

В.В. ПТУШКИН
Н.В. ЖУКОВ
С.В. МИНЕНКО
Д.М. МХЕИДЗЕ
Л.Ю. АНДРЕЕВА

РОНЦ им Н.Н.Блохина
РАМН

Роль МАБТЕРЫ в лечении рецидивов и резистентных форм В-клеточных неходжкинских лимфом

В настоящее время высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза является стандартным методом лечения больных с чувствительными рецидивами неходжкинских лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности.

По данным рандомизированных исследований, проведение высокодозной химиотерапии позволяет достичь 5-летней выживаемости у 35-51% больных с чувствительными рецидивами, что в 1,5-2 раза выше, чем при проведении стандартной химиотерапии второй линии (1). В то же время до 45-50% пациентов с рецидивом оказываются резистентными к индукционной химиотерапии, а около 40% больных, не ответивших ни на первую, ни на вторую линию химиотерапии, расцениваются как первично резистентные. Несмотря на то, что проведение химиотерапии II линии у ряда таких пациентов позволяет добиться полной ремиссии, в большинстве случаев она бывает кратковременной. Даже при использовании высокодозной химиотерапии 5-летняя выживаемость больных с первично резистентным течением или резистентными рецидивами лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности составляет лишь 10-15% (2). Более того, в группе больных, расцениваемых на момент рефрактерного рецидива как имеющих средневысокий или высокий риск (международный прогностический индекс >2), проведение высокодозной химиотерапии не улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией «спасения» (3). Так же неутешительны

результаты лечения больных с лимфомами низкой степени злокачественности в 3-4 рецидиве или при резистентности к нескольким линиям терапии (4).

Попытки интенсификации режимов высокодозной химиотерапии, проведения 2-х и более высокодозных курсов увеличили частоту достижения полных ремиссий, однако это не привело к существенному улучшению отдаленных результатов лечения данной категории больных, что может быть обусловлено наличием клонов опухоли, абсолютной резистентности к химиотерапии или реинфузией жизнеспособных опухолевых клеток вместе с трансплантируемыми гемопоэтическими клетками. До последнего времени не существовало эффективного метода контроля минимальной остаточной опухоли, и большинство больных с рефрактерными неходжкинскими лимфомами рассматривались как кандидаты для проведения терапии сдерживания или симптоматического лечения.

В последние годы для лечения В-клеточных неходжкинских лимфом широко стали использоваться моноклональные антитела к антигену CD20-ритуксимаб (Мабтера). Антиген CD20 присутствует как на нормальных клетках лимфоидного ряда, начиная с пре-В и заканчивая В- лимфообластами, так и на их опухолевых эквивалентах, которыми представлены большинство В-клеточных лимфом (5). Ритуксимаб обладает отличным от химиопрепаратов механизмом действия и несравнимо низким уровнем токсичности, что теоретически позволяет рассматривать его как препарат для контроля минимальной остаточной болезни, резистентной к цитостатикам.

Как показали исследования, данный препарат способен вызывать гибель CD20+ лимфомных клеток комплимент-зависимым путем (6), при помощи антитело-зависимой цитотоксичности (7), или индуцируя апоптоз (8). В исследованиях *in vitro* ритуксимаб оказывал синергидное действие с рядом цитостатиков (доксорубин, флюдарабин, дексаметазон и т.д.) (9).

При лечении больных с В-клеточными лимфомами, экспрессирующими антиген CD20, ритуксимаб показал свою клиническую эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками. В исследовании Coiffier B. et al. монотерапия ритуксимабом позволила добиться ремиссии у 31% больных с рефрактерным или рецидивировавшим течением В-клеточных лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности (10).

У не леченых пациентов с неходжкинскими лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии по схеме CHOP позволило увеличить ее эффективность и добиться полной ремиссии у 75% больных (11).

В рандомизированном исследовании GELA LNH-98.5 у пожилых больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой проведение химиотерапии CHOP позволило добиться полной ремиссии у 62% больных, а использование комбинации CHOP+ритуксимаб – у 76% больных. Бессобытийная выживаемость больных, получивших комбинацию CHOP+ритуксимаб, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получивших только CHOP (62% и 44%, соответственно). Положительное влияние ри-

туксимаба на выживаемость сохранилось и при стратификации по группам риска, согласно международному прогностическому индексу (12).

При лимфомах низкой степени злокачественности препарат также показал свою эффективность как в монотерапии (13), так и в комбинации с химиопрепаратами (14). У не леченных больных эффективность монотерапии ритуксимабом составила около 70%, хотя доля полных ремиссий и не превышала 20%. При использовании во II линии терапии препарат был эффективен у 48% больных. Ритуксимаб оказался эффективен и у пациентов, получавших этот препарат ранее. В ряде исследований была показана эффективность повторно применения ритуксимаба у пациентов, рецидивировавших после применения этого препарата. Частота и длительность ремиссии была даже несколько больше, чем при первом применении препарата (15).

Немаловажным преимуществом ритуксимаба является отсутствие у него перекрестной токсичности (особенно гематологической) с цитостатиками, используемыми при проведении как стандартной, так и высокодозной химиотерапии. Поскольку антиген CD20 не экспрессируется на стволовых клетках крови и плазмочитах, ритуксимаб не вызывает подавления гемопоэза и снижения продукции антител.

Отсутствие воздействия на гемопоэтические клетки делает ритуксимаб привлекательным для использования с целью очистки трансплантата *in vivo*. Как показали исследования, использование ритуксимаба перед сбором периферических стволовых клеток крови (ПСК) не снижает эффективность сбора, однако значительно уменьшает риск контаминации гемопоэтического материала опухолевыми клетками (16).

Ритуксимаб показал свою эффективность и у больных с рецидивами агрессивных лимфом после высокодозной химиотерапии. Выбор методов терапии у данной категории больных крайне ограничен, что обусловлено риском развития глубокой и длительной миелосупрессии даже на фоне стандартной химиотерапии II линии. Проведение лечения ритуксимабом в данной группе больных позволило при хорошей переносимости

получить 24% полных ремиссий с медианой продолжительности 10 месяцев (17).

В то же время, большинство ремиссий, достигаемых у пациентов с рефрактерными неходжкинскими лимфомами – частичные, и их продолжительность исчисляется месяцами, то есть использование данного препарата в монотерапии у данной категории больных приводит лишь к сдерживанию опухолевого роста. Учитывая наличие синергизма с цитостатическими препаратами и альтернативный механизм цитотоксичности, более перспективным представляется использование комбинации ритуксимаба с химиотерапией.

На основании этих данных мы предположили, что ритуксимаб может быть использован совместно с высокодозной химиотерапией для увеличения эффективности последней. Ритуксимаб предполагалось использовать на этапе получения ПСК (с целью очистки), перед высокодозной химиотерапией (с целью дополнительного противоопухолевого воздействия без увеличения токсичности) и в посттрансплантационном периоде (с целью контроля минимальной остаточной болезни). Для выявления эффективности и переносимости этой схемы было начато исследование по использованию Мабтеры в комбинации с высокодозной химиотерапией у больных с первично резистентным течением или рефрактерными рецидивами

В-клеточных неходжкинских лимфом, экспрессирующих CD20 антиген.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналізу были подвергнуты результаты лечения всех больных с неходжкинскими лимфомами, получавшими высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с января 1989 года по март 2005 года. За данный период высокодозное лечение получили 50 больных (20 женщин, 30 мужчин). На момент проведения высокодозной химиотерапии (ВХТ) средний возраст больных составил 32 года (от 16 до 58 лет).

Гистологический тип опухоли определялся на момент первичного диагноза и/или проведения ВХТ, и повторного пересмотра препаратов не проводилось. В

связи с этим гистологический тип оценивался в зависимости от существовавшей на момент оценки классификации.

Для унификации данных и дальнейшей оценки результатов больные были сгруппированы в зависимости от агрессивности опухоли. Лимфомы низкой степени злокачественности (фолликулярная лимфома) имели 3 пациента (6%), агрессивные лимфомы (мантинноклеточная, В-клеточная крупноклеточная, периферическая Т-клеточная) – 39 (78%) больных, крайне агрессивные лимфомы (из клеток предшественников, лимфобластная, Беркитта) – 8 больных (16%). В-клеточный фенотип опухоли имели 33 пациента (66%), Т-клеточный – 10 (20%), не уточненный – 7 больных (14%).

Все больные с фолликулярной лимфомой получили ВХТ после прогрессирования заболевания на фоне нескольких линий химиотерапии. Среди 47 пациентов с агрессивными и крайне агрессивными лимфомами первично резистентное течение имели 77% (36) больных, ранний рецидив – 19% (9), второй ранний рецидив – 2% (1) больных. У одного больного с крайне неблагоприятным прогнозом (2%) ВХТ была проведена в качестве консолидации первой полной ремиссии. Не считая индукции ремиссии перед ВХТ, до высокодозного лечения больные получили в среднем 2 (от 1 до 5) линии химиотерапии. Более 2-х линий химиотерапии получили 12 больных (24%). На фоне лечения, предшествовавшего индукционной химиотерапии или ВХТ, лишь 24% больных достигали частичной или полной ремиссии, у остальных наблюдалась лишь стабилизация болезни (13%) либо ее прогрессирование (63%). Перед началом индукционной химиотерапии или ВХТ (если индукция не проводилась) у всех больных было проведено рестадирирование. На данном этапе IV стадию имели 38 больных (76%), III стадию – 9 (18%) больных, II – 3 (6%); симптомы интоксикации присутствовали у 20 больных (40%).

До ВХТ 46 (92%) больных получили реиндукцию ремиссии, под

Большинство больных с резистентными лимфомами в настоящее время рассматриваются как кандидаты для проведения терапии сдерживания.



которой понималась стандартная химиотерапия II линии, целенаправленно проводимая (входящая в план высокодозного лечения) для оценки химиочувствительности опухоли и/или циторедукции перед ВХТ. В качестве режима реиндукции у 24 (48%) больных использовалась химиотерапия по схеме деха-ВЕАМ (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, алкеран), у 11 (22%) ифосфамид – содержащие режимы ICE (ифосфамид, этопозид, карбоплатин) или IVAM (ифосфамид, этопозид, цитозар, метотрексат), у 6 (12%) DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитозар), у 4 (8%) – другие режимы. У 4 больных (8%) высокодозная химиотерапия была проведена без предварительной индукционной химиотерапии.

В качестве режима ВХТ 40 больных (80%) получили схему ВЕАМ (кармустин 300 мг/м², алкеран 140 мг/м², этопозид 800-1000 мг/м²

ту были проведены курсы ВЕАМ и СВВ, в двух других высокие дозы алкерана (140 мг/м²) и СВВ. «Нестандартные» курсы высокодозной химиотерапии были проведены 4-м больным, получавшим лечение в первые годы функционирования отделения (по два курса высокими дозами мелфалана 140 мг/м² получили 2 пациента, один курс высокими дозами мелфалана – 1 больной и курс деха-ВЕАМ с эскалацией доз цитозара и мелфалана – 1 больной).

В качестве трансплантата костный мозг (КМ) использовался у 4 больных (8%), клетки предшественники гемопоэза из периферической крови (КПГ ПК) у 30 (60%) больных, комбинированный трансплантат (КМ+КПГ ПК) – у 16 больных (32%). Среди пациентов, получавших КПГ ПК или комбинированный трансплантат (42 больных), среднее количество трансплантированных СД

трансплантат, при сборе более 1x10⁶/кг, но менее 2x10⁶/кг вопрос о необходимости добавления к трансплантату КМ решался индивидуально. Доля больных с содержанием CD34+ клеток в трансплантате менее 1x10⁶/кг составила 19%, более 1x10⁶/кг, но менее 2x10⁶/кг – 28,6%. В посттрансплантационном периоде больные получали противинфекционную, заместительную гемотранфузионную и поддерживающую терапию в соответствии со стандартами, принятыми в период проведения ВХТ.

С сентября 2000 года для лечения больных с В-клеточными НХЛ и крайне неблагоприятным прогнозом (резистентный рецидив, первичная резистентность) на различных этапах высокодозного лечения стала использоваться Мабтера (ритуксимаб). Суммарно препарат получили 22 пациента (на этапе индукционной химиотерапии – 9 больных, перед сбором стволовых клеток и высокодозной химиотерапией – 19 больных, после восстановления гемопоэза – 15 больных). Из 22 пациентов 9 получили Мабтеру на 2-х этапах лечения, 6 – на 3-х. Кроме того, у 6 больных, не достигших полной ремиссии после ВХТ или имевших крайне высокий риск контаминации трансплантата, после восстановления гемопоэза было проведено 1-2 курса химиотерапии по схеме DHAP (с целью эрадикации минимальной остаточной болезни). Облучение остаточной опухоли или областей исходного массивного опухолевого поражения было проведено 13 больным (26%), достигшим полной или частичной ремиссии после проведения высокодозной химиотерапии.



МАБТЕРА®

Р И Т У К С И М А Б

Анти-CD20 моноклональное антитело с доказанной эффективностью при В-клеточных неходжкинских лимфомах (НХЛ)

- Более чем в 3 раза увеличивает выживаемость без рецидивов и прогрессирования при агрессивных НХЛ в комбинации с СНОР¹
- Более чем в 2 раза увеличивает время до прогрессирования заболевания при индолентных НХЛ в комбинации с СVP²
- На 67% снижает риск неудачи лечения в 1-й линии терапии фолликулярных НХЛ²
- Повышает частоту общего ответа и полной ремиссии
- Обладает отличной переносимостью, не усиливая токсичности стандартных режимов химиотерапии

¹ P.Feugier et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126

² R.Marcus et al. Blood 2005; 105: 1417-1423

и цитозар 800-1000 мг/м²). Режим СВВ +/- митоксантрон (циклофосфамид 6 г/м², кармустин 350-500 мг/м², этопозид 1-1,5 г/м² + митоксантрон 50 мг/м²) был использован у 3 больных (6%), прогрессирующих на фоне индукционной химиотерапии деха-ВЕАМ. Второй курс высокодозной химиотерапии получили 3 (6%) больных, не ответивших полной ремиссией на первый курс ВХТ. В одном случае пациен-

34+ клеток составило 5,3x10⁶/кг (от 0,01 до 26x10⁶/кг). Учитывая крайне неблагоприятный прогноз ряда пациентов, у которых отсутствовали показания к альтернативным методам лечения (первично-прогрессирующее течение, резистентный рецидив), высокодозная химиотерапия проводилась, несмотря на малый сбор КПГ ПК. При сборе менее 1x10⁶/кг дополнительно получали КМ и использовали комбинированный

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Первичная резистентность – прогрессирование в процессе химиотерапии I линии или в течение 3-х месяцев с момента ее окончания, отсутствие полной ремиссии после завершения химиотерапии I линии +/- лучевая терапия.

Ранний рецидив – рецидив заболевания через 3-12 месяцев после достижения полной ремиссии.

Реиндукция (индукция) ремиссии – химиотерапия II линии, целенаправленно (для оценки химиочувствительности и/или с целью циторедук-



Шанс на новую жизнь для больных с В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Roche



«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



МАБТЕРА®
РУТУКСИМАБ
ВОЗРОЖДАЯ К ЖИЗНИ

ции) проводимая перед ВХТ.

Общая выживаемость – выживаемость, исчисляемая методом Карпан-Мейер, от момента проведения высокодозной химиотерапии до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.

Безрецидивная выживаемость – выживаемость, исчисляемая методом Карпан-Мейер, у больных, достигших полной ремиссии, от момента проведения высокодозной химиотерапии до рецидива заболевания или даты последнего наблюдения.

Для сравнения кривых выживаемости использовался log-rank тест, статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

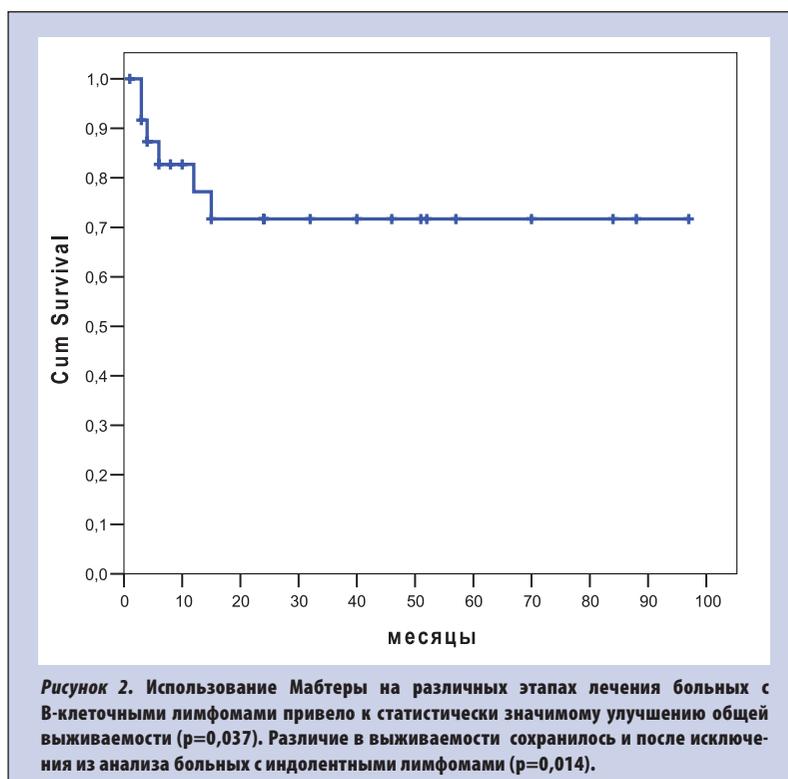
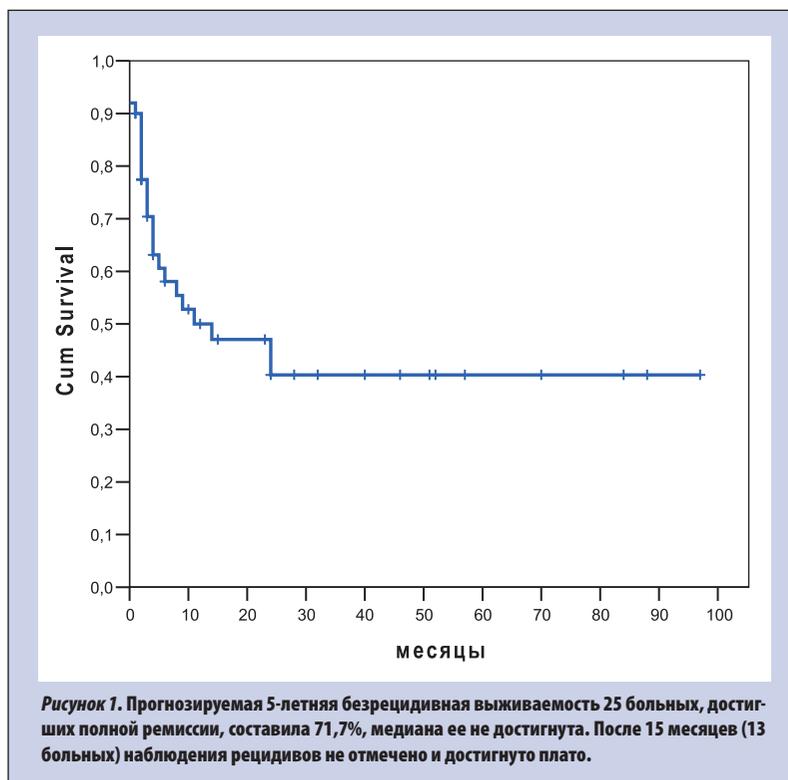
Среди 46 больных, которым проводилась индукция ремиссии, в результате ее проведения полной ремиссии удалось добиться у 4 (8,7%), частичной – у 28 (60,9%), стабилизация была отмечена у 7 (15,2%) и прогрессирование – у 7 (15,2%). Непосредственно перед началом высокодозной химиотерапии (больные, получавшие и не получавшие индукцию) полная ремиссия сохранялась у 12% больных, частичная ремиссия – у 58%, стабилизация – у 14% и прогрессирование – у 16% пациентов. После проведения высокодозной химиотерапии были получены следующие результаты: полная ремиссия – 19 больных (43,2%), частичная ремиссия – 14 (31,8%), стабилизация – 4 (9,1%), прогрессирование – 7 (15,9%). У 6 больных эффект высокодозной химиотерапии не оценен в связи с ранней смертью или недостаточным временем наблюдения. После завершения всей программы лечения (дополнительная лучевая терапия, адъювантная иммунотерапия и/или химиотерапия) доля больных с полной ремиссией увеличилась до 62,5% (25 больных), частичная ремиссия сохранялась у 15% (6) больных, стабилизация – у 2 (5%) и прогрессирование – у 7 (17,5%). У 10 больных суммарный эффект не оценен по вышеперечисленным причинам.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

На момент проведения анализа (25.04.05 г.) медиана наблюдения за

живущими ($n=25$) больными составила 23 месяца (от 1 до 97 месяцев).

При данном периоде наблюдения прогнозируемая 5-летняя об-



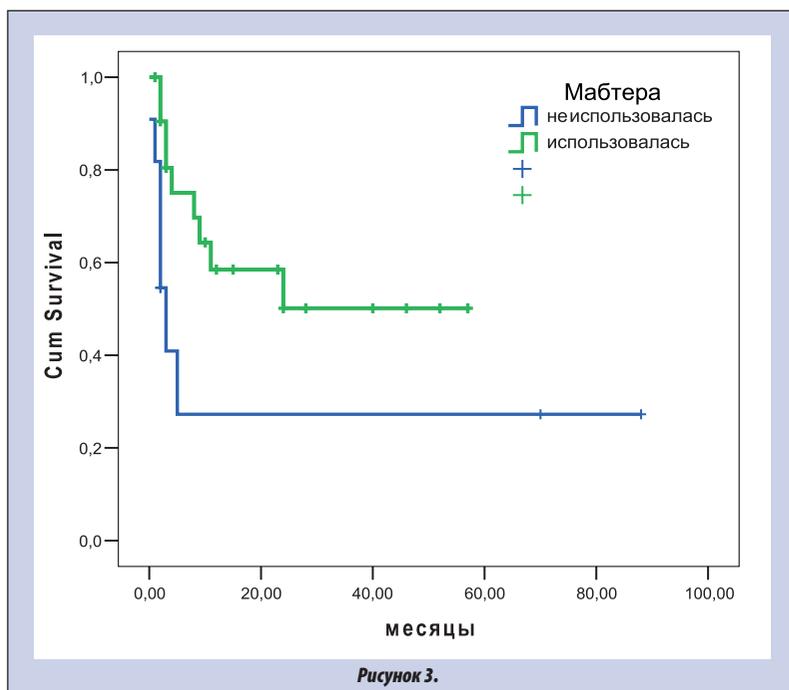


Рисунок 3.

щая выживаемость составила 40,3% (медиана 14 месяцев). После 2-х лет наблюдения (11 больных) отмечено плато в общей выживаемости.

ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Ранняя (100-дневная) токсическая смертность составила 14% (7 больных), при этом отмечена четкая тенденция к снижению токсической смертности в последние годы, что

возможно обусловлено накоплением опыта работы и увеличением трансплантационной активности. С 2001 года до момента настоящего анализа ВХТ была проведена 29 больным (9 трансплантаций в год) и ранней токсической смертности отмечено не было.

ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство больных с резистентными лимфомами в настоящее вре-

мя рассматриваются как кандидаты для проведения терапии сдерживания. Однако при проведении такого лечения пациент не имеет шансов на длительную ремиссию и, тем более, на выздоровление. К сожалению, проведение стандартной терапии II линии или высокодозной химиотерапии не приводит к существенному улучшению результатов лечения. Выбор тактики лечения обычно представляет большие трудности, так как больные с рефрактерными лимфомами обычно имеют плохое общее состояние и часто получают значительное количество курсов химиотерапии до «констатации» резистентности. Все это затрудняет проведение интенсивного лечения и тем более эскалацию доз цитостатиков в высокодозных режимах. Использование ритуксимаба совместно с высокодозной химиотерапией позволяет надеяться на улучшение результатов лечения, без существенного увеличения его токсичности. Как показало наше исследование, использование такого подхода позволяет получить длительные ремиссии даже у крайне неблагоприятной группы больных с рефрактерным течением заболевания и высоким IPI. Нам представляется целесообразным продолжение данного исследования.



Список литературы:

- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 1995;333:1540.
- Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstone AH, Gorin NC, Flesch M, Laporte JP, Maraninchi D, Pico J, Bosly A, Anderson C, Schots R, Biron P, Cabanillas F, Dicke K. High-dose therapy and autologous bone-marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493, 1987.
- J.-Y. Blay, F. Gomez, C. Sebban, T. Bachelot, P. Biron, C. Guglielmi, A. Hagenbeek, R. Somers, F. Chauvin, and T. Philip on behalf of the PARMA Group. The International Prognostic Index Correlates to Survival in Patients With Aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the PARMA Trial. *Blood*, Vol. 92 No. 10 (November 15), 1998: pp. 3562-3568
- Gallagher CJ et al. *J Clin Oncol* 1986; 4(10) p.p.1470-1480
- Anderson KC et al Expression of human B-cell associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63 : 1424-1433
- Reff ME et al Depletion of C cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20. *Blood*; 83:435-445
- Maloney DG et al The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct antiproliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood* 1996; 88 (suppl 1) 637A (Abstract 2535)
- Maloney DG et al Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-2466
- Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12:177.
- Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-397.
- Coiffier B et al MabThera (Rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood* 2000; 95 (suppl 1): Abstract 950.
- Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:619.
- Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268.
- Davis TA et al Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3134-3135
- Buckstein et al Stem cell function and engraftment is not affected by "in vivo purging" with rituximab for autologous stem cell treatment for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 5 (Suppl 14): 115 - 122.
- Pan D et al Clinical outcomes in patients treated with rituximab for relapse or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in post-transplant setting. *Blood* 2000; 96 (Suppl 1): Abstract 1746.