©Коллектив авторов, 2013
УДК 616-006.441:615.28(476)

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, № 2

Н.В. Сачивко, Э.А. Жаврид, Е.В. Баранов, О.А. Коленик

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 (РОНКОЛЕЙКИН) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ГУ «Республиканский научно практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Представлены результаты рандомизированного проспективного исследования, в котором изучалось влияние rИЛ-2 («Ронколейкин®») на эффективность режима R-CHOP в первой линии химиотерапии больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами. С марта 2006 года по декабрь 2009 года в исследование включено 109 пациентов с впервые установленным диагнозом. Стандартный режим R-CHOP получили 59 пациентов, у 50 он был дополнен rИЛ-2, который вводили подкожно по 1 000 000 МЕ в сутки во время каждого курса в 1-5-й дни. Установлено, что включение rИЛ-2 в режим R-CHOP повышает эффективность лечения В-клеточных НХЛ с высоким риском неблагоприятного течения болезни (МПИ 3–5).

Ключевые слова: **неходжкинская лимфома, ритуксимаб, интерлейкин-2**

В настоящее время стандартом лечения В-клеточных CD20–положительных НХЛ является включение в различные режимы химиотерапии ритуксимаба, моноклонального химерического антитела мыши/человека, относимого к иммуноглобулину класса G, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности нормальных и злокачественных В-клеток. Гибель опухолевых клеток при этом осуществляется как благодаря прямому антипролиферативному действию и индукции апоптоза, так и иммуноопосредованным механизмом, обусловленным антитело- и комплементзависимой цитотоксичностью [4,7,10]. Известно также, что ритуксимаб сенсибилизирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитостатическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов.

Первые клинические испытания и последующий опыт клинического применения показали широкие терапевтические возможности ритуксимаба. Добавление его к различным стандартным режимам химиотерапии значительно повышает долю полных ремиссий, снижает частоту рецидивов и случаев первичной химиорезистентности, увеличивает бессобытийную и общую выживаемость по сравнению со стандартным лечением. Препарат эффективен как при агрессивно, так и индолентно протекающих вариантах болезни [17, 22-25].

Однако по мере накопления клинического опыта стало ясно, что несмотря на высокую эффективность в целом, определённое число больных демонстрируют резистентность к этому препарату. Это явилось побудительным мотивом к поиску средств усиления противоопухолевой активности ритуксимаба или преодоления резистентности к нему. Одним из таких подходов может быть дополнительное использование цитокинов, в частности, рекомбинантного интерлейкина-2 (rИЛ-2).

Целью нашего рандомизированного проспективного исследования явилась оценка эффективности и безопасности включения rИЛ-2 в схему R-CHOP у ранее нелеченных больных В-клеточными НХЛ.

Материалы и методы

В исследование включались первичные пациенты старше 18 лет с CD20 позитивными В-клеточными НХЛ. Стадия болезни не ограничивалась. Пациенты с индолентными вариантами болезни должны были иметь показания для начала лечения. Общее состояние пациентов, оцениваемое по критериям Восточной онкологической группы (ECOG), должно было находиться в пределах 0–2 баллов, а ожидаемая длительность жизни составлять более 3 месяцев.

Критериями исключения служили: поражение центральной нервной системы, наличие тяжёлой сопутствующей патологии или перенесенный ранее другой опухолевый процесс. Ограничительными лабораторными показателями для включения в исследование являлись: уровень креатина ≥150,0 ммоль/л, билирубина >30,0 ммоль/л, АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормального значения, содержание нейтрофилов $<1{,}0 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов $<75{,}0 \cdot 10^9$/л, гемоглобина <90 г/л.

Обязательное обследование до начала лечения включало: физикальный осмотр; рентгенографию органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза; УЗИ периферических лимфатических узлов, брюшной полости и таза; миелограмму и трепан-биопсию костного мозга; сцинтиграфию тела с ^{67}Ga; общий и биохимический анализы крови; эхокардиографию; цитологическое исследование спинномозговой жидкости у пациентов с поражением яичек или черепа.

Распределение на группы лечения осуществлялось посредством централизованной компьютерной системы после включения пациента в исследование.

Лечение. При использовании режима R-CHOP пациенты получали в 1-й день каждого цикла ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2, во 2-й день — циклофосфамид 750 мг/м^2, доксорубицин 50мг/м^2 и винкристин1,4 мг/м^2 (мах 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м^2 (мах 100 мг) назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней. В группе R-CHOP+rИЛ-2 пациенты дополнительно к режиму R-CHOP получали подкожно rИЛ-2 (Ронколейкин, Биотех, Россия) по 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 часов или по 1 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 5-й день. Курсы повторялись каждые 3 недели до 8 циклов.

Оценка результатов исследования. Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования. К вторичным точкам относили общую выживаемость и непосредственную эффективность лечения. Ответ на терапию оценивали после 4 курсов и спустя 30 дней после завершения последнего курса. При рестадировании использовались методы обследования, с помощью которых были установлены очаги поражения при первичном стадировании. Чувствительность к лечению оценивали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по 5 параметрам: полный ответ, неподтверждённый полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование [5]. В последующем пациенты обследовались каждые 3 мес. в течение 2 лет, а затем — 1 раз в полгода.

Характеристика пациентов. В исследование с марта 2006 г. по декабрь 2009 г. включено 109 пациентов. Из них 59 получали режим R-CHOP, а 50 — режим R-CHOP+rИЛ-2. Оценка результатов лечения проведена в апреле 2012 г.

Восемь запланированных курсов химиотерапии получили 66,1% пациентов в группе R-CHOP и 76% в группе R-CHOP+rИЛ-2. Эти различия обусловлены тем, что в группе R-CHOP было больше пациентов с неудачами лечения, когда использование данного режима было бесперспективным и требовалась его замена (15,2% против 8%).

По основным параметрам, имеющим прогностическое значение, сравниваемые группы существенно не отличались (табл. 1).

Примерно треть пациентов в каждой группе были в возрасте ≥60 лет (39% в группе R-CHOP и 32% в группе R-CHOP+rИЛ-2), большинство имели распространенную (III-IV) стадию болезни (61% R-CHOP и 76% в группе R-CHOP+rИЛ-2). К неблагоприятной прогностической группе (МПИ≥3) относилось 52,5% пациентов группы R-CHOP и 62% группы R-CHOP+rИЛ-2. Диффузная В-крупноклеточная НХЛ была преобладающим вариантом в обеих группах 68%. Не отличались также группы существенно как по характеру, так и частоте экстранодального поражения.

Вместе с тем группа пациентов, получавших режим R-CHOP+rИЛ-2, может быть оценена как менее благоприятная. В её состав входило относительно большее число пациентов с распространённой стадией болезни (76% против 61%), а также с высоким риском (МПИ 3-5) неблагоприятного течения болезни (62% против 52,5%).

Таблица 1

Характеристика больных

Параметры	Группы больных	
	R-CHOP	R-CHOP+rИЛ-2
Число больных	59	50
Пол (муж/жен)	28/31	19/31
Возраст, ME лет (колебания)	55 (19-78)	47 (19-76)
≥ 60 лет	23 (39,0%)	16 (32,0%)
Стадия болезни I-II	23 (39,0%)	12 (24,0%)
III-IV	36 (61,0%)	38 (76,0%)
ЛДГ > N	32 (54,2%)	28 (56,0%)
Физический статус (ECOG) ≥ 2	21 (35,6%)	19 (38,0%)
Экстранодальное поражение ≥ 2	24 (40,7%)	21 (42,0%)
МПИ 0-1	15 (25,4%)	9 (18,0%)
2	13 (22,0%)	10 (20,0%)
≥ 3	31 (52,5%)	31 (62,0%)
Морфологические варианты		
диффузная крупноклеточная	40 (67,8%)	34 (68,0%)
фолликулярная	4 (6,8%)	3 (6,0%)
лимфоцитарная	11 (18,6%)	8 (16,0%)
мантийноклеточная	4 (6,8%)	5 (10,0%)
Экстранодальное поражение		
костный мозг	15 (25,4%)	12 (24,0%)
лёгкие	4 (6,8%)	6 (12,0%)
плевра	4 (6,8%)	6 (12,0%)
печень	7 (11,8%)	5 (10,0%)
желудочно-кишечный тракт	5 (8,5%)	6 (12,0%)
скелет	9 (15,2%)	5 (10%)
яичники	1 (1,7%)	1 (2,0%)
яички	1 (1,7%)	0

Результаты лечения

Непосредственный ответ на лечение оценен у всех включённых в исследование пациентов. Ответили на индукционную терапию в группе R-CHOP+rИЛ-2 92% пациентов, при этом полные и полные неподтверждённые ответы имели место в 72%, частичные — в 20% случаев. В сравниваемой группе R-CHOP частота общих ответов составила 84,7% с долей полных и полных неподтверждённых ответов 67,8%, частичных 16,9% (табл. 2).

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения

Ответ на лечение	Режим R-CHOP n 59	Режим R-CHOP+rИЛ-2 n 50
Полный	27 (45,8 ± 6,5%)	19 (38,0 ± 6,8%)
Полный неподтверждённый	13 (22,0 ± 5,4%)	17 (34,0 ± 6,7%)
Частичный	10 (16,9 ± 4,9%)	10 (20,0 ± 5,2%)
Общий	50 (84,7 ± 4,7%)	46 (92,0 ± 3,8%)
Стабилизация	4 (6,8 ± 3,4%)	0
Прогрессирование	5 (8,5 ± 3,6%)	4 (8,0 ± 3,5%)

Хотя различия по этим показателям между группами практически отсутствуют, полученные данные позволяют высказать мнение о наличии

тенденции к улучшению результатов при включении rИЛ-2 в режим R-CHOP. Важным является некоторое увеличение частоты полных и полных неподтверждённых ответов (72% против 67,8%) и уменьшение почти в 2 раза частоты неудач лечения, к которым относили стабилизацию и прогрессирование болезни (8% против 15,2%).

Как следует из рис.1, на котором представлены кривые выживаемости без прогрессирования всех включённых в исследование пациентов, большинство неблагоприятных событий относилось к двум первым годам наблюдения.

При этом их было на 10% больше в группе R-CHOP, чем в группе R-CHOP+rИЛ-2 (33,9% и 24,9% соответственно). Хотя в целом различия между группами статистически не достоверны, имеющиеся данные позволяют отметить наличие тенденции к улучшению результатов при включении rИЛ-2 в режим R-CHOP.

Без прогрессирования в группе R-CHOP+rИЛ-2 один год прожили 83,3%, два года — 72,9%, три года — 65,6%. В группе R-CHOP эти показатели составили 73%, 62,8% и 56,9% соответственно. Эта тенденция сохраняется и по показателю общей выживаемости (рис.2). Разница в 3-хлетней выживаемости между группами составила 11,5% (logrank 0,24).

Анализ результатов по группам риска показал, что у пациентов прогностически благоприятной группы (МПИ 0-2), т.е. без факторов риска или с 1–2 факторами, включение rИЛ-2 в режим R-CHOP не оказало влияния ни на выживаемость без прогрессирования (рис.3), ни на общую выживаемость (рис.4).

Напротив, у пациентов с высоким риском неблагоприятного течения болезни (МПИ 3–5) дополнительное введение rИЛ-2 сопровождалось повышением эффективности лечения. Трёхлетняя выживаемость без прогрессирования (рис.5) при использовании режима R-CHOP+rИЛ-2 оказалась на 26,2% выше, чем в группе R-CHOP, и составила соответственно 62,1% и 35,9% (logrank 0,05). Различие в 3-летней общей выживаемости (рис.6) не достигло статистической значимости (logrank 0,13), однако сохраняется явная тенденция к повышению результатов при применении rИЛ-2.

Преобладающим вариантом НХЛ в обеих группах пациентов была диффузная В-крупноклеточная лимфома, что позволило проанализировать результаты при данном варианте отдельно. Сравнение показателей выживаемости пациентов диффузной В-крупноклеточной НХЛ в целом, получавших и не получавших rИЛ-2, как и при анализе всего материала, выявило лишь тенденцию к улучшению результатов при дополнительном введении цитокина (logrank 0,28). Анализ же по группам риска показал, что чем менее благоприятным был прогноз, тем более определённым было влияние rИЛ-2. Если у пациентов благоприятной прогноститической группы (МПИ 0–1) показатели практически не отличались, то у пациентов с МПИ $\geq$ 2 применение rИЛ-2 привело к достоверному (logrank 0,05) повышению выживаемости без прогрессирования на 21% (69,5% против 48,8%). При этом наиболее выраженным оказалось влияние rИЛ-2, как и по материалу в целом, на эффективность лечения пациентов наиболее неблагоприятной прогностической группы (МПИ 3–5). У этих пациентов при применении rИЛ-2 без прогрессирования 1 год прожили 80,5% пациентов, 2 года — 63,9%, 3 года 59,8%. В группе R-CHOP эти показатели составили 50%, 31,3% и 27,3%, соответственно (logrank 0,037) (рис.7).

Общая выживаемость пациентов этой высокой группы риска (рис.8) при применении rИЛ-2 также оказалась статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику ритуксимаба позволило значительно повысить эффективность лечения В-клеточных НХЛ различных прогностических групп, что подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями. Однако клинический опыт показал, что у определённого числа больных имеется резистентность к этому моноклональному антителу, механизм развития которой не совсем ясен. Предполагается, что помимо отсутствия CD20-антигена [12, 21], такая ситуация может быть связана с активацией путей выживаемости В-клеток [18], повышением экспрессии ингибиторов комплемента CD55 и CD59 [14, 16] или повреждением функции клеточных медиаторов антителозависимой клеточной цитотоксичности [9, 15]. Разработка подходов к преодолению этих возможных механизмов резистентности ритуксимаба может быть одним из методов повышения его эффективности. В этом плане весьма перспективным представляется использование цитокинов, в частности ИЛ-2, который обладает многочисленными функциями и является центральным регулятором иммунного ответа.

В рассматриваемом нами аспекте одной из важнейших его функций следует считать стимуляцию пролиферации антигенактивированных CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что приводит к их клональному увеличению, и стимуляцию цитотоксической активности CD8+лимфоцитов. Весьма важным является также увеличение под действием ИЛ-2 цитотоксической активности

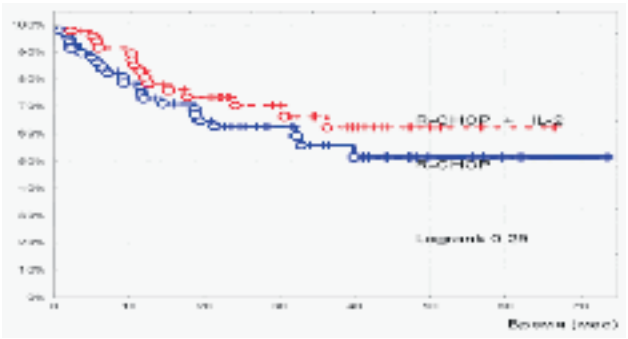

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования всех пациентов

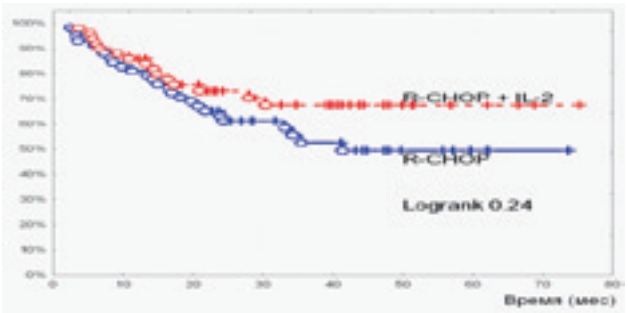

Рис. 2. Общая выживаемость всех пациентов по группам

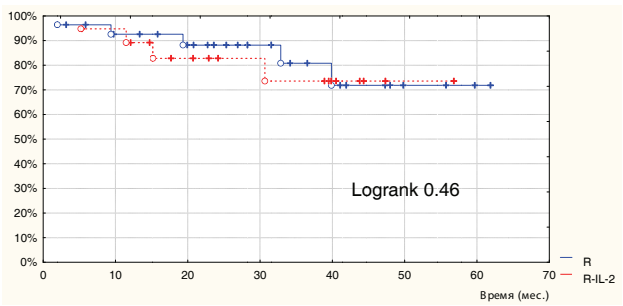

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных с МПИ 0-2

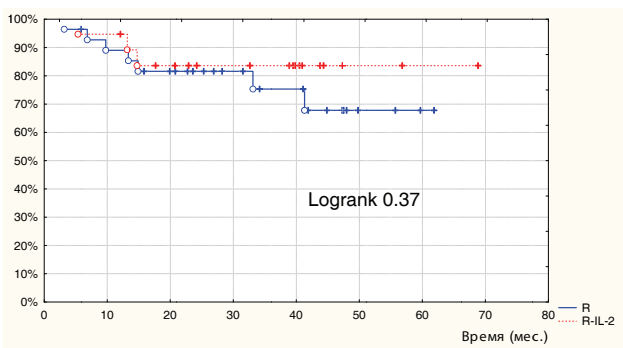

Рис. 4. Общая выживаемость больных с МПИ 0-2

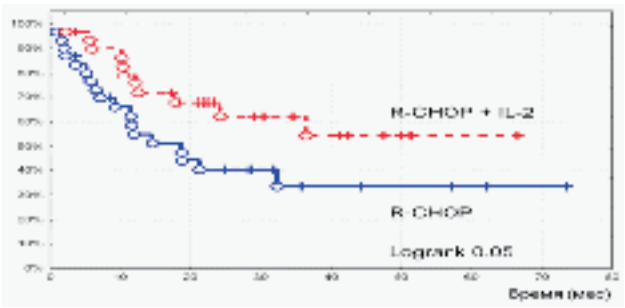

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов с МПИ 3–5

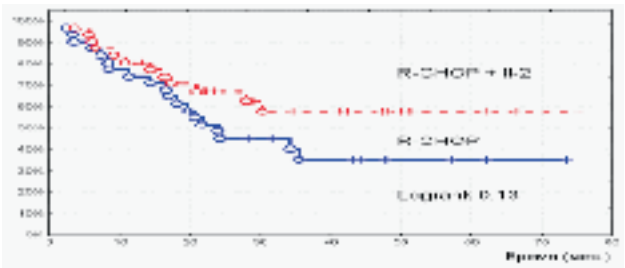

Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с МПИ 3-5

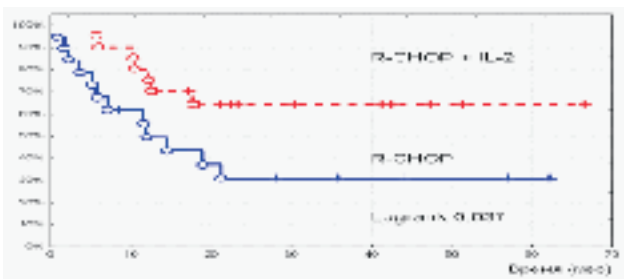

Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования пациентов диффузными В-крупноклеточными лимфомами с МПИ 3-5

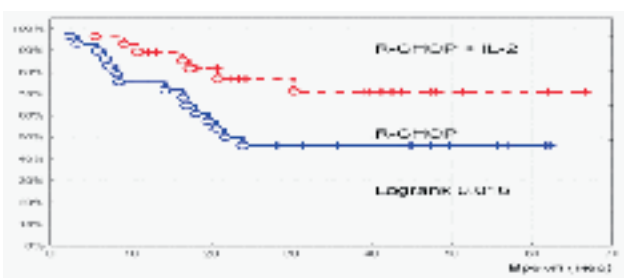

Рис. 8. Общая выживаемость без прогрессирования пациентов диффузными В-крупноклеточными лимфомами с МПИ 3-5

NK-клеток, выполняющих главную роль в уничтожении опухолевых клеток.

Если принять во внимание, что одним из механизмов действия ритуксимаба является антителозависимая цитотоксичность, то теоретически можно предположить, что добавление ИЛ-2 в ритуксимаб-содержащие режимы химиотерапии может повысить обусловленную ритуксимабом антителозависимую цитотоксичность, а также повысить цитотоксичность NK-клеток. Это в конечном итоге должно привести к повышению эффективности лечения. Данная концепция имеет подтверждение в ряде выполненных доклинических и клинических исследований I фазы [15, 11, 13, 20]. Помимо иммуномодулирующего противоопухолевого эффекта, ИЛ-2 затрагивает и такие механизмы противоопухолевого действия, как прямой апоптоз опухолевых клеток, ингибирование ангиогенеза и подавление экспрессии ростковых факторов [1, 6].

Клинических исследований о применении ИЛ-2 у пациентов злокачественными лимфомами очень мало. Практически все они касаются лечения пациентов с неудачами стандартной противоопухолевой терапии [2, 3, 14]. Использовался цитокин как в низких, так и в высоких дозах. Хотя опубликованные результаты и отличаются по эффективности, они дают основание заключить, что ИЛ-2 обладает определённой противоопухолевой активностью. При использовании ИЛ-2 в низких дозах в исследовании Allison et al. [2] из 4 пациентов фолликулярной лимфомой ответили на лечение двое и пять из 25 пациентов с агрессивными вариантами, при этом у трёх имел место полный эффект. Эти результаты, по мнению авторов, учитывая многократность предшествующего лечения, сравнимы с результатами монотерапии цитостатическими агентами. В многоцентровом исследовании Gisselbrecht et al. [14] оценены результаты применения высокодозного ИЛ-2 у пациентов с различными типами лимфом (низкозлокачественные 24, агрессивные 23, лимфома Ходжкина 7, грибовидный микоз 7). Объективный ответ на лечение получен в 16,4% случаев при частоте полных ответов 8,2%. Наиболее успешной терапия оказалась для пациетов агрессивными лимфомами (объективный ответ у 21,7% при частоте полных 13%) и грибовидным микозом (объективный ответ на лечение — 71,4% при одном полном ответе).

Концепция, что ИЛ-2 повышает антителозависимую цитотоксичность ритуксимаба и повышает цитотоксическую активность NK-клеток, также подтверждается данными предклинических и I фазы клинических исследований [15,11,20,13]. Что касается имеющихся данных, то опубликованные результаты весьма противоречивы. В исследовании Friedberg et al. [13] 20 пациентов рецидивной или резистентной фолликулярной лимфомой, не получавших ранее ритуксимаб, лечили rИЛ-2 в комбинации с ритуксимабом. Ответили на лечение 11 пациентов (55%), у 4 пациентов (20%) имела место стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 мес. Gluck et al. [15] приводят результаты применения ритуксимаба в сочетании с rИЛ-2 у 30 многократно леченных пациетов с различными вариантами В-клеточных НХЛ, большинство из которых ранее получали ритуксимаб. Частота ответа на данное лечение составила 29% у пациентов при ежедневном введении rИЛ-2 и у 54% при применении 3 раза в неделю.

В многоцентровом исследовании II фазы [19] комбинация rИЛ-2 и ритуксимаба использовалась для лечения больных низкозлокачественными НХЛ, резистентными к ритуксимабу. Ответили на лечение только 5 (9,4%) из 53 оцененных пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,2 мес. У 42 пациентов наблюдалась стабилизация болезни (79,2%) с медианой выживаемости до прогрессирования 4,5 мес.

Несмотря на отсутствие пока убедительных клинических данных о том, что одновременное применение rИЛ-2 и ритуксимаба повышает эффективность последнего, все исследователи сходятся во мнении о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

В настоящей публикации представлены результаты выполненного рандомизированного исследования, в котором изучалось влияние rИЛ-2 на эффективность режима R-CHOP у больных НХЛ в первой линии лечения.

Мировой опыт использования ИЛ-2 в лечении онкологических больных базируется, главным образом, на данных о применении препаратов, полученных генно-инженерным способом путём внедрения соответствующего гена в ДНК E. Coli. В нашем исследовании использовался rИЛ-2 «Ронколейкин®», полученный из клеток рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей (ООО «БИОТЕХ»), в генетический аппарат которого встроен человеческий ИЛ-2. Структурно и функционально он является полным аналогом эндогенного ИЛ-2 и обладает всеми типовыми биологическими эффектами, которые свойственны данному цитокину. По сравнению с бактериальным аналогом ронколейкин значительно менее токсичен.

По показателям непосредственной эффективности различий между группами выявлено не было. Частота общих ответов на лечение (92% в группе R-CHOP+rИЛ-2 и 84,7% в группе R-CHOP), в том числе и полных/полных не-

подтверждённых (72% и 67,8% соответственно), в сравниваемых группах практически не отличались. Однако включение rИЛ-2 в режим R-CHOP позволило в два раза уменьшить число больных с неудачами лечения, к которым относили прогрессирование опухолевого процесса и стабилизацию заболевания.

Не выявлено на имеющиеся клиническом материале статистически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами также по показателю выживаемости без прогрессирования (при оценке материала в целом). Полученные данные позволяют лишь говорить, что при включении rИЛ-2 в режим R-CHOP имеется тенденция к её повышению (log. 0,29). Эта тенденция сохраняется и по показателю общей выживаемости (log. 0,24).

Анализ результатов в зависимости от групп риска показал, что включение rИЛ-2 в режим R-CHOP у пациентов благоприятного (МПИ 0–1) и низкого промежуточного риска (МПИ 2) не оказало практически влияния ни на выживаемость без прогрессирования, ни на общую выживаемость. Весьма неожиданным оказалось, что при присоединении rИЛ-2 к режиму R-CHOP наибольшую пользу получили пациенты с высоким риском неблагоприятного течения болезни. Различия между группами здесь как по показателю выживаемости без прогрессирования (log. 0,037), так и по показателю общей выживаемости (log. 0,016), статистически значимы. При равной непосредственной эффективности это даёт основание предполагать, что rИЛ-2 позволяет более длительно поддерживать достигнутый лечебный эффект.

Добавление ронколейкина в использованных дозах к режиму R-CHOP не усиливало токсичность последнего и не ухудшало переносимость лечения в целом. Следует отметить, однако, относительно высокую частоту инфекционных осложнений, относимых к III-IV степени тяжести в обеих группах пациентов (3,8% в группе R-CHOP и 3,2% в группе R-CHOP+rИЛ-2). Объяснение этому факту мы связываем с механизмом действия ритуксимаба, который вызывает гибель не только опухолевых, но и нормальных лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины и отвечающих за гуморальный иммунитет, что потенциально опасно как в плане увеличения инфекционных осложнений, так и их тяжести. Поэтому при применении ритуксимаба целесообразно назначение с профилактической целью средств, предупреждающих развитие инфекционных осложнений (таких, как ко-тримоксазол и противовирусные препараты).

Таким образом, полученные нами результаты позволяют заключить, что добавление rИЛ-2 к режиму R-CHOP повышает эффективность лечения пациентов В-клеточными НХЛ в первой линии терапии с высоким риском неблагоприятного течения болезни (МПИ 3-5). Исследования в этом направлении должны продолжаться. Использованный режим применения rИЛ-2 в данном исследовании не следует рассматривать как единственно возможный. Разработка и апробация новых режимов может быть направлением дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточное взаимодействие. — М.: Медицина. — 1995. — 224 с.
2. Allison M.A., Jones S.E., McGuffy Phase I trial of outpatient interleukin-2 in malignant lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and Selected solid tumors // J. Clin. Oncol. — 1989. –Vol.7. — P. 75-81.
3. Bernstein Z.P., Vaickus L., Friedman N. et al Interlenkin-2 lymphokine aktivated killer cell therapy of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease // J. Immunother. — 1991. — Vol. 10. — P. 141-145.
4. Cemy T., Borisch B., Intona M. et al. Mechanismus of action of rituximab// Anticancer Drugs. — 2002. — Vol. 13. — P. 3–10.
5. Cheson B.D. Horning S.J., Coiffer B. et al. Report of an international work — shop to standardize response criteria for non –Hodgkin's lymphoma// J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 1244-1263.
6. Christopher S.N., Novick A.C., Tonnenbaum C.S. et al. Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor-induced T — lymphocyte apoptosis and NFkB suppression// Urology. — 2002. — Vol. 59. — P. 9-14.
7. Cragg M.S., Glennie M.J. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti –CD20 reagents // Blood. — 2004. — Vol. 103. –P. 2728-2743.
8. Dalle S., Dupire S., Brunet — Manquat S. et al. In vivo model of follicular lymphoma resistant to rituximab // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 851-857.
9. Dall'Ozzo S., Tartas S., Paintaund G. et al. Rituximab–dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration –effect relationship// Cancer Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 4664-4669.
10. Eisenbeis C.F., Colegiuri M.A., Byrd J.S. Rituximab: Converging mechanisms of action in non –Hodgkin's Lymphoma// Clin. Cancer Res. — 2003. — Vol. 9. — P. 5810-5812.
11. Eisenbeis C.F., Grainger A., Fisher B. et al. Combination immunotherapy of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma with rituximab and interleukin-2: a preclinical and phase I study// Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 6101-6110.
12. Foran J.M., Narton A.J., Micallef I.N. et al. Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis// Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 114. — P. 881-883.
13. Friedberg J.W., Neuberg D., Gribben J.G. et al. Combination immunotherapy with rituximab and interleukin-2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma// Brit. J. Haemathol. — 2002. — Vol. 117. — P. 828-834.

14. Gisselbrecht C., Maraninchi D., Pico J.L. et al. Interlenkin-2 treatment in lymphoma: a phase II multicenter study// Blood. — 2008. — Vol. 83. — P. 2081-2085.
15. Gluck W.L., Hurst D., Yuen A. et al. Phase I studies of interleukin (IL-2) and rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: IL–2 mediated natural killer cell expansion correlates with clinical response// Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 2553-2564.
16. Golay J., Lazzari M., Facchinetti V. et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD95 // Blood. — 2001. — Vol. 98. — P. 3383-3389.
17. Herold M., Pasold R., Srock S. et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCR alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL)// Blood. — 2004. — Vol. 104. — Abs. 584.
18. Jazirehi A.R., Vega M.I., Bonavida B. Development of rituximab — resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross–resistance to chemotherapy // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67. — P. 1270-1281.
19. Khan K.D., Emmanouilides C., Be3nson D.M. et al, A. phase II study of rituximab in combination with recombinant interleukin-2 for rituximab — refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma // Clin. Cancer Res. — 2006. — Vol. 12. — P. 7046-7053.
20. Lopes de Menezes D.E., Denis-Mize K., Tang Y. et al. Recombinant interleukin-2 significantly augments activity of rituximab in human tumor xenograft models of B-cell non-Hodgkin's lymphoma // J. Immunother. — 2007. –Vol. 30. — P. 64-74.
21. Maeshima A.M., Taniguchi H., Nomoto J. et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy// Cancer Sci. — 2009. — Vol. 100 — P. 54-61.
22. Marcus R., Solal — Gelingny P., Imrie K. et al. MabThera (Rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non — Hodgkin's Lymphoma (NHL) // Blood. — 2005. — Vol. 108. — Abs.481.
23. Pfreunsdschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al. Six versus eight cycles of bi –weekly CHOP–14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B–cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60)// Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 105-116.
24. Vose J.M., Link B.K., Grossbard et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously intreated aggressive non–Hodgkin's Lymphoma// J. Clin Oncol. — 2001. — Vol. 19 — P. 389-397.
25. Weisenburger F.K., Choi W.W., Perry K.D. et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of bouth the germinal centr B–cell –like subtypes of diffuse large B–cell lymphoma// J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4587-4594.

N.V.Sachivko, E.A. Zhavrid, E.V. Baranov, O.A.Kolenik

INTERLEUKIN-2 (RONKOLEYKIN) IN THE FIRST-LINE CHEMOTHERAPY OF B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

N.N.. Alexandrov Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

It is presented the results of a randomized prospective study, which there was examined the influence of rIL-2 ("Ronkoleykin ®») on the effectiveness of the regime R-CHOP in first-line treatment of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas. From March 2006 to December 2009, the study included 109 newly diagnosed patients. Standard mode R-CHOP was used in 59 patients, in 50 was added rIL-2, which was injected subcutaneously with 1 million IU per day during each course in 1-5th days.It was found that the inclusion of rIL-2 in the R-CHOP regimen increased the effectiveness of the treatment of B-cell NHL with a high-risk of poor disease's course.

Поступила в редакцию 05.12.2012