клетки при В-ОЛЛ экспрессируют ряд антигенов (в частности, CD19, CD20, CD22, CD33 и CD52), которые могут служить мишенями для применения таргетных препаратов [8]. Опубликованные результаты разных исследовательских групп продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение наличия экспрессии CD20 на лейкоэмических клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ [3, 4]. Полученные данные послужили основой для включения анти-CD20 лекарственного препарата в стандартные программы лечения этой группы пациентов.

Наиболее изученным и часто применяемым препаратом, направленным на антиген CD20, является химерное моноклональное антитело ритуксимаб. Первые химиотерапевтические программы с включением

этого препарата были применены у пациентов с *de novo* В-клеточными злокачественными новообразованиями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома и хронический лимфолейкоз [9–12]. Доказанная эффективность этой схемы лечения послужила веским основанием для исследовательских групп использовать аналогичные иммунохимиотерапевтические протоколы как при лейкозе/лимфоме Беркитта, так и при В-ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов [10, 13, 14]. И только следующим этапом ритуксимаб стали применять в сочетании с программой Нурег-CVAD у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, у которых выявлена экспрессия CD20 на опухолевых клетках [15, 16].

В рамках рандомизированного исследования GRAAL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) с участием взрослых пациентов в возрасте 18–59 лет с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 на бластных клетках изучалось значение включения ритуксимаба в химиотерапевтические схемы [16]. Ритуксимаб назначали на всех этапах лечения. Всего проведено 16–18 введений. С мая 2006 г. по апрель 2014 г. в исследование включены 209 пациентов: 105 получили ритуксимаб, 104 получили лечение без ритуксимаба. При медиане наблюдения 30 мес у пациентов, которые получили химиотерапию с включением ритуксимаба, бессобытийная выживаемость была более длительной, чем у тех пациентов, которые ритуксимаб не получали (отношение рисков 0,66; 95 % доверительный интервал 0,45–0,98; $p = 0,04$); 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 65 % (95 % доверительный интервал 56–75) и 52 % (95 % доверительный интервал 43–63) соответственно. По данным многофакторного анализа, добавление ритуксимаба к схемам полихимиотерапии ассоциировано с более длительной бессобытийной выживаемостью. Общая частота тяжелых нежелательных явлений существенно не различалась между 2 группами. При этом отмечено меньшее число аллергических реакций на L-аспарагиназу у группы пациентов, которые получили ритуксимаб [17, 18]. Таким образом, в рамках многоцентрового рандомизированного исследования подтверждено, что применение ритуксимаба в комбинации с полихимиотерапией у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией CD20 улучшает долгосрочные результаты выживаемости (ClinicalTrials.gov, NCT00327678) [19].

В других исследованиях продемонстрировано улучшение показателя общей выживаемости (ОВ) у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые получали иммунохимиотерапию с включением ритуксимаба [15, 16]. В литературе представлены только результаты клинических наблюдений о применении ритуксимаба в 1-й линии терапии пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ. Известно, что при данной нозологии эффективность терапии определяют ингибиторы тирозинкиназ. В связи с этим клиничес-

кие исследования, где оценивается эффективность ритуксимаба в сочетании с многокомпонентной химиотерапией и ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ, практически отсутствуют. В единичных публикациях сообщалось об улучшении долгосрочных показателей выживаемости пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 на лейкоэмических клетках при применении химиотерапии с включением ритуксимаба [19].

Цель исследования – определить прогностическую значимость экспрессии CD20 на опухолевых клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы

В исследование включены 143 пациента с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые с декабря 2016 г. по февраль 2024 г. получили терапию в рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095) [1]. Медиана возраста пациентов составила 30 (18–55) лет, соотношение мужчин ($n = 72$ (50 %)) и женщин ($n = 71$ (50 %)) было равным. Всем пациентам в дебюте заболевания выполнено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии. Наличие маркера CD20 на опухолевых клетках считали положительным, если его экспрессия составляла ≥ 20 %. Всем пациентам выполнены стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) на 11q23, t(9;22). Нейролейкемия у пациентов установлена на основании результатов исследования спинномозговой жидкости: цитоз > 5 кл/мкл, и/или наличие бластных клеток, и/или новообразования в веществе головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. Для верификации экстрамедуллярных очагов (увеличение лимфатических узлов, мягкотканное образование) выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, компьютерную томографию органов грудной клетки. Из 143 пациентов у 119 была доступна информация о минимальной остаточной болезни (МОБ) после окончания индукционной терапии (день 70 по протоколу). Исследование выполнено методом проточной цитометрии [20].

С сентября 2024 г. по сентябрь 2025 г. по протоколу R-ОЛЛ-2016m терапию с включением ритуксимаба получили 4 пациента. Алгоритм обследования этих пациентов был аналогичен тем, кто получил лечение по протоколу ОЛЛ-2016, за исключением 1 пациента с персистенцией МОБ по завершении индукционной терапии (поиск маркеров *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ): методом FISH выполнены дополнительные исследования на *CRLF2*, *EPOR*, *JAK2*, *PDGFRA*, *PDGFRB* и мутации генов *NRAS*, *KRAS* методом полимеразной цепной реакции.

Исследовательский протокол утвержден проблемной комиссией (протокол № 8 от 09.09.2024) и локальным этическим комитетом (протокол от 26.09.2024) НМИЦ гематологии (рис. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4. Субъектные переменные сравнивали с использованием χ^2 -критерия и t-теста Стьюдента на неоднородность. Оценку Каплана–Майера применяли для анализа выживаемости и логарифмического рангового критерия для сравнения групп. Первичными конечными точками были безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ. Цензурирование проводили по дате последнего контакта, отказа от терапии или завершения лечения по протоколу. БРВ определяли как интервал от полной ремиссии до рецидива, смерти или последнего контакта. ОВ рассчитывали как интервал от включения больного в исследование и до смерти, последнего контакта или прекращения терапии по протоколу (отказ, снятие по решению врача).

Результаты

В рамках исследования ОЛЛ-2016 частота экспрессии CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ составила 37 % (53 из 143). Характеристики пациентов в зависимости от обнаружения CD20 на бластных клетках (экспрессия ≥ 20 % или < 20 %) представлены в табл. 1.

По данным анализа основных характеристик выявлено, что у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией CD20 статистически значимо чаще, чем при ее отсутствии, выявляли ранний иммуноподвариант заболевания – В-I (24 % против 6 %; $p = 0,0039$). По остальным проанализированным характеристикам (возраст, пол, лейкоцитоз $> 30 \times 10^9/\text{л}$, результаты стандартного цитогенетического исследования, FISH-исследования, наличие нейтролейкемии, экстрамедуллярные очаги) группы пациентов статистически значимо не различались.

Пятилетняя ОВ и БРВ у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ при протоколе ОЛЛ-2016 составила 66 и 59 % соответственно. По данным анализа не получено статистически значимых различий в выживаемости между группами пациентов с экспрессией CD20 или без нее. Так, 5-летняя ОВ у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией составила 73 %, а у пациентов с отсутствием CD20 – 68 % ($p = 0,9405$). Трехлетняя БРВ составила 73 и 70 % при наличии и отсутствии экспрессии CD20 соответственно ($p = 0,7944$) (рис. 2).

У 119 пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с известным статусом экспрессии CD20 на опухолевых клетках выполнено исследование МОБ после окончания индукционной терапии в рамках протокола ОЛЛ-2016. При анализе скорости редукции опухолевого клона по данным оценки МОБ методом проточной цитометрии выявлено, что частота достижения

МОБ-негативного статуса к 70-му дню протокола не различалась в зависимости от наличия/отсутствия CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ: 51 % (23 из 45 пациентов) против 51 % (38 из 74 пациентов) соответственно ($p = 1,0$).

Таким образом, не получено различий ни в скорости редукции опухолевого клона по данным оценки МОБ, ни в долгосрочных результатах терапии пациентов в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии CD20 на опухолевых клетках. С учетом данных международных исследовательских групп о том, что добавление ритуксимаба в 1-й линии может улучшить долгосрочные результаты терапии при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ с экспрессией CD20, разработан протокол R-ОЛЛ-2016m.

С апреля 2024 г. по сентябрь 2025 г. терапию по протоколу R-ОЛЛ-2016m получили 4 пациента. Медиана возраста составила 27 (18–43) лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. У 1 пациента в дебюте заболевания диагностирован гиперлейкоцитоз ($> 400 \times 10^9/\text{л}$), у остальных пациентов количество лейкоцитов составляло $1,2–7,2 \times 10^9/\text{л}$. У всех пациентов диагностирован В-II-вариант ОЛЛ, экспрессия CD20 на бластных клетках составляла > 80 %. По данным стандартного цитогенетического исследования у всех пациентов прогностически значимых хромосомных aberrаций не выявлено. При выполнении FISH-исследования у 2 пациентов выявлена делеция *ETV6*, у 1 пациента – делеция *PDGFRB*. Нейтролейкемия диагностирована у 2 пациентов, у 1 подтверждена периферическая лимфаденопатия.

У всех пациентов после I фазы индукции по протоколу R-ОЛЛ-2016m достигнута костномозговая ремиссия заболевания. Только у 1 пациента (с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания и делецией *PDGFRB*) после окончания II фазы индукции выявлялась МОБ (1,2 %), в то время как у всех остальных на 70-й день протокола достигнут МОБ-негативный статус. Пациенту с персистенцией МОБ проведен 1 курс блинату-момабом в рамках протокола, после чего подтверждена МОБ-негативная ремиссия. Все пациенты продолжают наблюдение в полной ремиссии заболевания (продолжен этап поддерживающей терапии), медиана времени наблюдения 13 (6–15) мес.

При анализе токсичности лечения отмечена закономерность в развитии осложнений. Так, у всех пациентов на I фазе индукции имелись инфекционные осложнения: у 1 пациента (с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания) – пневмония, вызванная *Legionella pneumophila*; мукозит; некротическая энтеропатия; герпетическая инфекция, ассоциированная с вирусом герпеса 1-го, 2-го типов; у остальных пациентов – орофарингеальный кандидоз. Все пациенты в связи с тромбоцитопенией и анемией на I фазе индукции получали трансфузионную поддержку (в среднем 3 дозы тромбоконцентрата и 2 дозы эритроцитарной взвеси; 2 пациента – трансфузии криопреципитата (24–40 доз)

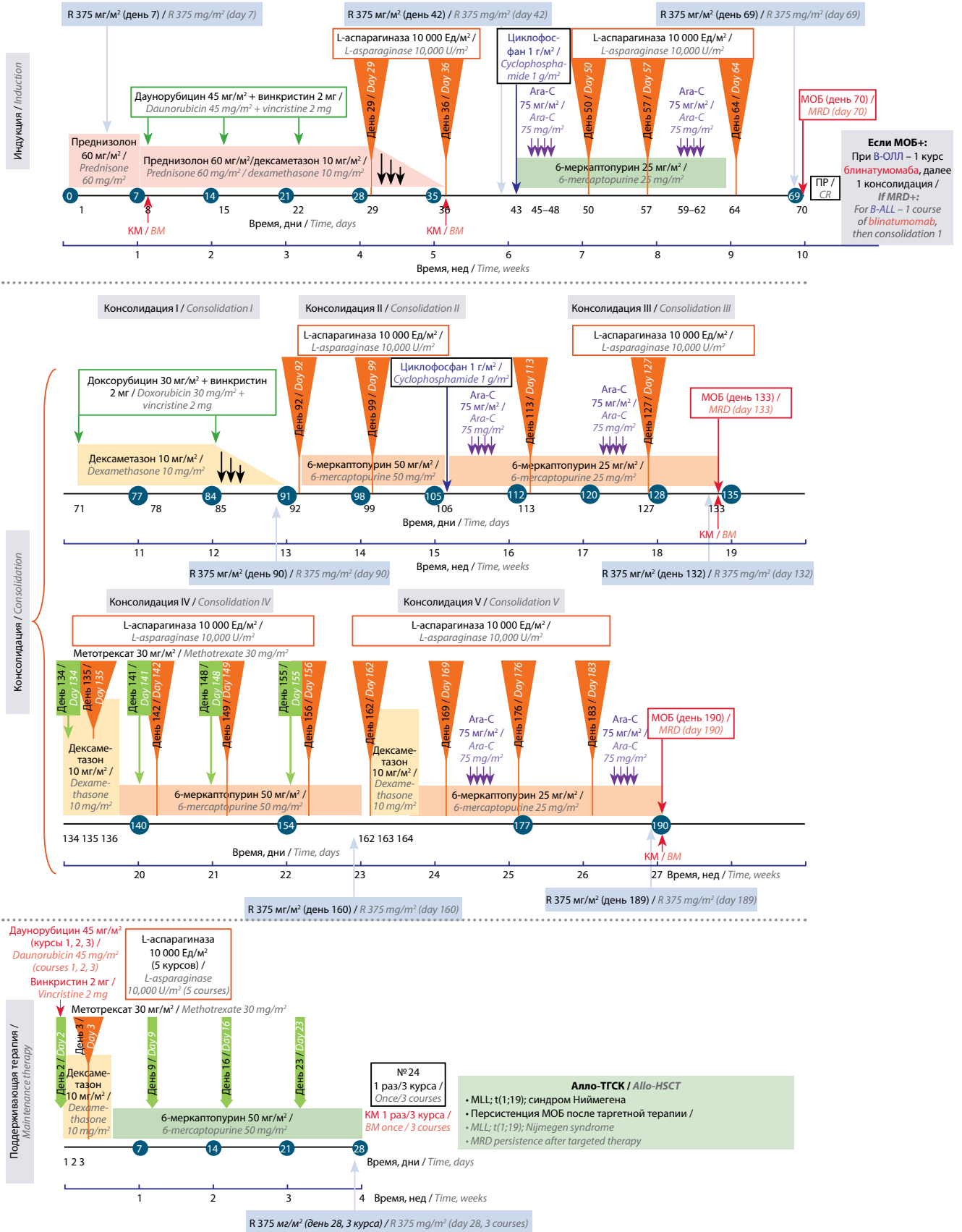


Рис. 1. Дизайн протокола R-ОЛЛ-2016t для BCR::ABL1-негативных острых В-лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ). КМ – костный мозг; ПР – полная ремиссия; МОБ – минимальная остаточная болезнь; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 1. R-RALL-2016t protocol design for BCR::ABL1-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL). BM – bone marrow; CR – complete remission; MRD – minimal residual disease; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

в связи с гипофибриногенемией). У 1 пациента на II фазе индукции после введения нативной L-аспарагиназы развился панкреонекроз, в связи с чем был сделан длительный перерыв в терапии (3 нед) и в дальнейшем

введение L-аспарагиназы не выполняли. На этапах консолидации и поддерживающей терапии у всех пациентов отмечено периодическое снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. В связи с этим согласно

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с BCR::ABL1-негативным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), которые получили терапию по протоколу ОЛЛ-2016, в зависимости от экспрессии CD20 на опухолевых клетках

Table 1. Characteristics of patients with BCR::ABL1-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who received therapy according to the RALL-2016 protocol, depending on CD20 expression on tumor cells

Характеристика Characteristic	CD20 обнаружен (n = 55) CD20 positive (n = 55)	CD20 не обнаружен (n = 88) CD20 negative (n = 88)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31,5 (18–55)	29 (18–55)	0,46
Пол, n (%): Gender, n (%):			0,43
мужской male	30 (55)	42 (48)	
женский female	25 (45)	46 (52)	
Лейкоцитоз (>30 × 10 ⁹ /л), n (%): Leukocytosis (>30 × 10 ⁹ /L), n (%):			0,44
да yes	15 (27)	19 (22)	
нет no	40 (73)	69 (78)	
Вариант В-ОЛЛ, n (%): B-ALL variant, n (%):			0,0039
ранний пре-В (В-I) early pre-B (B-I)	21 (38)	10 (11)	
общий пре-пре-В (В-II) common pre-pre-B (B-II)	29 (53)	73 (83)	
про-В (В-III) pro-B (B-III)	0	2 (2)	
переходный В (В-III/В-IV) transitional B (B-III/B-IV)	0	2 (2)	
смешанный фенотип mixed phenotype	5 (9)	1 (2)	
Цитогенетические особенности, n (%): Cytogenetic features, n (%):			0,36
нормальный кариотип normal karyotype	30 (55)	41 (47)	
аномальный кариотип abnormal karyotype	25 (45)	47 (53)	
Комплексный кариотип, n (%): Complex karyotype, n (%):			0,44
да yes	8 (15)	9 (10)	
нет no	47 (85)	79 (90)	
Гиперплоидия, n (%): Hyperploidy, n (%):			0,72
да yes	10 (18)	14 (16)	
нет no	45 (82)	74 (84)	
Гипоплоидия, n (%): Hypoploidy, n (%):			0,28
да yes	5 (9)	4 (5)	
нет no	50 (91)	84 (95)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	CD20 обнаружен (n = 55) CD20 positive (n = 55)	CD20 не обнаружен (n = 88) CD20 negative (n = 88)	p
FISH-исследование, n (%): FISH-analysis, n (%): KMT2A/(t(4;11)):			0,19
да yes	9 (16)	8 (9)	
нет no	46 (84)	80 (91)	
t(1;19):			0,17
да yes	0	3 (3)	
нет no	55 (100)	85 (97)	
Нейролейкемия, n (%): Neuroleukemia, n (%):			0,77
да yes	6 (11)	11 (12,5)	
нет no	49 (89)	77 (87,5)	
Экстрамедуллярные очаги, n (%): Extramedullary involvement, n (%):			0,47
да yes	22 (40)	30 (34)	
нет no	33 (60)	58 (66)	

Примечание. FISH – флуоресцентная гибридизация in situ.

Note. FISH – fluorescence in situ hybridization.

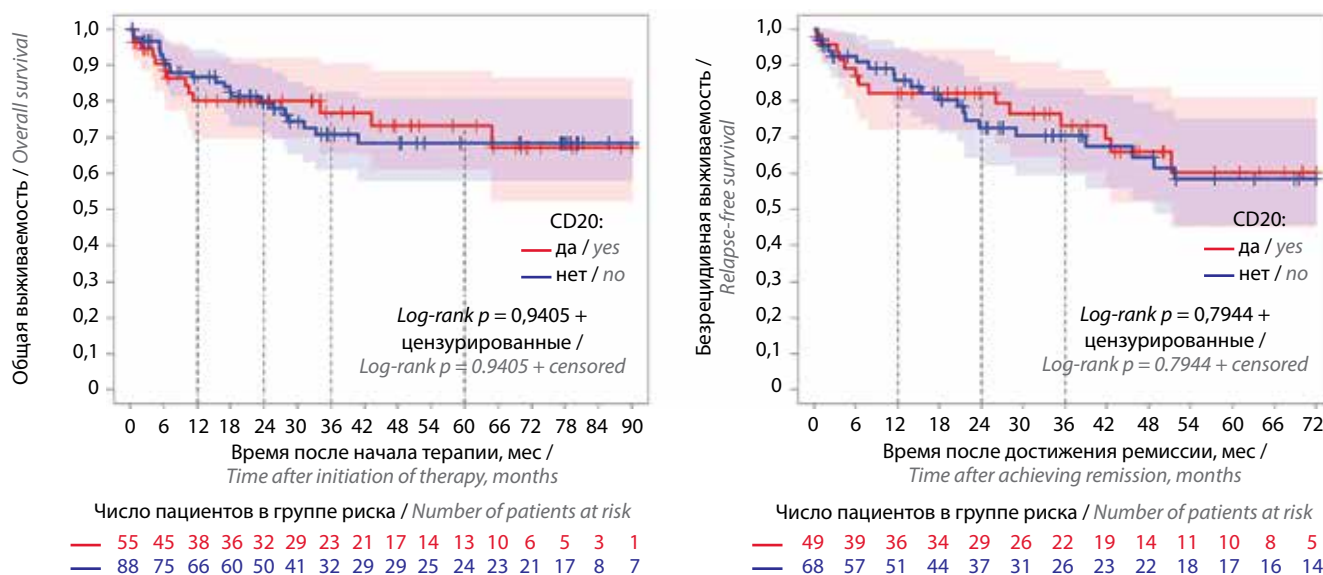


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами при терапии по протоколу OLL-2016 в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии CD20 на бластных клетках

Fig. 2. Overall and relapse-free survival in patients with BCR::ABL1-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to the RALL-2016 protocol depending on the presence/absence of CD20 expression on blast cells

протоколу пациентам выполняли модификацию дозы б-меркаптопурина и метотрексата (только на этапе поддерживающей терапии). У 3 пациентов на этапах консолидации и поддерживающей терапии инфекци-

онных осложнений не зарегистрировано, как и показаний к проведению заместительной гемокомпонентной терапии. Только у 1 пациента на фоне консолидации V отмечено развитие новой коронавирусной инфекции

(COVID-19), которая протекала в легкой форме. Таким образом, не отмечено увеличения частоты инфекционных осложнений у пациентов, которые получали лечение по протоколу R-ОЛЛ-2016m.

Заключение

Полученные данные пилотного исследования R-ОЛЛ-2016m по применению ритуксимаба у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 демонстрируют оптимистичные результаты. У всех пациентов достигнута ремиссия заболевания по завершении I фазы индукции, что является, по данным большинства исследовательских групп, благоприятным фактором прогноза [21]. В течение 1-го года наблюдения ни у одного пациента не развился рецидив заболевания. Профиль токсичности не показал значимых отличий от тех, которые были получены при протоколах ОЛЛ-2009/ОЛЛ-2016. Однако требуется более

длительное наблюдение за этой группой пациентов для оценки вероятности развития как более отсроченных инфекционных эпизодов и осложнений, ассоциированных с В-клеточной деплецией и развитием вторичного гуморального иммунодефицита, так и долгосрочных результатов.

Наиболее показательным ранним маркером эффективности терапии с включением ритуксимаба при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ могут быть частота достижения МОБ-негативного статуса по завершении индукционной терапии и сравнение этого показателя с терапией без включения ритуксимаба (в частности, 40 % пациентов при протоколе ОЛЛ-2016 имели персистенцию МОБ после окончания II фазы индукции – 70-й день протокола). Для подтверждения эффективности ритуксимаба при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ при проведении протокола R-ОЛЛ-2016m необходимо продолжение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Практика, 2018. С. 571–617, 887–959.
Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 571–617, 887–959. (In Russ.).
2. Macardle P.J., Nicholson I.C. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:3302–4.
DOI: 10.1182/blood-2006-04-016709
3. Kosmas C., Stamatopoulos K., Stavroyianni N. et al. Anti-CD20-based therapy of B cell lymphoma: state of the art. *Leukemia* 2002;16(10):2004–15.
DOI: 10.1038/sj.leu.2402639
4. Borowitz M.J., Shuster J., Carroll A.J. et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1997;89(11):3960–6.
5. Gökbüget N., Hoelzer D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects. *Ann Hematol* 2004;83(4):201–5.
DOI: 10.1007/s00277-003-0752-8
6. Dworzak M.N., Schumich A., Printz D. et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112:3982–8.
DOI: 10.1182/blood-2008-06-164129
7. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология* 2022;17(3):137–59.
DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Evaluation of the toxicity of therapy for acute lymphoblastic leukemia according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):137–59. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
8. Maury S., Huguet F., Leguay T. et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:324–8.
DOI: 10.3324/haematol.2009.010306
9. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
DOI: 10.1056/NEJMoa011795
10. Thomas D.A., Faderl S., O'Brien S. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569–80. DOI: 10.1002/cncr.21776
11. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013–23. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.1825
12. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W. et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975–80.
DOI: 10.1182/blood-2008-02-140582
13. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология* 2014;7(1):46–56. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of views on the diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(1):46–56. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
14. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):420–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):420–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
15. Thomas D.A., O'Brien S., Faderl S. et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in *de novo* Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9456.
16. Maury S., Chevret S., Thomas X. et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1605085
17. Алешина О.А., Котова Е.С., Исимова Г.А. и др. Применение пэгаспаргазы у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами в рамках лечения по протоколу

- «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология 2023;68(2): 166–81. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-166-181
Aleshina O.A., Kotova E.S., Isinova G.A. et al. The use of pegaspargase in adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia patients in the treatment according to the all-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(2):166–81. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-166-181
18. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология* 2021;18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282
Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: new information about a well-known drug. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2021;18(3):227–32. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282
19. Baek D.W., Park H.S., Sohn S.K. et al. Rituximab plus multiagent chemotherapy for newly diagnosed CD20-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. *Korean J Intern Med* 2023;38(5):734–46. DOI: 10.3904/kjim.2022.401
20. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on rall-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
21. Brown P.A., Shah B., Advani A. et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(9):1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042

Вклад авторов

О.А. Алешина, Е.С. Котова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
И.В. Гальцева, В.Н. Двирнык: получение данных для анализа;
Ю.А. Чабаева: статистическая обработка данных;
Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Aleshina, E.S. Kotova: design development, data analysis, article writing;
I.V. Galtseva, V.N. Dvirnyk: obtaining data for analysis;
Yu.A. Chabaeva: statistical analysis;
E.N. Parovichnikova: design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>
Е.С. Котова / E.S. Kotova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Ю.А. Чабаева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
В.Н. Двирнык / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протоколы № 121 от 24.04.2017; № 8 от 26.09.2024).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 58 dated 31.03.2022; No. 8 dated 26.09.2024).

All patients gave written informed consent to participate in the study.