

## Поддерживающая терапия ритуксимабом при В-клеточных неходжкинских лимфомах

Г. С. Тумян

### РЕФЕРАТ

### Rituximab maintenance therapy of B-cell lymphomas

G. S. Tumyan

#### SUMMARY

The chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab has been increasingly used as maintenance therapy in different types and has so far produced very encouraging results. Rituximab is attractive for maintenance therapy for a number of reasons. We conducted a systematic review of main aspects of rituximab maintenance therapy, discussed in more details its indications and raised several important unanswered questions.

#### Keywords:

B-cell lymphoma, rituximab maintenance therapy.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: [gaytum@mail.ru](mailto:gaytum@mail.ru)

Принято в печать: 18 мая 2009 г.

Моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб) обладают рядом свойств, которые делают их крайне привлекательными для использования в качестве поддерживающей терапии у больных с различными вариантами В-клеточных лимфом. В статье приведен подробный анализ современной литературы по данной тематике, представлены основные положения поддерживающей терапии ритуксимабом, абсолютные и возможные показания к ее применению, фармакокинетические аспекты и нерешенные вопросы.

#### Ключевые слова

В-клеточные лимфомы, поддерживающая терапия ритуксимабом.

### ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) объединяют большую гетерогенную группу опухолевых заболеваний, которые отличаются клиническим разнообразием, разным ответом на терапию и прогнозом. В настоящее время в Европейском союзе зарегистрировано 230 000 больных НХЛ, при этом ежегодно в Европе впервые заболевает лимфомами около 70 000 человек. Примерно 85 % НХЛ имеют В-клеточное происхождение, из них более 30 % приходится на диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), 2-е место по частоте (20–25 %) занимает фолликулярная лимфома (ФЛ).

Международная кооперативная группа по изучению лимфом (NHLC Classification Project) провела в середине 1990-х годов большой популяционный анализ продолжительности жизни примерно 1500 больных НХЛ.<sup>1</sup> Оказалось, что при ДВКЛ 5-летняя выживаемость больных не превышает 50 %, при этих же сроках наблюдения выживаемость больных ФЛ составляет примерно 70 %. Необходимо отметить, что эти показатели общей выживаемости в целом оставались неизменными на

протяжении нескольких десятилетий до вступления онкологии в эру таргетной терапии. Применение первых терапевтических моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаба) в корне изменило ситуацию в лечении В-клеточных лимфом. Комбинация ритуксимаба с химиотерапией (R + ХТ) при различных вариантах В-клеточных лимфом, а также применение ее в монорежиме при ФЛ значительно улучшили показатели общей и безрецидивной выживаемости больных.

В настоящее время мы полагаем результатами сравнительного анализа (R + ХТ vs ХТ) по крайней мере 10 крупных контролируемых исследований, в которых продемонстрировано очевидное преимущество иммунохимиотерапии перед химиотерапией на любом этапе течения болезни (табл. 1).

Представленные клинические исследования касаются наиболее распространенной популяции больных ДВКЛ, ФЛ и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Последний вариант ранее классифицировался как индолентная лимфома в связи с тем, что ряд больных, как и при ФЛ, имели длительную выживаемость без предшествующей

Таблица 1. Контролируемые исследования с применением ритуксимаба (R + ХТ vs ХТ) при В-клеточных лимфомах

Вариант НХЛ	Этап НХЛ	Лечение	Результаты	Автор
ФЛ	Первичные	R-CVP vs CVP	TTP: 27 vs 7 мес.; $p < 0,001$	Marcus et al. <sup>2</sup>
ФЛ	Первичные	R-CHOP vs CHOP	OR: 88 vs 72 %; $p < 0,001$	Hiddemann <sup>3</sup>
ФЛ	Рецидив	R-CHOP vs CHOP	OR: 85 vs 72 %; $p < 0,001$	van Oers <sup>4</sup>
ФЛ + МКЛ	Рецидив	R-FCM vs FCM	OR: 79 vs 58 %; $p = 0,001$	Forstpointner <sup>5</sup>
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP vs CHOP	Med EFS: 44 vs 13 мес.; $p < 0,001$	Coiffier <sup>6</sup>
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP vs CHOP	3-летняя EFS: 79 vs 59 %; $p < 0,001$	Pfreundschuh <sup>7</sup>
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP vs CHOP	3-летняя EFS: 54 vs 46 %; $p = 0,04$	Habermann <sup>8</sup>
МКЛ	Первичные	R-CHOP vs CHOP	Med EFS: 21 vs 14 мес.; $p = 0,01$	Lenz <sup>9</sup>
ФЛ	Первичные	R-MCP vs MCP	4-летняя OS: 87 vs 74 %; $p = 0,01$	Herold <sup>10</sup>

TTP — время до прогрессирования; OR — общий ответ; Med EFS — медиана бессобытийной выживаемости; OS — общая выживаемость; МКЛ — мантийноклеточная лимфома.

терапии (в представленных протоколах ФЛ и МКЛ иногда рассматривались вместе).

Однако, несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты иммунохимиотерапии, избежать рецидивов у определенной группы больных ДВКЛ не удастся. При ФЛ в принципе остается открытым вопрос о возможности полной эрадикации опухоли, а значит, рецидивы болезни неизбежны (кривая выживаемости не выходит на плато). Исходя из этого, основной целью исследователей является разработка стратегии, позволяющей по возможности удлинить период до прогрессирования заболевания.

Попытки длительного поддержания достигнутого эффекта при индолентных лимфомах предпринимались неоднократно. На первых порах в качестве поддерживающей терапии рассматривались химиопрепараты в монорежиме или в различных комбинациях. Так, в одном исследовании 11 больных с индолентными лимфомами в полной ремиссии оставались под наблюдением или каждые 6 нед. на протяжении 18 мес. получали химиотерапию с включением производных нитрозомочевины (BCNU/BCVP).<sup>11</sup> В другом протоколе<sup>12</sup> после индукционной терапии по схеме CVP больные получали либо хлорамбуцил в течение 2 лет, либо оставались просто под наблюдением. В этих двух исследованиях, несмотря на более поздние сроки развития рецидивов у больных, получавших поддерживающую терапию, увеличения общей выживаемости получить не удалось. Кроме того, высокий процент кумулятивной токсичности и потенциальная угроза развития вторых опухолей при длительном проведении химиотерапии перевешивали некоторые преимущества в безрецидивной выживаемости больных.

На смену поддерживающему лечению химиопрепаратами пришли интерфероны, которые продемонстрировали высокую противоопухолевую активность при индолентных лимфомах. Однако полученные данные различных клинических протоколов были весьма противоречивы, что послужило основанием для проведения большого метаанализа результатов 10 рандомизированных исследований с включением около 1900 больных ФЛ, получавших поддерживающее лечение интерфероном в первой ремиссии.<sup>13</sup> Оказалось, что преимущества в выживаемости были получены только в той популяции больных, которые получали интерферон не только в поддерживающем режиме, но и в комбинации с химиотерапией на этапе индукции. Кроме того, большое число осложнений и тяжелая переносимость интерферона, особенно пожилыми больными, часто служили причиной отказа от данного вида лечения.

В конце 1990-х годов в литературе впервые были опубликованы обнадеживающие результаты по применению ритуксимаба в лечении рецидивов ФЛ (31 центр, 166 больных). Общая эффективность монотерапии ритуксимабом составила 48 %, медиана времени до прогрессирования — 13 мес.<sup>14</sup> Впоследствии становится очевидным, что ритуксимаб обладает рядом свойств, которые делают данный препарат

крайне привлекательным для использования в качестве поддерживающей терапии. Во-первых, ритуксимаб при минимальных и краткосрочных, легко купируемых побочных эффектах не обладает поздней кумулятивной токсичностью. Во-вторых, антиген CD20 персистирует на клетках резидуальной лимфомы, в литературе можно встретить только единичные случаи описания отсутствия экспрессии CD20 при рецидивах лимфом после ранее проведенной терапии ритуксимабом. Эффективность повторного лечения данным препаратом составляет в целом 40–50 %. Наконец, на фоне поддерживающей терапии анти-CD20-антителами можно достичь улучшения качества противоопухолевого ответа (переход частичной ремиссии в полную) и контролировать минимальную остаточную болезнь. И, пожалуй, не менее важным является улучшение качества жизни больных, т. к. редкими амбулаторными курсами удается поддержать длительные ремиссии и общее удовлетворительное состояние пациентов без признаков активности болезни.

Что сегодня мы знаем о поддерживающей терапии ритуксимабом, когда и при каких вариантах НХЛ эффективность ее не вызывает сомнений? Ответом на эти вопросы могут служить результаты ряда крупных контролируемых исследований, которые завершены или продолжаются в настоящее время. Анализируя их, мы представляем вашему вниманию основные положения поддерживающей терапии ритуксимабом (ПТР).

#### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ МОНОТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ПТР после монотерапии ритуксимабом изучалась в 3 клинических исследованиях. Наиболее крупное — это протокол SAKK 35/98 (Swiss Group for Clinical Cancer Research), в который был включен 151 больной ФЛ (51 — первичный) с полной, частичной ремиссией или стабилизацией после 4 еженедельных введений ритуксимаба (индукционный этап).<sup>15</sup> Далее пациенты оставались под наблюдением или получали ритуксимаб каждые 2 мес. (всего 4 введения). Медиана бессобытийной выживаемости оказалась в 2 раза выше в группе больных, получавших ПТР (23 vs 12 мес.;  $p = 0,024$ ), причем у первичных пациентов эти преимущества были особенно очевидны (36 vs 19 мес.;  $p = 0,009$ ).

В двух других исследованиях,<sup>16,17</sup> инициированных американскими учеными (Minnie Pearl Cancer Research Network), больные получали 4 еженедельных введения ритуксимаба каждые 6 мес. на протяжении 2 лет. В первой работе в анализ были включены 62 первичных больных (61 % — ФЛ и 39 % — ХЛЛ). На фоне ПТР у 42 % больных было отмечено дальнейшее улучшение качества противоопухолевого ответа, а к концу исследования общая эффективность лечения составила 73 % при частоте полных ремиссий 37 %. В продолжении к первому протоколу та же группа ученых проводит исследование с участием пациентов с рецидивами или

рефрактерным течением ФЛ. После эффективной индукции ритуксимабом 90 больных были рандомизированы либо на ПТР, либо на повторное лечение ритуксимабом в случае прогрессирования заболевания. Несмотря на то что значительно большее число больных в группе ПТР по сравнению с повторным лечением оставались в ремиссии, достоверного улучшения 3-летней общей выживаемости достичь не удалось (72 vs 68 %). В настоящее время продолжаются два крупных рандомизированных исследования (RESORT и RWW) по изучению эффективности ПТР по сравнению с наблюдением и/или повторным лечением ритуксимабом при прогрессировании заболевания у больных ФЛ.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что ПТР после индукционной монотерапии ритуксимабом у больных ФЛ, как первичных, так и с рецидивами заболевания, увеличивает в среднем медиану выживаемости без прогрессирования более чем на 1 год, причем без каких-либо признаков дополнительной токсичности.

### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 1496) инициировала большое исследование в 1998 г.<sup>18</sup> по изучению эффективности ПТР у 305 первичных больных с индолентными лимфомами (78 % имели III–IV стадию ФЛ). Больные получали на индукционном этапе лечение по схеме CVP и после достижения эффекта были рандомизированы либо на наблюдение, либо на 4 еженедельных введения ритуксимаба каждые 6 мес. в течение 2 лет. Оказалось, что бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) больных ФЛ, получавших поддерживающее лечение, были достоверно выше по сравнению со сроками жизни пациентов, которые оставались просто под наблюдением: медиана БСВ составила 61 и 15 мес. соответственно ( $p = 0,0003$ ), 3-летняя ОВ — 91 и 75 % соответственно ( $p = 0,03$ ). Таким образом, применение ПТР у больных ФЛ способствует удлинению сроков ремиссии без какой-либо дополнительной токсичности более чем на 4 года по сравнению с пациентами, которые только наблюдаются после эффективной химиотерапии.

Пожокие результаты были получены американскими учеными (US Intergroup Trial), которые провели большое рандомизированное исследование, включающее 632 первичных пожилых больных ДВКЛ.<sup>8</sup> Больные получали индукционное лечение по программе СНОР или R-СНОР. Далее 415 пациентов после достижения ремиссии были рандомизированы на наблюдение ( $n = 208$ ) или ПТР ( $n = 207$ ). Преимущества в БСВ при проведении поддерживающего лечения были получены в популяции больных, которые в индукции получали СНОР ( $p = 0,0004$ ), но не R-СНОР ( $p = 0,81$ ). 2-летняя БСВ больных составила соответственно 77 (R-СНОР), 79 (R-СНОР+ПТР), 74 (СНОР+ПТР) и 45 % (СНОР).

Таким образом, первичным больным ФЛ и ДВКЛ, которые на этапе индукции получали только химиотерапию без ритуксимаба (CVP или СНОР), назначение ПТР является вполне оправданным и позволяет значительно увеличить длительность достигнутых ремиссий.

### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

Два крупных рандомизированных исследования изучали эффективность ПТР у больных с рецидивами или резистентным течением ФЛ. Первый протокол, инициированный European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 20981), предусматривал индукционную терапию по схеме СНОР или R-СНОР, затем, после достижения полной или частичной ремиссии больные оставались под наблюдением или получали введение ритуксимаба каждые 3 мес. на протяжении 2 лет.<sup>4</sup> ПТР по сравнению с наблюдением достоверно улучшает выживаемость без прогрессирования (медиана 51,5 vs 14,9 мес.;  $p < 0,0001$ ) и 3-летнюю ОВ больных (85 vs 77 %;  $p = 0,0111$ ). Необходимо отметить, что в отличие от первичных больных в рецидиве ФЛ поддерживающая терапия значительно улучшает БСВ как в группе пациентов, получавших СНОР (медиана 42,2 vs 11,6 мес.;  $p < 0,0001$ ), так и R-СНОР (медиана 51,8 vs 23 мес.;  $p = 0,0043$ ).

Второй протокол германской группы (German Low Grade Lymphoma Study Group — GLSG) включал больных с рецидивами ФЛ и МКЛ.<sup>5</sup> Больные сначала получали лечение по схеме R-FCM или FCM (вскоре этот рукав рандомизации был закрыт из-за несомненного преимущества иммунохимиотерапии), затем были рандомизированы на наблюдение ( $n = 91$ ) или ПТР ( $n = 85$ ). Как и в первом исследовании, было получено достоверное улучшение БСВ в случае проведения ПТР ( $p < 0,001$ ) в группе больных ФЛ.

Таким образом, при рецидивах или резистентном течении ФЛ поддерживающая терапия ритуксимабом значительно улучшает отдаленные результаты лечения независимо от типа индукционного лечения (R + ХТ или ХТ) и может считаться стандартом лечения этой популяции больных. Основываясь на этих данных, французскими учеными было инициировано новое клиническое исследование (Primary Rituximab and Maintenance — PRIMA) по изучению эффективности ПТР после иммунохимиотерапии у первичных больных ФЛ. Результаты этого исследования пока не опубликованы, и к нему приковано внимание всех исследователей. Результаты PRIMA позволят, с одной стороны, определить наиболее эффективный режим химиотерапии первой линии (R-СНОР vs R-CVP vs R-MCP vs R-FCM), с другой стороны, подтвердить необходимость поддерживающего лечения после R + ХТ у первичных больных ФЛ. В настоящее время продолжается 6 крупных контролируемых исследований по изучению эффективности ПТР при ФЛ (табл. 2).

Эффективность ПТР после индукционной иммунохимиотерапии (R + ХТ) изучается и при МКЛ. Первое небольшое исследование<sup>19</sup> касается первичных больных МКЛ, которые после модифицированного режима R-Нурег-CVAD получали ПТР в течение 2 лет. 2-летняя БСВ и ОВ больных составили 59 и 77 % соответственно. Полученные удовлетворительные результаты демонстрируют возможность продления ремиссий без дополнительной токсичности на фоне ПТР. Второе контролируемое исследование GLSG<sup>5</sup> включало больных с рецидивами МКЛ, которые были рандомизированно рас-

**Таблица 2.** Исследования поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярных лимфомах, которые продолжаются в настоящее время

Название исследования	Пациенты	ПТР после R + ХТ
PRIMA	Первичные	Индукция: R-СНОР vs R-FCM vs R-CVP vs R-MCP. Поддержка: ПТР vs наблюдение
OSHO/GLSG	Первичные	Индукция: R-СНОР vs R-MCP vs R-FCM. Поддержка: ПТР vs интерферон
Italian Multicenter Trial	Первичные (60–75 лет)	Индукция: 4R-FND + 4 R. Поддержка: ПТР vs наблюдение
<b>ПТР после монотерапии ритуксимабом</b>		
RESORT	Первичные	Индукция: 4 R. Поддержка: ПТР до прогрессии vs R при рецидиве
Wait & Watch	Первичные	Наблюдение vs 4 R vs 4 R + ПТР
SAKK 35/03	Первичные/рецидивы	Индукция: 4 R. Поддержка: R каждые 2 мес. (4 года) vs R каждые 2 мес. (5 лет)

пределены на наблюдение или ПТР после схемы R-FCM. Оказалось, что ПТР статистически достоверно удлиняет срок ремиссий у этой популяции больных (45 vs 9 % пациентов оставались в ремиссии в течение 2 лет).

### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

В нескольких исследованиях продемонстрировано улучшение БСВ у больных НХЛ, получавших ПТР в течение года после проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДТ с ауто-ТГСК). В частности, проанализированы результаты 27 больных с рецидивами различных вариантов НХЛ (12 ФЛ, 8 ДВКЛ, 3 МКЛ, 3 иммуноцитомы и 1 лимфома Беркитта).<sup>20</sup> Было показано, что длительное ежемесячное введение ритуксимаба (в среднем около 1 года) переносится хорошо и позволяет контролировать минимальную резидуальную болезнь (все 12 больных с ФЛ находятся в ремиссии при медиане наблюдения 30 мес.). В другой работе С. Haioun и соавт.<sup>21</sup> представили результаты применения ПТР после ВДТ с ауто-ТГСК у больных ДВКЛ. Оказалось, что при медиане наблюдения 4 года БСВ больных несколько выше в случае проведения ПТР, хотя статистически значимых различий получить не удалось (80 vs 71 %;  $p = 0,098$ ). Небольшое число наблюдений к настоящему времени не позволяет сделать достоверных обобщений относительно целесообразности ПТР у данной популяции больных, ответ на этот вопрос может быть получен после завершения крупных контролируемых исследований (табл. 3).

**Таблица 3.** Исследования с поддерживающей терапией ритуксимабом при агрессивных вариантах НХЛ, которые продолжаются в настоящее время

№ протокола*, фаза	Пациенты	Характеристика исследования
NCT00209209, III	Первичные	ПТР после индукции (R-CHOP vs R-FC) у пожилых больных МКЛ
NCT00400478, III	Первичные	ПТР vs наблюдение у больных с агрессивными НХЛ
NCT0081146, III	Рецидивы	R-ICE vs R-DHAP перед ВДТ с ауто-ТГСК у больных ДВКЛ с последующей ПТР или наблюдением
NCT0078949, III	Рецидивы	GDP vs DHAP перед ВДТ с ауто-ТГСК у больных с агрессивными НХЛ и последующей ПТР или наблюдением

\* Номер протокола, зарегистрированный на сайте: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

В настоящее время в Российской Федерации в качестве режима ПТР зарегистрирована схема с введением препарата каждые 3 мес. в течение 2 лет. Эта схема имеет фармакокинетическое обоснование.

N. L. Verinstein и соавт. в 1998 г. показали в исследовании с участием пациентов с НХЛ, которым назначался ритуксимаб в виде 4 инфузий 1 раз в неделю, что с каждой последующей инфузией период полувыведения препарата увеличивался (76,3 ч после первой инфузии и 205,8 ч — после четвертой), при этом медиана концентрации ритуксимаба через 3 мес. после окончания терапии составляла 20,3 мкг/мл. Авторы изучали взаимосвязь между концентрацией препарата и ответом на лечение. Ими было показано, что чем выше концентрация ритуксимаба в крови, тем выше частота ответа: у 62 больных, ответивших на терапию, медиана концентрации препарата составила 25,4 мкг/мл, а у 42 неответивших — 5,9 мкг/мл.<sup>23</sup>

Основываясь на этих данных, N. Lucio и соавт. провели исследование, целью которого было определить оптималь-

ный режим введения ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии у больных НХЛ. Целевой концентрацией был выбран показатель 25 мкг/мл. По данным авторов, после проведения индукционной монотерапии в виде 4 еженедельных инфузий для поддержания необходимой концентрации в крови требуется введение препарата каждые 3 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 мес. при медиане наблюдении 25 мес., общая частота ответа — 59 %, а частота полного ответа — 27 %.<sup>24</sup>

Таким образом, было получено фармакокинетическое обоснование оптимального режима ПТР: эффективная концентрация в крови сохраняется при условии введения ритуксимаба не реже каждые 3 мес.

В феврале 2009 г. L. Vidal и соавт.<sup>22</sup> опубликовали данные большого метаанализа (1143 больных) по изучению эффективности и безопасности применения ПТР при ФЛ. По данным 5 крупных исследований с участием 985 пациентов (R. Forstpointer, 2006; M. Ghielmini, 2004; J. Hainsworth, 2005; H. Hochster, 2005; M. H. van Oers, 2006), поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает ОВ больных. Обобщая все имеющиеся данные, мы предлагаем вашему вниманию основные положения по поддерживающей терапии ритуксимабом, которые базируются на обзоре всей доступной на сегодняшний день литературы.

#### Абсолютные показания к ПТР:

- после индукционной ХТ — у первичных больных ФЛ;
- после индукционной монотерапии ритуксимабом — у первичных больных, больных с рецидивами и резистентным течением ФЛ;
- у всех больных с рецидивами ФЛ независимо от типа индукционного лечения (R + ХТ или ХТ).

#### Возможные показания к ПТР:

- после иммунохимиотерапии (R + ХТ) — у первичных больных ФЛ;
- после химиотерапии (СНОР) — у первичных пожилых больных ДВКЛ;
- после иммунохимиотерапии (R + ХТ) — у больных МКЛ;
- после ВДТ с ауто-ТГСК — при рецидивах ФЛ, ДВКЛ, МКЛ.

#### Режим и длительность введения:

- 375 мг/м<sup>2</sup> каждые 2–3 мес. в течение 2 лет или
- 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 4 введения каждые 6 мес. в течение 2 лет.

### НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ДРУГИЕ АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

**Оптимальный режим и длительность ПТР** остаются в настоящее время предметом дискуссий и до конца не изучены. В разных исследованиях рассматривались различные режимы, которые по эффективности не уступали друг другу: одно введение каждые 2–3 мес. до 2 лет или 4 еженедельных введения каждые 6 мес. на протяжении 2 лет. Остается неопределенной также и длительность применения ритуксимаба: достаточно ли 2-летнего периода лечения или терапия должна быть продолжена до развития рецидива? Большинство исследователей все же предлагают лечение до 2 лет, если больной не находится в рамках клинических исследований.

**Токсичность и потенциальный риск при ПТР** также остаются предметом пристального внимания ученых. Так, согласно данным L. Vidal и соавт.,<sup>22</sup> ПТР увеличивает ОВ больных, даже несмотря на большую частоту инфекционных осложнений. Ряд других авторов также указывают на высокий риск развития нейтропении при длительном применении

ритуксимаба.<sup>23</sup> Деpletion зрелого В-клеточного пула в ряде случаев может ассоциироваться с увеличением числа вирусных инфекций (цитомегаловирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита). Наиболее подверженным инфекциям являются ранее леченные больные, в частности получавшие флударабинсодержащие режимы.

**Потенциальные комбинации ПТР с другими агентами** интенсивно изучаются в настоящее время. В частности, интересным является возможность применения бортезомида (Velcade) или леналидомида (Revlimid) в комбинации с ПТР.

**Качество жизни при ПТР** стало предметом отдельного изучения. В работе М. Witzens-Harig и соавт.<sup>25</sup> показано, что качество жизни больных ФЛ и МҚЛ, получавших ПТР или находящихся просто под наблюдением, не различалось.

И наконец, в завершение хотелось бы отметить, что ПТР улучшает эмоциональную составляющую качества жизни, поскольку позволяет больным не пассивно ждать развития следующего, по сути неизбежного, рецидива, а дает им ощущение контроля над болезнью и придает бо́льшую уверенность в своем длительном благополучии. ПТР удлиняет сроки ремиссии, позволяет больным активно работать и вести полноценный образ жизни — жизни без болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997 Jun 1; 89(11): 3909–18.
2. Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417–23.
3. Hiddemann W., Kneda M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with CHOP alone: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725–32.
4. van Oers M. H., Klasa R., Marcus R. et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006; 108(10): 3295–301.
5. Forstpointner R., Dreyling M. et al. The addition of rituximab to FCM significantly increase the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(10): 3064–71.
6. 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. *New Engl. J. Med.* 2002; 346(4): 235–42.
7. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–91.
8. Habermann T., Weller E. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone without or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(19): 3121–7.
9. Lenz G., Dreyling M. et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1984–92.
10. Herold M., Haas A. et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(15): 1986–92.
11. Ezdinli E., Harrington D. et al. The effect of intensive intermittent maintenance therapy in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1987; 60: 156–60.
12. Steward W., Crowther D. et al. Maintenance chlorambucil after CVP in the management of advanced stage, low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1988; 61: 441–7.
13. Rohatiner A., Radford J. et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2215–23.
14. McLaughlin P., Grillo-Lopez A. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2825–33.
15. Ghilmini M., Schmitz S. et al. Prolonged treatment with rituximab in patient with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–23.
16. Hainsworth J., Litchy S. et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–7.
17. Hainsworth J., Litchy S. et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Blood* 2003; 102: 411a.
18. Hochster H., Weller E. et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma: results of the E1496 Phase III trial from the Eastern Co-operative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 2005; 106: 106a.
19. Kahl B., Longo W. et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma; a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann. Oncol.* 2006; 17(9): 1418–23.
20. Neumann F., Harnsen S. et al. Rituximab long-term maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2006; 85: 530–4.
21. Haioun C., Mounier N. et al. Rituximab compared to observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 8012.
22. Vidal L., Gafter-Gvili A. et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009 Feb 18; 101(4): 248–55.
23. Gordan L. N. et al. Phase II Trial of Individualized Rituximab Dosing for Patients with CD20-Positive Lymphoproliferative Disorders. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1096–102.
24. Berinstein N. L. et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 1998; 9: 995–1001.
25. Witzens-Harig M., Reiz M. et al. Quality of life during maintenance therapy with rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann. Hematol.* 2009 Jan; 88(1): 51–7.