Опыт применения ритуксимаба при рецидивах неходжкинских лимфом у больных пожилого возраста в Орловской области

Р.А. Голубенко^{1,2}, Г.Б. Громов³, В.И. Вишнеvский¹

¹Кафедра внутренних болезней медицинского института ГОУ ВПО Орловский государственный университет;

²Орловская областная клиническая больница;

³Кафедра хирургии медицинского института ГОУ ВПО Орловский государственный университет

Контакты: Рамиля Ахметовна Голубенко golubr@yandex.ru

В статье приведен анализ результатов лечения 10 больных (6 мужчин и 4 женщины), страдающих неходжкинской лимфомой. Диагноз подтвержден в результате гистологического исследования с иммуногистохимией. Средний возраст пациентов составил 61,1 года.

Всем больным было проведено от 6 до 8 курсов полихимиотерапии и по 8 введений ритуксимаба, ни один больной не был снят с лечения. Показано, что использование ритуксимаба в режиме с полихимиотерапией имело высокую результативность и было успешным у 7 (70%) из 10 больных. Основным ответом на терапию была высокая частота полных ремиссий — 40%, незначительно превышающая частоту частичных ремиссий — 30%. Ритуксимаб был успешно использован в лечении пожилых пациентов без дополнительной токсичности, что делает возможным применение препарата в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, рецидив, ритуксимаб, пожилой возраст, полихимиотерапия

Experience of using rituximab for recurrent non-Hodgkin lymphoma in elderly patients of the Orel region

R.A. Golubenko^{1,2}, G.B. Gromov³, V.I. Vishnevskiy¹

¹Internal medicine department, Medical Institute of Orel State University;

²Orel regional hospital; ³Surgery department, Medical Institute of Orel State University

This article summarizes the results of 10 patients (6 men and 4 women) with recurrent non-Hodgkin lymphoma treating with using of rituximab. The diagnosis was confirmed by histological examination with immunohistochemistry. The average patient age was 61.1 years. All patients received from 6 to 8 chemotherapy courses and 8 rituximab injections, no one patient was withdrawn from therapy. Rituximab treatment in combination with chemotherapy was successful in 7 (70%) of 10 patients. The major therapy response was a high frequency of CR — 40%, slightly exceeding the rate of PR — 30%. Rituximab has been used successfully in the treatment of elderly patients without additional toxicity, which makes it possible to use the drug on an outpatient basis.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, relapse, rituximab, elderly, chemotherapy

В настоящее время сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями. Не последнее место в структуре онкологической заболеваемости занимают опухоли кроветворной системы, в их числе неходжкинские лимфомы (НХЛ). Ежегодно в России данной патологией заболевают более 10 тыс. человек. Наиболее распространенной среди всех НХЛ является крупноклеточная лимфома (31%), далее следует фолликулярная лимфома (22%), остальные типы лимфом встречаются с частотой менее 10% [1].

НХЛ являются гетерогенной группой лимфопролиферативных заболеваний, отличающихся по морфологическим вариантам, биологическим характеристикам (цитогенетике, экспрессии генов и онкопротеинов), иммунофенотипу, степени агрессивности и другим особенностям клинического течения. Выбор тактики терапии зависит от иммунофенотипа (В-клеточный или Т-клеточный), морфологического варианта, агрессивности течения (индолентные

и агрессивные НХЛ), степени распространенности опухоли (стадия), наличия или отсутствия интоксикации (А и В симптомы), индивидуального прогноза, определяемого как степень риска по так называемому международному прогностическому индексу (PI). Для выбора тактики лечения определяющим служит иммунофенотип, характер и течение НХЛ — индолентное, агрессивное и высокоагрессивное. Современная классификация лимфом, принятая ВОЗ [2], основывается не только на морфологических критериях, но и учитывает, кроме иммунофенотипа, молекулярно-биологические и клинические особенности НХЛ.

Эта используемая в настоящее время повсеместно классификация в подробностях приведена в руководствах и других материалах [3, 4]. Таким образом, постановку диагноза опухоли лимфоидной ткани следует основывать на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата, полученно-

го при инцизионной биопсии лимфатического узла. Иммуногистохимическое исследование опухолей лимфоидной ткани является методом выбора при необходимости дифференциальной диагностики опухолей с выраженным сходством гистологического строения [5]. Отмечено, что различные типы лимфом имеют неодинаковое происхождение и значительно отличаются по своему клиническому поведению и прогнозу. На выбор лечения также влияет объем опухолевых поражений (более 5–10 см по наибольшему диаметру и более 1/3 диаметра грудной клетки — для медиастинальных масс), а также фактически непредсказуемая до проведения начального этапа лечения первичная или приобретенная рефрактерность к «стандартной» для данного варианта НХЛ химио- (ХТ) или лучевой терапии.

На прогнозе и, соответственно, принципах выбора терапии сказываются также другие факторы риска, учитываемые в IPI, который был предложен в 1993 г. [4]. На основании сочетания таких неблагоприятных факторов, как возраст > 60 лет, повышение ЛДГ > нормы (обычно не менее чем в 2 раза), общий статус > 1 (2–4) по шкале ECOG, стадия III/IV и число экстранодальных поражений > 1, устанавливаются 4 группы по категориям риска: низкого (0–1 признак), низкого промежуточного (2 признака), высокого промежуточного (3 признака) и высокого (4–5 признаков), определяющие частоту ответа на лечение, безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость [2]. Выбор лечения НХЛ требует многофакторной оценки в каждой отдельной клинической ситуации, тем не менее составление на основании накопленного опыта общего алгоритма лечения индолентных и агрессивных НХЛ возможно и должно быть положено в основу терапевтических подходов.

Несмотря на все успехи и достижения многие вопросы при выборе тактики лечения НХЛ все еще далеки от разрешения. Терапия рецидивов остается одной из самых сложных проблем, так как рецидивы развиваются после достижения полной ремиссии (ПР) в результате адекватного лечения (ХТ) разных вариантов индолентных, агрессивных и высокоагрессивных НХЛ. При этом продолжительность безрецидивного периода варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от степени злокачественности НХЛ и наличия неблагоприятных прогностических факторов, в том числе показателей IPI. К ранним рецидивам, имеющим самое неблагоприятное течение, относят рецидивы, возникающие в течение 6 мес от окончания лечения. Для ранних рецидивов при НХЛ низкой степени злокачественности тактика лечения включает как минимум переход на стандартные режимы, используемые при агрессивных лимфомах (например, программы COP или лейкерана, циклофосфана и др. на СНОР или СНОР-подобные), а при отсутствии ответа — альтернативные курсы комбиниро-

ванной ХТ с препаратами, обычно не используемыми в первой линии, — митоксантроном, флударабином, этопозидом, цитарабином и аспарагиназой. Подобные схемы или высокодозная ХТ показаны при повторных быстро возникающих рецидивах, для которых характерно постоянное снижение частоты и полноты ответа. В поздних случаях при удовлетворительных результатах — через 1 год и более после окончания первичного лечения — можно повторить использованную программу, как при индолентных, так и при агрессивных лимфомах [6].

Рекомендации ESMO 2009 г. [7] предусматривают для больных с рецидивом В-крупноклеточной лимфомы после антрациклинсодержащих программ 1-й линии проведение любого из химиотерапевтических режимов «спасения» [5] с последующей высокодозной ХТ и поддержкой кроветворения стволовыми периферическими гемопоэтическими клетками [2, 5].

Достижение лишь частичной ремиссии (ЧР) в результате ХТ 1-й линии или отсутствие положительной динамики после первых курсов стандартной терапии, в особенности при агрессивных НХЛ, высокочувствительных к цитостатикам, является признаком высокого риска резистентного течения опухоли и указывает на необходимость изменения программы — либо на адекватные для агрессивных лимфом (при индолентных формах), либо на упомянутые выше альтернативные программы, в том числе высокодозные (для агрессивных НХЛ). Первичная резистентность к лечению, выражающаяся в прогрессировании процесса уже в период его проведения или в отсутствии ответа, требует перехода на альтернативные, в том числе высокодозные режимы ХТ, конкретные методы которой, в том числе с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, подробно и в самых разных аспектах рассматриваются в специальных руководствах [2]. Такая тактика возможна у пациентов молодого возраста; у лиц пожилого и старческого возраста, ввиду значительно большей выраженности у них токсических эффектов стандартной ХТ и менее благоприятного прогноза, вопросы терапии рецидивов остаются очень актуальными. В результате этого интерес к возможности использовать эффективную противоопухолевую терапию без увеличения токсичности у данной категории пациентов чрезвычайно важен. Решение этой задачи стало возможным благодаря внедрению в практику принципиально новых препаратов таргетного действия. Для В-клеточных CD20-позитивных НХЛ это — ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой химерические анти-CD20 моноклональные антитела, обладающие способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и злокачественных В-лимфоцитов, индуцируя антителозависимую и комплементзависимую цитотоксичность.

Более 90% В-клеточных НХЛ экспрессируют CD20, который присутствует на нормальных и злокачественных pre-B и зрелых В-клетках, но не обнаружен на гемопоэтических стволовых клетках, pro-B-клетках и нормальных плазматических клетках. Основными и наиболее изученными показаниями к использованию ритуксимаба являются НХЛ низкой степени злокачественности.

Интересны сведения об использовании ритуксимаба в сочетании с курсом СНОР — R-СНОР. М. Czuczman показал реальный шанс повышения эффективности до 100% (НР — 63%, медиана НР — 20 мес) при использовании схемы R-СНОР в 1-й линии терапии фолликулярной НХЛ с неблагоприятными факторами прогноза [8]. Но еще более впечатляющими являются результаты исследования GELA, наглядно демонстрирующие, что ритуксимаб перспективен и для агрессивных НХЛ; добавление мабтеры к схеме СНОР (в виде однократного введения в стандартной дозе 375 мг/м² при проведении каждого курса) достоверно увеличивало эффективность лечения НХЛ высокой степени злокачественности у пожилых больных: сравнение схемы СНОР и R-СНОР у 328 больных (более половины в возрасте > 70 лет) показало увеличение общей выживаемости до 82% по сравнению с 66%, а частоты ПР — до 76% против 60%. Расширение терапевтических возможностей не сопровождалось увеличением летальности в группе R-СНОР (5% по сравнению с 7%) [8].

В Орловском онкологическом диспансере препарат ритуксимаб применяется с 2003 г. В данное исследование включена группа больных, у которых развились рецидивы или имели место рефрактерные формы НХЛ в период с 2008 по февраль 2010 г. В анализ вошли 10 больных (6 мужчин и 4 женщины). Диагноз НХЛ во всех случаях устанавливали на основании гистологического исследования биоптата опухолевой ткани с иммуногистотипированием. Лечение проведено пациентам в возрасте от 51 до 71 года (средний возраст 61,1 года). Длительность заболевания колебалась от 13 мес до 10 лет; среднее время до лечения ритуксимабом составило 3 года 1 мес. За этот период больные неоднократно получали различные виды ХТ в количестве от 1 до 8 (в среднем 3) курсов. Таким образом, ритуксимаб был использован у больных, многократно леченных стандартной ХТ (табл. 1). Большинство пациентов (90%) были в удовлетворительном состоянии и в соответствии с IPI отнесены в группу низкого и низкого/промежуточного риска в связи с наличием одновременно не более 2 неблагоприятных фактора прогноза.

У 9 пациентов на основании морфологических данных и иммуногистотипирования подтвержден диагноз фолликулярной лимфомы, у 1 больного была В-крупноклеточная лимфома. К моменту начала терапии ритуксимабом у 8 из 10 больных процесс был распространенным и соответствовал III–IV стадии.

Таблица 1. Характеристика больных

Признак	Число больных
Всего	10
Возраст:	
младше 60 лет	5
старше 60 лет	5
Пол:	
мужской	6
женский	4
IPI	
низкий и промежуточный риск	9
высокий риск	1
Стадия	
I–II	2
III–IV	8
Экстранодальные проявления	2
Первичная рефрактерность	1 (10%)
Рецидивы:	
ранние	4
поздние	6

Характеристика рецидивов представлена в табл. 2. Две трети больных (70%) получили ритуксимаб при возникновении первого рецидива. По времени возникновения более половины (60%) составили поздние рецидивы, которые констатированы спустя 6–12 мес (2 случая) или более 12 мес (4 наблюдения). Ранний рецидив был отмечен у 1 больного, в большинстве случаев это является показанием к интенсификации лечения, которая влечет за собой значительное увеличение токсичности.

Лечение ритуксимабом осуществляли с использованием стандартной премедикации (парацетамол, антигистаминные препараты). Ритуксимаб вводили в дозировке 375 мг/м² в первый день лечения каждого из 8 циклов ХТ (в 7 случаях — флударабин, в 2 — режим СНОР и в 1 — ДНАР). Лечение повторяли каждые 3 нед. Больные, у которых отмечена IV степень нейтропении или фебрильная нейтропения после какого-либо цикла ХТ, получали гранулоцитар-

Таблица 2. Характеристика рецидивов

Рецидив	Число больных
Первый	7 (70%)
Второй	1
Третий	1
Четвертый	1
Ранний – ремиссия < 6 мес	1
Поздний – ремиссия > 6–12 мес	6
Резистентный	2
Всего	10

ный колониестимулирующий фактор. Если нейтропения IV степени сохранялась на протяжении следующего цикла, дозы циклофосфида и доксорубина сокращали на 50%. Если перед началом запланированного цикла количество нейтрофилов было ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ или уровень тромбоцитов был ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, цикл откладывали на срок до 2 нед. Дозы ритуксимаба не снижали и не изменяли. Лечение также прекращали в тех случаях, когда лимфома прогрессировала или пациент отказывался от продолжения лечения, а также из соображений безопасности, когда предполагалось развитие побочных реакций.

Результаты

Всем больным было проведено от 6 до 8 курсов полихимиотерапии и по 8 введений ритуксимаба, ни один больной не был снят с лечения. Результаты оценены у всех 10 пациентов (табл. 3).

Использование ритуксимаба в режиме с полихимиотерапией имело высокую результативность и было успешным у 7 (70%) из 10 больных. При этом основным ответом на терапию была высокая частота ПР — 40%, незначительно превышающая частоту ЧР — 30% (табл. 3).

Следует акцентировать внимание на том, что достигнутый эффект был стойким: медиана продолжительности ПР составила 21,5 (13–40) мес, а ЧР — больше года (13 (4–13) мес). Нам удалось достичь полного эффекта в 1 случае при экстранодальной локализации опухоли (при обширном двустороннем вовлечении легочной ткани). Наиболее чувствительными к терапии были лимфатические узлы независимо от их расположения.

Прогрессирование было выявлено также в процессе лечения у 2 (20%) пациентов. Оно проявлялось в виде продолжающегося роста пораженных лимфатических узлов.

Добавление ритуксимаба к стандартной ХТ не увеличило ее токсичности. Переносимость препарата была удовлетворительной. Побочные реакции были отмечены у 8 (80%) пациентов, они развились

Таблица 3. Эффективность лечения рецидивов — полихимиотерапия + ритуксимаб

Эффективность	Частота, %
Общий эффект	70
ПР	40
ЧР	30
Стабилизация	10
Прогрессирование	20
Длительность ремиссии:	
ПР	1,5–40 мес + (медиана – 21,5 мес)
ЧР	1,5–13 мес + (медиана – 13 мес)

у всех больных только в период первого введения препарата, были преходящими, возникали чаще всего при быстром введении препарата — 100–150 мг/ч, не требовали отмены лечения и легко купировались при временном прекращении инфузий с введением дексаметазона (8–12 мг) в/в, димедрола и анальгина, что позволяло через 20–30 мин возобновить и закончить введение мабтеры. Инфузии ритуксимаба прекращали при повышении температуры тела, лихорадке, появлении отеков, понижении давления или в любых других неблагоприятных случаях и возобновляли, когда симптомы были купированы.

Таким образом, лечение ритуксимабом было эффективно, безопасно, легко осуществимо. Считаем возможным применять препарат в амбулаторной практике. Ритуксимаб эффективен при различных клинических проявлениях и разных морфологических вариантах зрелоклеточных НХЛ. Переносимость препарата удовлетворительная. Ритуксимаб успешно использовался нами в лечении пожилых пациентов без дополнительной токсичности, что делает возможным использование препарата в амбулаторных условиях. Препарат также входит в федеральную программу «7 нозологий», что дополнительно гарантирует обеспеченность ритуксимабом всего курса лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом. Практическая онкология 2004;5(3):163–8.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
- Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая гематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М: Медицина, 2001. С. 336–75.
- Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009;27:4555–62.
- Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом. Практическая онкология 2004;5(3):169–75.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:1–8.
- Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме. В кн.: Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Ред. русского перевода проф. С.А. Тюляндина, проф. Н.И. Переводчиковой, к.м.н. Д.А. Носов. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. С. 141–50.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. Москва, 2005.