ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616-006.441:615.28(043.3)(476)

КАЛЕНИК

Ольга Александровна

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2018

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: **Жаврид Эдвард Антонович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии отдела лучевой и комплексной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Конопля Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Усс Анатолий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по гематологии государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «14» ноября 2018 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail NArtemova@omr.med.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «____» октября 2018 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) до последнего времени является химиотерапия. Однако возможности этого метода у значительной части пациентов, несмотря на внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных цитостатических препаратов и интенсификации режимов лечения, весьма ограничены. Пятилетняя выживаемость пациентов с агрессивными вариантами болезни при применении стандартных схем химиотерапии не превышает 40-50%. Для излечения же случаев с низкозлокачественными типами опухоли терапии, способной привести к излечению, вообще не существует [Nandagopal L. et al., 2017].

Примерно 75-80% всех НХЛ относятся к В-клеточному фенотипу. При лечении этого типа опухолей с 1997 года начато использование ритуксимаба, представляющего собой химерическое анти-CD20 моноклональное антитело (МКА), которое обладает способностью связываться с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и злокачественных В-лимфоцитов, индуцируя антителозависимую и комплементзависимую цитотоксичность [Bello C. et al., 2007]. Следует отметить, что повышение эффективности лечения при дополнительном применении ритуксимаба в равной мере относится как к агрессивным, так и индолентно протекающим вариантам болезни. В настоящее время дополнение стандартных режимов химиотерапии ритуксимабом признано стандартом лечения В-клеточных НХЛ [Pavanello F. et al., 2017].

Определенные надежды на улучшение результатов лечения пациентов, страдающих НХЛ, связываются и с применением цитокинов, в частности, интерлейкина-2 (ИЛ-2). Однако вопрос, приведет ли к улучшению результатов лечения В-клеточных НХЛ одновременное применение МКА и ИЛ-2, остается дискутабельным. Теоретические предпосылки позволяют надеяться на положительный ответ. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ИЛ-2 повышает антителозависимую цитотоксичность ритуксимаба и приводит к активации лимфокинактивированных клеток [Khan K. D. et al., 2006]. Клинические же данные противоречивы. Сообщается как о положительных результатах применения этой комбинации, так и об отсутствии эффекта от лечения, что требует изучения в рамках проспективного рандомизированного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках темы Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма

«Онкология» на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»: «Разработать метод лечения больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами с высоким риском неблагоприятного течения болезни», номер госрегистрации 20062912, 2006-2008 гг.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166, раздел 4 «Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов, страдающих В-клеточными НХЛ, путем включения ИЛ-2 в режим стандартной индукционной химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Разработать метод иммунохимиотерапии с применением ИЛ-2 и режима R-CHOP у пациентов с В-клеточными НХЛ.
2. Изучить переносимость разработанного метода по сравнению со стандартным подходом.
3. Оценить непосредственные результаты совместного применения ритуксимаба и ИЛ-2 в сочетании с химиотерапией.
4. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих В-клеточными НХЛ, в зависимости от факторов прогноза.

Научная новизна

Впервые обоснован и разработан метод лечения НХЛ с одновременным использованием цитокина (ИЛ-2) и МКА (ритуксимаб) в первой линии лечения пациентов с В-клеточными НХЛ и изучена его переносимость, непосредственные и отдаленные результаты в ходе проспективного рандомизированного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод иммунохимиотерапии злокачественных В-клеточных НХЛ, заключающийся в сочетанном применении ИЛ-2 в дозе 1000000 МЕ в виде подкожных инъекций ежедневно с 1-го по 5-й дни и режима R-CHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) характеризуется удовлетворительной переносимостью. При этом частота развития тяжелых (III-IV ст.) токсических реакций не отличается от стандартной схемы R-CHOP (16,9% и 17,4% соответственно, $p>0,05$).

2. По результатам монофакторного анализа установлено, что риск смерти от В-клеточной НХЛ статистически значимо ассоциирован с группой онкологического прогноза (значение международного прогностического индекса (МПИ) 0–2 против ≥ 3, ОР=2,8 [95% ДИ 1,4–5,6; p=0,03]), наличием нодального поражения ниже диафрагмы по сравнению с поражением выше диафрагмы (ОР=3,6 [95% ДИ 1,2–10,7; p=0,02]), наличием нодального поражения по обе стороны диафрагмы по сравнению с поражением выше диафрагмы (ОР=2,6 [95% ДИ 1,1–6,3; p=0,03]), а так же уровнем гемоглобина крови (менее 110 г/л) – ОР=2,1 [95% ДИ 1,1–4,2; p=0,047]). По данным мультипараметрического анализа, независимым прогностическим фактором, влиявшим на показатель скорректированной выживаемости (СВ) в общей когорте пациентов с НХЛ, являлся МПИ (0–2 против ≥ 3, ОР = 2,4 [95% ДИ 1,1-5,1, p = 0,0022]).

3. Применение разработанного метода иммунохимиотерапии позволяет на 13,6% увеличить частоту общих ответов на проводимое лечение по сравнению со стандартным режимом R-CHOP. Дополнительное включение ИЛ-2 в режим стандартной индукционной химиотерапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом (значением МПИ 3-5) позволяет статистически значимо на 25,5% повысить 10-летнюю СВ по сравнению со стандартной схемой R-CHOP: 10-летняя СВ у пациентов, получивших лечение по разработанной и стандартной схемам, составила соответственно 66,0±7,7% и 40,5±9,3% (p = 0,049).

Личный вклад соискателя ученой степени

В проведенном исследовании автором осуществлен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования. Автор проводила лечение пациентов, самостоятельно осуществила сбор данных по теме диссертации, планировала этапы исследования, провела обработку первичной медицинской документации, сформировала электронную базу данных, произвела статистическую обработку данных, сформулировала выводы и рекомендации, оформила результаты исследования и опубликовала их в статьях.

Иммунологические исследования проведены с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии сотрудников лаборатории клинической молекулярной генетики и иммунологических методов диагностики РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Автором в соавторстве разработан «Метод иммунохимиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом у пациентов с неблагоприятным прогнозом» (инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 074–1116 от 25.11.2016 г.) [8].

Работа сотрудников, которые участвовали в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 4].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

1. Международная конференция «38 European Cancer Congress», 27 сентября – 1 октября 2013 г., г. Амстердам, Нидерланды.
2. Научная сессия БГМУ, 28 января 2014 г., г. Минск, Беларусь.
3. Научная сессия БГМУ, 27 января 2015 г., г. Минск, Беларусь.
4. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты морфологической и молекулярно-биологической диагностики лимфом», 25 июня 2015 г., г. Минск, Беларусь.
5. Научная сессия БГМУ, 26 января 2016 г., г. Минск, Беларусь.
6. Конференция Совета молодых ученых РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 18 сентября 2017 г., г. Минск, Беларусь.
7. Заседание ОО «Белорусское общество онкологов», 28 декабря 2017 г., Минск, Беларусь.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минском городском клиническом онкологическом диспансере, Гродненской областной клинической больнице, используется в лекционных курсах кафедры онкологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ: 4 статьи в рецензируемых журналах, 3 тезиса докладов научных конференций, одна инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Всего имеется 4 публикации по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных статей – 2,5 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 82 страницах и состоит из введения; общей характеристики работы; обзора литературы; материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения

и библиографического списка, включающего 207 литературных источников, 8 публикаций соискателя. Работа содержит 12 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились данные о 197 пациентах, страдающих В-клеточными НХЛ, которые получали лечение в онкологическом химиотерапевтическом отделении государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2000 – 2016 гг.

На первом этапе было выполнено пилотное нерандомизированное исследование с целью определения оптимальной дозы и режима введения ИЛ-2 («Ронколейкин», «БИОТЕХ», Российская Федерация), в которое включены 42 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом В-клеточной НХЛ. При проведении пилотного исследования были апробированы четыре варианта применения ИЛ-2 с последующей оценкой переносимости лечения и изменений показателей иммунного статуса.

После завершения пилотного протокола и определения оптимальной дозы и режима введения ИЛ-2 выполнено проспективное рандомизированное исследование для определения эффективности включения данного лекарственного средства в схему индукционной химиотерапии НХЛ.

При использовании режима R-CHOP пациенты контрольной группы получали в 1-й день каждого цикла ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2, который вводили путем внутривенной инфузии. Во 2-й день каждого цикла пациенты получали: циклофосфамид в дозе 750 мг/м^2 в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течении 30 минут, доксорубицин 50 мг/м^2 в 100мл 0,9% раствора натрия хлорида, внутривенная инфузия в течение 10 минут; винкристин в дозе 1,4 мг/м^2 (максимальная доза 2 мг.), который вводили внутривенно струйно в течении 1-3 минут; преднизолон в дозе 60 мг/м^2 (максимальная доза 100 мг) внутрь в 1–5-й дни с постепенной отменной в течение 3 последующих дней. Интервал между курсами составлял 3 недели (начало очередного курса на 21-й день от начала предыдущего курса лечения).

При лечении пациентов в исследуемой группе к стандартной схеме полихимиотерапии, которая использовалась в группе контроля, был добавлен ронколейкин, который вводили подкожно в дозе 1000000 МЕ ежедневно с 1-го по 5-й день с интервалом 24 часа (схема R-CHOP+ИЛ-2).

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным параметрам, имеющим прогностическое значение, статистически значимые различия по приведенным показателям в группах отсутствовали ($p > 0,05$).

Характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Общая характеристика пациентов

Показатель	Группы пациентов	
	контрольная	основная
Число пациентов	68	70
Пол (мужской/женский)	33/35	26/44
Медиана возраста (разброс значений)	55 (19-78)	48 (19-76)
Стадия болезни, абс. (%): I-II III-IV	 25 (36,7) 43 (63,3)	 16 (22,9) 54 (77,1)
Уровень ЛДГ выше нормы, абс. (%)	48 (70,1)	49 (70,0)
Эктранодальное поражение 2 и более органов, абс. (%)	37 (54,4)	22 (31,4)
МПИ, абс. (%): 0-2 ≥ 3	 34 (50,0) 34 (50,0)	 27 (38,6) 43 (61,4)
Морфологические варианты лимфомы, абс. (%): диффузная В-крупноклеточная фолликулярная лимфоцитарная мантийноклеточная	 49 (72,1) 4 (5,9) 11 (16,2) 4 (5,8)	 51 (72,9) 4 (5,7) 10 (14,3) 5 (7,1)
Эктранодальное поражение, абс. (%): костный мозг печень селезёнка другие органы	 18 (26,5) 6 (8,8) 15 (22,1) 30 (42,6)	 15 (21,4) 5 (7,1) 14 (20,0) 35 (51,5)

Еще 17 пациентов вошли в проспективное исследование по клинической апробации разработанного метода у пациентов, страдающих НХЛ с неблагоприятным прогнозом.

Токсичность оценивалась по международной шкале для оценки побочных эффектов при проведении клинических исследований CTCAE (common terminology criteria for adverse events) 3 пересмотра.

Исследование иммунологического статуса производилось методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами,

покрытыми моноклональными антителами. Диагностикумы для определения Т-хелперов, Т- супрессоров, Т- лимфоцитов представляют собой фиксированные частицы, эритроциты или латекс, покрытые моноклональными антителами против антигенов, которые несут активно пролиферирующие Т- лимфоциты: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD25 (рецептор к ИЛ-2). Для определения В-лимфоцитов использовались эритроциты, покрытые антителами для CD22, CD19, которые специфичны для В-клеток. Для определения натуральных киллеров использовались диагностикумы с моноклональными антителами к CD16. Определяли также количество иммуноглобулинов классов M, G и A в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини.

Оценка непосредственных результатов лечения проводилась после каждых двух курсов химиотерапии, через четыре недели после последнего курса лечения, а также каждые 3 месяца после завершения лечения в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версия 1.1. Полный ответ (ПО) на проведенное лечение констатировался при исчезновении всех поражений, выявляемый визуализирующими методами обследования при отсутствии появления новых очагов поражения. Полный неподтвержденный ответ (ПНО) определялся в тех случаях, когда основные параметры соответствовали полной чувствительности при наличии некоторых рентгенологических отклонений, регрессия размеров которых составляла менее 75%. Частичный ответ (ЧО) имел место при регрессии всех измеримых поражений не менее чем на 50% в сочетании с исчезновением неизмеримых поражений и отсутствием новых очагов поражения. Стабилизация заболевания (СЗ) определялась как регрессия измеримых очагов поражения на 50% и менее или отсутствие изменений в неизмеримых поражениях, а также отсутствие появления новых поражений. Прогрессирование заболевания (ПЗ) оценивалось как появление новых очагов поражения, рост первичных поражений на 25% и более или увеличение какого-либо измеряемого очага, регрессировавшего при лечении на 50%, сравнительно с его минимальным размером.

Скорректированная выживаемость и медиана выживаемости определены по методу Каплана-Мейера. Для изучения совместного влияния различных факторов на отдаленные результаты использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Были вычислены величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка режима введения интерлейкина-2

С целью подбора оптимальной схемы проведения иммунохимиотерапии изучены следующие режимы введения ронколейкина: 1) внутривенная четырехчасовая инфузия в дозе 1000000 МЕ ежедневно 5 дней – 10 пациентов; 2) подкожное введение один раз в сутки в дозе 1000000 МЕ ежедневно 5 дней – 12 пациентов; 3) подкожное введение 2 раза в сутки по 500000 МЕ с интервалом 12 часов ежедневно 5 дней – 11 пациентов; 4) внутривенная четырехчасовая инфузия в дозе 3000000 МЕ ежедневно 3 дня – 9 пациентов.

Анализ динамики иммунологических показателей после применения интерлейкина показал, что в среднем по группе произошло повышение всех сниженных исходных параметров Т-клеточного звена: абсолютного и относительного содержания общих Т-лимфоцитов (CD3), абсолютного количества Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров цитотоксических (CD8).

Характер изменения иммунного статуса при всех четырех апробированных режимах применения интерлейкина был однотипным. Независимо от метода и режима введения обнаруживалась четкая тенденция к увеличению основных субпопуляций лимфоцитов, характеризующих Т-клеточное звено иммунитета.

Помимо оценки иммунологических эффектов каждого из режимов, изучено также и побочное действие препарата. ИЛ-2 характеризовался невысокой токсичностью и хорошо переносился пациентами. Только в семи случаях из 42 (16,6%) включенных в пилотное исследование пациентов на первые введения препарата зарегистрировано повышение температуры тела до 38^0 С. Ни в одном из случаев не зарегистрировано осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Внутривенное введение препарата у двух пациентов сопровождалось развитием умеренной аллергической реакции типа крапивницы, которая хорошо купировалась антигистаминными препаратами и не потребовала прекращения запланированного курса. Не установлено ни в одном случае отрицательного влияния интерлейкина-2 на показатели периферической крови.

Учитывая однотипный характер изменений иммунологического статуса и хорошую переносимость при всех четырех апробированных режимах введения, для дальнейшего использования выбран режим введения с минимальной суточной дозой препарата и наиболее простым путем введения, как для пациента, как и для медперсонала – подкожно по 1000000 МЕ 1-5 дни.

Токсические эффекты стандартного и разработанного метода иммунохимиотерапии

Пациентам контрольной и основной групп проведено 479 и 485 курсов лечения соответственно. Количество их варьировало от 6 до 8. Всего в группе контроля было зафиксировано 435 случаев токсичности I- IV ст., в основной группе – 407 случаев.

Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были гематологическая токсичность и инфекционные процессы. Гематологическая токсичность при этом была приемлемой. Нейтропении III-IV степени выраженности в группе R-CHOP имели место в 7,1%, в группе R-CHOP+ИЛ-2 в – 6,8%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,8 и 1,0%. Тромбоцитопении в обеих группах относились к I-II степени тяжести и по частоте не отличались (3,5 % в группе R-CHOP и 3,3% в группе R-CHOP+ИЛ-2).

Что касается инфекционных осложнений, то известно, что во время лечения ритуксимабом количество циркулирующих В-клеток, ответственных за гуморальный иммунитет, снижается уже после трех инфузий препарата и сохраняется в течение 6–9 месяцев у 80% пациентов. Этим, по-видимому, можно объяснить относительно высокую частоту случаев инфекционных осложнений, относимых к III-IV степени тяжести (3,8% в группе R-CHOP и 3,1% в группе R-CHOP+ИЛ-2). При этом бактериальные пневмонии в каждой группе составляли примерно половину случаев. Следует, однако, отметить, что фебрильные нейтропении в группе R-CHOP+ИЛ-2 не были зарегистрированы ни в одном случае.

Тошнота и рвота наблюдались редко, были умеренно выраженными в связи с использованием премедикации анти-Н2- антагонистами.

Применение ИЛ-2 не сопровождалось усилением токсического эффекта на слизистые оболочки. Мукозиты III степени токсичности наблюдались только в отдельных случаях и составили 0,4% в группе R-CHOP и 0,2% в группе R-CHOP+ИЛ-2.

У трех пациентов группы R-CHOP+ИЛ-2 имела место активация перенесенных ранее инфекционных гепатитов, что, наиболее вероятно, было обусловлено действием ритуксимаба. Если исключить из анализа пациентов с реактивацией гепатита, то тяжелых токсических эффектов в виде нарушения функции печени как в группе R-CHOP, так и в группе R-CHOP+ИЛ-2 не наблюдалось. Транзиторное повышение активности трансаминаз имело место в 3,1% циклов химиотерапии в группе R-CHOP, группе R-CHOP+ИЛ-2 – 3,3%.

Кардиологическая токсичность, оцениваемая в зависимости от возраста леченых пациентов, в обеих сравниваемых группах не была отмечена.

Другие наблюдавшиеся неблагоприятные эффекты в обеих группах были единичными и по частоте не отличались.

Единственным зарегистрированным побочным эффектом препарата ИЛ-2 при его подкожном применении было образование у 80,1% пациентов на месте введения умеренно болезненных инфильтратов. Указанное проявление дерматологической токсичности специального лечения не требовало и разрешалось в течение 5-7 дней.

Таким образом, всего в группе контроля было зафиксировано 435 случаев токсичности I- IV ст., в основной группе – 407 случаев. Частота развития тяжелых (III-IV ст.) токсических эффектов в основной группе составила 16,9%, в группе контроля – 17,4%.

Статистически значимых различий в токсичности лечения в группах не было ($p>0,05$).

Непосредственный эффект лечения

Восемь запланированных курсов химиотерапии получили 66,1% пациентов в группе R-CHOP и 76,0% в группе R-CHOP+ИЛ-2. Непосредственный эффект лечения оценен у всех 138 пациентов.

В контрольной группе наблюдалось 43 (63,2%) ПО+ПНО и 8 (11,8%) ЧО, в 13 (19,1%) случаях лечебный эффект заключался в стабилизации заболевания, у 4 (5,9%) пациентов имело место прогрессирование болезни.

В основной группе полная регрессия (ПО+ПНО) отмечена у 45 (31,8%) пациентов, у 17 человек (24,3%) наблюдалась частичная регрессия (ЧО) и в 2 (2,9%) случаях – стабилизация. Прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечено у 6 (8,6%) пациентов.

Общий ответ в основной группе зарегистрирован у 88,6% пациентов, что на 13,6% больше, чем при использовании режима R-CHOP (75,0%) ($p_{\chi 2}$.= 0,04). Следует также отметить, что неудачи лечения (стабилизация + прогрессирование) при лечении по схеме R-CHOP + ИЛ-2 встречались реже, чем при лечении по схеме R-CHOP (11,4% и 25,0% соответственно).

Отдаленные результаты лечения

При проведении анализа выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) медиана наблюдения составила 84,3 месяца, в течение которых прогрессирование заболевания отмечено у 53 пациентов (38,4%) – 25 пациентов (18,1%) в основной группе и 18 (25,7%) пациентов в контрольной. Медиана ВБП в общей когорте пациентов достигнута не была, показатели 5- и 10-летней ВБП составили соответственно 58,5±4,4% и 57,5±4,3%.

При проведении анализа показателя в зависимости от изучаемой группы имела место тенденция к лучшим результатам при применении ИЛ-2 по сравнению со стандартным курсом химиотерапии, однако статистически значимой разницы получено не было: показатель 10-летней ВБП у пациентов, получивших стандартное лечение составил 54,9±6,3%, в основной группе – 60,0±6,4% ($p_{log\text{-}rank}$=0,4).

За период наблюдения в общей когорте пациентов было зарегистрировано 60 смертей, из них от причин, связанных с основным заболеванием – 42 (в группе R-CHOP умерло 25 пациентов, в группе R-CHOP+ИЛ-2 – 17). Медиана периода наблюдения при анализе СВ в общей когорте пациентов составила 73,4 месяца, медиана времени жизни достигнута не была, показатели 5- и 10-летней СВ составили соответственно 67,8±4,2% и 66,3±4,3%.

При анализе выживаемости в зависимости от вида проведенного лечения статистически значимые различия не выявлены ($p_{log\text{-}rank}$=0,1). Установлено, что в группе пациентов, получивших режим R-CHOP медиана выживаемости достигнута не была, 10-летняя СВ составила 58,8±6,5%. В группе R-CHOP+ИЛ-2 медиана времени жизни также достигнута не была, 9-летняя СВ составила 73,7±6,5%.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов, потенциально влияющих на выживаемость пациентов, выступали: использованная схема химиотерапии (R-CHOP+ИЛ-2 против R-CHOP), морфологический вариант опухоли (высокоагрессивная НХЛ против индолентной), наличие симптомов интоксикации, зона нодального поражения (выше диафрагмы, ниже диафрагмы, выше и ниже диафрагмы), значение МПИ, пол пациента, а также ряд гематологических показателей (гемоглобин, количество эритроцитов, скорость их оседания (СОЭ), количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови). В таблице 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Таблица 2. – Однофакторный анализ переменных

Переменные	Результаты		
	ОР	95% ДИ	Р
Схема лечения: R-CHOP против R-CHOP+ИЛ-2	0,6	0,3-1,1	0,1
Пол: Мужской против женского	1,5	0,8-2,8	0,2

Продолжение таблицы 2

Морфологический вариант НХЛ: Высокоагрессивная против индолентной	0,8	0,4-1,6	0,7
Значение МПИ: 0–2 против ≥ 3	2,8	1,4-5,6	**0,03**
Симптомы интоксикации (нет/есть)	1,4	0,7-2,7	0,3
Зона нодального поражения: Выше диафрагмы Ниже диафрагмы Выше и ниже диафрагмы	 1,0 3,6 2,6	 – 1,2-10,7 1,1-6,3	**0,05** – 0,02 0,03
Гемоглобин менее 110 г/л	2,1	1,1-4,2	**0,047**
Эритроциты менее $3,7\times10^{12}$/л	1,8	0,6-5,0	0,2
Лейкоциты менее $4,0\times10^{9}$/л	1,0	0,9-1,1	0,6
Тромбоциты менее $160,0\times10^{9}$/л	1,0	0,9-1,1	0,8
СОЭ выше 15 мм/ч	1,1	0,6-2,1	0,7

Согласно полученным результатам, статистически значимое влияние на риск смерти от НХЛ оказывало значение МПИ, распространенность нодального поражения и снижение уровня гемоглобина в крови, другие изученные показатели в качестве прогностических факторов статистической значимости не имели. При многофакторном анализе методом одновременного включения предикторов в модель статистически значимое влияние на СВ (независимое прогностическое значение) имела только группа риска неблагоприятного течения заболевания, определяемая по значению МПИ (таблица 3).

Таблица 3. – Многофакторный анализ переменных

Переменные	Результаты		
	ОР	95% ДИ	Р
Значение МПИ: 0–2 против ≥ 3	2,4	1,1-5,1	**0,022**
Зона нодального поражения: Выше диафрагмы Ниже диафрагмы Выше и ниже диафрагмы	 1,0 2,7 1,8	 – 0,90-8,5 0,7-4,5	0,2 – 0,09 0,2
Гемоглобин менее 110 г/л	1,6	0,8-3,5	0,2

Было выявлено, что у пациентов с благоприятным прогнозом (МПИ 2 и менее) показатели СВ для схем R-CHOP+ИЛ-2 и R-CHOP статистически значимо не различались: медиана выживаемости не достигнута, 9-летняя СВ составила соответственно 85,0±6,9% и 77,6±6,9% (p = 0,6).

Напротив, у пациентов с неблагоприятным прогнозом (значение МПИ 3-5) была получена существенная разница в показателе СВ в пользу дополнительного применения ИЛ-2 к стандартной схеме R-CHOP. 10-летняя СВ пациентов получивших R-CHOP+ИЛ-2, составила 66,0±7,7% (медиана выживаемости не достигнута), в то время как, после схемы R-CHOP 10-летняя СВ оказалась на 25,5% ниже и составила 40,5±9,3% (медиана СВ – 36,2 месяца) (p = 0,049).

Клиническая апробация разработанного метода иммунохимиотерапии у пациентов, страдающих НХЛ с неблагоприятным прогнозом

Клиническая апробация разработанного метода вне протокола исследования проведена в период 2013-2016 гг. и заключалась в применении схемы R-CHOP+ИЛ-2 у пациентов, страдающих НХЛ с неблагоприятным прогнозом в первой линии лечения. В проспективную группу вошли 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 40 до 80 лет (медиана возраста – 61 год). Все включенные в исследование пациенты получили запланированные 8 курсов ПХТ с применением ИЛ-2 («Ронколейкин»).

Конечной точкой при оценке отдаленных результатов лечения явилась бессобытийная выживаемость (БСВ), где в качестве события выступало прогрессирования основного заболевания или смерть от него.

За период наблюдения в анализируемой когорте пациентов было зарегистрировано 3 события (2 случая прогрессирования заболевания и один случай смерти от НХЛ). Медиана периода наблюдения при анализе БСВ составила 18,6 месяца, медиана времени жизни достигнута не была, показатели 1- и 3-летней БСВ составили соответственно 94,4±5,4% и 74,1±14,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработан метод иммунохимиотерапии пациентов, страдающих НХЛ, предусматривающий дополнительное к режиму R-CHOP применение ИЛ-2

подкожно в дозе 1000000 МЕ ежедневно с 1-го по 5-й дни курса, характеризующийся удовлетворительной переносимостью пациентами и не сопровождающийся усилением токсичности: частота развития тяжелых (III-IV ст.) токсических эффектов в основной и контрольной группе статистически значимо не различалась и составила 16,9% и 17,4% соответственно (p>0,05) [1, 3].

2. Основным побочным эффектом подкожного применения ИЛ-2 является развитие местной реакции в виде инфильтратов (в 80,1% случаев), не требующих специального лечения и разрешающихся самостоятельно [3].

3. Частота лечебного эффекта (полный/полный неподтвержденный + частичный) в основной группе составила 88,6%, что на 13,6% больше, чем при использовании режима R-CHOP (75,0%), причем неудачи лечения (стабилизация + прогрессирование) при лечении по схеме R-CHOP + ИЛ-2 встречались реже, чем при лечении по схеме R-CHOP (11,4% и 25,0% соответственно) (p= 0,04) [1].

4. По данным моновариантного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлено, что с риском смерти от основного заболевания и скорректированной выживаемостью для пациентов с НХЛ статистически значимо ассоциированы следующие клинические показатели: значение МПИ (0–2 против ≥ 3) – ОР=2,8 (95% ДИ 1,4–5,6; p=0,03), наличие нодального поражения ниже диафрагмы по сравнению с поражением выше диафрагмы – ОР=3,6 (95% ДИ 1,2–10,7; p=0,02), наличие нодального поражения по обе стороны диафрагмы по сравнению с поражением выше диафрагмы – ОР=2,6 (95% ДИ 1,1–6,3; p=0,03), а также уровень гемоглобина крови (менее 110 г/л) – ОР=2,1 (95% ДИ 1,1–4,2; p=0,047).

По результатам многофакторного анализа независимым предиктором, влиявшим на показатель СВ в общей когорте пациентов с НХЛ, являлся МПИ (0–2 против ≥ 3, ОР = 2,4; 95% ДИ 1,1-5,1, p = 0,0022) [4, 5, 6].

5. У пациентов с благоприятным прогнозом (МПИ 0-2) показатели СВ при использовании схем R-CHOP+ИЛ-2 и R-CHOP статистически значимо не различались: медиана выживаемости не достигнута, 9-летняя СВ составила соответственно 85,0±6,9% и 77,6±6,9% (p = 0,6) [4, 7, 8].

6. Дополнительное применение ИЛ-2 у пациентов с неблагоприятным прогнозом (МПИ 3-5) в первой линии лечения позволяет статистически значимо на 25,5% повысить 10-летнюю СВ по сравнению со стандартным режимом по схеме R-CHOP: 10-летняя СВ у пациентов основной и контрольной группы составила соответственно 66,0±7,7% и 40,5±9,3% (медиана СВ – 36,2 месяца) (p = 0,049) [2, 4, 7, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанный метод иммунохимиотерапии с включением ИЛ-2 в стандартную схему R-CHOP может быть использован в онкологических учреждениях Республики Беларусь, занимающихся лечением неходжкинских лимфом. Применение данного метода в первой линии лечения показано пациентам с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Разделение пациентов на группы прогноза течения заболевания осуществляется на основе международного прогностического индекса, включающего следующие клинические характеристики (неблагоприятные прогностические факторы): возраст 60 лет и старше; повышение уровня лактатдегидрогеназы сыворотки крови выше нормы; статус ECOG 2-4 балла; III-IV стадия заболевания; поражение более одного экстранодального органа. К группе высокого риска неблагоприятного прогноза относят пациентов с наличием 3 и более указанных факторов.

Методика применения ИЛ-2 заключается в его подкожном введении в дозе 1000000 МЕ ежедневно с 1-го по 5-й дни курса R-CHOP. Развитие местной реакции на введение цитокина в виде инфильтратов является основным токсическим эффектом препарата и не требует специальной терапии [8].

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1. Интерлейкин-2 (Ронколейкин) в первой линии химиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом / Н. В. Сачивко, Э. А. Жаврид, Е. В. Баранов, О. А. Каленик // Вопр. онкол. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 52–58.

2. Жаврид, Э. А. Роль биотерапии в лечении неходжкинских лимфом / Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко, О. А. Каленик // Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 2. – С. 82–93.

3. Каленик, О. А. Переносимость интерлейкина-2 в первой линии химиотерапии В-клеточных неходжскинских лимфом / О. А. Каленик // Онколог. журн. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 81–87.

4. Каленик, О. А. Возможности интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом / О. А. Каленик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Инновационные технологии в медицине. – 2016. – Т. 4, № 1-2. – С. 29–39.

Материалы конференций и тезисы докладов

5. Каленик, О. А. Факторы прогноза при В-клеточных неходжкинских лимфомах, влияние на выживаемость / О. А. Каленик, Н. В. Сачивко // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы республиканской науч.-практ. конф., Минск, 20 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 29–30.

6. Каленик, О. А. Влияние интерлейкина-2 (Ронколейкин) на эффективность химиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом различных прогностических групп / О. А. Каленик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сентября 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 620–621.

7. Отдаленные результаты применения интерлейкина-2 (ИЛ-2) в индукционном режиме терапии В-клеточный неходжкинских лимфом (НХЛ) / О. А. Каленик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко, Е. В. Суколинская, М. А. Бармотько, Е. Ю. Жаркова, И. Н. Журавкин // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 35–36.

Инструкция по применению

8. Метод иммунохимиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом у пациентов с неблагоприятным прогнозом : инструкция по применению № 074–1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25 ноября 2016 г. / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост. : Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко, И. Н. Журавкин, О. А. Каленик. – Минск, 2016. – 6 с.

РЭЗЮМЭ

Каленік Вольга Аляксандраўна

Інтэрлейкін-2 у тэрапіі В-клеткавых неходжкінскіх лімфом

Ключавыя словы: В-клеткавыя неходжкінскія лімфомы, інтэрлейкін-2, рытуксімаб.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з В-клеткавымі неходжкінскімі лімфомамі (НХЛ) шляхам уключэння інтэрлейкіна-2 (ІЛ-2) у рэжым стандартнай індукцыйнай хіміятэрапіі.

Матерыял і метады даследавання: аб'ектам даследавання былі дадзеныя аб 197 пацыентах з В-клеткавымі НХЛ, якія атрымлівалі лячэнне ў анкалагічным хіміятэрапеўтычным аддзяленні дзяржаўнай установы «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр анкалогіі і медыцынскай радыялогіі ім. М.М. Аляксандрава» у 2000-2016 гг. З іх ліку ў даследаванне па распрацоўцы рэжыма ўвядзення ІЛ-2 увайшло 42 пацыента, у далейшае праспектыўнае рандамізаванае даследаванне па ацэнцы эффектыўнасці распрацаванага метада – 138 чалавек. Яшчэ 17 пацыентаў увайшлі ў праспектыўнае даследаванне па клінічнай апрабацыі распрацаванага метада ў пацыентаў з НХЛ з неспрыяльным прагнозам.

Атрыманыя рэзультаты і іх навізна: распрацаваны метад іммунахіміятэрапіі В-клеткавых НХЛ, які заключаецца ў сумесным прымяненні ІЛ-2 у дозе 1000000 МА ў выглядзе падскурных ін'екцый штодзенна з 1-га па 5-й дні і рэжыма R-CHOP (рытуксімаб, цыклафасфамід, вінкрэсцін, доксарубіцын, прэднізалон) здавальняюча пераносіцца. Пры гэтым частата развіцця цяжкіх (III-IV) таксічных рэакцый не адрозніваецца ад стандартнай схемы R-CHOP (16,9%; 17,4% адпаведна, $p>0,05$)

Дадатковае ўключэнне ІЛ-2 у рэжым стандартнай індукцыйнай хіміятэрапіі ў пацыентаў з неспрыяльным прагнозам дазваляе на 25,5% павысіць 10-гадовую скарэктаваную выжывальнасць (СВ) у параўнанні са стандартнай схемай R-CHOP: 10 гадовая СВ у пацыентаў, якія атрымлівалі лячэнне па распрацаванай і стандартнай схемам, стала адпаведна 66,0±7,7% и 40,5±9,3% ($p = 0,049$).

Ступень ужывання: вынікі працы ўкаранёны ў практыку ва ўстановах аховы здароўя Рэспублікі Беларусь, у навучальны працэс кафедры анкалогіі УА БДМУ.

Галіна ўжывання: анкалогія, сістэма вышэйшай медыцынскай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Каленик Ольга Александровна

Интерлейкин-2 в химиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом

Ключевые слова: В-клеточные неходжкинские лимфомы, интерлейкин-2, ритуксимаб.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов, страдающих В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ), путем включения интерлейкина-2 (ИЛ-2) в режим стандартной индукционной химиотерапии.

Материал и методы исследования: Объектом исследования явились данные о 197 пациентах, страдающих В-клеточными НХЛ, которые получали лечение в онкологическом химиотерапевтическом отделении государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2000 – 2016 гг. Из их числа в исследование по разработке режима введения ИЛ-2 вошли 42 человека, в дальнейшее проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности разработанного метода иммунохимиотерапии – 138 человек. Еще 17 пациентов вошли в проспективное исследование по клинической апробации разработанного метода у пациентов, страдающих НХЛ с неблагоприятным прогнозом.

Полученные результаты и их новизна: разработанный метод иммунохимиотерапии злокачественных В-клеточных НХЛ, заключающийся в сочетанном применении ИЛ-2 в дозе 1000000 МЕ в виде подкожных инъекций ежедневно с 1-го по 5-й дни и режима R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон) характеризуется удовлетворительной переносимостью. При этом частота развития тяжелых (III-IV ст.) токсических реакций не отличается от стандартной схемы R-CHOP (16,9% и 17,4% соответственно, $p>0,05$).

Дополнительное включение ИЛ-2 в режим стандартной индукционной химиотерапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом позволяет статистически значимо на 25,5% повысить 10-летнюю скорректированную выживаемость (СВ) по сравнению со стандартной схемой R-CHOP: 10-летняя СВ у пациентов, получивших лечение по разработанной и стандартной схемам, составила соответственно 66,0±7,7% и 40,5±9,3% ($p = 0,049$).

Степень использования: результаты работы внедрены в практику в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь, в учебный процесс кафедры онкологии УО БГМУ.

Область применения: онкология, система высшего медицинского образования.

SUMMARY

Kalenik Olga Alexandrovna

Interleukin-2 in chemotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphomas

Key words: B-cell non-Hodgkin's lymphomas, interleukin-2, rituximab.

Purpose: to increase the effectiveness of treatment in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL), by including interleukin-2 (IL-2) in the standard induction chemotherapy regimen.

Matherial and methods: the data of 197 patients with B-cell NHL who received treatment at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in the years 2000 - 2016. Of these, 42 patients included in to the study to develop the mode of administration of IL-2, in a further prospective randomized study included 138 patients. Another 17 patients were included in the prospective study on clinical approbation of the developed method in patients with NHL with an unfavorable prognosis.

Results and their novelty: the developed method of immunochemotherapy of B-cell NHL, consisting in the combined use of IL-2 at a dose of 1,000,000 IU in the form of subcutaneous injections daily from day 1 to day 5 and the R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone) is well tolerated. The rate of severe (III-IV) toxic reactions does not differ from the standard R-CHOP scheme (16.9% and 17.4%, respectively, $p > 0.05$).

Additional inclusion of IL-2 in the standard induction chemotherapy in patients with unfavorable prognosis makes it possible to statistically significantly increase the 10-year cancer-specific survival (CSS) by 25.5% compared to the standard R-CHOP scheme: 10-year CSS of patients treated according to the developed and standard regimens was $66.0 \pm 7.7\%$ and $40.5 \pm 9.3\%$ ($p = 0.049$), respectively.

Degree of use: the results of the work have implemented in health care of Belarus, in the educational process departments oncology of Belarusian State Medical university.

Scope: oncology, higher school medical education.