

Применение ритуксимаба (Мабтеры) у детей с гематологическими заболеваниями

Т. Т. Валиев

The use of rituximab (Mabthera) in pediatric hematology

T. T. Valiev

SUMMARY

Author presents data about the use of rituximab (Mabthera) in pediatric hematology. It showed efficacy in autoimmune disease, hemophilia, non-Hodgkin's lymphomas in childhood. There are parameters of rituximab (Mabthera) safety.

Keywords:

rituximab (Mabthera), children, treatment.

Pediatric oncology and hematology research institute of N. N. Blokhin Cancer Center of RAMS, Moscow

Контакты: shirin-anton@mail.ru

Принято в печать: 23 марта 2009 г.

РЕФЕРАТ

В статье приведены современные данные о применении ритуксимаба (Мабтеры) у детей с гематологическими заболеваниями. Представлены сведения об эффективности препарата при ряде аутоиммунных заболеваний, гемофилии, неходжкинских лимфомах детского возраста. Отдельно освещены параметры безопасности применения препарата.

Ключевые слова

ритуксимаб, Мабтера, дети, лечение.

В последние годы моноклональные антитела прочно вошли в арсенал лечебных средств для терапии гематологических заболеваний. Наиболее изученным препаратом этой группы является ритуксимаб (Мабтера), который активно применяется в клинической практике с 1997 г.¹ Мабтера представляет собой химерное антитело, состоящее из константного участка человеческого иммуноглобулина и вариабельного участка мышинового иммуноглобулина. Мабтера специфически связывается с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов.² CD20 — трансмембранный антиген, который экспрессируется В-клетками и участвует в регуляции роста и дифференцировки В-лимфоцитов, действуя как кальциевый канал.³ Мабтера на поверхности В-лимфоцита непосредственно связывает компонент C1q комплемента и, таким образом, инициирует комплемент-опосредованный лизис В-клеток.⁴ Второй механизм действия препарата реализуется за счет связывания с Fc-рецепторами на человеческих клетках-эффекторах, таких как макрофаги и естественные киллеры, индуцируя антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.⁵ Мабтера оказывает прямое антипролиферативное действие и усиливает эффект цитостатиков (флударабин, винбластин, доксорубин) и глюко-

кортикостероидов.^{6,7} И наконец, ритуксимаб индуцирует апоптоз клеток, несящих на своей поверхности CD20, за счет повышения содержания внутриклеточного кальция, активации тирозинкиназ (Lyc и Fyn) и каспазы 3.⁸

Применение Мабтеры в терапии гематологических заболеваний у взрослых прочно вошло в клиническую практику за последние 10 лет. Мабтера входит в программы первой линии терапии хронического лимфолейкоза, фолликулярных лимфом, диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВККЛ) взрослых.⁹ Лечение получили к настоящему времени сотни больных, продемонстрировано преимущество схем терапии с использованием ритуксимаба по сравнению с применением только химиотерапии. В то же время в детской практике, в т. ч. при лимфомах, Мабтера используется редко. До сих пор описываются отдельные удачные клинические наблюдения.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) детского возраста отличаются от лимфом взрослых не только частотой встречаемости, преобладанием высокоагрессивных форм, большой генерализацией процесса, но и молекулярно-генетическими, иммунологическими особенностями. Неслучайно в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. впер-

вые выделена фолликулярная лимфома детского возраста и лимфома из клеток маргинальной зоны детского возраста.¹⁰

Последние десятилетия ознаменовались достижением выдающихся результатов в терапии лимфатических опухолей у детей. Благодаря внедрению современных программ полихимиотерапии удалось добиться бессобытийной выживаемости, достигающей 90 % у детей при зрелоклеточных В-клеточных лимфомах. Эти программы являются риск-адаптированными и учитывают не только стадию, распространенность опухоли, но и биологическую активность лимфомы, которую наиболее четко отражает показатель ЛДГ.¹¹

Однако в настоящее время достаточно остро стоит вопрос терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ у детей, а также поиски возможностей улучшения показателей выживаемости при III–IV стадии высокоагрессивных В-НХЛ. Одним из возможных вариантов повышения эффективности терапии является включение Мабтеры в курсы полихимиотерапии.

Наиболее часто из зрелоклеточных В-клеточных опухолей у детей встречается лимфома Беркитта (ЛБ), которая характеризуется чрезвычайной агрессивностью и генерализацией с поражением органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, костей, костного мозга, ЦНС и гонад. Химиотерапия по программам, предложенным группой ВФМ, позволяет получить бессобытийную выживаемость у 100 % больных с I–II стадией заболевания, тогда как при III–IV стадии этот показатель снижается до 75–80 %.

При рецидивах и рефрактерных формах ЛБ Children's Oncology Group рекомендует включить в курс ICE (ифосфамид, карбоплатин, эпозид) ритуксимаб, поскольку, по опубликованным данным, в этом случае у 3 из 14 детей удалось получить полную ремиссию (ПР) и у 4 — частичную.

В то же время попытки использования Мабтеры в монорежиме у детей с рефрактерными формами ЛБ оказались безрезультатными. Так, после прогрессии ЛБ на фоне блоковой терапии программы В-NHL-ВФМ95 монотерапия Мабтерой в режиме еженедельных введений в дозе 375 мг/м² в течение 8 нед. не привела к стабилизации процесса и смерть ребенка наступила через 11 мес. после установления факта прогрессии.

Включение ритуксимаба в программу терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) позволило получить ПР у 5 из 6 детей с пре-В иммунологическим подвариантом ОЛЛ.

Токсичность программы В-NHL-ВФМ95 стала причиной для модификации этого протокола путем снижения дозы метотрексата с 1000 до 500 мг/м² и включения в стандартные блоки Мабтеры.¹²

В последние годы был выделен CD20-положительный вариант лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Имеется описание клинического случая, когда с помощью стандартной терапии АВВД у 10-летней девочки не удалось получить ПР и только еженедельное введение Мабтеры в течение 6 нед. позволило достичь ПР.¹³

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) была выделена в качестве самостоятельного заболевания в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ в 2001 г., ранее она была подвариантом ДВККЛ. Результаты лечения ПМВККЛ у детей хуже, чем ДВККЛ, поэтому тактически стало обоснованным включение Мабтеры в программы терапии этого варианта В-НХЛ. Так, приводится наблюдение, когда у девочки 10 лет не было получено ПР при стандартной терапии по программе В-NHL-ВФМ-95 и только после-

дующая монотерапия ритуксимабом в виде еженедельного введения на протяжении 4 нед. позволила достичь ПР.¹⁴

В настоящее время рассматривается вопрос о включении Мабтеры в программы высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией периферических стволовых клеток крови/костного мозга.¹⁵ Поскольку стволовые клетки не несут на своей поверхности антиген CD20, Мабтера не действует на гемопоэтические клетки-предшественники, что позволяет использовать препарат с целью очистки трансплантата *in vivo*. Применение Мабтеры перед сбором периферических стволовых клеток не снижает эффективности сбора, однако значительно уменьшает риск контаминации гемопоэтического материала опухолевыми клетками.¹⁶

Мабтера может использоваться не только при опухолевых заболеваниях. В когортных исследованиях описано применение Мабтеры при аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у 25 детей, у которых традиционное лечение было неэффективно.¹⁷ Стандартную дозу Мабтеры вводили еженедельно в течение 1–6 нед. У 23 (92 %) из 25 детей был получен полный ответ (ПО) продолжительностью 7–28 мес. (медиана 16 мес.) на момент последнего наблюдения. Только у 3 из этих 23 пациентов возник рецидив, включая 1 больного, у которого наблюдалось два обострения. Все рецидивы успешно лечились повторным применением Мабтеры.

Эти результаты отличаются от данных у взрослых пациентов. У взрослых АИГА часто сопровождается появлением холодных агглютининов с образованием антител IgM к эритроцитам, тогда как у детей обычно наблюдается АИГА с тепловыми антителами. Хотя в некоторых исследованиях у взрослых отмечалась высокая частота ответа,¹⁸ самое крупное исследование у 27 взрослых, которые получили 37 курсов Мабтеры при наличии холодных агглютининов, показало 54 % ответа (20 из 37 курсов), при этом ПО наблюдался только у 1 пациента.¹⁹

С учетом высокого уровня эффективности Мабтеры у детей и сложного лечения АИГА целесообразно рассмотреть вопрос о раннем применении препарата у таких пациентов, особенно у детей с плохой переносимостью кортикостероидов.

Имеются описания применения Мабтеры у детей с иммунной тромбоцитопенией. Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) характеризуется образованием аутоантител к тромбоцитам. Лечение проводится с помощью кортикостероидов и иммунодепрессантов. Спленэктомия и иммунодепрессанты являются резервными методами для случаев персистирующей тромбоцитопении.

J. Wang и соавт.,²⁰ T. Taube и соавт.²¹ и C. Bennett и соавт.²² сообщают о группах детей (от 22 до 36 в каждой) с хронической ИТП, устойчивых к многим предшествующим методам лечения и получающих лечение Мабтерой. Дети в исследованиях, проведенных J. Wang и C. Bennett, получали стандартную дозу Мабтеры каждую неделю в течение 4 нед., в исследованиях T. Taube — только одно введение препарата. Удовлетворительный ответ, определенный как количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, наблюдался у 71 % детей в исследовании J. Wang (при этом большинство ответов были ПО) и у 31 % детей в исследовании C. Bennett. T. Taube сообщает о ПО (тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$) у 32 % детей и о частичном ответе (тромбоциты более $30 \times 10^9/\text{л}$) — у 27 %. Меньшая частота ответов в исследовании C. Bennett, вероятно, связана с более тяжелыми формами заболеваний у этих пациентов. Все, кроме одного случая, ПО в исследовании J. Wang наблюдались в течение 4 нед. после первой инфузии Мабтеры.

Опубликованные сообщения о клинических случаях, касающиеся в общей сложности 10 детей с ИТП, получав-

ших 4 дозы Мабтеры, указывают на частоту ответа 70 %.²³ В исследовании J. Wang, как и в исследовании С. Bennett, не были ясно определены прогностические факторы ответа на Мабтеру. Следует отметить, что в этих двух исследованиях у 5 детей развилась сывороточная болезнь. Сывороточная болезнь у детей при применении Мабтеры наблюдалась и в других исследованиях, но со значительно меньшей частотой.

С. Bennett и соавт. отметили, что у исследуемых детей (возрастной диапазон 2,6–18,3 года, медиана более 10 лет) уровень IgG оставался неизменным, а уровень IgM достоверно снижался, но не выходил за пределы нормальных значений. Фармакокинетический анализ у 14 детей продемонстрировал, что клиренс Мабтеры был более быстрым после первой инфузии, чем после четвертой.

Данные у взрослых с ИТП, получавших Мабтеру, сходны с данными у детей, за исключением того, что ответ у детей развивается быстрее по сравнению со взрослыми. У 15 из 17 взрослых, у которых наблюдался ПО, продолжительность ответа составляла более 1 года,²⁴ тогда как в исследовании J. Wang рецидив у детей возникал раньше.

Таким образом, терапия Мабтерой дает возможность избежать спленэктомии у детей с хронической ИТП, но, видимо, не более чем в 50 % случаев. Конкретные показания к терапии ритуксимабом и наиболее подходящее время для начала лечения нуждаются в уточнении. Сывороточную болезнь можно с уверенностью купировать преднизолоном, однако при этом необходимо приостановить лечение Мабтерой.

Приблизительно у 20–30 % пациентов с тяжелой гемофилией А и 5 % пациентов с тяжелой гемофилией В образуются ингибирующие антитела. Больные гемофилией с наличием ингибиторов получают «обходные» препараты при остром кровотечении и иммунной толерантности с целью устранения ингибиторов.

В настоящее время нет опубликованных когортных данных по использованию Мабтеры при наличии ингибиторов. Четыре сообщения о клинических случаях описывают 8 детей с врожденной гемофилией, которые получали Мабтеру при наличии антител к факторам VIII и IX.²⁵ У 5 (63 %) из 8 детей был изначальный ответ. У двоих возник рецидив на 8–11-м месяце, один из них ответил на второй курс применения Мабтеры.

При оценке токсичности Мабтеры у детей следует отметить низкий уровень побочных реакций, которые выражаются в гипертермии, ознобе, головной боли, тошноте, развитии ринита, кожного зуда, кашля, миалгии. Приведенные побочные реакции быстро купируются введением антипиретика с антигистаминным препаратом. При соблюдении режима введения Мабтеры, когда начальная скорость введения составляет 50 мг/ч, с постепенным увеличением скорости до 100–150 мг/ч, введением антипиретика за час до начала инфузии препарата и антигистаминного препарата непосредственно перед введением удается значительно снизить число побочных реакций. У детей неблагоприятные реакции на введение Мабтеры возникают, как правило, во время первой инфузии и хорошо купируются.

Таким образом, следует отметить, что ритуксимаб (Мабтера) является достаточно эффективным препаратом в лечении В-НХЛ детского возраста и ряда аутоиммунных заболеваний у детей. Достаточно актуальным остается вопрос о возможности поддерживающей терапии Мабтерой, но для

создания рекомендаций по ее включению в программы лечения необходимы крупные исследования на больших группах больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И. В., Османов Д. Ш., Курильников А. Я. и др. Мабтера в терапии неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности: схема R-СНОР. Современная онкология 2001; 3(4): 21–4.
2. Поддубная И. В., Курильников А. Я., Османов Д. Ш. и др. Применение мабтеры (ритуксимаба) с антрациклинсодержащими комбинациями химиопрепаратов в качестве первой линии лечения больных В-клеточными НХЛ с неблагоприятным прогнозом (предварительные результаты). Современная онкология 2002; 4(3): 19–21.
3. Луговская С. А., Почтарь М. Е., Тупицын Н. Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. — М., 2005. — 165 с.
4. Курильников А. Я. Мабтера — первые моноклональные антитела в терапии неходжкинских лимфом. Современная онкология 2002; 4(1): 25–8.
5. Reff M., Carner C., Chambers K. et al. Depletion of T cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994; 83: 435–45.
6. Marcus R., Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. Eur. J. Haematol. Suppl. 2007; 67: 5–14.
7. Fanale M. A., Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Drugs 2007; 67(3): 333–50.
8. Plosker G. L., Figgitt D. P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs 2003; 63(8): 803–43.
9. Крячок И. А., Бебешко В. Г. Возможности и место ритуксимаба (мабтеры) в терапии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Украин. журн. гематол. и трансфузиол. 2005; 5: 35–42.
10. Атлас опухоли лимфатической системы / Под ред. А. И. Воробьева, А. М. Кременецкой. — М.: Ньюдиамед, 2007. — 292 с.
11. Махонова Л. А. Проблемы в лечении лимфоидных опухолей у детей. Детская онкология 2007; 1: 4–9.
12. Самочатова Е. В., Мякова Н. В., Литвинов А. В. и др. Применение ритуксимаба (Мабтеры) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатр. 2004; 3(4): 54–9.
13. Culic S., Armanda V., Kuljis D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in a 10-year old girl. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006; 23(8): 661–6.
14. Culic S., Armanda V., Kuljis D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year old girl. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003; 20(4): 339–44.
15. Maeshima A. M., Taniguchi H., Nomoto J. et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci. 2009; 100(1): 54–61.
16. Migkou M., Dimopoulos M. A., Gavriatopoulou M. et al. Applications of monoclonal antibodies for the treatment of hematological malignancies. Expert. Opin. Biol. Ther. 2009; 9(2): 207–20.
17. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 2004; 125: 232–9.
18. Berensten S., Ulvestad E., Gjersten B. et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925–8.
19. Bengston K., Skinner M., Ware R. et al. Successful use of anti-CD20 (rituximab) in severe life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura. J. Pediatr. 2003; 143: 670–3.
20. Wang J., Wiley J., Luddy R. et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children: assessment of rituximab treatment. J. Pediatr. 2005; 145: 217–21.
21. Taube T. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. Hematologica 2005; 90: 281–3.
22. Bennet C., Rogers Z. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 2006; 107: 2639–42.
23. Quartier P., Brethon B., Philippet P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab. Lancet 2001; 358: 1511–3.
24. Motto D., Williams J., Boxer L. et al. Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia. Israel Med. Assoc. J. 2002; 4: 1006–8.
25. Fox R., Neufeld E., Bennett C. Rituximab for adolescents with haemophilia and high-titre inhibitors. Haemophilia 2006; 12: 218–22.