

ОБГРУНТУВАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПРАКТИКУ ОНКОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ

ПОВІДОМЛЕННЯ II

*Держ. установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
АМНУ” (дир. – чл.-кор. АМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Як у відношенні діагностики, так і лікування неходжкінська злоякісна лімфома являє собою одну з невирішених проблем сучасної онкології. Лімфоцити проходять довгий шлях розвитку від стовбурових до зрілих клітин, запрограмованих на виконання певної функції. В зв'язку з цим на кожному етапі диференціювання, що характеризується появою або зникненням певних поверхневих і/або цитоплазматичних антигенів і рецепторів, відбувається пухлинна трансформація і з'являється злоякісний клон лімфоцитів, який може в майбутньому представляти субстрат пухлини.

Клінічними проявами захворювання є ураження лімфатичної тканини, в першу чергу - лімфатичних вузлів, проте симптоми можуть бути різними, що залежить як від виду лімфоми, так і від індивідуальних особливостей хворого.

Комплекс органів, тканин, клітин, які організовані і взаємодіють особливим чином з метою захисту людини від хвороб за допомогою знищення чужорідних для організму речовин (іммунна система), є головним бар'єром на шляху інфекцій, а також відіграє важливу роль в тому, як організм реагуватиме на онкологічне захворювання, включаючи лімфому. Найбільш важливі види лімфоцитів (В-лімфоцити і Т-лімфоцити) захищають організм від вторгнення чужорідних субстанцій. Важливо, що при лімфомах іммунна система не завжди розпізнає лімфомні клітини як чужорідні і через це дозволяє їм безконтрольно розмножуватися.

Правильна робота імунної системи являється важливим фактором у лікуванні пацієнтів з лімфою.

Найбільш типовим проявом лімфоми є збільшення лімфатичних вузлів у будь-яких частинах тіла, що може проявлятися болем, якщо вузли ростуть дуже швидко. Симптоми, які супроводжують розвиток лімфоми, бувають різноманітними. Нерідко у хворих спостерігається комбінація 3 симптомів: лихоманка, нічна пітливість і зменшення маси тіла. Ця група симптомів отримала назву “Б симптоми”, які частіше мають місце при агресивних лімфомах, хоч інколи можуть виявлятися при індолентних лімфомах. Слід зазначити, що деякі хворі почувають себе задовільно і, крім збільшення лімфовузлів, ніяких інших симптомів не відмічають.

Діагноз ставиться після біопсії лімфатичного вузла і дослідження його під мікроскопом, включаючи додаткові методи (проточну цитофотометрію, цитогенетичне дослідження) для уточнення, проте головним методом діагностики є гістологічний.

Етіологія лімфом залишається невідомою. До факторів ризику їх розвитку слід віднести ендегенні або екзогенні впливи на організм, які так чи інакше сприяють виникненню захворювання, а саме: шкідливі фактори навколишнього середовища, особливо вплив іонізуючої радіації, електромагнітного поля, зловживання алкоголем, куріння. Поява і розвиток лімфом багато в чому за-

лежать від стану імунної системи. При цьому як пригнічення імунної системи при вірусних інфекціях чи тривалому вимушеному прийомі деяких лікарських препаратів або впливі інших факторів, так і її тривала активація після трансплантації органів і тканин чи при аутоімунних захворюваннях створюють позитивний фон для виникнення лімфоми.

Морфоімунологічний варіант НХЛ визначається на основі REAL-класифікації, де враховані всі відомі на сьогоднішній день дані про біологію лімфоїдних пухлин. В рамках цієї класифікації виділені нозологічні форми в залежності від морфології, імунофенотипу, генетичних маркерів та клінічних ознак. Частота виникнення різних видів НХЛ виглядає так: дифузна лімфома з великих клітин зустрічається у 30% випадків, фолікулярна – в 22%, лімфома маргінальної зони – в 8%, В-клітинна з малих лімфоцитів і периферична Т-клітинна – в 7%, лімфома зони мантиї – в 5%, лімфома Беркітта – в 3%, анапластична з великих клітин – в 2%, інші варіанти складають 12%.

Розподіл на варіанти, в залежності від кількості бластних клітин і визначення ступеня злоякісності процесу, має дуже велике значення для вибору адекватної терапевтичної тактики. Раніше НХЛ розподілялись за трьома ступенями злоякісності – низьким, проміжним і високим. Варіабельність перебігу НХЛ проміжного ступеня лягла в основу нового розподілу неходжкінських лімфом за прогнозом. В даний час виділяються пухлини з позитивним прогнозом (низький ступінь злоякісності – індолентні), агресивні і високо агресивні (високий ступінь злоякісності). Агресивні НХЛ відповідають звичному терміну “НХЛ з проміжним прогнозом”. Такий розподіл значно повніше відображає різні клінічні варіанти цього новоутворення. Велике значення має розподіл на пухлини з позитивним прогнозом і високо агресивні, які принципово відрізняються між собою. Новоутворення низького ступеня злоякісності (індолентні) характеризуються повільним прогресуванням, тривалим виживанням (роки), помірною чутливістю до хіміотерапії і відсутністю можливості виживання при використанні стандартної хіміотерапії.

Агресивні лімфоми швидко прогресують, виживання складає місяці, вони помірно і високочутливі до хіміотерапії, хворі з такими пухлинами можутьвиліковуватися стандартними методами хіміотерапії.

Стадія захворювання визначається за поширеністю ураження лімфатичних вузлів:

I стадія – збільшення однієї групи лімфатичних вузлів;

II стадія – збільшення двох і більше груп лімфатичних вузлів з одного боку діафрагми;

III стадія – збільшення двох і більше груп лімфатичних вузлів з обох сторін від діафрагми;

IV стадія – ураження внутрішніх органів.

Ряд авторів виділяє V стадію лімфоми при ураженні кісткового мозку пухлинними клітинами.

Останнім часом варіанти хіміопротерапевтичного лікування стали визначатися у відповідності до міжнародного прогностичного індексу: при негативному прогнозі віддається перевага проведенню протерапевтичного компонента після закінчення терапії ліками. Інтенсивність компонента ліків і режиму хіміотерапії залежить від стадії і морфоімунологічного варіанту лімфоми.

Основними факторами, які впливають на вибір терапевтичної тактики при НХЛ, являються: морфологічний варіант новоутворення, розповсюдженість процесу, первинна або множинна локалізація пухлинного ураження, фактори прогнозу. Останнє десятиріччя ознаменувалося етапом уточнення характеристик злоякісних клітин при неходжкінських злоякісних лімфомах на основі досягнень сучасної онкогематології. Виділення різних варіантів неходжкінських злоякісних пухлин, яке спочатку ґрунтувалося лише на морфологічних особливостях, в наш час базується на імунофенотипових, генетичних характеристиках пухлинних клітин, а часто і на їх молекулярно-біологічних особливостях.

Нові підходи до лікування пацієнтів з новоутвореннями повинні бути пов'язані із знанням генетичних і біохімічних змін, які відбуваються в пухлинних клітинах. Новоутворення можна охарактеризувати системою порушень передачі внутрішньоклітин-

них сигналів, які виникають на рівні генів. Новим підходом до лікування хворих на рак являється створення лікарських засобів, які специфічно інгібують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, активізація яких призводить до гіперекспресії онкогенів та втрати генів-супресорів і сприяє отриманню клітинами постійних сигналів для їх проліферації і росту. Найбільш успішне застосування отримали моноклональні антитіла, направлені проти поверхневих антигенів лімфоцитів.

Мабтера (ритуксимаб) – перші у світі лікувальні моноклональні антитіла з доведеною ефективністю і безпечністю, які використовуються при рецидивуючій або резистентній до хіміотерапії неходжкінської лімфоми. Ці моноклональні антитіла вибірково зв'язуються з особливим антигеном на нормальних і злоякісних В-лімфоцитах (клітинах крові), чим і обумовлюється тонкий направлений механізм їх дії. Мабтера не є цитостатиком і їй не властива характерна для хіміотерапевтичних засобів токсичність.

Як правило, мабтера призначається у комбінації із стандартними схемами хіміотерапії (так званими СНОР). Це перша за останні 20 років комбінація лікарських засобів, що дозволила суттєво покращити результати лікування хворих на агресивний фатальний рак. Успіхи застосування мабтери підтверджені позитивними результатами досліджень провідних світових медичних центрів, які показали, що при деяких видах неходжкінських лімфом (індолентних) раннє призначення схеми мабтера+СНОР дозволяє досягти ремісії у 100% пацієнтів, а у осіб, котрі отримували СНОР без мабтери – тільки в 59% випадків. Це дуже важливий момент – хворі, у яких вдалося досягти повної ремісії, мають значно більше шансів на одужання.

Мабтера – химерні моноклональні антитіла миші/людини, які специфічно зв'язуються з трансмембранним антигеном CD 20. Цей антиген розташований на пре-В-лімфоцитах і зрілих В-лімфоцитах, але відсутній на стовбурових гемопоетичних клітинах, про-В-клітинах, здорових плазматичних клітинах і здорових клітинах інших тканин. Антиген CD 20 експресується у понад 95% В-клітинних неходжкінських лім-

фом. Після зв'язування з антитілом CD 20 не засвоюється і не скидається з клітинної мембрани в навколишнє середовище. Цей антиген не циркулює в плазмі у вигляді вільного антигену і через це не конкурує за зв'язування з антитілами. Ритуксимаб зв'язується з антигеном CD 20 на В-лімфоцитах та ініціює імунологічні реакції, які опосередковують лізис В-клітин, що супроводжується прямою стимуляцією апоптозу. Можливі механізми клітинного лізису включають комплементзалежну цитотоксичність і антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Проведені *in vitro* дослідження показали, що ритуксимаб сенсibiliзує лінії В-клітинної лімфоми людини до цитотоксичної дії деяких хіміотерапевтичних препаратів.

Медіана В-клітин в периферичній крові після першого введення препарату стає нижче норми, а через 6 міс починає відновлюватися, вертаючись до норми за період між 9 і 12 міс після завершення терапії. У 67 пацієнтів, обстежених на наявність антитіл до білків миші, вони не були виявлені. Антихимерні антитіла були знайдені у 3 з 355 обстежених, тобто менше, ніж у 1%.

Таким чином, мабтера активує імунні клітини, не впливаючи на здорові тканини і збільшуючи ефективність інших схем лікування.

Показання до застосування мабтери.

Рецидивуючі або хіміостійкі В-клітинні неходжкінські лімфоми низького ступеня злоякісності чи фолікулярні.

Протипоказання до призначення мабтери.

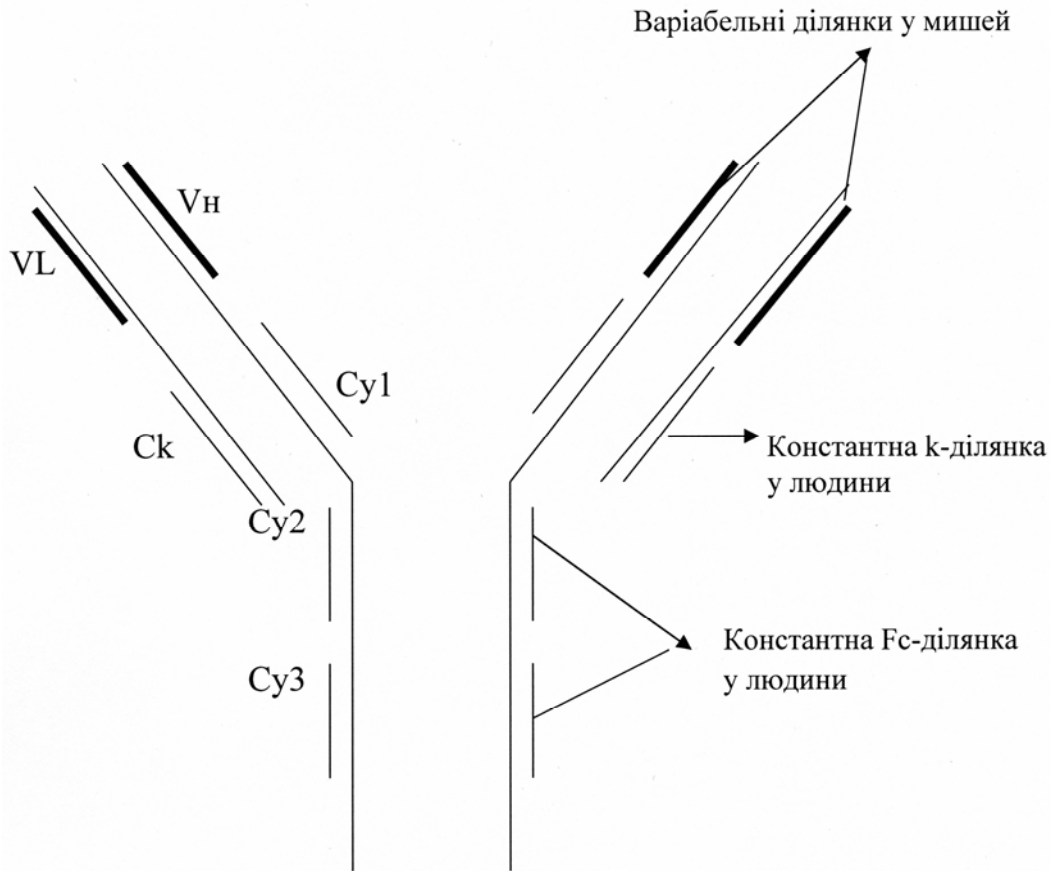
Гіперчутливість до будь-якого компоненту препарату або до білків миші.

Дозування та спосіб використання мабтери.

Доза мабтери, рекомендована для монотерапії хворих, дорівнює 375 мг/м² поверхні тіла. Препарат вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів.

За 30-60 хв до інфузії повинна проводитися премедикація, яка полягає в призначенні знеболюючого/жарознижуючого (наприклад, парацетамолу) і антигістамінного препарату (діфенгідраміну). Можлива премедикація і кортикостероїдами.

СХЕМА СТРУКТУРИ МАБТЕРИ:



V – варіабельна ділянка; C – константна ділянка; H – важкий ланцюг; L – легкий ланцюг.

Рекомендована початкова швидкість інфузії – 50 мг/год. В подальшому її можна збільшувати до 50 мг/год кожні 30 хв, доводячи до максимальної швидкості – 400 мг/год. Наступні інфузії можна розпочинати із швидкістю 100 мг/год і збільшувати на 100 мг/год кожні 30 хв до максимальної величини – 400 мг/год.

Можлива побічна дія мабтери:

– у осіб з високим пухлинним навантаженням (розміри одиничних осередків – понад 10 см в діаметрі) частота розвитку тяжких (III-IV стадії) побічних реакцій підвищена, тому доцільно використовувати меншу швидкість інфузії;

- лихоманка, слабкість, головний біль, задишка;
- нудота, блювання;
- ангіоневротичний набряк;
- кропивниця або висипання на шкірі;

- подразнення глотки, риніт;
- біль в місці локалізації пухлини;
- гіпотонія, бронхоспазм;
- тяжка тромбоцитопенія і нейтропенія, анемія.

Зазвичай ці симптоми оборотні після припинення інфузії мабтери і введення анальгетиків, антигістамінних препаратів, іноді – кисню, внутрішньовенної інфузії фізіологічного розчину хлориду натрію, бронходилататорів, при необхідності – кортикостероїдів.

При подальших введеннях препарату частота розвитку побічних реакцій на інфузію суттєво знижується.

При використанні мабтери відкриваються нові можливості продовження ремісії. Дослідження показали, що застосування дози 375 мг/м² кожні 2 міс (4 рази на рік на протязі 2 років) привело до збільшення ви-

живання з 13,6 до 22,4 міс. Попередні дані показали, що призначення мабтери у вигляді 4 щотижневих курсів кожні 6 міс на протязі 2 років (4 введення у 60 осіб) виявилось успішним у 47% пацієнтів (7% повних ремісій). Повторна оцінка ефективності по завершенні першого етапу підтримуючої терапії (через 6 міс) продемонструвала значне покращання результатів: загальна ефективність підвищилась до 65%, а частота визначення повних ремісій – до 27%.

Ефективним є поєднання мабтери з флударабіном. Флударабін знижує активність інгібіторів комплементу і, таким чином, посилює комплемент-залежний лізис пухлинних клітин, який викликається мабтерою. Мабтера, в свою чергу, підвищує чутливість лімфоїдних клітин до багатьох цитостатиків (доксорубіцин, етопозид, цисплатин) і глюкокортикоїдів. Одночасне призначення мабтери і цитостатиків не супроводжується вираженою мієлодепресією і дозволяє досягти більшого протипухлинного ефекту, що призводить до індукції повної ремісії значно частіше, ніж їх послідовне застосування. Додавання мабтери в перший день 3-денного курсу флударабіну (25 мг/м² в/в кожен день) дало 90% загальну ефективність з високим показником періоду ремісії – 80% і тривалістю ремісії більше 15 міс.

Проведені також дослідження застосування комбінації ритуксимабу за схемою ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид). Отримані результати порівнювались з такими в контрольній групі, що складалася з 147 пацієнтів, які лікувались аналогічно, тільки без ритуксимабу. Частота досягнення ремісій була значно вищою при використанні ритуксимабу – 53% та 27%, відповідно.

В дослідженнях 2-ї лінії при комбінації мабтери з ДНАР (дексаметазон, цитарабін, цисплатин) приймали участь 46 хворих. Частота досягнення повних ремісій після курсу лікування складала 28%, а часткових – 20%.

Ще один режим другої лінії – РТ (паклітаксел і топотекан) був застосований для комбінації з мабтерою. Особливістю цього дослідження було те, що біля половини з 45 обстежуваних хворих були первинно резистентними, в тому числі 33% з них мали резистентність і до хіміотерапії 2-ї лінії (цитарабін/цисплатин). Загальна ефективність терапії становила 68% (повні ремісії – 44%, часткові – 24%). Відмічена висока ефективність режиму у резистентних хворих (повна ремісія – 25%, часткова – 30%). Ці результати виявилися набагато вищими, ніж при використанні режиму РТ без мабтери.

Ще в одному дослідженні 50 пацієнтів отримували в якості 2-ї лінії курс хіміотерапії ЕРОСН (доксорубіцин, етопозид, вінкрістин, циклофосфан, преднізолон) з мабтерою. Повна ремісія при цьому була досягнута у 26%, часткова – у 38% хворих. У 67% випадків спроба отримання стовбурових клітин була успішною і потім була проведена високодозова консолідуюча хіміотерапія. Загальне виживання за 2 роки складало 52%, безрецидивне виживання – 36%. Токсичність режиму R-ЕРОСН була низькою, більшість курсів здійснювалася амбулаторно, і необхідність в позаплановій госпіталізації становила лише 7%.

Застосування мабтери в режимах високодозової хіміотерапії показало високу ефективність такого підходу – у 49 осіб частота досягнення повних ремісій через 3 міс складала 90%. Мабтера не збільшує гематологічну токсичність, не зменшує кількості отриманих стовбурових клітин і може призводити до ерадикації хвороби.

Всі ці дані свідчать про обґрунтованість і необхідність застосування мабтери при лікуванні пацієнтів з неходжкінською лімфомою, що може значно підвищити ефективність хіміотерапії.

Найближчі результати використання мабтери у 5 осіб з В-клітинною лімфомою ротової частини глотки вказують на високу ефективність таргетної комплексної терапії цих пацієнтів.

1. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol.100, N.1. – P. 57-70.
2. Nicholson R.I., Goe J.M., Harper M.E. EGFR and cancer prognosis // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37, N4. – P. 9-15.
3. Ciariello F. Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer targeting the epidermal growth factor receptor // Clin. Cfnc. Res. – 2001. – Vol. 7, N10. – P. 2958-2970.
4. Salts Z., Rubin M. et. al. Cetuximab (IMC-C255) plus irinotecan (CPT-110 is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that express EGFR // Ibid. – 2001. – Vol. 20. – P. 511 (abstr).
5. Abbruzzese J.L. Phase 2 study of anti-epidermal grows factor receptor (EGFR) antibody (IMC-C255), in combination with gemcitabine in patient with advanced pancreatic cancer // Ibid. – 2001. – Vol. 20. - P. 518 (abstr).
6. Hamilton A., Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on Her-2, h53 and Bcl-2 // Ann. Oncol. – 2000. – Vol.11. – N6. – P. 647-663.
7. Bevacizumab. Anti-VEGR monoclonal antibody, avastin, rhumab – VEGF // Drugs. – 2002. – P. 28-30.

Надійшла до редакції 20.06.07.

© В.В. Паламарчук, 2007