

НОВЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Мехико, Мексика

Ф. Гуттиеррос Дельгадо

В настоящее время общая 5-летняя выживаемость больных распространенной неходжкинской лимфомой (НХЛ), подвергшихся стандартной лучевой и/или химиотерапии, составляет 50–60%. Общепринятые варианты лечения не позволяют излечивать большинство пациентов с индолентными лимфомами. Вместе с тем, не менее 50% больных с агрессивными диссеминированными лимфомами излечиваются в результате стандартной терапии.

В настоящее время общая 5-летняя выживаемость больных распространенной неходжкинской лимфомой (НХЛ), подвергшихся стандартной лучевой и/или химиотерапии, составляет 50–60%. Общепринятые варианты лечения не позволяют излечивать большинство пациентов с индолентными лимфомами. Вместе с тем, не менее 50% больных с агрессивными диссеминированными лимфомами излечиваются в результате стандартной терапии. Новые лечебные подходы, имеющие целью улучшение результатов лечения больных НХЛ, включают:

- новые лекарственные препараты с уникальным механизмом действия,
- высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ТАСК),
- индуцирование реакции «трансплантат против опухоли» с помощью неаблативной высокодозной химиотерапии,
- применение неконъюгированных и конъюгированных с изотопами моноклональных антител (МАТ),
- использование идиотипичных вакцин.

Хотя ВДХТ с ТАСК является терапией выбора у пациентов с агрессивной лимфомой, чувствительных к химиотерапии и имеющих первый или очередной рецидивы, а также у больных, не отвечающих на индукционную химиотерапию, её применение не решает всех проблем и прогрессирование заболевания, развитие миелодисплазии и лейкемии остаются основными причинами неудачного лечения. Роль трансплантации остается спорной у больных с индолентными лимфомами, для которых характерно позднее развитие рецидивов, а также у больных с высокоагрессивными лимфомами, имеющих первую ремиссию.

Предварительная оценка противоопухолевого эффекта показала определенную клиническую эффективность аллогенной трансплантации, включающей использование немиелоаблативных режимов кондиционирования и инфузию донорских лимфоцитов. Химерное анти-CD20-антитело ритуксимаб и анти-CD20 МАТ, конъюгированное с изотопом, показали значительную клиническую активность у больных с прогрессирующими или рефрактерными индолентными лимфомами. Идиотипичные вакцины оцениваются у больных с индолентной лимфомой, имеющих ремиссию после индукционной химиотерапии. Предварительные результаты этих новых подходов являются многообещающими, но для объективной оценки эффективности требуется более длительное наблюдение за пациентами.

Новые лекарственные препараты

В настоящее время проводится большое количество исследований с целью оценки эффективности и токсичности большой группы лекарственных препаратов, многие из которых обладают уникальным механизмом действия. Наибольшего внимания заслуживают аналоги нуклеозида (клофарабин и троксацитабин), ингибиторы клеточного цикла (флавопиридол, UCN-01), протеасомные ингибиторы (бортезомиб), факторы ангиогенеза (bFGF), ингибиторы ангиогенеза (талидомид, SU5416), анти-VEGF

моноклональное антитело (bevacizumab) и олигонуклеотиды (G3139), которые находятся на стадии клинической оценки НХЛ [2]. Тем не менее, до настоящего времени не существует точных данных, подтверждающих безопасность и эффективность этих соединений. Бендамустин – препарат, обладающий свойствами как алкилирующего агента, так и антиметаболита из группы бензимидазола, показал клиническую эффективность в монорежиме у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной индолентной и агрессивной лимфомами [8, 23]. По данным этих авторов, общий объективный ответ составил 73% и 44% соответственно, однако у большинства больных была достигнута лишь частичная ремиссия. Полная ремиссия была зарегистрирована у 11% пациентов с индолентной лимфомой и у 16% – с агрессивной. Эффективность бендамустина оценивается в комбинации со стандартными цитотоксическими агентами, используемыми в терапии лимфом.

Высокодозная химиотерапия с TАСК

Индолентные лимфомы

Роль ВДХТ с TАСК в лечении индолентных лимфом остается спорной. Выживаемость пациентов может быть достаточно длительной, но, в то же время, часто сопровождается развитием рецидивов в течение нескольких лет после выполнения трансплантации. В исследованиях А. Freedman [4] и S. Horning [9] безрецидивная 4-летняя выживаемость больных в первой ремиссии составила 63% и 67% соответственно. У 153 успешно пролеченных пациентов, прослеженных в течение 5 лет, безрецидивная выживаемость составила 42% [9]. Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) приводит результаты лечения 106 пациентов индолентной лимфомой с использованием ВДХТ с TАСК. Общая безрецидивная выживаемость составила 36% с медианой наблюдения в 5 лет [7]. Ни в одном из вышеприведенных исследований не было отмечено достижения плато в показателях безрецидивной выживаемости. Обнадешивающие результаты были отмечены только у пациентов с первой ремиссией, получавших ВДХТ с TАСК, однако, остается неясным, в каких случаях следует использовать подобный вариант терапии. Для окончательного определения роли ВДХТ с TАСК в лечении больных с индолентными лимфомами требуется более длительное наблюдение и дальнейшие клинические исследования. Современная стратегия применения ВДХТ с TАСК предполагает удаление так называемой «минимальной резидуальной болезни».

Агрессивные лимфомы

ВДХТ с аутологичной TАСК в настоящее время является методом выбора в лечении больных с

прогрессирующей агрессивной лимфомой, а также в случаях безуспешности индукционной химиотерапии [17]. Возможность достижения 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости находится в пределах от 32% до 57% [6, 7, 10, 16–19, 21], вне зависимости от использования лучевой или химиотерапии [7, 10, 17, 19]. Потенциальная эффективность ВДХТ с TАСК у больных агрессивной лимфомой с высоким риском рецидива (Международный прогностический индекс 3–4), находящихся в первой ремиссии, все еще требует доказательств. Поскольку дальнейшее прогрессирование и развитие поздних осложнений миелоаблативной терапии, включающих миелодисплазию и лейкемию, ставят под сомнение безопасность и эффективность ВДХТ, в настоящее время оцениваются возможности иммунотерапии с целью предупреждения и лечения рецидивов после стандартной аутологичной трансплантации. Общепринятая аллогенная трансплантация, минитрансплантация, терапия с использованием антител и идиотипичных вакцин изучаются с целью улучшения показателей выживаемости у пациентов с рецидивами после аутологичной TАСК.

Иммунотерапевтические подходы

Индукция реакции «трансплантат против опухоли»

Клинические и экспериментальные исследования дают основания предполагать, что реакция «трансплантат против опухоли» может быть равным или даже более эффективным методом лечения при некоторых формах рака, чем ВДХТ [22]. Общепринятая методика аллогенной трансплантации периферических стволовых клеток вызывает развитие эффекта «трансплантат против лимфомы» и может иметь потенциальное значение в терапии больных, имеющих прогрессирование после аутологичной трансплантации. Дополнительное использование донорских лимфоцитов, клонированных Т-клеток позволяет получать противоопухолевый эффект без развития реакции «трансплантат против хозяина». Тем не менее, из-за большой частоты летальных осложнений, вызванных трансплантацией, подобная терапия должна проводиться только специально отобранному пациенту.

Немиелоаблативная аллогенная трансплантация (минитрансплантация) снижает смертность и лучше переносится, чем стандартная аллогенная или аутологичная трансплантация [14, 15]. Предварительные результаты лечения больных лимфомой и множественной миеломой показали низкую частоту ранней реакции «трансплантат против хозяина» при последующей инфузии донорских лимфоцитов, используемых для улучшения клинической эффективности [1].

Терапия с использованием моноклональных антител

Неконъюгированные моноклональные антитела

Клетки лимфомы экспрессируют антигены, которые являются идеальной мишенью для терапии с использованием антител. CD20-антиген экспрессируется В-клетками лимфоидного ряда. Ритуксимаб представляет собой химерное анти-CD20-антитело. Разрушение В-клеток, экспрессирующих этот антиген, происходит с помощью различных механизмов, включающих ингибирование пролиферации, индукцию апоптоза и повышение чувствительности к химиотерапевтическим агентам [13]. Ритуксимаб активен у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD20+ В-клеточной лимфомой низкой степени злокачественности. Объективный эффект достигается у 48–73% больных. Тем не менее, большинство эффектов представлены лишь частичными ремиссиями.

У части пациентов с диффузной крупноклеточной лимфомой был достигнут лечебный эффект в результате применения комбинации ритуксимаба со стандартной химиотерапией СНОР (R-СНОР). Использование комбинации R-СНОР позволило повысить частоту полных ремиссий с 63% до 76% [3]. Эффективность ритуксимаба также оценивается в терапии других В-клеточных злокачественных новообразований как в монорежиме, так и в комбинациях. Другие анти-CD20-антитела, такие как ибритумомаб, гемтузумаб, алемтузумаб, проходят в настоящее время клиническую оценку.

Конъюгированные с изотопами моноклональные антитела

Радиоиммунотерапия использует моноклональные антитела, имеющие конъюгированные радиоизотопные компоненты. Антитело подводит радиацию только к CD20+ клеткам, оберегая нормальные клетки от излучения. Целью радиотерапии

является повышение эффективности моноклональных антител, поскольку терапия ритуксимабом обеспечивает только частичную ремиссию. Наиболее часто используемыми изотопами являются иттрий-90 (ибритумомаб тиуксетан, Zevalin) и йод-131 (тозитумомаб, Веххар). Иттрий-90 испускает β -излучение и используется в сочетании с ритуксимабом в пересчете дозы на килограмм массы тела. Тозитумомаб представляет собой мышиное моноклональное антитело, конъюгированное с β - и γ -излучателями.

Терапия ибритумомабом показала высокую эффективность, при этом частота объективных эффектов достигла 80%, включая полные ремиссии у 30% больных [24]. Основным проявлением токсичности была обратимая миелосупрессия.

Эффективность терапии тозитумомабом составила 68% с частотой полных ремиссий, достигающей 20%. При этом у 8% пациентов отмечалось образование нейтрализующих антител [12].

Вакциноterapia

Поскольку В-клеточные лимфомы развиваются из одного В-лимфоцита, следует ожидать, что вся лимфомная опухолевая популяция имеет один и тот же (иммуноглобулин) идиотип, который может служить мишенью для иммунотерапии. Вакцины, направленные на опухолеспецифичный иммуноглобулин, могут использоваться для отторжения опухоли хозяином. Идиотипичные вакцины оцениваются у пациентов с фолликулярными лимфомами в течение нескольких лет. Стэнфордский университет сообщил о достижении иммунного ответа у 14 (44%) из 32 и 23 (66%) из 35 больных, получавших анти-ID-KLH [11] и идиотипичную пульсовую вакцинацию дендритными клетками [20] соответственно. Продолжающиеся рандомизированные клинические исследования III фазы позволят определить роль вакцинотерапии у больных с НХЛ.

Литература

1. Branson K., Chopra R., Kottaridis P.D. et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4022–4031.
2. Cheson B.D. Hematologic malignancies: new developments and future treatments. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (4 Suppl. 13): 33–45.
3. 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. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
4. Freedman A.S., Gribben J.G., Neuberg D. et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood.* 1996; 88: 2780–2786.
5. Freedman A.S., Neuberg D., Mauch P. et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 3325–3333.
6. Gulati S., Yahalom J., Acaba L. et al. Treatment of patients with relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma using total body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 936–941.
7. Gutierrez-Delgado F., Maloney D., Press O.W. et al. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin Lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 455–461.

8. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001; 12: 725–729.
9. Horning S.J., Negrin R.L., Hoppe R.T. et al. High-dose therapy and autografting for follicular low grade lymphoma in first remission: The Stanford experience. *Blood*. 1997; 90: 594a (Abstr. 2641).
10. Horning S.J., Negrin R.S., Chao J.C. et al. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2552–2558.
11. Hsu F.J., Caspar C.B., Czerwinski D. et al. Tumor-specific idiotype vaccination in the treatment of patients with B-cell lymphoma long term results of a clinical trial. *Blood*. 1997; 89: 3129–3135.
12. Kaminski M.S., Zelenez A.D., Press O.W. et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumonab for chemotherapy refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 19: 3908–3911.
13. Maloney D.G., Liles T.M., Czerwinsky D.K. et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994; 84: 2457–2466.
14. Maris M., Niederwieser D., Sandmaier B. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation (HCT) using 10/10 HLA matched unrelated donors for patients with advanced hematologic malignancies ineligible for conventional HCT. *Blood*. 2001; 98: 858a (part 1, Abstr. 3563).
15. Mielcarek M., Sandmaier B.M., Maloney D.G. et al. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation: status quo and future perspectives. *J. Clin. Immunol.* 2002 ; 22: 70–74.
16. Mills W., Chopra R., McMillan A. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 588–595.
17. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1540–1545.
18. Rapoport A.P., Rowe J.M., Kouides P.A. et al. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2351–2361.
19. Stockerl-Goldstein K.E., Horning S.J., Negrin R.S. et al. Influence of preparatory regimen and source of hematopoietic cells on outcome of autotransplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1996; 2: 76–85.
20. Timmerman J.M., Czerwinski D.K., Davis T.A. et al. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and responses in 35 patients. *Blood*. 2002; 99: 1517–1526.
21. Weaver C.H., Schwartzberg L., Zhen B. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell infusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma: results of outpatient treatment in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 753–760.
22. Weiden P.L., Flournoy N., Thomas E.D. et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 1068–1073.
23. Weidmann E., Kim S.Z., Rost A. et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1285–1289
24. Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2453–2463.

Поступила в редакцию 6.11.2002 г.