



Искров И.А.¹, Трубкина А.С.²✉, Лендина И.Ю.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Моноклональные антитела в лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Искров И.А., Трубкина А.С. – сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Лендина И.Ю., Искров И.А. – обзор публикаций по теме статьи; Искров И.А. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Подана: 09.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: anyatrubkina@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом при добавлении в схему химиотерапии ритуксимаба.

Материалы и методы. В исследование включены результаты лечения 78 пациентов с впервые выявленным диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» (ОЛЛ). Лабораторное обследование пациентов включало первичный диагностический комплекс: общий анализ крови, миелограмму, иммунофенотипирование, в том числе определение экспрессии CD20 на бластных клетках. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica 10 (метод Каплана – Мейера).

Результаты. Добавление в схему лечения пациентов с CD20 позитивным ОЛЛ ритуксимаба позволяет в группе пациентов высокого риска по экспрессии CD20 получать результаты терапии, сравнимые с группой стандартного риска ОЛЛ. Получены статистически значимые различия медианы ОВ между группами ОЛЛ (CD20–) и ОЛЛ (CD20+) – 22 месяца против 6,8 месяца ($p=0,00088$), а также безрецидивной выживаемости пациентов с CD20 позитивным ОЛЛ (12 месяцев) в сравнении с группой без экспрессии CD20 (24 месяца) не получено ($p=0,02113$).

Заключение. Высокая экспрессия CD20 на бластных клетках связана с неблагоприятным клиническим исходом лечения. Добавление в схему химиотерапии моноклональных антител позволяет уменьшить прогностически неблагоприятное значение экспрессии антигена CD20 на бластных клетках. В настоящее время терапия на основе антител сама по себе не может в достаточной степени контролировать течение ОЛЛ, и, вероятно, все еще требуется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для эффективной терапии ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунофенотипирование, экспрессия CD20+, моноклональные антитела, ритуксимаб, блинатумомаб, инотузумаб, озогамицин



Iskrou I.¹, Trubkina H.² ✉, Lendina I.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Monoclonal Antibodies in the Treatment of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Iskrou I., Trubkina H. – collecting material and creating a database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussion of data; Lendina I., Iskrou I. – review of publications on the topic of the article; Iskrou I. – concept and design of the study, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Submitted: 09.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: anyatrubkina@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the results of treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia when rituximab is added to the chemotherapy regimen.

Materials and methods. The study included the results of treatment of 78 patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Laboratory examination of patients included the primary diagnostic complex: complete blood count, myelogram, immunophenotyping, including determination of CD20 expression on blast cells. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the Statistica 10 program (Kaplan – Meier method).

Results. The addition of rituximab to the treatment regimen for patients with CD20-positive ALL makes it possible to obtain treatment results in the group of patients at high risk for CD20 expression comparable to those in the group of standard-risk ALL. Statistically significant differences in the median OS between the ALL (CD20–) and ALL (CD20+) groups were obtained 22 months versus 6.8 months ($p=0.00088$), as well as relapse-free survival of patients with CD20 positive ALL (12 months) compared with the group without expression CD20 (24 months) not received ($p=0.02113$).

Conclusion. High expression of CD20 on blast cells is associated with an unfavorable clinical outcome of treatment. The addition of monoclonal antibodies to the chemotherapy regimen makes it possible to reduce the prognostically unfavorable value of the expression of the CD20 antigen on blast cells. Currently, antibody-based therapy alone cannot adequately control the course of ALL, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is probably still required for effective treatment of ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, immunophenotyping, CD20+ expression, monoclonal antibodies, rituximab, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin

■ ВВЕДЕНИЕ

Терапия ОЛЛ традиционно основывается на интенсивной полихимиотерапии в индукции с последующей длительной поддерживающей терапией или интенсивной консолидацией в виде аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(алло-ТГСК). При таком стандартном подходе более 90% педиатрических и до 40% взрослых пациентов достигают длительной выживаемости, оставшиеся пациенты с ОЛЛ страдают от прогрессирования заболевания или токсичности, связанной с терапией [1, 11].

Приблизительно 80% ОЛЛ имеют пре-В-клеточное происхождение. Несколько поверхностных антигенов, включая CD20, CD22 и CD19, экспрессируются в большом проценте на бластных клетках пре-В-ОЛЛ и представляют собой цели для таргетной терапии [2, 10]. Важно отметить, что высокая экспрессия CD20 на бластных клетках связана с худшим клиническим исходом, при этом экспрессия CD20 повышается после начала химиотерапии [3–5].

Моноклональные антитела против этих антигенов предлагают новые механизмы действия и профиль побочных эффектов.

В Онкологическом центре MD Anderson Cancer Center добавление ритуксимаба к схеме Нурег-CVAD исследовали почти у 300 пациентов с Ph-негативным CD20+ ОЛЛ. По сравнению с историческим контролем в подгруппе пациентов старше 60 лет наблюдалось улучшение 3-летней безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$) и общей выживаемости ($p = 0,003$) [6].

Исследование, проведенное исследовательской группой GMALL, продемонстрировало аналогичные результаты [7]. Взрослые пациенты с CD20+ пре-В ОЛЛ получали ритуксимаб по схеме Берлин-Франкфурт-Мюнстер и сравнивались с пациентами, не получавшими ритуксимаба. У пациентов со стандартным риском не было разницы в частоте полных ремиссий (ПР), но более высокий процент пациентов, получавших ритуксимаб, достиг МОБ– на 16-й неделе.

Недавно исследовательская группа GRAALL опубликовала данные рандомизированного исследования по лечению молодых пациентов с Ph-негативным CD20+ ОЛЛ. Ритуксимаб назначали на всех этапах терапии. Расчетная 2-летняя бессобытийная выживаемость была значительно выше в когорте ритуксимаба, чем в контрольной группе [8].

Индукцируемое стероидами повышение экспрессии CD20 дает основание для добавления ритуксимаба к химиотерапии у пациентов с экспрессией CD20 менее 20% [6, 12, 13].

Офатумумаб – потенциально более мощное моноклональное антитело нового поколения, сконструированное для нацеливания на проксимальный эпитоп малой петли CD20 [10]. Maiti и соавт. [9] оценили добавление офатумумаба к режиму Нурег-CVAD у пациентов с впервые диагностированным пре-В-ОЛЛ (CD20+). Комбинация была очень эффективной: 97% пациентов достигли ПР и 57% достигли МОБ-отрицательности в конце индукционной терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты лечения пациентов с ОЛЛ при добавлении к схеме терапии ритуксимаба.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование были включены 83 пациента с впервые выявленным диагнозом ОЛЛ, проходивших лечение на базе гематологического



отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2016 по апрель 2022 г. Анализ полученных данных производился с помощью программы Statistica 12 (метод Каплана – Майера). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с ОЛЛ
Table 1
General characteristics of patients with ALL

Характеристики	Число пациентов (N=83)
Уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$): В-клеточный вариант <30 >30 >100 Т-клеточный вариант <30 >30 >100	 41 (76%) 13 (24%) 8 (14,8%) 9 (47,4%) 10 (52,6%) 6 (31,6%)
Возраст (года) с учетом варианта: В-клеточный вариант <40 >40 Т-клеточный вариант <40 >40	Медиана возраста – 42 года (20–67 лет). 54 18 (33,3%) 36 (66,7%) 19 14 (73,7%) 5 (26,3%)
В-клеточный вариант – наличие Ph хромосомы – CD20 Т-клеточный вариант – наличие Ph хромосомы – CD20	54 8 (14,8%) 15 (27,8%) 19 0 0
Гепатоспленомегалия: В-клеточный вариант Т-клеточный вариант	 34 (63%) 13 (68%)
Классификация EGIL: В-клеточный вариант BI BII BIII BIV Т-клеточный вариант TI TII TIII TIV Другие варианты Т/миело В/миело Т/В NK	 54 5 (9,3%) 26 (48,1%) 16 (29,6%) 7 (13%) 19 1 (5,3%) 4 (21%) 12 (63,2%) 2 (10,5%) 10 5 3 1 1
Число пациентов после алло-ТТСК: В-клеточный вариант Т-клеточный вариант Смешанно-клеточный вариант	 17 (20,5%) 8 6 3

Еще 4 пациента в связи с возрастом получали лечение в условиях ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», и результаты их лечения не включались в данный анализ.

В исследуемой группе из 83 пациентов экспрессия CD20 была выявлена у 16 человек (19,3%), из которых 15 пациентов с В-клеточным вариантом ОЛЛ (ВII-BIV) и 1 пациент со смешанно-клеточным вариантом (В/миело).

С учетом алгоритма стратификации по группам риска пациенты получили следующие варианты индукционной терапии (табл. 2).

Таблица 2
Схемы индукционной/консолидационной терапии у пациентов с ОЛЛ (CD20+), n=15
Table 2
Schemes of induction/consolidation therapy in patients with ALL (CD20+), n=15

Схема лечения	Количество пациентов	Выход в ремиссию (%)
ОЛЛ CD20 позитивных	8	87,5
R-Hyper-CVAD	4	100
Hyper-CVAD	1	100
ОЛЛ-2009	1	100
Ph+2012M	1	100

У одного пациента с ОЛЛ (CD20+) зафиксирована смерть до начала специфической терапии. Клинико-гематологическая ремиссия 1 была достигнута в 87,5% случаев.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была выполнена оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов с впервые выявленным ОЛЛ (рис. 1).

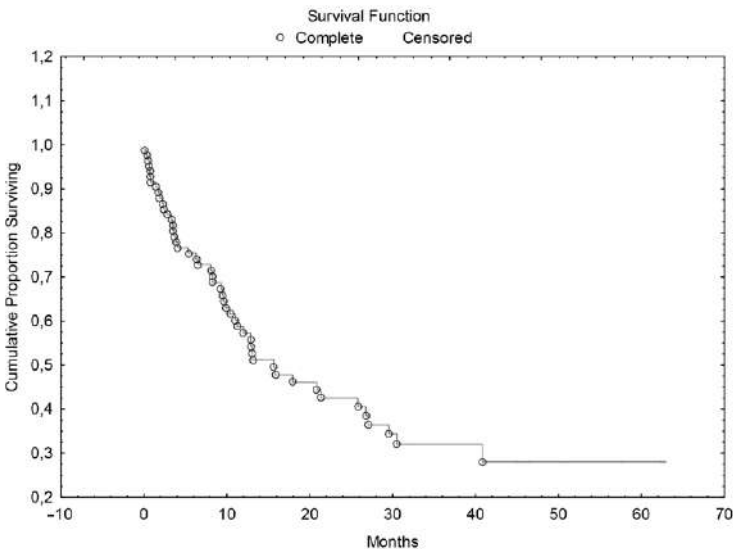


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с впервые выявленным ОЛЛ (n=83)
Fig. 1. Overall survival of patients with newly diagnosed ALL (n=83)

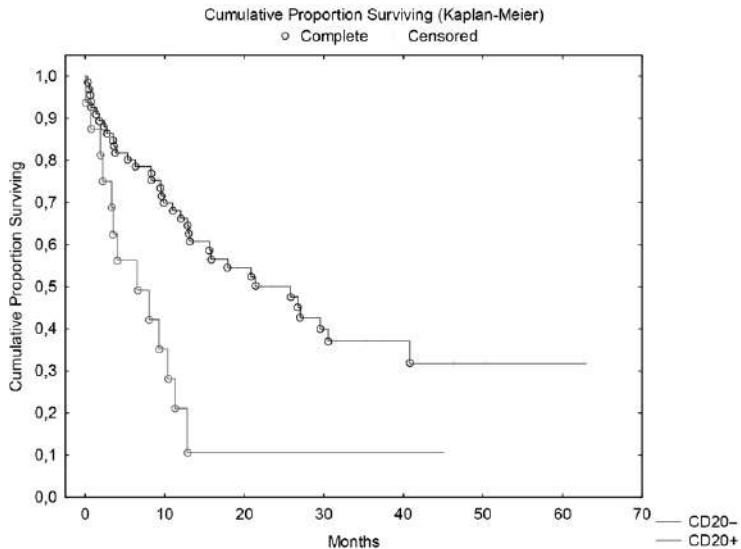


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ по наличию экспрессии антигена CD20
Fig. 2. Overall survival of patients with ALL by the presence of CD20 antigen expression

В последующем нами была проведена оценка ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ с учетом экспрессии антигена CD20 на поверхности бластных клеток.

Получены статистически значимые различия медианы ОВ между группами ОЛЛ (CD20–) и ОЛЛ (CD20+) – 22 месяца против 6,8 месяца соответственно ($p=0,00088$).

Из анализируемых 83 пациентов наличие экспрессии CD20 выявлено у 16 человек (19,3%), из которых 15 пациентов с В-клеточным вариантом ОЛЛ (BII–BIV) и 1 пациент со смешанно-клеточным вариантом (В/миело). Результаты терапии в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ представлены в табл. 3.

Таблица 3
Результаты терапии пациентов с ОЛЛ
Table 3
Results of therapy of patients with ALL

Характеристики	Всего (n=83)	CD20+ (n=16)	CD20– (n=67)
Ремиссия	84,3% (70 из 83)	86,7% (13 из 15)	85% (57 из 67)
В-клеточный вариант (n=54)	83,3% (45 из 54)	86,7% (13 из 15)	82% (32 из 39)
Т-клеточный вариант (n=19)	89,5% (17 из 19)	–	89,4% (17 из 19)
Смешанно-клеточный вариант (n=9)	77,8% (7 из 9)	1 пациент	100% (7 из 7)
NK-клеточный вариант (n=1)	1 пациент	–	1 пациент
Рецидив	34,3% (24 из 70)	38,5% (5 из 13)	33,3% (19 из 57)
В-клеточный вариант (n=45)	31,1% (14 из 45)	38,5% (5 из 13)	28,1% (9 из 32)
Т-клеточный вариант (n=17)	41,1% (7 из 17)	–	41,1% (7 из 17)
Смешанно-клеточный вариант (n=7)	28,6% (2 из 7)	–	28,6% (2 из 7)
NK-клеточный вариант (n=1)	1 пациент	–	1 пациент

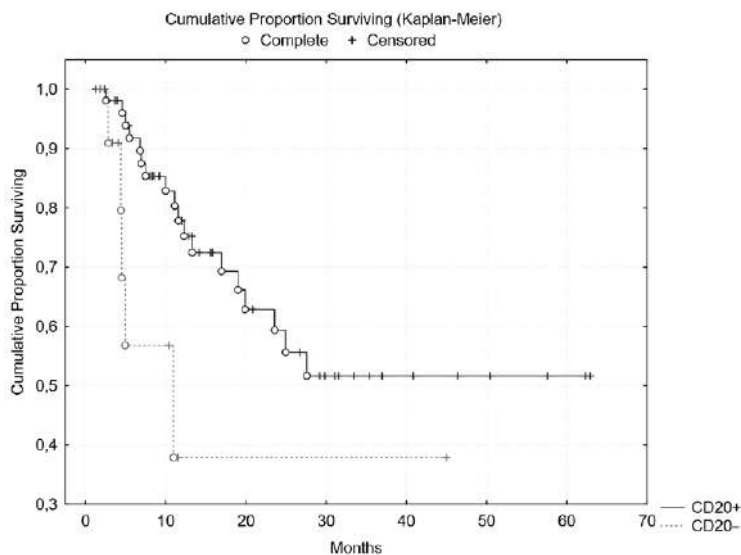


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОЛЛ по наличию экспрессии антигена CD20
Fig. 3. Relapse-free survival of patients with ALL by the presence of expression of the CD20 antigen

При расчете общей выживаемости в группе пациентов с ОЛЛ CD20+ (n=16) за исследуемый период смерть наступила в 13 случаях.

При расчете безрецидивной выживаемости были включены пациенты, достигшие полной ремиссии (CD20+ n=13), рецидив диагностирован у 5 пациентов с ОЛЛ CD20+.

Далее нами была выполнена оценка продолжительности БРВ у пациентов с ОЛЛ в зависимости от экспрессии CD20+. Данные по продолжительности БРВ в группе пациентов с ОЛЛ представлены на рис. 3.

Порядка 40% пациентов с ОЛЛ (CD20+) имеют вероятность прожить около 12 месяцев при включении в лечение анти-CD20 моноклональных антител, в сравнении с группой пациентов с ОЛЛ (CD20-) – порядка 50% пациентов имеют вероятность прожить 24 месяца. Расчеты имеют статистически значимые различия ($p=0,02113$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая экспрессия CD20 на бластных клетках связана с неблагоприятным клиническим исходом лечения, при этом экспрессия CD20 повышается после начала химиотерапии, что делает этот антиген удобной мишенью для иммунотерапии.

Включение анти-CD20 моноклональных антител в первую линию терапии пациентов с ОЛЛ, экспрессирующих антиген CD20 на поверхности бластных клеток, позволяет в настоящее время достигать результатов лечения, сопоставимых с результатами у пациентов с ОЛЛ без данной экспрессии. Добавление в схему лечения пациентов с CD20 позитивным ОЛЛ ритуксимаба позволяет в группе пациентов высокого риска по экспрессии CD20 получать результаты терапии, сравнимые с группой стандартного риска ОЛЛ. Получены статистически значимые различия медианы ОВ между группами ОЛЛ (CD20-) и ОЛЛ (CD20+) – 22 месяца против 6,8 месяца ($p=0,00088$), а также



безрецидивной выживаемости пациентов с CD20 позитивным ОЛЛ (12 месяцев) в сравнении с группой без экспрессии CD20 (24 месяца) не получено ($p=0,02113$).

В настоящее время терапия на основе антител сама по себе не может в достаточной степени контролировать течение ОЛЛ, и, вероятно, все еще требуется аллогенная трансплантация стволовых клеток для эффективной терапии ОЛЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fernandez H.F. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *The N. Engl. J. of Med.* 2009;361(13):1249–1259. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904544>
2. Raponi S., De Propriis M.S., Intoppa S. Flow cytometric study of potential target antigens(CD19,CD20,CD22,CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(6):1098–1107. doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>
3. Thomas D.A., O'Brien S., Jorgensen J.L. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(25):6330–6337. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-151860>
4. Maury S., Huguet F., Leguay T.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):324–328. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010306>
5. Dworzak M.N., Schumich A., Printz D. 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(10):3982–3988. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-164129>
6. Thomas D.A., O'Brien S., Faderl S. 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(24):3880–3889. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456>
7. Hoelzer D., Huettmann A., Kaul F. Immunotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-Lineage standard and high risk patients; results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003. *Blood*. 2010;116:170. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.170.170>
8. Maury S., Chevre S., Thomas X; for GRAALL. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(11):1044–1053. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.170.170>
9. Maiti A., Kantarjian H.M., Ravandi F. Updated results of frontline ofatumumab-hyperCVAD in adults with CD20+ acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl 15):7033. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7033
10. DeAngelo D.J. The use of novel monoclonal antibodies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:400–405. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.400>
11. Nicola Gökbüget, Dieter Hoelzer. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;133–41. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.400>
12. Deborah A. Thomas, Stefan Faderl. 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: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.400>
13. Elias Jabbour, Guillaume Richard-Carpentier. Hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(7):523–533. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30144-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30144-7)