

Роль ритуксимаба в лечении неходжкинских лимфом

(реферативный обзор рандомизированных клинических исследований)

Н.Б.Михайлова

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова

За последние 30 лет благодаря стремительному развитию молекулярной генетики и иммунологии радикальным образом изменилось представление о биологии лимфопролиферативных заболеваний. Новые данные были отражены в менявшихся друг друга классификациях лимфом начиная с «морфологической» классификации Раппопорта и заканчивая классификацией ВОЗ 2008 г., учитывающей не только линейную принадлежность лимфомы (В-, Т- или НК-клеточную), но и ее генетические особенности. Полученные знания привели к созданию принципиально новых препаратов направленного или целевого (таргетного) воздействия на опухолевые клетки. Наиболее ярким событием стало получение препарата ритуксимаб (Мабтера), представляющего собой химерные моноклональные антитела к белку CD20, находящемуся на поверхности мембраны пре-В-клеток и зрелых лимфоцитов. CD20-молекула экспрессируется на многих опухолях, имеющих В-клеточное происхождение. Внедрение ритуксимаба в широкую лечебную практику обозначило начало новой эры в лечении лимфом. Впервые ритуксимаб был одобрен в США FDA (Food and Drug Administration) в 1997 г. для лечения В-клеточных неходжкинских лимфом, резистентных к другим химиотерапевтическим режимам. В дальнейшем показание к применению препарата были существенно расширены. В настоящее время нет ни одной В-клеточной CD20-позитивной лимфомы, при которой ритуксимаб не был бы включен в режим терапии.

Преимущества использования ритуксимаба в первой линии терапии у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) были показаны в четырех рандомизированных исследованиях. Некоторые детали и результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Период наблюдения в этих работах составил 4–5 лет, что не много для индолентных лимфом. В связи с этим появилась необходимость оценить вклад ритуксимаба в эффективность лечения на большом временном отрезке. Германская группа по изучению индолентных лимфом (German

Low Grade Lymphoma Study Group – GLSG) провела исследование, охватывающее период с 1996 по 2005 г. [5]. Авторы сравнили результаты двух последовательных исследований с одинаковыми критериями включения и распределением пациентов по группам риска: первое проспективное рандомизированное исследование проведено в 1996–2000 гг. В нем участвовали 1332 больных с III и IV клиническими стадиями ФЛ, получивших в качестве первой линии лечение по схемам СНОР против МСР без ритуксимаба.

Второе исследование было инициировано в 2000 г. Пациентов лечили по схемам СНОР либо R-СНОР. Результаты лечения больных, получивших только химиотерапию – ХТ (СНОР или МСР), были сравнимы в отношении общей выживаемости и времени до прогрессии. Однако при использовании режима СНОР удалось индуцировать большее количество ремиссий по сравнению с МСР. В целом при сравнении результатов лечения пациентов в исследовании GLSG-96 и более позднем GLSG-2000 оказалось, что в последней работе уровень ответа на терапию, время до прогрессии и общая выживаемость были лучше. Данные представлены в табл. 2. Существенным отличием протокола GLSG-2000 было добавление ритуксимаба к ХТ в дозе 375 мг/м² (всего 8 введений, 1 раз в 21 день), что, по мнению авторов, стало причиной улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии.

Кохрейновская группа по гематологическим опухолям (Cochrane Hematological Malignancies Group – CHMG) опубликовала данные метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 15 летний промежуток времени [6]. В анализ были включены данные о 1943 пациентах с рецидивами или впервые выявленными ФЛ, лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) и другими индолентными лимфомами, получивших лечение в период с 1990 по 2005 г. Во всех 7 исследованиях проведено сравнение эффективности и токсичности ХТ в сравнении с ХТ в сочетании с ритуксимабом. Оценивали

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований эффективности ритуксимаба при лечении индолентных лимфом

Исследование; автор	n	Лимфома	Режим	Период наблюдения, мес	Показатель		Статистическая значимость
					R ⁻	R ⁺	
M39021; Marcus и соавт. [1]	321	ФЛ	CVP vs. RCVP	30	ВДНТ 7 мес	ВДНТ 27 мес	да
GLSG; Hiddemann и соавт. [2]	557	ФЛ	СНОР vs. RСНОР	18	ВДНТ 144/205	ВДНТ 195/223	да
M39023; Heroid и соавт. [3]	358	ФЛ, ЛКЗМ, ЛПЦЛ	МСР vs. RМСР	19	БСВ-2 44%	БСВ-2 89%	да
FL2000; Salles и соавт. [4]	359	ФЛ	СНВП IFN vs. RСНВП IFN	30	БСВ-2,5 62%	БСВ-2,5 78%	да

Примечание. ФЛ – фолликулярная лимфома; ЛКЗМ – лимфома из клеток зоны мантии; ЛПЦЛ – лимфоплазмочитарная лимфома; CVP – циклофосфан, винкристин, преднизолон; СНОР – циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон; МСР – митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон; СНВП – циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон; IFN – интерферон; R⁻ – без ритуксимаба, R⁺ – с ритуксимабом; ВДНТ – время до неудачи терапии; БСВ-2 – бессобытийная выживаемость двухлетняя; БСВ-2,5: бессобытийная выживаемость за 2,5 года.

Таблица 2. Результаты клинических исследований GLSG-96 и GLSG-2000

Исследование	Общий ответ, %	Время до прогрессии, мес	Общая 4-летняя выживаемость, %
GLSG-96	88	32	78
GLSG-2000	94	48	89
p	0,0002	<0,0001	<0,0001

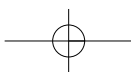
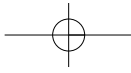


Таблица 3. Результаты 7-летнего наблюдения за пациентами протокола LNH-98.5. (модифицированного)(В.Coiffer и соавт., 2007)

Показатель	R-СНОР, %	СНОР, %	p
Любое событие	58	76	0,0002
7-летняя БВ	42	25	<0,0001
7-летняя ВБП	52	29	<0,0001
7-летняя БРВ	66	42	0,0001
Смерть	47	65	0,0002
7-летняя ОВ у больных			
<70 лет	58	38	0,0037
70–74 лет	55	41	0,0876
>74 лет	41	22	0,0569

Примечание. БСВ – бессобытийная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессии; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

Таблица 4. Бессобытийная и общая выживаемость пациентов старше 60 лет в исследовании RICOVER-60

Ветки сравнения	3-летняя общая выживаемость, %	3-летняя бессобытийная выживаемость, %
6 × СНОР-14 (n=307)	68	47
8 × СНОР-14 (n=305)	66	53
6 × R-СНОР-14 (n=306)	78	66
8 × R-СНОР-14 (n=306)	72	63

общую выживаемость, частоту ремиссий и контроль над течением болезни. Все перечисленные показатели оказались достоверно лучше в группе пациентов, получавших ритуксимаб. Такие же закономерности сохранились при анализе подгрупп больных с ФЛ и ЛКЗМ. Относительный риск лейкопении и лихорадки был выше у больных, получавших ХТ с ритуксимабом, но это не привело к увеличению инфекционных осложнений. Таким образом, включение ритуксимаба в терапию первой линии или рецидивов заболевания улучшило краткосрочный и отдаленный прогноз у больных индолентными лимфомами.

Тем не менее, несмотря на явные успехи, ФЛ остается неизлечимым заболеванием. Поэтому весьма закономерны попытки продлить ремиссию или уменьшить количество рецидивов с помощью поддерживающей терапии ритуксимабом. Несколько рандомизированных исследований было посвящено этой проблеме. В ESOG 1496 поддержку ритуксимабом проводили в первой ремиссии ФЛ [7]. SAKK 35/98, EORTC20981 и GLSG изучали роль ритуксимаба в поддержке второй или последующих ремиссий [8–10].

В последнем исследовании пациенты с рецидивом индолентных лимфом были рандомизированы в группу лечения МСР (митоксантрон, хлорбутин и преднизолон) либо в группу МСР + ритуксимаб. Однако после набора первых 148 пациентов «ветка» лечения МСР была закрыта в связи с явным преимуществом терапии МСР + ритуксимаб. В дальнейшем все пациенты продолжали получать цитостатическую терапию в сочетании с ритуксимабом. Больные, достигшие частичной или полной ремиссии, подверглись следующей рандомизации: половина когорты получала поддержку ритуксимабом, остальные больные оставались под наблюдением без какой-либо дальнейшей терапии. Протокол был закрыт в 2005 г. после рандомизации 195 пациентов в группу с поддерживающей терапией ритуксимабом. Анализ показал, что при медиане наблюдения 26 мес (1–64) медиана длительности ответа не была достигнута в группе с поддерживающей терапией по сравнению с 17 мес в контрольной группе.

В 2006 г. в материалах ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH) опубликованы данные дополнительного анализа исследования GLSG [11]. Была выделена группа больных, которые до рецидива заболевания уже получали ритуксимаб. Таких пациентов было 18 из 268. Остальным 250 участникам протокола ритуксимаб в первой линии терапии не назначали. Всем больным проведена индукция ремиссии МСР в сочетании с ритуксимабом. В дальнейшем 9 человек предлеченных ритуксимабом были рандомизированы в группу с поддерживающей терапией. Таким образом, образовалась группа пациентов, получавших ритуксимаб на всех этапах лечения. Общий ответ, частота полных ремиссий и медиана выживаемости без прогрессии, после реиндукции были одинаковы в обеих группах и составила 83, 39% и 15 мес в группе с ритуксимабом по сравнению с 77, 23% и 27 мес в груп-

пе без ритуксимаба в первой линии терапии соответственно. Шесть пациентов из группы Мабтеры остаются в ремиссии, из них 3 – в ремиссии более 20 мес.

В настоящее время серьезных противопоказаний к поддерживающей терапии нет. Кроме того, надо помнить, что в соответствии с российской инструкцией к препарату поддержка ритуксимабом может проводиться как после индукции, так и после реиндукции.

Как правило, индолентными лимфомами болеют чаще лица старшего возраста. В последнем приведенном в этом обзоре клиническом исследовании средний возраст составил 62 года (33–80 лет). Ритуксимаб хорошо переносится и не вызывает проблем у пожилых пациентов. Добавление ритуксимаба для усиления терапевтического эффекта ХТ-режимов актуально и при лечении больных агрессивными лимфомами старше 60 лет, в частности диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ). Результаты лечения старшей возрастной группы пациентов уступают результатам, полученным у более молодых лиц.

Первое рандомизированное исследование пациентов старше 60 лет LNH-98.5 проведено французской группой по изучению лимфом (GELA) [12]. В исследовании участвовало 399 пациентов с ДВККЛ в возрасте от 60 до 80 лет, не получавших ранее терапии. Средний возраст составил 69 лет. Большинство больных были отнесены к высокому риску согласно международному прогностическому индексу. Лечение состояло либо из 8 циклов СНОР, либо 8 циклов R-СНОР, повторявшихся каждый 21 день. Первые результаты были опубликованы в 2002 г. [12]. Количество полных ремиссий было существенно выше в группе R-СНОР и составило 75% в сравнении с 63% в группе СНОР. Резистентность к проводимой терапии наблюдалась у 18% больных, получавших ритуксимаб, и в 31% – без ритуксимаба. В 2007 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены отдаленные результаты исследования [13]. Данные 7-летнего периода наблюдения представлены в табл. 3.

Данные исследования свидетельствуют о несомненном превосходстве терапии R-СНОР у пациентов старше 60 лет. Дальнейшего усиления противоопухолевого эффекта у пожилых больных без повышения дозы препаратов можно добиться путем интенсификации во времени. Ранее было показано, что режим СНОР, повторяемый каждые 14 дней при условии применения колониестимулирующих факторов, приводит к лучшей выживаемости, чем стандартный СНОР-21 [14]. Немецкая группа по изучению неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности (DSHNHL) провела исследование по лечению ДВККЛ у лиц старше 60 лет RICOVER-60, состоящее из 4 рукавов сравнения [15]. Больные получали 6 или 8 циклов ХТ по схеме СНОР-14 с восемью инфузиями Мабтеры или без нее. В период с 2000 по 2005 г. были рандомизированы 1222 пациента. Результаты суммированы в табл. 4.

Выживаемость пациентов, как общая, так и бессобытийная, оказалась достоверно лучше у пациентов, получивших 6 циклов СНОР-14 с восемью инфузиями ритуксимаба. Следует отметить, что во всех группах участники исследования были одинаково подобраны по стадии заболевания, прогнозу, общему состоянию и прочим показателям. На сегодняшний день это исследование единственное, убедительно доказавшее, что у пожилых больных можно добиться результатов, сравнимых с результатами лечения молодых пациентов.

Подводя итоги анализа имеющихся на сегодняшний день исследований, можно сделать вывод, что начиная с 2000 г. (с момента внедрения в широкую клиническую практику ритуксимаба – моноклональных антител к CD20) существенно улучшились результаты лечения В-клеточных индолентных и агрессивных лимфом. Применение ритуксимаба как в индукции, так и в поддержке, на сегодняшний момент является едва ли не единственным способом добиться максимального эффекта терапии. Ритуксимаб обладает таргетным воздействием на злокачественные В-клетки, благодаря чему позволяет снизить токсичность режима химиотерапии без потери клинического эффекта за счет снижения доз химиопрепаратов.

Литература

- 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: 1417–23.
- Hiddemann W, Kneba 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 therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106: 3725–32.
- Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing Rituximab plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104: 584a.
- Salles G, Foussard C, Nicolas M et al. Rituximab added to aIFN+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: First analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients. *Blood* 2004; 104: 160a.

5. Hiddemann W, Hoster E, Buske C et al. Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma – a 10 year analysis of GLSG trials. *Blood; ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006; 108: Abstract 483.

6. Schulz H, Boblius J, Skoetz N et al. Combined immunochemotherapy with rituximab improves overall survival in patients with follicular and mantle cell lymphoma: updated meta-analysis results. *Blood; ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006; 108: Abstract 2760.

7. Jack A, van t Veer M, Vranovsky A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006;108, (10): 3295–301.

8. Hochster HS, Weller E, Ryan T et al. Results of E 1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance Rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 556.

9. Hagenbeek A, van Glabbeke M, Teodorovic I et al. The role of rituximab maintenance in relapsed follicular NHL: an interim analysis of the EORTC randomized intergroup trial [abstract]. *Ann Oncol* 2005;16: 52. Abstract 061.

10. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003.

11. Dreyling M, Forstpointner R, Boeck H-P et al. Combined immunochemotherapy followed by rituximab maintenance is an effective salvage treatment after prior rituximab containing therapy: results of a GLSG-subgroup analysis in patients with relapsed indolent lymphoma. *Blood; ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006; 108: Abstract 2769.

12. Coiffier B, Lepage E et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–42.

13. Coiffier B, Feugier P, Mounier N et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *J Clin Oncol* 2007; 23: 2009.

14. Pfreundschub M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004; 104: 634–41.

15. Pfreundschub M, Kloess M, Zeynalova S et al. Six vs. eight cycles of di-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the completed RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group (DSHNHL). *Blood; ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006; 108: Abstract 205.

Предоперационная (неoadъювантная) эндокринотерапия постменопаузальных больных раком молочной железы

В.Ф.Семиглазов¹, В.В.Семиглазов², Е.К.Жильцова¹

¹ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий,

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

Совсем недавно неoadъювантная терапия рака молочной железы (РМЖ) заключалась преимущественно в проведении цитотоксической химиотерапии. Неoadъювантная терапия позволяет уменьшить размер опухоли для выполнения органосохраняющих операций вместо мастэктомии. В настоящее время эндокринное лечение рассматривается как привлекательная альтернатива химиотерапии при положительных гормональных рецепторах в опухолях пожилых пациентов, многие из которых не в состоянии перенести токсическую химиотерапию [1, 2].

Неoadъювантная эндокринотерапия первоначально была оценена у пожилых пациентов с местно-распространенным РМЖ. В ранних исследованиях использовался тамоксифен, но больные не отбирались на основании положительных рецепторов эстрогенов (ЭР) или прогестерона (ПР) для идентификации наиболее чувствительных к гормонотерапии опухолей.

Выполнено немало исследований II фазы [3] и несколько исследований III фазы [4].

Главной целью исследований было определить эффективность тамоксифена как единственного или основного компонента лечения в сравнении со стандартным лечением (операция + адъювантный тамоксифен).

В других испытаниях сравнивали первичную эндокринотерапию одним тамоксифеном с хирургическим вмешательством ± тамоксифен. В двух из них действие тамоксифена сравнивали с одним хирургическим вмешательством и в двух других испытаниях – с хирургическим вмешательством и последующим адъювантным применением тамоксифена [5]. За период наблюдения, составивший от 34 до 74 мес, не отмечено достоверных отличий показателей общей и безрецидивной выживаемости между лечебными группами. Однако время до первого местного рецидива было значительно меньше, чем можно было бы ожидать в группе пациентов, получавших только тамоксифен.

Такой подход (использование одного тамоксифена) практиковался в основном в Великобритании, Италии, Франции. Он обычно не связывался с гормонально-ре-