

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИФфуЗНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА Г. НОВОСИБИРСКА

Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА¹, Татьяна Августовна АГЕЕВА², Людмила Михайловна МАСЛОВА¹,
Галина Викторовна ШАМАЕВА¹, Ольга Сергеевна ИВАНЧЕЙ², Марина Викторовна БУРУНДУКОВА¹,
Алексей Викторович МИШЕНИН¹, Елена Васильевна МЕЛЬНИЧЕНКО¹

¹МБУЗ Государственная клиническая больница № 2, Городской гематологический центр
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

²ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Представлены результаты лечения 84 больных диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом (ДВККЛ), получивших от 4 до 8 курсов R-СНОР в качестве I и II линии терапии. Общая эффективность в I линии составила 85 %, во II линии терапии общий ответ получен у 64,7 % пациентов. 4-летняя общая выживаемость в I линии терапии при использовании ритуксимаба с протоколом СНОР составила 87 %, без ритуксимаба – 57 %, во II линии терапии – соответственно 38 и 22 %. Показано, что программа R-СНОР является высокоэффективной у больных ДВККЛ и позволяет достичь полных клинико-гематологических ремиссий и увеличить общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова: гематология, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ритуксимаб, моноклональные антитела.

Введение

За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [1–4]. Она выше в развитых странах мира, где за последние 20 лет увеличилась более чем на 50 %, в России НХЛ составляет 2,55 % от всех злокачественных опухолей. Согласно современной классификации International Lymphoma Study Group и Всемирной организации здравоохранения, НХЛ представляют собой обширную группу злокачественных гематологических заболеваний, характеризующихся разнообразными гистологическими, иммунофенотипическими, молекулярными и клиническими характеристиками [5, 6].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – агрессивная опухоль, составляющая 30–40 % всех новых случаев НХЛ и обладающая наибольшей встречаемостью – до 80 % [2–3, 5, 7–9].

Клинической особенностью НХЗЛ является не только склонность к быстрому росту и раннему прогрессированию, но и высокая чувстви-

тельность к химиотерапии. Около 25 лет стандартным лечением впервые выявленной ДВККЛ являлся протокол СНОР, позволяющий достигать полных ремиссий у 58–62 % пациентов с общей выживаемостью 68 % [10, 11]. Последние годы явились началом новой эры в терапии злокачественных лимфом. Современная терапия представляет собой комбинацию СНОР и моноклонального антитела ритуксимаба (R-СНОР), обладающего способностью специфически связываться с антигеном CD20 злокачественных В-лимфоцитов. Присоединение ритуксимаба к курсам полихимиотерапии (ПХТ) повышает частоту полных ремиссий до 76 %, снижает частоту рецидивов и случаев первичной резистентности, увеличивает бессобытийную и общую выживаемость до 83 % [3, 11–13].

Эффективность иммунохимиотерапии ДВККЛ можно прогнозировать, исходя из состояния пациента и стадии заболевания до начала лечения (the inter). Среди факторов риска наиболее значимыми являются возраст старше 60 лет, тяжесть общего состояния больного, соответствующая 2–4 степени

Нечунаева И.Н. – к.м.н., зав. гематологическим отделением, e-mail: nechir@mail.ru

Агеева Т.А. – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии, e-mail: ageta@mail.ru

Маслова Л.М. – врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Шамаева Г.В. – к.м.н., врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Иванчей О.С. – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Бурундукова М.В. – врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Мишенин А.В. – врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Мельниченко Е.В. – врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

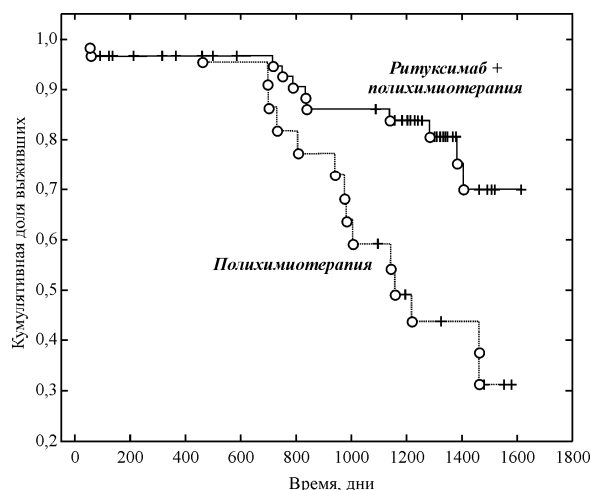


Рис. 1. Влияние проводимой терапии на общую выживаемость больных ДВККЛ.

Здесь и на рис. 2, 3:

○ — завершённые случаи,

+ — цензурированные случаи

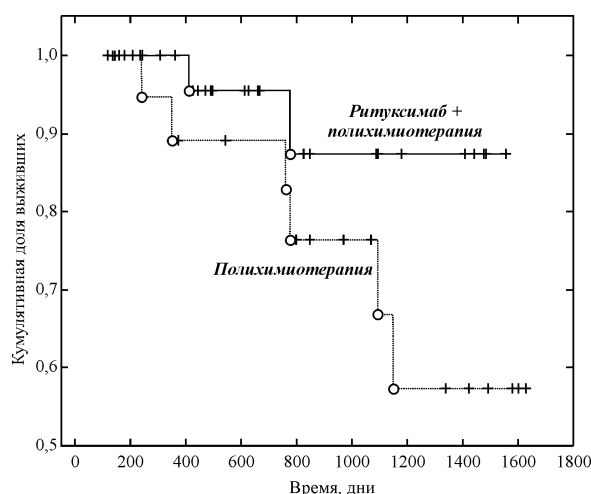


Рис. 2. Влияние проводимой терапии на общую выживаемость больных ДВККЛ на I линии терапии

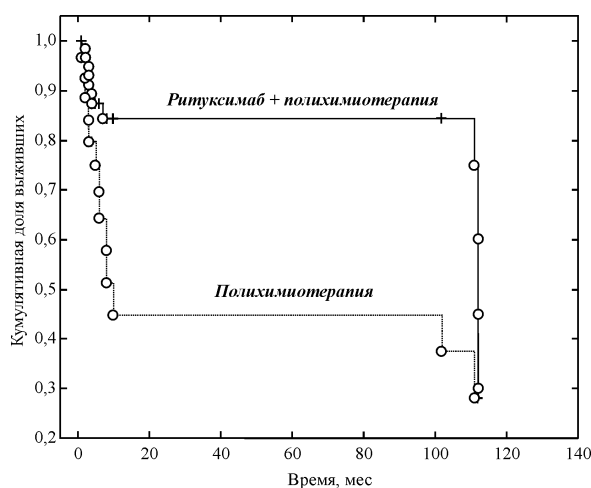


Рис. 3. Влияние проводимой терапии на безрецидивную выживаемость больных ДВККЛ

(ECOG), сопутствующие заболевания, повышение активности лактатдегидрогеназы (2-кратное и более), III–IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага поражения и вовлечение костного мозга. Наличие 2 и более факторов риска отрицательно сказывается на прогнозе заболевания. Так, при наличии 4–5 неблагоприятных факторов полные ремиссии достигаются лишь у 44 % пациентов с 5-летней общей выживаемостью 25 % [14].

Материал и методы

Применение ритуксимаба с курсовой химиотерапией начато с 2003 года, однако высокая стоимость препарата не давала возможности использовать его у всех CD20-позитивных пациентов с НХЗЛ. Ситуация улучшилась с 2005 года: введение программы дополнительного лекарственного обеспечения и «7 нозологий» позволило включить ритуксимаб в протоколы лечения большинства больных В-клеточными крупноклеточными CD20⁺-лимфомами.

Всего пролечено 202 человека с НХЗЛ, из них 84 больных с ДВККЛ (40 мужчин и 44 женщины). В анализ включены пациенты, получавшие ритуксимаб в сочетании с ПХТ в течение последних 4 лет. Диагноз устанавливался на основании гистологического и иммуноморфологического исследования биопсированного лимфоузла. Средний возраст больных составлял $49,2 \pm 13,4$ года (от 25 до 68 лет), срок наблюдения — от 6 до 51 мес.

Генерализованные стадии заболевания (III–IV) были диагностированы у 71 пациента (84,5 %), у 13 человек (15,5 %) — II стадия. В-симптомы отмечались у 29 (34,5 %) больных. Поражение периферических лимфатических узлов регистрировалось у 69 пациентов (82,1 %), увеличение лимфатических узлов средостения — у 41 больного (48,8 %), забрюшинного пространства — у 25 больных (29,7 %), экстранодальные проявления выявлены у 12 больных (14,2 %), 14 пациентов (16,6 %) имели опухолевые массы размером более 10 см (bulky). Согласно Международному прогностическому индексу (PI), 53,4 % больных были отнесены к неблагоприятной прогностической группе (4–5 факторов риска), 2–3 фактора риска имели 46,6 % пациентов.

В качестве I линии терапии (ритуксимаб в сочетании с программами СНОР, СНОЕР) получили лечение 64 человека. Протоколами II линии — ESHAP, DHAP в сочетании с ритуксимабом — пролечено 20 человек. Количество курсов колебалось от 4 до 8. Общий ответ (полные ремиссии + частичные ремиссии) получен у 85 % пациентов, стабилизация процесса достигнута у 5 %, отсутствие ответа — у 10 % больных.

Многолетнюю выживаемость пациентов исследовали с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания Каплана — Майера.

Результаты и обсуждение

При анализе эффективности протоколов I линии в зависимости от прогноза выявлено, что при наличии 1-2 неблагоприятных факторов полная ремиссия достигнута у 84,7 % пациентов, а при наличии 3-х и более факторов — у 15,3 %.

Во II линии терапии общий ответ получен у 64,7 % пациентов, стабилизация — в 11,8 % случаев, отсутствие ответа — в 23,5 %.

Из побочных эффектов следует отметить бронхоспазм у 6,1 % пациентов, аллергические реакции — у 8,4 %, озноб — у 3,1 % и гипотонию — у 5,8 % больных, что потребовало отмены препарата у 3 (3,5 %) человек.

Анализ выживаемости больных ДВККЛ показал, что расчетная медиана выживаемости на курсовой ПХТ в сочетании с ритуксимабом не достигнута, 4-летняя общая выживаемость составила 70 %. В группе больных, получавших ПХТ без ритуксимаба, расчетная медиана выживаемости — 3,2 года, общая выживаемость — 44 % (рис. 1).

Анализ выживаемости в зависимости от линии терапии показал, что 4-летняя выживаемость на I линии терапии при использовании ритуксимаба с протоколом СНОР составила 87 %, без ритуксимаба — 57 % (рис. 2). На II линии терапии общая 4-летняя выживаемость при терапии R-СНОР-21 составила 38 %, на протоколах СНОР — 22 %.

Анализ безрецидивной выживаемости показал, что в целом она равнялась 9 годам в обеих группах, однако среди пациентов, получающих ритуксимаб, общая доля выживших составила 85 %, а среди больных, получающих только химиотерапию, — 45 % ($p < 0,001$) (рис. 3).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности программы R-СНОР у больных ДВККЛ, позволяющей достичь полные клинико-гематологические ремиссии и улучшить общую выживаемость больных в сравнении с ПХТ без ритуксимаба.

Список литературы

1. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified // WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. Lyon, 2008.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ. 2008. 19. (S2). 52–90.
3. Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant neoplasms morbidity among population in Russia and CIS countries in 2006 // Vestnik RNC. 2008. 19. (S2). 52–90.
4. Клиническая онкогематология / Ред. М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. 336 с.

Clinical oncohematology / Ed. M.A. Volkova. M.: Meditsina, 2007. 336 p.

4. Vose J.M., Chiu B.C.H., Cheson B.D. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2002. 241–62
5. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // Blood. 1994. 84. (5). 1361–1392.
6. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues // World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2001.
7. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Соврем. онкология. 2002. 4. (1). 3–7.
8. Поддубная И.В. Substantiation of medical tactics at non-Hodgkins lymphomas // Sovrem. onkologiya. 2002. 4. (1). 3–7.
9. Storozhakov G.I., Khailenko V.A., Sherstnev V.M. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита С и В // Онкогематология. 2010. (1). 49–57.
10. Storozhakov G.I., Khailenko V.A., Sherstnev V.M. Clinical features of diffuse large B-cell lymphoma in the patients co-infected by B and C hepatitis viruses // Onkogematologiya. 2010. (1). 49–57.
11. Ghielmini M. Лечение агрессивных неходжкинских лимфом // Соврем. онкология. 2006. (экстравыпуск). 8–10.
12. Ghielmini M. The treatment of aggressive non-hodgkin lymphomas // Modern oncology. 2006. (extranumber). 8–10.
13. 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). 235–242.
14. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the r-chop study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. 2005. 23. 4117–4126.
15. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma // J. Clin. Oncol. 2006. 24. 3121–3127.
16. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma // Oncogene. 2007. 26. 3603–3613.
17. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // New Engl. J. Med. 1993. 329. 987–994.

EFFICIENCY OF TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS ACCORDING TO DATE OF NOVOSIBIRSK MUNICIPAL HEMATOLOGICAL CENTER

**Irina Nikolaevna NECHUNAEVA¹, Tatyana Avgustovna AGEEVA², Lyudmila Mikhailovna MASLOVA¹,
Galina Viktorovna SHAMAEVA¹, Olga Sergeevna IVANCHEY², Marina Viktorovna BURUNDUKOVA¹,
Aleksii Viktorovich MISHENIN¹, Elena Vasilievna MELNICHENKO¹**

¹*State Clinical Hospital № 2*

630051, Novosibirsk, Polzunov st., 21, City Hematological Center

²*Novosibirsk State Medical University*

630091, Novosibirsk, Krasnyi pr., 52

The results of treatment of 84 patients with diffuse large B-cell lymphomas (DLBL), who have undergone from 4 to 8 courses of R-CHOP treatment as the first and second lines of therapy, are presented. The general efficiency of the first line treatment was 85 %, the general response to the second line therapy was 64,7 %. The 4-year general survival rate in the first line CHOP-therapy with Rituximab was 87 %, without Rituximab – 57 % and in the second line therapy – 38 % and 22 % correspondingly. It has been shown, that the program of R-CHOP therapy was highly effective in patients with DLBL. It allows reaching full clinical-hematological remissions and increasing the general survival rate of the patients with DLBL.

Key words: hematology, diffuse large B-cell lymphomas, Rituximab, monoclonal antibody.

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of hematological department, e-mail: nechir@mail.ru

Ageeva T.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for pathological anatomy, e-mail: ageta@mail.ru

Maslova L.M. – hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Shamaeva G.V. – candidate of medical sciences, hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Ivanchey O.S. – assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Burundukova M.V. – hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Mishenin A.V. – hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Melnichenko E.V. – hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru