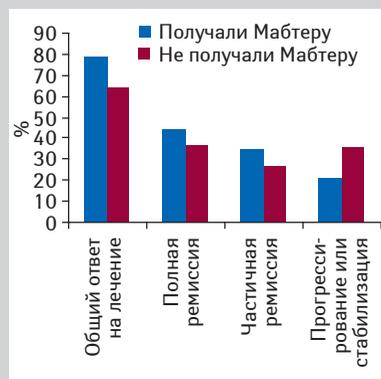


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА РИТУКСИМАБ



И.А. Крячок, К.С. Филоненко, А.А. Губарева, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик, Т.В. Кадникова, О.И. Новосад, А.В. Мартынчик, Е.В. Кушевой, И.В. Пастушенко, Л.Б. Куценко

Адрес:
Филоненко Екатерина Сергеевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: 0 (50) 816-67-60
E-mail: ksfilonenko@yahoo.com



Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лечение, моноклональные антитела, ритуксимаб, непосредственный ответ на лечение, уровень выживаемости.

Для исследования эффективности терапии пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами с или без использования ритуксимаба выбрана группа из 210 пациентов. Проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. В группе пациентов, которые получали курсы химиотерапии с включением препарата ритуксимаб (исследуемая группа), выявлено увеличение частоты непосредственного ответа на лечение на 23% по сравнению с группой пациентов, которые получали стандартные курсы химиотерапии (контрольная группа). Показатель 5-летней общей выживаемости составил $69,4 \pm 6,4\%$ в исследуемой и $49,1 \pm 7,3\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

ВСТУПЛЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это злокачественные опухоли лимфоидной ткани, которые объединяют целый ряд хронических лимфопролиферативных заболеваний, отличающихся между собой по степени злокачественности, характеру, объему поражения, особенностям клинического течения и характеризуются клональной пролиферацией В- или Т-лимфоцитов.

За последние 40 лет подходы к лечению НХЛ значительно изменились: от назначения лучевой терапии (60–80-е годы прошлого века) и монокимиотерапии алкилирующими цитостатическими препаратами (хлорамбуцил, циклофосфамид) к назначению курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схемам СНОР, СVP, СНОЕР и прочих и высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией костного мозга (ТКМ). При проведении рандомизированных исследований было доказано, что использование современных протоколов лечения больных с НХЛ позволяет увеличить уровень общих ответов на терапию, общую выживаемость больных, длительность ремиссии и уменьшить вероятность возникновения рецидива.

Одним из последних достижений онкологии является применение лечебных моноклональных антител (МКАТ) в терапии НХЛ. Механизм действия МКАТ существенно отличается от действия цитостатических препаратов. Они воздействуют на клетки-мишени, которые несут определенные антигены, и практически не оказывают воздействия на дру-

гие клетки, органы и ткани. Внедрение МКАТ в практику лечения больных НХЛ открыло новые возможности и перспективы в достижении наилучших результатов терапии данной группы.

Одним из первых препаратов группы МКАТ, одобренных для лечения НХЛ, стал препарат ритуксимаб — МКАТ к CD20-антигену. CD20 — поверхностный антиген, который экспрессируется более чем на 90% лимфоцитов, не исчезает и не трансформируется на неопластических клетках [12]. Этот антиген является негликозилированным мембранным белком В-лимфоцитов с молекулярной массой 35 кДа, участвующим во внутриклеточной передаче сигнала, дифференцировании В-лимфоцитов и мобилизации кальциевых каналов [16, 17]. Этот антиген появляется как ранний маркер дифференцирования В-клеточной линии и экспрессируется с разной антигенной плотностью как на нормальных, так и на злокачественных популяциях В-лимфоцитов. Однако антиген отсутствует на полностью зрелых В-лимфоцитах (например плазматических клетках), ранних популяциях В-клеток и стволовых клетках, что делает его подходящей мишенью для терапии МКАТ при НХЛ [14]. Антитела против CD20-антигена были получены для применения как в исследовательской работе, так и в практике терапии В-клеточных лимфом.

Термин «CD20-антитело» включает иммуноглобулины и их фрагменты, которые специфически реагируют с белком CD20-антигена или его пептидом. Антитела к CD20 могут включать антитела

человека, химерные антитела, биоспецифические и гуманизированные антитела.

Ритуксимаб известен в качестве торговых брендов MabThera®, RITUXAN®, а также Rituximab, IDEC — C2B8 и C2B8, и был первым, одобренным к использованию Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) МКАТ, разработанным в IDEC Pharmaceuticals (патенты США № 5843439; 5776456 и 5736137) препаратом для лечения В-клеточных НХЛ [8, 16]. Препарат зарегистрирован для лечения индолентных НХЛ в США в 2001 г. и в Украине в 2003 г. Этот препарат является мышиным химерным МКАТ против CD20. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что ритуксимаб вызывает разрушение клеток НХЛ с помощью комплементопосредованного механизма, антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также путем непосредственной индукции апоптоза [2, 3, 11, 15]. Многочисленные исследования доказали значительное улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии пациентов НХЛ с использованием ритуксимаба [19, 20]. Подход с добавлением этого препарата к курсам ПХТ позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения, обеспечивая достаточно высокие показатели выживаемости пациентов с НХЛ [19, 20].

Использование МКАТ к CD20-антигену приводит к таргетному разрушению CD20-позитивных опухолевых клеток. Исследования А. Aviles и соавторов (2001) и Р. Zinzani и соавторов (2004) свидетельствуют, что концентрация ритуксимаба в сыворотке крови увеличивается после каждого введения препарата и в достаточной концентрации определяется даже через 3 мес после окончания лечения, а возобновление уровня В-лимфоцитов после назначения ритуксимаба отмечают через 6–9 мес [1, 18]. Следовательно, благодаря своим уникальным свойствам, CD20-антитело является отличным кандидатом для проведения как индукционной, так и поддерживающей терапии НХЛ [9, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении онкогематологии Национального института рака (ранее Институт онкологии АМН Украины) в 2001–2010 гг. находились на лечении 110 больных с НХЛ, которые получали лечение с препаратом ритуксимаб (37 женщин и 73 мужчины) в возрасте 19–76 лет (медиана возраста составила 46 лет). Эти пациенты были включены нами в исследуемую группу, в которой изучались непосредственные и отдаленные результаты лечения. В качестве контрольной группы исследовали эффективность лечения у 100 пациентов,

которым проводилась терапия аналогичными схемами без применения данного препарата.

Диагноз НХЛ у всех больных был установлен на основании критериев, изложенных в последних классификациях опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001 и 2008 г.) с помощью иммуногистохимического исследования, которое следовало за гистологическим исследованием с использованием панели моноклональных антител к Т- и В-лимфоцитам, миеломоноцитарным клеткам, а также ряду нелинейных антигенов [13]. Иммунофенотип опухолевых клеток изучали на материале биопсии в парафиновых блоках. Во всех случаях были выявлены В-клеточные лимфомы с высокой экспрессией CD20-антигена, что позволило использовать для лечения этих больных препарат ритуксимаб [13]. Среди них наибольшую группу составили диффузные крупноклеточные лимфомы (75 больных, в том числе медиастинальная форма — 7 (68%)), мелкоклеточные лимфомы (12 больных — 11%), неутонченные В-клеточные (9 пациентов — 8%), а также другие виды — 14 больных (мантийноклеточные — 5, маргинальной зоны — 5, лимфоплазмочитарная — 1, фолликулярная — 2, В-ХЛЛ — 1). Локализованные стадии (I и II) выявлены у 27 пациентов (20%), генерализованные (III и IV) — у 83 (80%). Из них I стадия — у 7, II — у 20, III — у 15, IV — у 68 пациентов. В-симптомы (лихорадка температура тела выше 38 °С, ночная потливость, уменьшение массы тела >10% от начального за последние 6 мес) отмечены у 46 пациентов (42%). Поражение костного мозга выявлено при исследовании материала стеральной пункции у 24 больных (21%). Экстранодальные очаги определены у 53 пациентов: поражение печени — в 11 случаях (22% экстранодальных локализаций), легких — в 10 случаях (20%), желудка — в 9 случаях (18%), костей и суставов 8 (12%) и других органов — в 15 (почек, надпочечников, брюшины, кожи и подкожно-жировой клетчатки по 3 случая, толстого кишечника, поджелудочной железы, плевры, мягких тканей передней грудной стенки по 2 случая, отдельные случаи поражения слюнной железы, щитовидной железы, пищевода, перикарда, головного мозга, матки с придатками, молочных желез, диафрагмы; всего 28%) (табл. 1).

В составе терапии первой линии ритуксимаб был назначен 78 пациентам (71%), в качестве терапии второй линии (для лечения рецидива, первично-рефрактерной формы) — 32 больным (29%). Химиотерапию получили 82 (75%) пациента, химио-лучевую терапию — 28 больных (см. табл. 1).

Всего за время лечения пациенты получили от 1 до 8 курсов ПХТ с использованием ритуксимаба (медиана — 4,2 курса). 75% пациентов начали лечение с использованием ритуксимаба в 2006–2010 гг.

Контрольная группа, в состав которой вошли 100 пациентов, была аналогичной по половым, возрастным и клинико-лабораторным признакам. (см. табл. 1)

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов обеих групп

Признак	Количество больных исследуемая группа		контрольная группа		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
Пол					
Мужчины	37	32	32	32	<0,05
Женщины	73	68	68	68	
Возраст, годы					
Диапазон	19–76		18–79		
Медиана	46		48		
Экстранодальное поражение	51	48	48	48	
Печени	11	10	10	10	
Легкие	10	12	12	12	
Желудок	9	9	9	9	
Кости и суставы	8	5	5	5	
Другое	15	12	12	12	
Поражение костного мозга	24	21	21	21	
НХЛ В-клеточные					
Крупноклеточная	75	68	66	66	
в том числе медиастинальная	7	6	19	19	
Мелкоклеточная	12	11	15	15	
Неутонченные	9	8	10	10	
Другое	14	7	9	9	
Линия терапии					
Первая	78	71	69	69	
Рецидив	32	29	31	31	
Стадия заболевания					
Локальные стадии	27	20	19	19	
I	7		5,5		
II	20		13,5		
Генерализованные стадии	83	80	81	81	
III	15		16,2		
IV	68		64,9		

Таким образом, у большинства больных обеих групп отмечали гистологический вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы и распространенные стадии заболевания.

Непосредственные результаты лечения были оценены в соответствии с международными критериями ответа на лечение: показатели общего ответа на лечение, полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР), стабилизации заболевания (СЗ), прогрессии заболевания (Cheson, 1999 и 2007) [4]. Отдаленные результаты оценивали по показателям 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ), медианы выживаемости.

Проведены корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ с применением критерия χ^2 , построение таблиц и кривых выживаемости по методике Каплана — Майера, с оценкой достоверности разницы выживаемости.

Ритуксимаб вводили в комбинации с химиотерапевтическими препаратами в составе схем СНОР (циклофосфамид 750 мг/м² в/в 1-й день, доксорубин 50 мг/м² в/в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² р.о. в 1–5-й дни) и СНОР-like, с добавлением блеомицина или этопозида один раз в 21 день [5, 6, 7]. Ритуксимаб вводили после премедикации препаратами парацетамола (1 г) перорально, дифенгидрамина (1% 1 мл) и дексаметазона (8 мг) в/в. Необходимая доза вводилась растворенной в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия в пластиковой таре по схеме, наращивая скорость каждые 30 мин. Введение проводили с помощью системы Infusomat или Ехадгор по схеме.

Пациенты контрольной группы получили терапию аналогичными схемами без применения препарата ритуксимаб.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана наблюдения составила 24 мес (подавляющее большинство пациентов начали терапию с ритуксимабом в 2006–2010 гг.) (3–110 мес). Непосредственный ответ на лечение в обеих группах был следующим. В исследуемой группе позитивный ответ на лечение (ПР или ЧР) достигнут у 81 больного (79%), а в контрольной группе — у 64 (64%). При этом ПР достигли: в группе с ритуксимабом — 48 пациентов (44%), в контрольной группе — 37 пациентов (37%). ЧР достигли 39 (35 %) и 27 (27%) пациентов соответственно. Прогрессию или стабилизацию процесса отмечали у 23 пациентов исследуемой группы (21%) и 36 больных контрольной группы (табл. 2, рисунок). При этом все пациенты с прогрессией заболевания в исследуемой группе получили не более 4 курсов ПХТ с добавлением ритуксимаба.

Таблица 2. Ответ на лечение пациентов исследуемой и контрольной групп

	Получали ритуксимаб		Не получали ритуксимаб	
	Количество больных	%	Количество больных	%
Общий ответ на лечение	87	79	64	64
Полная ремиссия	48	44	37	37
Частичная ремиссия	39	35	27	27
Прогрессирование или стабилизация	23	21	36	36

p<0,05

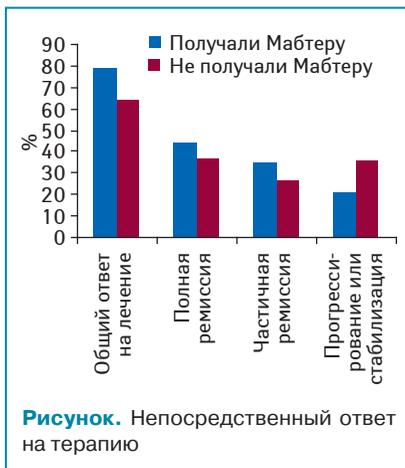


Рисунок. Непосредственный ответ на терапию

Ремиссии в исследуемой группе были более стойкими, чем в контрольной группе, что иллюстрируют показатели отдаленных результатов лечения (табл. 3).

Таблица 3. Отдаленные результаты терапии

Показатель	Исследуемая группа, %	Контрольная группа, %	p
5-летняя ОВ	69,4±6,4	49,1±7,3	<0,05
Медиана ОВ	Не достигнута	40 мес.	
5-летняя БСВ	64,2±7,5	42,5±9,1	
Медиана БСВ	Не достигнута	35 мес	

При изучении отдаленных результатов выявлено, что в исследуемой группе общая 5-летняя выживаемость составила 69,4±6,4%, в контрольной группе — 49,1±7,3% (p<0,05). Медиана ОВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе составила 40 мес. Бессобытийная 5-летняя выживаемость составила 64,2±7,5 и 42,5±9,1% соответственно (p<0,05). Медиана БСВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе — 35 мес.

Применение ритуксимаба оказалось эффективным как в лечении первичных пациентов, так и в терапии рецидивов НХЛ. Общая 5-летняя выживаемость составила 73,6±10,1% при лечении первичных лимфом и 47,0±11,5% при лечении рецидива.

При этом среди пациентов, которые получили от 1 до 3 курсов ПХТ с использованием ритуксимаба, общая 5-летняя выживаемость составила 50,2±10,8%, медиана — 30 мес, в группе пациентов, которые получили 4–8 курсов ПХТ с использованием ритуксимаба, общая 5-летняя выживаемость составила 76,0±8,3%, медиана — не достигнута (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение эффективности терапии с ритуксимабом в зависимости от количества курсов

Показатель, p<0,05	5-летняя ОВ, %	Медиана ОВ
1–3 курса	50,2±10,8	30 мес
4–8 курсов	76,0±8,4	Не достигнута

Погрешности при проведении анализа данных вероятно связаны с не-

большим количеством пациентов, включенных в каждую группу, и коротким периодом наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Ритуксимаб увеличивает частоту непосредственного ответа на лечение на 23%, в том числе частоту ПР на 11%, ЧР на 11% и уменьшает число случаев прогрессии заболевания на 12%.

2. Достигнутые ремиссии после использования препарата ритуксимаб были более стойкими, что демонстрирует повышение 5-летней БСВ, составившей 64,2±7,5% в исследуемой группе и 42,5±9,1% — в контрольной, p<0,05.

3. Ритуксимаб влияет на отдаленные результаты лечения, достоверно увеличивая показатели 5-летней выживаемости пациентов (5-летняя ОВ составила 69,4±6,4% в исследуемой группе, и 49,1±7,3% в контрольной группе, p<0,05).

4. Добавление ритуксимаба к курсам ПХТ повышает эффективность лечения как в качестве первой, так и второй линии терапии.

5. Эффективность применения препарата ритуксимаб зависит от количества проведенных курсов ПХТ с использованием этого препарата и повышается с увеличением количества курсов ПХТ, проведенных с препаратом ритуксимаб.

ЛИТЕРАТУРА

- Aviles A., Leon M.I., DiazMaqueo J. C et al. (2001) Rituximab in the treatment of refractory follicular lymphoma — six doses are better than four. *J. Hematother. Stem. Cell. Res.* 10(2): 313–316.
- Bannerji R., Kitada S., Flinn I.W. (2003) Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *J. Clin. Oncol.*, 21: 1466–1471.
- Bellosillo B., Villamor N., Lopez-Guillermo A. et al. (2001) Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood.* 98: 2771–2777.
- Chesson B., Horning S., Coiffier B. et al. (1999) Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.*, 14(4): 1244–1253.
- Coiffier B., Lepage E., Briet J. et al. (2002) Chop chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse Large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 346: 235–242.
- Czuczman M.S., Grillo-Lopez A.J., White C.A. et al. (1999) Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 17: 268–276.
- Fisher R.L., Gayon E.R., Dahlberg S. (1993) Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1002–1006.
- Grillo-Lopez A.-J., White C.A., Varns C. et al. (1999) Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin. Oncol.*, 26: 66–73.
- Hainsworth J., Litchy S., Burris H. et al. (2002) Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 20: 4261–4267.
- Howard O., Gribben J., Neuberger D. et al. (1999) Rituxan. CHOP induction therapy in newly diagnosed patients with mantlecell lymphoma. *Blood.* 94: 631a.
- Manches O., Lui G., Chaperot L. et al. (2003) In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 101: 949–954.
- McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. (1998) Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.*, 16: 825–833.

13. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (2008) Non-Hodgkin's lymphoma. 3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

14. Pedersen I.M., Buhl A.M., Klausen P. et al. (2002) The chimeric anti-CD 20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood*; 99: 1314–1319.

15. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. (1994) Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20. *Blood*; 83: 435–445.

16. Selenko N., Maidic O., Draxler S. et al. (2001) CD 20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia* (Baltimore); 15: 1619–1626.

17. Shan D., Ledbetter J.A., Press O.W. (1998) Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD 20 with monoclonal antibodies. *Blood*; 91: 1644–1652.

18. Zinzani P.L., Pulsoni A., Perrotti A. et al. (2004) Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treat-

ment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.*; 22 (13): 2654–2661.

19. Pfreundschuh M., Trümper L., ZBerborg A. et al. (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-progn3Bis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.*; 7(5): 379–391.

20. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: feasibility and preliminary efficacy. Halaas J.L., Moskowitz C.H., Horwitz S. et al. (2005) *Leuk Lymphoma*. Apr; 46(4): 541–7.

Ефективність терапії пацієнтів з неходжкінськими лімфомами з використанням препарату ритуксимаб

I.A. Крячок, К.С. Філоненко, Г.О. Губарева, І.Б. Титоренко, О.М. Алексік, Т.В. Каднікова, О.І. Новосад, А.В. Мартинчик, Є.В. Кущевой, Я.В. Пастушенко, Л.Б. Куценко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Для дослідження ефективності терапії пацієнтів з В-клітинними неходжкінськими лімфомами з або без використання препарату ритуксимабу обрано групу зі 210 пацієнтів. Проведено ретроспективний аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування. У групі пацієнтів, які отримували курси хіміотерапії з включенням препарату ритуксимаб (досліджувана група), виявлено збільшення частоти безпосередніх відповідей на лікування на 23% порівняно з групою пацієнтів, які отримували стандартні курси хіміотерапії (контрольна група). Показник 5-річної загальної виживаності у досліджуваній групі становив $69,4 \pm 6,4\%$, у контрольній групі — $49,1 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$).

Ключові слова: неходжкінські лімфоми, лікування, моноклональні антитіла, ритуксимаб, відповідь на лікування, рівень виживаності.

Therapy efficacy in patients with Non-Hodgkin's Lymphomas with rituximab

I.A. Kriachok, K.S. Filonenko, G.O. Gubareva, I.B. Titorenko, O.M. Alexik, T.V. Kadnikova, O.I. Novosad, A.V. Martinchik, E.V. Kushchevyy, Y.V. Pastushenko, L.B. Kucenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The group of 210 patients with B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma was chosen for the study of the efficacy of treatment with rituximab. Retrospective analysis was performed for the evaluation of immediate and distant results of the treatment. The increase of the overall response in study group on 23% in compare to the control group was detected. 5-year survival in the study group was $69,4 \pm 6,4\%$ and $49,1 \pm 7,3\%$ in control group ($p < 0,05$). The results of the treatment were better in the group treated with rituximab.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphoma, treatment, monoclonal antibodies, rituximab, treatment response, survival rate.