

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ

Н.А. Фалалеева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Александровна Фалалеева falaleeva-n@mail.ru

Введение. Иммунохимиотерапия (ИХТ) занимает все более прочные позиции в лечении фолликулярной лимфомы (ФЛ). Наиболее хорошо изученным и длительно применяемым иммунотерапевтическим препаратом является ритуксимаб, моноклональное антитело к антигену CD20. В отделении химиотерапии гемобластозов накоплен большой опыт лечения больных ФЛ с использованием ритуксимаба. В статье охарактеризованы исходы ФЛ в зависимости от выбранного в дебюте заболевания метода лечения — полихимиотерапии (ПХТ) или ИХТ.

Цель исследования — изучение эффективности добавления ритуксимаба к стандартным режимам ПХТ.

Материалы и методы. В анализ включены 286 больных ФЛ. У 125 (44 %) из них в качестве первой линии лекарственной терапии проводилась ПХТ. У 161 (56 %) пациента к комбинации цитостатических химиопрепаратов добавляли ритуксимаб. Статистический анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных проводился по методике Каплана—Майера. Анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии проведен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS 22.0 for Windows.

Результаты. Непосредственные результаты лечения оказались достоверно лучшими в группе ИХТ, $p = 0,002$. При проведении однофакторного анализа получены данные о достоверном положительном влиянии добавления ритуксимаба как на ОВ, так и на ВБП. Однако анализируемые группы оказались несопоставимы по ряду признаков. При проведении многофакторного анализа отмечены достоверные преимущества добавления ритуксимаба к ПХТ в виде улучшения ВБП, $p = 0,000$; достоверного влияния на сроки жизни больных ФЛ не отмечено ($p = 0,44$). Добавление ритуксимаба не оказывало существенного положительного влияния на сроки жизни и ВБП у больных ($n = 88$; 31 %) с нетипичным течением ФЛ (отсутствие ответа на терапию первой линии и развитие ранних рецидивов). Указанные клинические ситуации нуждаются в дальнейшем изучении.

Выводы. Добавление ритуксимаба к схемам ПХТ у больных ФЛ существенно улучшает результаты лечения. Как показал многофакторный анализ, именно ИХТ явилась решающим фактором благоприятного прогноза, улучшающим ВБП у больных ФЛ. Ритуксимаб не влиял на ОВ больных, на показатели выживаемости у больных с рефрактерным течением ФЛ, а также у больных с ранними рецидивами ФЛ.

Ключевые слова: ритуксимаб, фолликулярная лимфома, полихимиотерапия, иммунохимиотерапия

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-24-31

COMPARISON IMMUNOCHEMOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY EFFICACY IN FOLLICULAR LYMPHOMA

N.A. Falaleeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia

Introduction. Immunotherapy is an obligate component in treatment of follicular lymphoma (FL). Monoclonal antibodies to CD20 antigen is the most well studied and frequently used drug. Chemotherapy department of Russian Cancer Research Center has a very good experience in FL treatment using rituximab. In the article we characterize and compare two methods of treatment of FL — polychemotherapy vs chemotherapy.

Materials and methods. 286 patients with FL were included into analysis. In 125 (44 %) from 286 patients polychemotherapy was used as a first line of FL treatment. In 161 (56 %) patients rituximab was added to chemotherapy regimens. Analysis of survival and disease-free survival was done according to Kaplan—Meier. Analysis of treatment results has been done according to international criteria of treatment response in non-Hodgkin's lymphomas. In statistical calculations SPSS program for Windows was used.

Results. Responses to treatment were significantly better in immunotherapy group of patients, $p = 0,002$. In unifactorial analysis rituximab significantly improved both overall and disease-free survival. Taking in mind that groups of patients receiving chemotherapy and immunotherapy were not completely identical we performed multifactorial analysis, Coks regression analysis. In that case (Cox regression analysis) significant advantages of immunotherapy were noted in improving disease-free survival in FL patients

($p = 0,000$); significant influence on overall survival was not noted ($p = 0,44$). Addition of rituximab did not improved overall and disease-free survival in a group ($n = 88$; 31 %) of refractory and early relapsing FL.

Conclusion. Addition of rituximab to polychemotherapy in FL patients significantly improved treatment results. In multifactorial analysis immunochemotherapy was the most important prognostic factors of favourable prognosis of disease-free survival. In that analysis rituximab did not influenced on overall survival and on survival in refractory and early relapsing FL.

Key words: rituximab, follicular lymphoma, polychemotherapy, immunochemotherapy

Введение

Ритуксимаб — химерное анти-CD20-моноклональное антитело (МКА) — один из самых хорошо изученных иммунотерапевтических препаратов, применяемых при фолликулярной лимфоме (ФЛ). Механизмы действия ритуксимаба включают запуск антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности, а также замедление опухолевого роста, повреждение клеточного цикла и апоптоз вследствие прямого связывания с антигеном CD20 [1]. Кроме того, при исследовании *in vitro* показано, что ритуксимаб повышает чувствительность опухолевых клеток к воздействию некоторых цитостатиков, а именно: циклофосфана, винкристина, доксорубина и преднизолона [2].

Ритуксимаб стал первым моноклональным антителом, одобренным для применения в онкологии в 1997 г. Эффективность доказана более чем в 300 исследованиях III фазы. Так, общий ответ на монотерапию препаратом ритуксимаб в качестве индукционного лечения ФЛ составляет 50 % [3–6]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и продолжительности ответа у ответивших на лечение больных составила 13 и 12 мес соответственно.

В начале 2000-х годов было проведено 4 крупных рандомизированных исследования [7–10], которые

показали преимущество добавления ритуксимаба к стандартной химиотерапии у первичных больных ФЛ. Это преимущество сохранялось при оценке отдаленных результатов лечения, независимо от метода полихимиотерапии (ПХТ). При этом добавление ритуксимаба позволило увеличить 4-летнюю общую выживаемость (ОВ) больных ФЛ на 10 %, в первую очередь больных с высоким индексом FLIPI (Follicular lymphoma international prognostic index) (табл. 1).

На основании многолетнего опыта нашей клиники нами проведено собственное исследование. Ниже изложены результаты анализа лечения 286 больных ФЛ.

Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) Минздрава России. Охарактеризованы исходы ФЛ в зависимости от выбранного в дебюте заболевания метода лечения 286 больных, которые проходили обследование и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 1989 г. по январь 2016 г.

Анализ показателей ОВ и ВБП проведен у 239 больных.

Таблица 1. Результаты наиболее крупных рандомизированных исследований эффективности добавления ритуксимаба к стандартным режимам ПХТ

Исследование	Режим лечения		Значение p
Хиддемманн (Hiddemann), 2005 Эффективность лечения Время до признания неэффективности лечения Общая выживаемость (2 года)	CHOP ($n = 205$) 90 % 31 мес 90 %	R-CHOP ($n = 223$) 96 % Не достигнуто 95 %	$p = 0,011$ $p < 0,0001$ $p = 0,016$
Маркус (Marcus), 2007 Эффективность лечения Время до признания неэффективности лечения Общая выживаемость (4 года)	CVP ($n = 159$) 57 % 7 мес 71 %	R-CVP ($n = 162$) 81 % 34 мес 81 %	$p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p = 0,029$
Херольд (Herold), 2007 Эффективность лечения Время до признания неэффективности лечения Общая выживаемость (4 года)	MCP ($n = 96$) 75 % 19 мес 74 %	R-MCP ($n = 105$) 92 % Не достигнуто 87 %	$p < 0,001$ $p < 0,0001$ $p = 0,016$
Саллес (Salles), 2008 Эффективность лечения Время до признания неэффективности лечения Общая выживаемость (4 года)	CHVP/IFN- α ($n = 183$) 85 % Не достигнуто 79 %	R-CHVP/IFN- α ($n = 175$) 94 % Не достигнуто 84 %	$p < 0,0001$ $p < 0,0001$ Высокий риск по FLIPI (!)

Диагноз ФЛ во всех случаях был верифицирован с помощью иммуногистохимического анализа биопсийного материала первичной опухоли. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека по результатам гистологического исследования опухолевой ткани с обязательным исследованием экспрессии CD20 в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2008 г. [11].

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее все современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний. Для установления степени распространения опухолевого процесса использовали классификацию, принятую в Ann-Arbor (1971).

Статистический ОВ и ВБП больных был сделан по методике Каплана–Майера (1956).

Анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии выполнен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах [12].

Для статистической обработки результатов исследования использовалась программа SPSS 22.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

У 125 (44 %) из 286 больных ФЛ в качестве первой линии лекарственной терапии проводилась ПХТ: 75 (26,2 %) пациентов получали цикловую ПХТ COP/CVP (циклофосфан, винкристин, преднизолон), 28 (9,8 %) пациентов – СНОР (циклофосфан, винкристин, доксорубин, преднизолон), 4 (1,4 %) – режимы, содержащие флударабин (FC – флударабин, циклофосфан, FMC – флударабин, циклофосфан, митоксантрон), 18 (6,3 %) – LVPP и/или CIP (хлорамбуцил, винбластин, преднизолон, прокарбазин / хлорамбуцил, преднизолон).

У 161 (56 %) пациента к комбинации цитостатических химиопрепаратов добавляли ритуксимаб (иммунохимиотерапия, ИХТ) в стандартной дозе 375 мг/м² в 1-й день каждого цикла лечения либо накануне: 100 (35 %) больных получили ИХТ в режиме RCOP/RCVP, 51 (17,8 %) больной – RCHOP, 9 (3,1 %) – RB (ритуксимаб, бендамустин), 1 (0,3 %) – RMOBP (ритуксимаб, мелфалан, блеомицин, винкристин, преднизолон).

Характеристики больных в зависимости от метода лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от метода лечения

Метод	COP/COP ± R, n (%)	CHOP ± R, n (%)	Другие, n (%)
ПХТ, n = 125	75 (60)	28 (22,5)	22 (17,5)
ИХТ, n = 161	100 (62)	51 (31,6)	10 (6,4)

За время наблюдения, которое составляло от 4 до 216 мес (медиана 48 мес), больным проведено от 1 до 10 курсов лечения (в среднем 5,7 курса).

Следствием применения ИХТ стало достижение 58,7 % полных и 21,7 % частичных ремиссий. У 7,2 % исходом первой линии терапии стала стабилизация проявлений ФЛ, у 12,3 % опухоль прогрессировала во время лечения или сразу после его окончания. Достоверно худшими оказались непосредственные результаты лечения у больных, получивших ПХТ, $p = 0,002$; достигнуто 34,6 % полных, 29,9 % частичных ремиссий, у 16,8 % больных отмечена стабилизация, у 18,7 % – прогрессирование ФЛ (табл. 3).

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения

Терапия	Непосредственный эффект, n (%)			
	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование
ПХТ	37 (34,6)	32 (29,9)	18 (16,8)	20 (18,7)
ИХТ	81 (58,7)	30 (21,7)	10 (7,2)	17 (12,3)
Всего	118 (48,2)	62 (25,3)	28 (11,4)	37 (15,1)

С начала эры ритуксимаба проведено множество исследований, посвященных сравнению отдаленных результатов применения ПХТ у больных ФЛ с добавлением ритуксимаба или без него. Мы провели собственное изучение.

При построении кривых ОВ достоверно больше оказались сроки жизни больных ФЛ, в лечении которых применяли ИХТ, различие статистически достоверно, $p = 0,039$ (рис. 1).

Драматически различались исходы лечения при анализе показателей ВБП (рис. 2). Медиана ВБП у больных ФЛ, которые в качестве первой линии лечения получили ПХТ, составила всего 20 мес (см. рис. 2). Различие статистически высокодостоверно, $p = 0,000$.

С целью определить сопоставимость 2 групп больных (в 1-й – в качестве терапии первой линии получали ПХТ, во 2-й – ИХТ) по клиническим, биохимическим и иммуноморфологическим признакам мы провели сравнительный анализ основных характеристик ФЛ и ее проявлений (табл. 4).

Возраст больных 1-й группы (ПХТ) варьировал от 23 до 82 лет, медиана 57 лет, во 2-й группе (ИХТ) медиана возраста равнялась 58 годам (от 26 до 85 лет). Число пациентов старше 60 лет в исследуемых группах достоверно не различалось – 43,5 и 33,3 % соответственно ($p = 0,077$). Соотношение мужчин и женщин также было сопоставимым с некоторым преобладанием женщин в обеих группах – 57,2 и 68,5 % соответственно ($p = 0,066$).

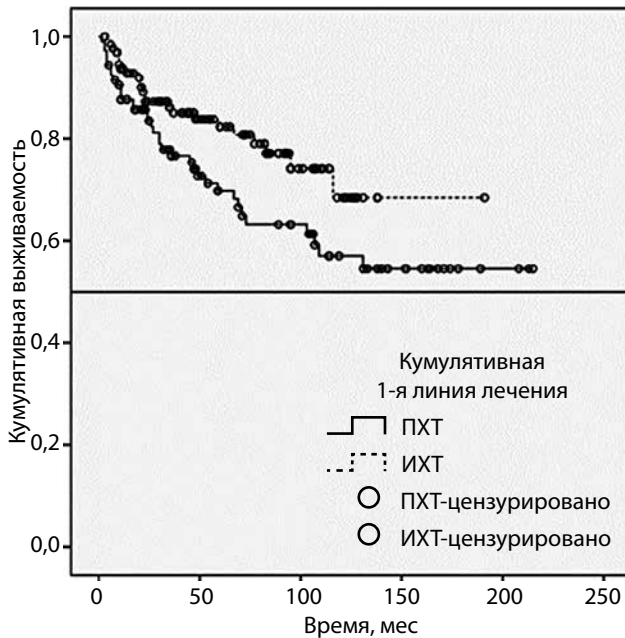


Рис. 1. ОВ больных ФЛ: ПХТ ($n = 106$) в сравнении с ИХТ ($n = 133$)

При анализе иммуноморфологических характеристик первичной экстрамедуллярной опухолевой ткани в обеих группах все 3 цитологических типа встречались приблизительно с одинаковой частотой: I цитологический тип — 36,8 и 28,1 % соответственно; II цитологический тип — 50,4 и 55,6 % соответственно; III — 15 и 16,3 % соответственно ($p = 0,296$). Не выявлено различий при анализе уровня пролиферативной активности опухоли — Ki67. Количество случаев с высоким ($> 30\%$) уровнем этого маркера достоверно не различалось ($p = 0,763$). При анализе иммунологических параметров опухолевых клеток в анализируемых группах частота экспрессии CD10 была выше в группе больных, которым в качестве терапии первой линии проводилась ИХТ, — 75,4 % против 49,5 % ($p = 0,000$). Экспрессия активационного антигена CD23 на опухолевых клетках определялась с одинаковой частотой — 39,6 и 33,1 % соответственно ($p = 0,312$).

В полученных ранее данных нашего исследования установлена высокодостоверная прогностическая роль присутствия в опухолевой ткани фолликулярных дендритных CD23-позитивных клеток (CD23⁺-ФДК). В данном случае получена достоверная разница в частоте экспрессии в опухолевой ткани CD23⁺-ФДК между изучаемыми группами: достоверно ниже CD23⁺-ФДК определялся в группе больных ФЛ, которым после постановки диагноза проводилась ПХТ: 78,2 % против 92,9 %, $p = 0,002$.

В соответствии с критериями FLIPI 3 и более факторов неблагоприятного прогноза определялись у 42,7 % ($n = 53$) больных 1-й группы и у 41 % ($n = 66$) 2-й группы. Равное соотношение обнаруживалось и в группе

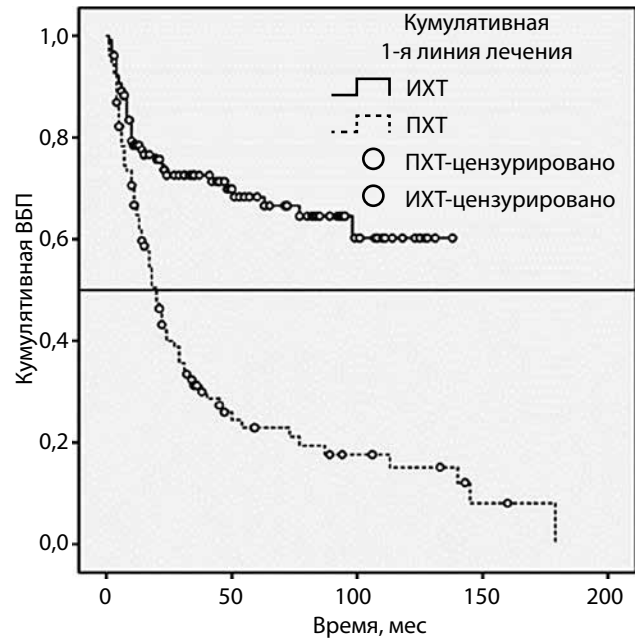


Рис. 2. ВБП больных ФЛ: ПХТ ($n = 106$) в сравнении с ИХТ ($n = 133$)

благоприятного прогноза по FLIPI: наличие 0–1 фактора наблюдалось с частотой 25 и 29,8 % соответственно ($p = 0,653$).

Распределение больных по стадиям в 2 группах также достоверно не различалось. У большинства больных ФЛ диагностировались распространенные (III и IV) стадии заболевания — 74,2 % против 77,2 % ($p = 0,561$).

При анализе общего состояния пациентов на момент определения тактики лечения по шкале ECOG PS 42,7 % больных 1-й группы и 32,1 % 2-й группы имели значительные соматические нарушения. Кажущееся различие недостоверно ($p = 0,064$).

Нами проанализирован ряд лабораторных параметров у больных ФЛ обеих групп. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) оказался повышенным в дебюте заболевания у 37,1 % пациентов, составляющих 1-ю группу, во 2-й группе число больных, у которых уровень ЛДГ был более 450 Ед/л, оказалось меньшим — 25,5 %. Однако различие статистически достоверно ($p = 0,035$). Не отмечено достоверной разницы в частоте случаев снижения уровня общего белка в дебюте ФЛ — 16,7 и 12,7 % соответственно ($p = 0,357$).

При анализе гемограмм больных не выявлено различий в частоте случаев снижения уровня гемоглобина менее 120 г/л в 2 группах больных ($p = 0,163$). При этом поражение костного мозга, по данным морфологического исследования трепанобиоптатов подвздошных костей, устанавливалось с сопоставимой частотой — 40,3 и 39,5 % соответственно ($p = 0,889$).

Процент больных ФЛ, у которых при обследовании в дебюте лимфомы обнаруживалось опухолевое поражение лимфатических узлов в 4 и более зонах,

Таблица 4. Клинические характеристики больных анализируемых групп

Признак	Группа ПХТ (n = 125)	Группа ИХТ (n = 161)	Значение p
Возраст (диапазон), лет Медиана, лет > 60 лет, n (%)	23–82 56,1 54 (43,2)	26–85 56,2 54 (33,5)	0,077
Пол, n (%): мужской женский	54 (43,2) 71 (56,8)	51 (31,5) 110 (68,5)	0,066
Цитологический тип ФЛ, n (%): I II III	43 (36,8)* 59 (50,4)* 15 (12,8)*	43 (28,1)* 85 (55,6)* 25 (16,3)*	0,296
Характер роста, n (%): преобладание нодулярного преобладание диффузного	54 (52,9)* 48 (47,1)*	112 (77,2) 33 (22,8)	0,000
Частота экспрессии CD10, n (%)	46 (49,5)*	104 (75,4) *	0,000
Частота экспрессии CD23, n (%)	40 (39,6)*	40 (33,1) *	0,312
Частота экспрессии CD23-ФДК, n (%)	68 (78,2)*	105 (92,9) *	0,002
Ki-67 ≥ 30, n (%)	8 (40,0)*	48 (43,6) *	0,763
Риск по FLIPI, n (%): низкий промежуточный высокий	32 (25,6) 40 (32,0) 53 (42,4)	48 (29,8) * 47 (29,2) * 66 (41,0) *	0,653
Стадия, n (%): I–II III–IV	32 (25,6) 93 (74,4)	37 (23,0) 124 (77,0)	0,561
Оценка по шкале ECOG, n (%): 0–1 2–4	72 (57,6) 53 (42,4)	109 (67,7) 52 (32,3)	0,064
Повышение уровня ЛДГ, n (%)	46 (36,8)	41 (25,5)	0,035
Гемоглобин < 120 г/л, n (%)	42 (33,6)	42 (26,0)	0,163
Снижение уровня общего белка < 66 г/л, n (%)	20 (16,7)*	20 (12,7) *	0,357
Поражение костного мозга, n (%)	50 (40,0)	64 (39,7)	0,889
Число зон нодального поражения ≥ 4, n (%)	70 (56,0)	91 (56,5)	0,901
Поражение лимфатических узлов, n (%): выше диафрагмы по обе стороны диафрагмы	97 (77,6) 64 (51,2)	116 (72,0) 72 (44,7)	0,203 0,229
Опухолевые образования размерами > 6,0 см, n (%)	56 (44,8)	86 (53,4)	0,184
Количество зон экстра- нодального поражения > 1, n (%)	54 (43,2)	53 (32,9)	0,061
Поражение селезенки, n (%)	43 (34,4)	45 (27,9)	0,210
Поражение печени, n (%)	21 (16,8)	17 (10,6)	0,112
Поражение плевры, n (%)	12 (9,8) *	12 (7,5) *	0,499

*Процент среди обследованных.

был также сопоставим – 56,9 и 56,2 % соответственно ($p = 0,901$). Не отмечено достоверной разницы в частоте поражения лимфатических узлов различных локализаций (периферические, средостенные, забрюшинные, внутрибрюшинные), также равномерно часто обнаруживались опухолевые конгломераты размерами более 6 см – 45,2 и 53,1 % соответственно ($p = 0,184$).

Был проанализирован другой параметр, отражающий распространенность опухолевого процесса, когда диагностировалось поражение 2 и более экстранодальных органов. Такие клинические ситуации наблюдались сопоставимо часто в обеих группах: в 1-й группе больных – 43,5 %, во 2-й – 32,7 % ($p = 0,061$). Не выявлено различий в частоте поражения отдельных экстранодальных органов, по нашим данным, влияющих на прогноз ФЛ: селезенки ($p = 0,210$), печени ($p = 0,112$), плевры ($p = 0,499$).

Таким образом, при сопоставлении результатов первой линии системного противоопухолевого лечения больных ФЛ с применением цикловой ПХТ ± ритуксимаб были получены данные, аналогичные опубликованным ранее данным многочисленных исследований и подтвердившие достоверное преимущество ИХТ перед ПХТ. Однако в нашем случае группы случайно отобранных больных ФЛ не были сопоставимы по частоте повышения уровня ЛДГ, кроме того, выявлены достоверные различия при анализе частоты встречаемости прогностически значимых иммуноморфологических характеристик первичной опухоли: характера роста опухолевых клеток в экстрамедуллярном образце, уровня CD23⁺-ФДК.

При проведении регрессионного анализа Кокса для определения влияния в этой выборке больных указанных параметров на показатели ОВ независимыми факторами оказались уровень ЛДГ ($p = 0,044$) и экспрессия CD23⁺-ФДК ($p = 0,02$); выбор терапии – ИХТ/ПХТ не оказался в этом числе, $p = 0,44$ (табл. 5).

Таблица 5. Многофакторный анализ (регрессия Кокса) и ОВ

Параметр	Значение p	Exp (В)
Лактатдегидрогеназа	0,044	1,430
Нодулярный/Диффузный	0,359	0,659
ИХТ/ПХТ	0,440	0,783
CD10	0,440	1,387
CD23 ⁺ -ФДК	0,022	3,087

Причем, если провести анализ функции выживания, исключив случаи повышения ЛДГ, различия между кривыми, отражающими сроки жизни больных ФЛ, получавших ПХТ или ИХТ, становятся

недостовверными ($p = 0,134$), что позволяет заключить: применение ИХТ в качестве первого лечения у больного ФЛ не оказывало достоверного влияния на сроки жизни больных.

Совершенно другая картина наблюдается при многофакторном анализе влияния этих параметров на показатели ВБП. Здесь независимыми факторами прогноза оказались: выбор метода лечения – ПХТ или ИХТ, с высоким уровнем достоверности $p = 0,000$, и экспрессия антигена CD23⁺-ФДК, $p = 0,024$ (табл. 6).

Таблица 6. Многофакторный анализ (регрессия Кокса) и ВБП

Параметр	Значение p	Эксп (В)
ЛДГ	0,157	0,673
Нодулярный/Диффузный	0,832	0,938
ИХТ/ПХТ	0,000	3,363
CD10	0,651	0,882
CD23 ⁺ -ФДК	0,024	2,484

В нашем исследовании у 88 (31 %) больных не получено оптимального ответа на противоопухолевую терапию первой линии – ПХТ ($n = 59$) либо ИХТ ($n = 29$). У 41 больного течение лимфомы характеризовалось как агрессивное, все больные погибли от прогрессирования ФЛ в сроки менее чем 3 года от момента начала первой линии лечения. У 9 больных противоопухолевый ответ был получен после смены режима лечения. Раннее развитие рецидивов ФЛ наблюдалось у 38 больных, показатели ВБП составили менее чем 24 мес.

Интересен факт, что при построении кривых ОВ для данной группы показатели оказались худшими у больных, которым проводилась ИХТ в качестве терапии первой линии, по сравнению с больными, не получившими в составе лечения ритуксимаб, медианы 35 и 67 мес, полученные различия недостоверны, $p = 0,08$ (рис. 3).

При построении графика ВБП кривые, отражающие показатели, полностью совпадают (медианы 11 и 9 мес, $p = 0,9$).

ФЛ является 2-м по частоте иммуноморфологическим вариантом неходжкинской лимфомы. Обычно характеризуется длительным (десятилетиями), индолентным течением, и, несмотря на значительный прогресс в лечении, болезнь до сих пор считается неизлечимой [13–15]. Появление анти-CD20-моноклонального антитела и его широкое применение существенно изменило судьбы больных ФЛ, главным образом за счет увеличения периода клинического благополучия – ВБП. Преимущество добавления ритуксимаба к комбинированной химиотерапии до-

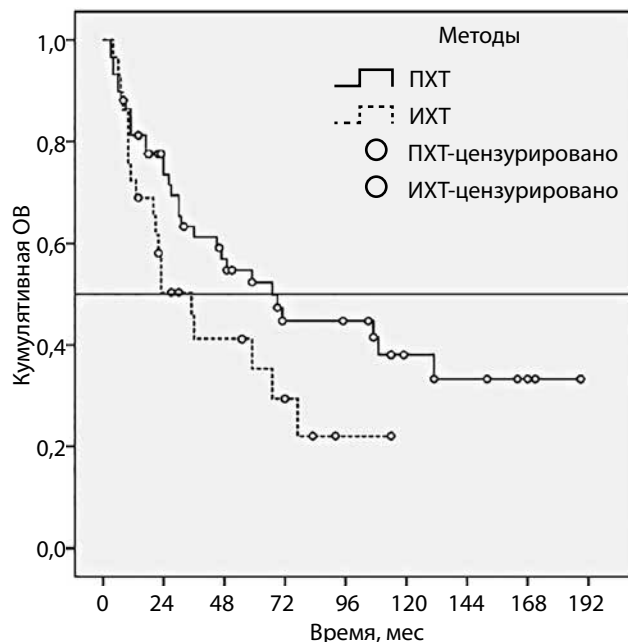


Рис. 3. ОВ больных ФЛ с нетипичным течением в зависимости от метода лечения (ПХТ, $n = 59$; ИХТ, $n = 29$)

казано в многочисленных рандомизированных исследованиях, в которых продемонстрировано улучшение частоты ответа, ВБП [7–10, 16]. В некоторых из них показано достоверное увеличение сроков жизни больных [6–8, 16, 17].

По данным анализа 30-летнего клинического опыта НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», применение ИХТ у больных ФЛ имеет достоверные преимущества перед ПХТ, и различие касается в первую очередь влияния на показатели ВБП ($p = 0,000$ при многофакторном анализе – регрессии Кокса). При этом использование ИХТ в качестве первого лечения не оказывает достоверного влияния на сроки жизни больных ($p = 0,44$ при многофакторном анализе).

Как до «эры ритуксимаба», так и в настоящее время у 10–15 % первичных больных ФЛ протекает нетипично – наблюдается быстрое прогрессирование, отсутствие ответа на противоопухолевое лечение первой линии, а в ряде случаев – рефрактерность, больные в сроки 1,5–2 года после установления диагноза умирают [18]. Еще приблизительно у 20 % больных лимфома рецидивирует в сроки менее чем через 2 года после начала терапии первой линии [19–21]. Причем половина из них имеют риск погибнуть в течение 5 лет с момента подтверждения диагноза ФЛ [22]. Таким образом, у приблизительно 35 % больных ФЛ наблюдается «неиндолентное» течение заболевания.

По нашим данным, такие клинические ситуации отмечались в 31 % наблюдений. Есть основания полагать, что добавление к режимам ПХТ ритуксимаба в этих случаях не оказывает существенного положительного

влияния ни на сроки жизни больных, ни на ВБП. Эта терапевтическая проблема не решена до настоящего времени. Полагаем, что выход за пределы ограничительных рамок международных прогностических конструкций ФЛ сможет приблизить клиницистов к решению сложной задачи индивидуализации (персонализации) противоопухолевого лечения.

Заключение

Проведен сравнительный анализ результатов лечения у 286 больных ФЛ — методом ПХТ ($n = 125$) и ИХТ ($n = 161$). При проведении ИХТ к комбинации цитостатических химиопрепаратов добавлялся ритуксимаб.

Непосредственные результаты лечения оказались достоверно лучшими в группе ИХТ: частота достижения полных ремиссий была достоверно выше в группе ИХТ, стабилизация опухоли и прогрессирование во время лечения или сразу после его окончания достоверно чаще встречались в группе ПХТ, $p = 0,002$.

При проведении однофакторного анализа получены данные о достоверном положительном влиянии

добавления ритуксимаба как на ОВ, так и на безрецидивную выживаемость. При этом отмечено, что по ряду признаков группы не были сопоставимы. Это послужило основанием для проведения многофакторного анализа, регрессионного анализа Кокса. При многофакторном анализе наиболее информативными признаками, влияющими на ОВ больных ФЛ, явились наличие в опухолевой ткани ФДК ($p = 0,02$) и повышение уровней лактатдегидрогеназы ($p = 0,044$). Метод лечения (ПХТ в сравнении с ИХТ) не имел существенного влияния на ОВ больных ($p = 0,44$).

Вместе с тем при проведении многофакторного анализа выявлены достоверные преимущества добавления ритуксимаба к ПХТ в виде улучшения ВБП, $p = 0,000$.

Добавление ритуксимаба не оказывало существенного положительного влияния на сроки жизни больных и ВБП у больных с нетипичным течением ФЛ (отсутствие ответа на терапию первой линии и развитие ранних рецидивов). Описанные клинические ситуации нуждаются в дальнейшем изучении.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Singh V., Gupta D., Almasan A. Development of Novel Anti-Cd20 Monoclonal Antibodies and Modulation in Cd20 Levels on Cell Surface: Looking to Improve Immunotherapy Response. *J Cancer Sci Ther* 2015;7(11):347–58. DOI: 10.4172/1948–5956.1000373. PMID: 27413424. PMCID: PMC4939752.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. MabThera International Trial, CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet. Oncology* 2006;7(5):379–91. DOI: 10.1016/S1470–2045(06)70664–7. PMID: 16648042.
3. McLaughlin P., Grillo Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825–33. DOI: 10.1200/jco.1998.16.8.2825. PMID: 9704735.
4. Davis T.A., White C.A., Grillo-López A.J. et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1851–7. DOI: 10.1200/jco.1999.17.6.1851. PMID: 10561225.
5. Foran J.M., Gupta R.K., Cunningham D. et al. A UK multicentre phase II study of rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response. *Br J Haematol* 2000;109(1):81–8. PMID: 10848785.
6. Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W. et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088–95. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.191. PMID: 15657401.
7. 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 study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016. PMID: 16123223.
8. Herold M., Haas A., Srock S. et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–92. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618. PMID: 17420513.
9. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376. PMID: 18662969.
10. Salles G., Mounier N., De Guibert S. et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112(13):4824–31. DOI: 10.1182/blood-2008-04-153189. PMID: 18799723.
11. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (Eds.) WHO classification

- of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, 2008.
12. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244. DOI: 10.1200/jco.1999.17.4.1244. PMID: 10561185.
 13. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780–95. DOI: 10.1200/jco.1998.16.8.2780. PMID: 9704731.
 14. Horning S.J., Rosenberg S.A. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311(23):1471–75. DOI: 10.1056/NEJM198412063112303. PMID: 6548796.
 15. Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R. et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1202–08. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1495. PMID: 19204203. PMCID: PMC2738614.
 16. 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(4):1417–23. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3175. PMID: 15494430.
 17. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone [FCM] significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064–71. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1323. PMID: 15284112.
 18. Murakami S., Kato H., Higuchi Y. et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *J Ann Hematol* 2016; 95(8):1259–69. DOI: 10.1007/s00277-016-2690-2. PMID: 27220639.
 19. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. PMID: 23433739.
 20. Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377 (9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. PMID: 21176949.
 21. Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8447–52. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.1674. PMID: 16230674.
 22. Dave S.S., Wright G., Tan B. et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351:2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869. PMID: 15548776.