

Лечение неходжкинских лимфом и острого лейкоза из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник

Е.В. Самочатова¹, Л.Н. Шелихова²

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Елена Владимировна Самочатова samochatova@niidg.ru

В статье представлены результаты лечения 233 больных (дети и подростки до 19 лет, медиана — 8,76 года) неходжкинскими лимфомами и острым лейкозом из зрелых CD20-позитивных В-клеток (В-НХЛ/ОЛ) с использованием только химиотерапии (протоколы BFM В-NHL 90–95) или комбинированной химиоиммунотерапии с включением ритуксимаба (протокол В-NHL-2004mab). Комбинированная химиоиммунотерапия использовалась для больных лимфомой Беркитта, диффузными В-крупноклеточными лимфомами III–IV стадий и В-ОЛ и включала циторедуктивную фазу, 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и ритуксимаб. Курсы ПХТ аналогичны по составу и дозам химиопрепаратов из оригинального протокола BFM В-NHL90, за исключением 2 первых курсов, где доза метотрексата в суточной инфузии снижена с 5 до 1 г/м²/24 час; ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в виде в/в инфузии вводится за 12 часов до начала первых 4 курсов ПХТ. Данные в анкетном варианте за последние 5 лет представили 28 педиатрических специализированных стационаров из 27 регионов России (2005–2009 гг.). Анализ показал более высокую эффективность терапии по протоколу с включением ритуксимаба. Авторы обсуждают возможность использования комбинированной химиоиммунотерапии для лечения зрелоклеточных В-НХЛ/ОЛ в стационарах регионального уровня и перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения этой группы опухолей.

Ключевые слова: дети, В-клеточные неходжкинские лимфомы, таргетная терапия

Treatment of non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute leukemia in children and adolescents: data of Russian regional hospitals

Ye. V. Samochatova¹, L. N. Shelikhova²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

The article presents treatment results of 233 patients (children and adolescents under 19 years old; median — 8.76 years) with CD20-positive non-Hodgkin lymphomas and B-cell acute leukemia (B-NHL/B-AL) received chemotherapy (BFM B-NHL 90–95 protocols) or combined chemo-immunotherapy with rituximab (B-NHL-2004mab protocol). Combined chemo-immunotherapy was used for patients with Burkitt lymphoma, diffuse large cells lymphomas stage III–IV and B-AL, and included cytoreductive phase, 6 polychemotherapy (PCT) courses and rituximab. PCT courses are similar to those of original BFM B-NHL90 protocol, except for the first 2 courses, where daily methotrexate dose was reduced from 5 to 1 g/m²/24 h. Rituximab infused IV 12 hours before the start of first 4 chemotherapy courses at a dose of 375 mg/m². The data in the questionnaires form have been submitted from 28 pediatric specialized hospitals from 27 Russia regions over the past 5 years (2005–2009). Protocol with rituximab has proved to be more effective than chemotherapy alone.

The authors discuss the possibility of using combined chemo-immunotherapy for the treatment of B-NHL/B-AL at regional hospitals and the prospects for further treatment results improvement in this group of tumors.

Key words: children, B-cell non-Hodgkin lymphoma, target therapy

Введение

Самые частые в детском возрасте варианты неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) — лимфома/лейкоз Беркитта (ЛБ) и диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) — отличаются стремительным ростом и абсолютной

злокачественностью [1]. При относительной редкости этих опухолей они вносят существенный вклад в структуру детской смертности, поскольку при поздней, тем более ошибочной диагностике и терапии очень быстро заканчиваются летально. Еще недавно прогноз при этих лимфоидных опухолях был

более чем плохим, выжить имели шанс единичные больные с 1-й, редко — 2-й стадиями заболевания [2]. К настоящему времени разработаны основные принципы терапии В-НХЛ, использование которых в современных протоколах позволяет повысить долгосрочную выживаемость больных до 80–90% [3–5]. Краеугольным камнем этих протоколов является высокоинтенсивная по дозам и темпу выполнения курсовая ПХТ в составе стандартных препаратов с цитотоксической активностью против лимфоидных клеток различной степени дифференцировки. При удлинении интервалов между курсами опухоль вырастает вновь, возрождается подобно мифической гидре, опережая процесс гибели злокачественных клеток под действием цитостатиков, особенно если снизить их дозовую и временную интенсивность [6]. Неизбежно возникающие в ходе тотальной терапии осложнения часто носят жизнеугрожающий характер, становясь ведущей причиной непосредственных ее неудач и нежелательных отсроченных явлений.

В российских клиниках для лечения детей и подростков, больных НХЛ, до 90-х годов прошлого века использовали беспорядочно подбираемые независимо от варианта курсы ПХТ (в основном — СНОР-подобные) в произвольных режимах, нередко в сочетании с локальным облучением. Эффективность терапии была крайне низкой, с показателями выживаемости не выше 20%. Когда в практике работы вновь организованных в крупных детских больницах онкогематологических отделений для лечения НХЛ и острых лейкозов с начала 90-х годов стали использовать протоколы германо-австрийской группы ВФМ, результаты резко улучшились [7]. Однако условия работы большинства стационаров не отвечают требованиям, необходимым для выполнения интенсивной цитостатической терапии. Ошибки и недоработки выполнения стандартов сопроводительной терапии, несоблюдение в полной мере тех принципов организации лечебного процесса от санитарно-гигиенического состояния помещений и качества расходных материалов до ограниченных возможностей диагностических служб и т. п., которые вначале кажутся незначительными, не позволяют достичь тех высоких результатов, которые получены ведущими западными клиниками. В отечественных клиниках они не превышали 40–60% [8].

Особую проблему представляет тяжелая сочетанная гематологическая и органная токсичность инициального этапа лечения, включая обусловленный метаболическими нарушениями синдром лизиса опухоли (СОЛ) с развитием острой почечной недостаточности и тяжелые инфекционные осложнения. Замедленный клиренс высокодозового метотрексата (Мtx), который входит в состав первых курсов ПХТ, является причиной тяжелых мукозитов и последующих системных инфекций [8]. Попытки уменьшить

токсичность ПХТ за счет снижения интенсивности ухудшают ее эффективность с развитием рефрактерности и/или рецидивов. Это заставляет искать возможности терапии с другими механизмами противоопухолевого действия и меньшей органной токсичностью.

Реальный выход видится в том, чтобы найти возможность эффективного лечения меньшей интенсивности и токсичности. Такая цель казалась недостижимой, пока развитие генно-инженерных технологий не сделало возможным получать противоопухолевые препараты соединения с избирательным действием на специфические молекулярные мишени в структуре опухолевых клеток. Тогда в арсенале противоопухолевой терапии появились препараты целенаправленного — таргетного (от английского «target» — цель), или точечного действия. В отличие от «тотальной» таргетная цитостатическая терапия оказывает действие на конкретную мишень, специфичную для данного вида опухолевых клеток, мало значимую для других тканей и клеток организма. Это могут быть антитела, вакцины, дифференцировочные и другие биологические агенты.

Одним из первых таргетных препаратов, нашедших свое место в клинической практике, является ритуксимаб (Rituximab) — моноклональное антитело (АТ) против белка CD20, который присутствует как рецептор на липидном слое мембраны В-клеток. Антиген CD20 служит идеальной мишенью для таргетной терапии В-НХЛ, поскольку экспрессируется только на клетках В-клеточной принадлежности определенного уровня дифференцировки, не интернализуется после связывания с АТ и не циркулирует в плазме в виде свободного белка [9]. Ритуксимаб — химерный иммуноглобулин G1, гуманизированное моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток, под действием которого происходит апоптоз (клеточная смерть) В-клеток. Механизм цитотоксического действия сложен, связан с количеством CD20 молекул в структуре клеток-мишеней, которое линейно возрастает по мере их дифференцировки, но отсутствует на плазматических клетках. В крупных проспективных многоцентровых исследованиях у взрослых больных было показано, что ритуксимаб обладает минимальной миело- и органной токсичностью [10, 11].

Материалы и методы

Сочетание высокого цитостатического эффекта и низкой системной токсичности явилось основанием включить ритуксимаб в 1-ю линию терапии детей, больных зрелоклеточными В-НХЛ, группы высокого риска в сочетании с цитостатической ПХТ в уменьшенных дозировках. Такая идея заложена в основе протокола В-НХЛ-2004маб, разработанного в НКЦ ДГОИ для лечения зрелоклеточных В-НХЛ III/IV стадий и ОЛ у детей и подростков. Целью протокола

служит уменьшение токсичности терапии и доступность оказания своевременной эффективной помощи детям и подросткам, больным В-НХЛ/В-ОЛ, в региональных отечественных клиниках. Основной задачей исследования было оценить эффективность сочетания иммунотерапии и ПХТ сниженной интенсивности притом, что проведение протокола не требует сложного технического оснащения и доступно для выполнения в полном объеме в специализированных подразделениях региональных детских больниц.

В проспективное многоцентровое исследование В-НХЛ-2004Маб (2004–2008 гг.) был включен 61 первичный больной с гистологически и иммуногистохимически верифицированным диагнозом ЛБ и ДВККЛ в возрасте младше 19 лет при экспрессии АГ CD20 \geq чем на 50 % клеток опухоли. Протокол состоит из циторедуктивной фазы и 6 курсов ПХТ, аналогичных оригинальному протоколу В-NHL BFM-90 [5], за исключением 2 первых курсов, где доза метотрексата в суточной инфузии снижена с 5 до 1 г/м². Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в/в входит в состав первых 4 курсов ПХТ (день 0). Подробное описание протокола и результаты этого исследования представлены в предыдущих публикациях [12]. Набор пациентов закончен 01.01.2008, анализ результатов приведен на 01.01.2010, когда от завершения терапии последним включенным в исследование пациента прошло более 2 лет. Была показана высокая эффективность комбинированной иммунохимиотерапии при умеренной токсичности: бессобытийная (EFS) и общая выживаемость (OS) составили $89 \pm 0,04\%$, рефрактерность 3,3 %, рецидивы развились в 1,6 % случаев [13].

Включение ритуксимаба в состав комбинированного лечения В-НХЛ не сопровождалось добавочной острой токсичностью, побочные (купируемые) явления отмечались только при первой инфузии препарата. Все положенные по протоколу введения были выполнены полностью. Использование иммунотерапии не оказывало миело- и органотоксического действия, противоопухолевый эффект продолжался за счет его введений и в тех случаях, когда цитостатическая химиотерапия была невозможна из-за высокого риска осложнений — в состоянии аплазии кроветворения, при системных инфекциях, при почечной недостаточности, при развитии тяжелого геморагического синдрома, постхирургических осложнений и даже комы.

Одной из серьезных проблем при использовании протокола была сложность достоверной оценки эффекта лечения, констатация состояния ремиссии, верификация рефрактерного течения и определение показаний для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Почти в половине слу-

чаев после 3–4 курсов терапии на месте первичной опухоли по данным компьютерной томографии продолжало выявляться объемное образование. У 14 человек это образование оставалось после 5 и 6-го курсов лечения, при позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ ПЭТ) метаболическая активность не определялась. Все пациенты с ПЭТ-негативными остаточными объемными образованиями после завершения лечения остаются в состоянии ремиссии с удовлетворительным качеством жизни уже более 3 лет (медиана наблюдения — 34,6 мес). Только у 2 больных инфильтраты были позитивны при исследовании методом ПЭТ; при повторной биопсии (second look operation) выявлены жизнеспособные опухолевые клетки и констатировано рефрактерное течение НХЛ. Этот опыт использован при разработке рекомендаций по тактике проведения терапии с использованием таргетных препаратов [13].

Целесообразность использования сочетанной иммунохимиотерапии как эффективного и умеренно токсичного метода лечения зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ у детей и подростков стала очевидной уже на первом году исследования не только для его участников, но и для врачей онкогематологических стационаров, не входящих в многоцентровую исследовательскую группу. Многие больные стали получать терапию, близкую к протоколу В-НХЛ-2004маб, в других клиниках продолжают использовать BFM-ориентированную терапию без ритуксимаба, как правило, на основе протоколов BFM НХЛ 90–95, модифицированную в соответствии с возможностями конкретных стационаров.

Нами были запрошены результаты терапии В-НХЛ в профильных стационарах различных российских педиатрических клиник*. Проведен анализ данных о больных ЛБ, ДВККЛ и В-ОЛ в возрасте до 19 лет, полученных за последние 5 лет из 28 педиатрических специализированных онкогематологических отделений. Всего представлена информация о 284 пациентах, исключены из исследования 35 случаев не-В-клеточных НХЛ, а также данные 16 больных с В-НХЛ/-ОЛ, 11 из которых получали непрограммное лечение, 3 больных умерли до начала лечения и 2 отказались от терапии. Из 233 пациентов в анализе 101 лечился согласно протоколу BFM В-NHL-90/95 и 132 — по протоколу В-НХЛ-2004маб. Возрастные и половые характеристики больных в группах не имели значимых различий; состав пациентов по вариантам заболевания представлен в табл. 1.

Результаты лечения детей и подростков по протоколам, используемым в большинстве педиатрических специализированных отечественных стационаров, представлены в табл. 2. Выживаемость и кумулятивная вероятность анализируемого события (метод Каплана–Майера) у больных В-НХЛ/-ОЛ при лече-

*Исключения: Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва) и Онкологический диспансер Московской области (Балашиха).

Таблица 1. Варианты В-НХЛ в группах согласно полученной терапии

Вариант	ВФМ-90,95м	В-NHL-2004маб	Всего
ЛБ	66	69	135
В-ОЛ	8	28	36
ДВККЛ	27	35	62
Всего	101	132	233

Таблица 2. Результаты терапии В-НХЛ/-ОЛ по протоколам ВФМ В-НХЛ 90/95 и В-НХЛ-2004маб

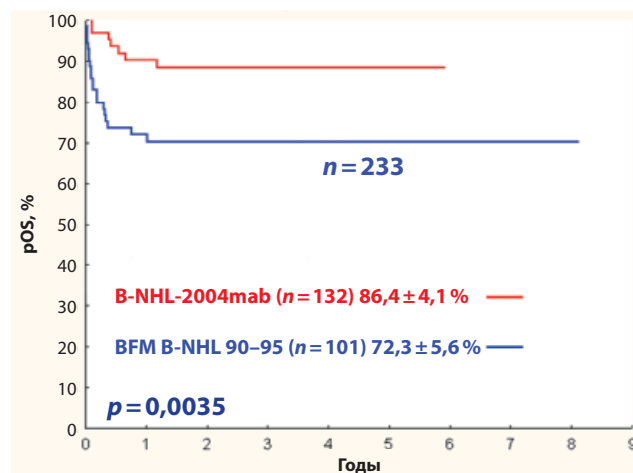
Результат	Всего, абс. (%)	ВФМм, абс. (%)	В-NHL-2004маб, абс. (%)	p
Ремиссия	205	83 (82,2)	122 (92,2)	
Смерть в ремиссии	6 (2,9)	2 (2,4)	4 (3,2)	
Рецидив	10 (4,8)	7 (8,4)	3 (2,4)	
LFU	1 (0,4)	1 (1,2)	—	
2-я опухоль	1 (0,4)	—	1 (0,8)	
Продолжительная полная ремиссия	187 (80,25)	73 (72,3)	114 (86,4)	0,0035

Таблица 3. Показатели общей выживаемости больных ЛБ, ДВККЛ и В-ОЛ при лечении по протоколам ВФМ 90/95м и В-НХЛ-2004маб

	ВФМ (90/95)м		В-НХЛ-2004маб		p
	n	Выживаемость > 3 лет, %	n	Выживаемость > 3 лет, %	
Всего больных	233	73,3 ± 5,7	132	86,4 ± 4,1	0,0037
ЛБ	135	74,2 ± 5,4	69	87,1 ± 4,1	0,028
В-ОЛ	36	75,0 ± 13,0	28	82,4 ± 6,8	0,05
ДВККЛ	62	71,9 ± 8,8	35	88,9 ± 5,4	0,027

нии по модифицированным протоколам ВФМ-90/95 и В-НХЛ-2004маб представлены на рисунке, показатели общей выживаемости больных ЛБ, ДВККЛ и В-ОЛ — в табл. 3.

Таким образом, согласно представленным ретроспективным данным показано значимое преимущество эффективности комбинированной иммунохимиотерапии с включением препарата анти-CD20 антител зрелоклеточных В-НХЛ/-ОЛ при высокой ее



Показатели общей выживаемости больных В-НХЛ/-ОЛ при лечении по протоколам ВФМ 90/95м (101 больной) и В-НХЛ-2004маб (132 больных)

выполняемости у детей и подростков. Учитывая это, а также умеренную токсичность, протокол В-НХЛ-2004маб может быть использован в лечении больных В-НХЛ высокой группы риска и особенно ОЛ из зрелых В-клеток.

Заключение

На основании полученных результатов можно заключить, что с целью оптимизации терапии группы опухолей из зрелых В-клеток в последующих клинических исследованиях усилия будут сконцентрированы на подтверждении возможности снизить цитотоксическую нагрузку при условии качественного локального и системного контроля (определение минимальной остаточной болезни) и своевременной коррекции терапии. Важной задачей остается достоверная верификация состояния ремиссии и решение проблем преодоления рефрактерности, предупреждения и адекватного лечения рецидивов. Можно определить составляющие этого комплекса: исследование характеристик опухолевых клеток с применением информативных современных методик; анализ лабораторно-клинических корреляций с использованием методов современной статистики, определение достоверных факторов риска неблагоприятного течения В-НХЛ/ОЛ и разработка целенаправленной эффект-адаптированной терапии.

Принципиальным является достижение максимальной доступности выполнения эффективного лечения в стандартно функционирующих профильных стационарах регионального уровня.

Благодарность

Авторы выражают признательность коллегам — онкогематологам клиник, предоставивших данные по результатам лечения зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ за период 2005—2009 гг.:

ОДКБ, Архангельск; ОДКБ, Астрахань; Онкодиспансер Московской области, Балашиха; РДКБ, Уфа, Республика Башкортостан; ОДКБ, Благовещенск; РДКБ, Улан-Удэ, Республика Бурятия; Онкодиспансер, Волгоград; ОДКБ № 1, Воронеж; РДКБ, Махачкала, Республика Дагестан; ОДКБ № 1, Екатеринбург; ОКБ, Иваново; ОДКБ, Иркутск; НИИ гематологии и переливания крови, Киров; КДКБ, Краснодар; РДКБ, Москва; ГКБ им. С.П. Боткина, Москва; ОДКБ, Нижний Новгород; ДГКБ № 4, Но-

вокузнецк; ЦРБ, Новосибирск; ОКОД, Оренбург; Пермская КДКБ, Пермь; ОДКБ, Ростов-на-Дону; ОДКБ, Рязань; больница № 31, Санкт-Петербург; РДКБ, Казань, Республика Татарстан; РДКБ, Чебоксары, Республика Чувашия; ОДКБ, Челябинск; ОДКБ, Чита; ДГБ № 3, Ярославль.

Авторы выражают признательность К.И. Киргизову за помощь в подготовке публикации и статистическую обработку представленных региональными клиниками результатов.

Л и т е р а т у р а

1. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Lyon, 2001; p.181
2. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In Oxford Textbook of Oncology. Oxford Medical Publications, Oxford, 1995; p. 1809–51.
3. Patte C., Philip T., Rodary C. et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9: 123–32.
4. Goldman S., Gerard M., Sposto R. et al. Excellent results in children and adolescents with isolated mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (Burkitt): Report from the FAB International LMB study FAB/LMB 96. *Proc Am Hem* 2005;106;Abstract 234:72a.
5. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
6. Самочатова Е.В., Островская А.В., Карачунский А.И. и соавт. Значение верификации варианта неходжкинской лимфомы у детей для эффективности лечения по современным протоколам. *Гематол и трансфузиол* 2000;6:9–14.
7. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю., Боридко А.Н. и соавт. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии (по данным клиник России и Беларуси). *Гематол и трансфузиол* 2001;1:1–10.
8. Островская А.В. Неходжкинские лимфомы у детей. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
9. Minard-Colin V., Horikawa M., Xiu Y. Immune effector mechanisms of CD20 monoclonal antibodies. *Hematology meeting reports* 2009;3(5):19.
10. Pfreundschuh M.G.M. et al. Randomized intergroup trial of first-line treatment for patients < 60 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with and without the anti-CD20 antibody rituximab — early stopping after first interim analysis. *Blood* 2002;11:A65.
11. Coiffer B., Lepage E., Briere J. 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.
12. Samochatova E., Myakova N., Shelikhova L. et al. Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell non-Hodgkin lymphomas/B-ALL with intensive chemotherapy + rituximab: effectiveness and toxicity. *Pediatric Blood & Cancer* 2006;46(issue7):854.
13. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б., Шамардина А.В. и соавт. Комбинированная химиоиммуноterapia больных неходжкинскими лимфомами из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НХЛ 2004 М с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ БФМ-90. *Онкогематол* 2009;3:4–14.