



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.016>
УДК 616-006.441.28(043.3)(476)



Каленик О.А.✉, Конопля Н.Е.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Токсические эффекты эскалированного интерлейкина-2 при применении в составе схемы R-CHOP у пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование – Каленик О.А., Конопля Н.Е.

Подана: 08.07.2022

Принята: 14.08.2022

Контакты: olga.a.kalenik@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка влияния дополнительного применения интерлейкина-2 (ИЛ-2) на токсические эффекты стандартного режима R-CHOP в первой линии терапии диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы.

Материалы и методы. В исследование включены 144 пациента, получавших лечение по поводу диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы. Из их числа в проспективную (исследуемую) группу включены 76 пациентов, получивших лечение по схеме R-CHOP + ИЛ-2, группу контроля составили 68 пациентов, получивших лечение по стандартной схеме R-CHOP. Суммарная курсовая доза ИЛ-2 составила 9 000 000 МЕ (3 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 3-й день курса).

Результаты. Включение ИЛ-2 в режим R-CHOP не сопровождалось усилением токсичности стандартного режима R-CHOP и не ухудшало переносимость лечения в целом. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были гематологическая токсичность и инфекционные процессы. Нейтропения III–IV степени выраженности в группе R-CHOP имела место в 7,1%, в группе R-CHOP + ИЛ-2 – в 5,5%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,8 и 0,6%. Тромбоцитопении в обеих группах относились к I–II степени тяжести и по частоте не отличались (3,5% в группе R-CHOP и 3,1% в группе R-CHOP + ИЛ-2). Единственным зарегистрированным побочным эффектом ИЛ-2 при его подкожном применении было образование у 80,1% пациентов на месте введения умеренно болезненных инфильтратов, которые не требовали специального лечения.

Заключение. Добавление ИЛ-2 в курсовой дозе 9 000 000 ЕД к стандартному режиму полихимиотерапии не усиливало токсичность последней и не ухудшало переносимость лечения в целом.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, интерлейкин-2, ритуксимаб

Kalenik V.✉, Konoplya N.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

The Toxicity of Escalated Interleukin-2 as Part of the R-CHOP Regimen in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, material collection, data analysis, editing – Kalenik V., Konoplya N.

Submitted: 08.07.2022

Accepted: 14.08.2022

Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate of the effect of the additional use of interleukin-2 (IL-2) on the toxic effects of the standard R-CHOP regimen in the first line of therapy for diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Materials and methods. The study included 144 patients treated for diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Of these, the prospective (study) group included 76 patients who received treatment according to the R-CHOP + IL-2 regimen, the control group consisted of 68 patients who received treatment according to the standard R-CHOP regimen. The total course dose of IL-2 was 9,000,000 IU (3,000,000 IU once a day from the 1st to the 3rd day of the course).

Results. The inclusion of IL-2 in the R-CHOP regimen was not accompanied by an increase in the toxicity of the standard R-CHOP regimen and did not worsen the tolerability of the treatment in general. The most common side effects in both groups were hematological toxicity and infectious processes. Neutropenia III–IV severity in the R-CHOP group occurred in 7.1%, in the R-CHOP + IL-2 group – 5.5%. The incidence of anemia of the same severity was 0.8 and 0.6%, respectively. Thrombocytopenia in both groups belonged to I–II severity and did not differ in frequency (3.5% in the R-CHOP group and 3.1% in the R-CHOP + IL-2 group). The only adverse effect was injection site reactions and took place in 80.1% of patients.

Conclusion. Additional inclusion of low-dose interleukin-2 didn't increase of toxicity and was well-tolerated.

Keywords: non-hodgkin's lymphoma, interleukin-2, rituximab

■ ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой злокачественные новообразования лимфоидной ткани, объединяющие целый ряд хронических лимфопролиферативных заболеваний, которые отличаются друг от друга по степени злокачественности, характеру и объему поражения, особенностям клинического течения, а также характеру клональной пролиферации В- или Т-лимфоцитов [1].

К В-клеточному фенотипу относится примерно 85% НХЛ. Источником их возникновения являются В-лимфоциты на разных стадиях развития, что проявляется



в выраженной биологической и клинической гетерогенности этой группы злокачественных новообразований. Характерной особенностью большинства В-клеточных НХЛ является наличие на поверхности лимфоидных клеток антигена CD20, который экспрессируется как злокачественными, так и нормальными клетками-предшественниками и зрелыми лимфоцитами. На клетках, отвечающих за кроветворение (стволовые клетки) и В-клеточный иммунитет (плазматические клетки, клетки памяти), антиген CD20 практически отсутствует [2].

В настоящее время стандартом лечения В-клеточных CD20-позитивных НХЛ является включение в различные режимы химиотерапии ритуксимаба – моноклонального химерического антитела мыши/человека, являющегося иммуноглобулином класса G, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности нормальных и злокачественных В-клеток [3]. Считается, что гибель опухолевых клеток при этом осуществляется как благодаря прямому антипролиферативному действию и индукции апоптоза, так и иммуноопосредованным механизмом – антитело- и комплементзависимой цитотоксичности [4]. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует 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 стандартным режимам химиотерапии повышает частоту полных ремиссий, снижает частоту рецидивов, увеличивает бессобытийную и общую выживаемость по сравнению со стандартным лечением. При этом повышение эффективности относится как к агрессивно, так и индолентно протекающим вариантам болезни [5, 6].

Однако по мере накопления клинического опыта стало ясно, что, несмотря на высокую эффективность в целом, определенная часть пациентов демонстрирует резистентность к ритуксимабу. Ранее нами было показано, что одним из подходов к усилению противоопухолевой активности ритуксимаба или преодолению резистентности к нему является дополнительное использование цитокинов, в частности рекомбинантного интерлейкина-2 в суммарной курсовой дозе 5 000 000 МЕ, позволяющего усилить противоопухолевый эффект этого моноклонального антитела, особенно у пациентов из группы неблагоприятного прогноза [7]. Вместе с тем на сегодняшний день практически отсутствуют данные о влиянии различных доз интерлейкина на эффективность терапии, что явилось основой гипотезы о том, что дальнейшая эскалация дозы интерлейкина-2 (эскиЛ-2) потенциально способна привести к повышению частоты полных метаболических ответов на лечение.

Однако дополнение любой комбинации цитостатиков новым противоопухолевым агентом, помимо усиления противоопухолевого эффекта, не исключает увеличения и ее токсичности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния эскиЛ-2 на токсические эффекты стандартного режима R-CHOP.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились 144 пациента, получавших лечение по поводу диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро́ва. Из их числа в проспективную (исследуемую) группу включены 76 пациентов,

получивших лечение в период 2020–2022 гг. по схеме R-CHOP + эскиЛ-2, группу исторического контроля составили 68 пациентов, получивших лечение по стандартной схеме R-CHOP в 2011–2020 гг.

В исследование включались первичные пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с CD20-позитивными В-клеточными НХЛ, у которых имелись показания для начала специального 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.

Ограничительными лабораторными показателями являлись: уровень креатинина $>150,0$ ммоль/л, билирубина >30 ммоль/л, АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормального значения, содержание нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $<75,0 \times 10^9$ /л, гемоглобина <90 г/л.

Критериями исключения служили: поражение центральной нервной системы; наличие тяжелой сопутствующей патологии или перенесенный ранее другой опухолевый процесс; наличие противопоказаний к назначению доксорубина (снижение сократительных функций миокарда) или винкристина в связи с имеющимися неврологическими проблемами.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristic of patients included in the study

Показатели	Группа	
	R-CHOP	R-CHOP + эскиЛ-2
Число пациентов	68	76
Пол (мужской/женский)	33/35	33/43
Возраст (лет), абс. (%): Медиана (разброс значений) ≥ 60 лет, абс. (%)	46 (19–73) 26 (39,0)	47 (19–76) 24 (31,6)
Стадия заболевания, абс. (%): I–II III–IV	25 (36,7) 53 (63,3)	16 (21,1) 60 (78,9)
ЛДГ выше нормы, абс. (%)	48 (70,5)	49 (64,5)
Физический статус (ECOG) ≥ 2 , абс. (%)	24 (35,3)	18 (23,7)
Экстранодальное поражение ≥ 2 , абс. (%)	27 (39,7)	34 (44,7)
МПИ, абс. (%): 0–1 2 ≥ 3	19 (27,9) 15 (22,1) 34 (50,0)	16 (21,1) 14 (18,2) 46 (60,7)
Экстранодальное поражение, абс. (%): Костный мозг Легкие Плевра Печень Желудочно-кишечный тракт Скелет Яичники Яички Селезенка	18 (26,4) 8 (11,8) 6 (8,8) 6 (8,8) 5 (7,4) 9 (13,2) 1 (1,5) 1 (1,5) 15 (22,1)	14 (18,4) 9 (11,8) 7 (9,2) 4 (5,3) 8 (10,5) 8 (10,5) 2 (2,6) 4 (5,3) 14 (18,4)



По основным параметрам, имеющим прогностическое значение, сравниваемые группы не различались. Примерно треть пациентов в каждой группе были в возрасте ≥ 60 лет (39,0% в группе R-CHOP и 31,6% в группе R-CHOP + эскиЛ-2), большинство имели распространенную (III–IV) стадию болезни (63,3% и 78,9% в группах R-CHOP и R-CHOP + эскиЛ-2 соответственно). К группе высокого риска неблагоприятного течения болезни (МПИ ≥ 3) относилось 50,0% пациентов группы R-CHOP и 60,7% группы R-CHOP + эскиЛ-2. Диффузная В-крупноклеточная НХЛ являлась преобладающим вариантом в обеих группах. Существенных отличий в сравниваемых группах как по характеру, так и по частоте экстранодального поражения не было выявлено.

Побочными эффектами считались любые изменения состояния пациента, независимо от того, были ли они непосредственно связаны или не имели связи с использованными лекарственными средствами. Тяжесть каждой реакции оценивалась в соответствии с критериями оценки общей токсичности Национального института рака v.5 (CTCAE) в ходе проведения каждого цикла лечения и в интервале между ними [11].

В зависимости от первоначальной распространенности опухолевого процесса пациенты получили 4–8 курсов химиотерапии. В группе R-CHOP общее число курсов составило 479, а в группе R-CHOP + эскиЛ-2 – 485 соответственно.

Лечение. В контрольной группе (режим R-CHOP) пациенты получали в 1-й день каждого цикла ритуксимаб в дозе 375 мг/м², во 2-й день – циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м² (но не более 100 мг) с приемом per os назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней.

В основной группе дополнительно к режиму R-CHOP пациенты получали подкожно ИЛ-2 (ронколейкин, «БИОТЕХ», Россия), суммарная курсовая доза которого была эскалирована до 9 000 000 МЕ, а модифицированная схема предполагала введение ИЛ-2 в разовой дозе 3 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 3-й день курса.

Курсы лечения во всех группах повторялись каждые 3 недели. Максимально планируемое число курсов – 8.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании пациенты обеих групп получали ритуксимаб в 1-й день каждого цикла с соблюдением всех рекомендуемых предосторожностей и необходимой премедикацией. Влияние других противоопухолевых средств на его переносимость исключается, поскольку введение цитостатиков осуществлялось во 2-й день цикла, а применение гИЛ-2 никогда не предшествовало инфузии моноклонального антитела. Это позволяет оценить побочные эффекты на введение ритуксимаба вместе в обеих группах.

Инфузионные реакции, как видно из табл. 2, при использовании стандартной премедикации зарегистрированы только в 53 случаях из 987 курсов (5,3%), что свидетельствует об удовлетворительной переносимости препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были ознобы (2,2%), а также боли в костях или областях поражения (2,2%).

Все наблюдавшиеся инфузионные реакции развивались главным образом во время первого введения препарата, возникали, как правило, в пределах 2 часов после начала инфузии и относились к I–II степени тяжести. Для их купирования было

Таблица 2
Характер и частота инфузионных реакций на введение ритуксимаба
Table 2
The type and frequency of infusion reactions to the rituximab

Побочные эффекты	Частота развития, абс. (%)
Озноб	19 (1,9)
Фебрильная температура	4 (0,4)
Субфебрильная температура	16 (1,6)
Боли в зонах поражения и скелете	20 (2,0)
Бронхоспазм	2 (0,2)
Крапивница	3 (0,3)
Зуд кожи	3 (0,3)
Тошнота, рвота	3 (0,3)

достаточно замедления или временного прекращения инфузии и введения антигистаминных средств. Ни в одном случае не потребовалась отмена препарата из-за непереносимости.

Единственным зарегистрированным побочным эффектом препарата ронколейкин при его подкожном применении было образование у 80,1% пациентов на месте введения умеренно болезненных инфильтратов, которые не требовали специального лечения. Однако более чем 30-летний опыт клинического применения ИЛ-2 с использованием различных доз и способов введения свидетельствует, что цитокин этот обладает разнообразными токсическими эффектами. Частота и тяжесть побочных эффектов дозозависимы. Хотя в наиболее выраженной форме они возникают при использовании высоких доз, но и при применении малых доз, обладающих меньшей токсичностью, могут возникнуть те или иные токсические эффекты. Можно предположить, что совместное применение их с цитостатиками будет приводить к ухудшению общей переносимости лечения.

Обусловленная лечением токсичность обеих сравниваемых групп (R-CHOP и R-CHOP + эсКИЛ-2) представлена в табл. 3.

Включение эсКИЛ-2 в режим R-CHOP, как следует из представленных в табл. 3 данных, не сопровождалось усилением токсичности стандартного режима R-CHOP и не ухудшало переносимость лечения в целом.

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 + эсКИЛ-2 в – 5,5%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,8 и 0,6%. Тромбоцитопении в обеих группах относились к I–II степени тяжести и по частоте не отличались (3,5% в группе R-CHOP и 3,1% в группе R-CHOP + эсКИЛ-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 (3,5% в группе R-CHOP и 1,4% в группе R-CHOP + rИЛ-2). При этом



Таблица 3

Частота встречаемости побочных эффектов режимов R-CHOP и R-CHOP + эсКИЛ-2

Table 3

Frequency of occurrence of side effects of R-CHOP and R-CHOP + escIL-2 modes

Побочные эффекты	Режимы лечения	
	R-CHOP	R-CHOP + эсКИЛ-2
Нейтропения, абс. (%): 1–2-я ст. 3–4-я ст.	109 (22,8) 34 (7,1)	81 (15,9) 28 (5,5)
Анемия, абс. (%): 1–2-я ст. 3–4-я ст.	156 (32,6) 4 (0,8)	134 (26,3) 3 (0,6)
Тромбоцитопения (1–2-я ст.), абс. (%)	17 (3,5)	16 (3,1)
Инфекционные осложнения, абс. (%): 1–2-я ст. 3–4-я ст.	23 (4,8) 17 (3,5)	25 (4,9) 13 (1,4)
Специфика эпизодов инфекционных осложнений 3–4-й ст., абс. (%): Фебрильная нейтропения Бактериальная пневмония Пиелостит Острый отит Панкреатит Реактивация гепатита	4 (0,8%) 8 (1,6%) 2 (0,4%) 2 (0,4%) 1 (0,2%) 0	0 0 1 (0,2) 1 (0,2) 0 1 (0,2)
Мукозит, абс. (%): 1–2-я ст. 3-я ст.	19 (4,0) 2 (0,4)	10 (1,9) 0
Тошнота, рвота, абс. (%)	15 (3,1)	8 (1,6)
Повышение уровня печеночных трансаминаз 1–2-й ст., абс. (%)	15 (3,1)	10 (1,9)
Тромбоз глубоких вен, абс. (%)	2 (0,4)	3 (0,6)
Диарея 1–2-й ст., абс. (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Конъюнктивит (1-й ст.), абс. (%)	1 (0,2)	1 (0,2)

бактериальные пневмонии в контрольной группе составляли примерно половину случаев, в основной группе случаев бактериальных пневмоний выявлено не было. Следует, однако, отметить, что фебрильные нейтропении в группе R-CHOP + эсКИЛ-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 гИЛ-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, а в группе R-CHOP + эсКИЛ-2 не были зафиксированы.

У одного из пациентов группы R-CHOP + эсКИЛ-2 имела место активация перенесенного ранее инфекционного гепатита, что наиболее вероятно было обусловлено действием ритуксимаба. Согласно данным Zhang M. et al. [8], НХЛ часто ассоциированы с вирусными гепатитами В и С, а проведение химиотерапии у этих пациентов с включением биотерапии ритуксимабом является сложной клинической задачей.

Данные литературы свидетельствуют о том, что в ряде случаев после перенесенных курсов химиотерапии, содержащей ритуксимаб, происходит реактивация гепатита, обуславливая неблагоприятный исход болезни. В частности, в исследовании Wu C.Y. et al. [9] было показано, что проведение 8 и более курсов R-CHOP пациентам с впервые диагностированной диффузной В-клеточной НХЛ на фоне хронического вирусного гепатита В сопровождалось статистически значимым возрастанием относительного риска рецидива инфекционного заболевания (относительный риск составил 2,8).

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 + эсКИЛ-2 не наблюдалось. Транзиторное повышение активности трансаминаз имело место в 3,1% циклов химиотерапии в группе R-CHOP, в группе R-CHOP + эсКИЛ-2 – 1,9%.

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.

О токсичности, как и об эффективности, любого лекарственного средства можно точно судить лишь при использовании его в виде монотерапии. Опубликованные данные по этой проблеме, основанные на применении рекомбинантного ИЛ-2 альдеслейкин, показывают, что препарат может оказывать разнонаправленные токсические эффекты, а степень их выраженности зависит от использованных доз и способа введения [10].

В исследовании Friedberg J.M. et al. [11] представлены результаты лечения 20 пациентов с рецидивом или рефрактерной фолликулярной лимфомой. Использовалось подкожное введение ИЛ-2, полученного генно-инженерным способом путем внедрения соответствующего гена в ДНК *E. coli*. Препарат применялся в дозе 1,2 МЕ/м² ежедневно в течение 56 дней. У всех включенных в исследование пациентов отмечались аллергические реакции, однако только в одном случае данный вид токсичности 3-й ст. выраженности потребовал назначения кортикостероидов и эпинефрина. У одного пациента на фоне существовавшего сахарного диабета развилась гипергликемия 3-й ст. Другими нежелательными явлениями 1–2-й ст. тяжести явились: лихорадка (70% случаев), потеря веса (45%) и сыпь (40%). Следует отметить, что у всех пациентов имела место анемия (в 85% случаев 1-й ст., в 10% и 5% – 2-й и 3-й ст. соответственно), тромбоцитопения развилась у 40% пациентов (из них 1 случай 3-й ст.). Побочные явления 4-й ст. отмечены не были. Приведенные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости низких доз препарата при его подкожном введении. Однако имеются сообщения о более высокой частоте токсических эффектов этого цитокина в низких дозах.

В частности, Miller J.K. et al. [10] изучали эффективность и переносимость низких доз вводимого подкожно альдеслейкина после высокодозной химиотерапии. В исследование было включено 12 пациентов. Препарат назначали по 0,25 МЕ в течение 86 дней ежедневно. Дозолимитирующая токсичность развилась у 6 пациентов и заключалась в снижении общего статуса (n=2), тромбоцитопении 1-й ст. (n=3) и нейтропении 1-й ст. (n=1). Следует отметить, что данные симптомы купировались в течение недели после отмены ИЛ и не потребовали госпитализации.



Примером многообразия системных токсических эффектов ИЛ-2 при использовании его в высоких дозах могут быть представленные Gisselbrecht C. et al. [12] результаты многоцентрового исследования, в котором оценивалось применение высокодозного ИЛ-2 у пациентов с разными типами НХЛ при отсутствии эффекта на индукционную химиотерапию. Препарат вводили путем непрерывной суточной внутривенной инфузии в дозе 20 МЕ/м² в течение 3 циклов с интервалом в 4 недели. Из 61 пациента, включенного в исследование, токсичность 4-й ст. развилась у 29 (48%) пациентов. Она выражалась в кардиотоксичности (10%), злокачественной гипертензии (2%), синдроме сосудистой утечки (7%), нефротоксичности (11%), гастроинтестинальной токсичности (3%), тромбоцитопении (11%) и неврологических нарушениях (3%).

Gluck W.L. et al. [13] опубликовали результаты комбинированного применения ИЛ-2 и ритуксимаба у 34 многократно леченных пациентов с различными вариантами В-клеточных НХЛ, большинство из которых ранее получали ритуксимаб в индукционной терапии. Было изучено два режима введения ИЛ-2 (ежедневное и трижды в неделю). Цитокин вводился подкожно, его дозы варьировали от низких до высоких. У одного участника исследования, получавшего ИЛ ежедневно в дозе 2 МЕ, развилась бактериальная пневмония, у второго при дозе ИЛ-2 6 МЕ была констатирована реакция гиперчувствительности 4-й ст. тяжести, расцененная как дозолимитирующая токсичность (ДЛТ). Случаи ДЛТ также были отмечены у 2 из 3 пациентов, ежедневно получавших ИЛ в дозе 7,5 МЕ, и проявлялись в развитии усталости 3-й ст. тяжести. Самыми частыми побочными реакциями, но 1–2-й ст. выраженности были лихорадка, зуд и реакции в зоне инъекций. В группе пациентов, получавших ИЛ 3 раза в неделю, доза препарата в 14 MIU была расценена как максимально переносимая, поскольку ДЛТ развилась у 2 из 4 пациентов (реакция гиперчувствительности 3-й ст. и повышение уровня АЛАТ 3-й ст.).

В литературе опубликован опыт применения ИЛ-2 в лечении меланомы и почечно-клеточного рака. В частности, в исследовании O'Day et al. [14] 133 пациента с метастатической формой меланомы, не получавших ранее химиотерапию, после индукционного курса биохимиотерапии цисплатином, винбластином, дакарбазином, ИЛ-2 и альфа-2b интерфероном получали поддерживающую терапию низкодозным ИЛ-2 в течение 12 месяцев. Дерматологическая токсичность являлась преобладающей в исследуемой когорте пациентов и была связана с реакцией в местах подкожного введения препарата в виде уплотнения и гиперемии. Токсичность 3-й ст. составила менее 5%, случаи отмены препарата не зарегистрированы.

В мультицентровом рандомизированном исследовании 3-й фазы [15] изучалась эффективность и переносимость подкожного введения низкодозного ИЛ-2 в качестве адъювантной терапии у пациентов с резектабельным почечно-клеточным раком. В исследование включено 156 пациентов основной группы, которые получали ИЛ-2 в виде 4-недельного курса. Курсы повторялись каждые 4 месяца в течение первых 2 лет после хирургического лечения и каждые 6 месяцев в последующие 3 года. Согласно полученным авторами данным, лечение переносилось удовлетворительно. Токсичности 3–4-й ст. не наблюдалось. Наиболее частыми побочными явлениями 1–2-й ст. были реакции в месте инъекции, лихорадка, повышение уровня печеночных ферментов.

Как следует из представленных литературных данных, ИЛ-2, полученный генно-инженерным способом путем внедрения соответствующего гена в ДНК *E. coli*, обладает выраженным и разнонаправленным системным токсическим действием. В нашем исследовании использовался гИЛ-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, как видно из полученных нами данных, ронколейкин значительно менее токсичен.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление препарата ронколейкин к режиму R-CHOP не усиливало токсичность последнего и не ухудшало переносимость лечения в целом. Единственным побочным эффектом препарата было появление уплотнений на месте подкожных инъекций, которое встречалось у 80% пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Holdsworth F., Worku D., Bretton A.L., Vella C., Walker E. (2021) A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences. *Br. J. Nurs.*, vol. 30, no 17, pp. 16–22.
2. Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. (2022) Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br. J. Haematol.*, vol. 196, no 4, pp. 814–829.
3. Shouse G., Herrera A.F. (2021) Advances in immunotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *BioDrugs*, vol. 35, no 5, pp. 517–528.
4. Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Liaskas A., Vassilakopoulos T.P. (2022) Monoclonal antibodies in the treatment of diffuse large B-Cell lymphoma: moving beyond rituximab. *Cancers (Basel)*, vol. 14, no 8, pp. 1917–1928.
5. Vose J.M. (2005) Long-term update of a phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, vol. 46, no 11, pp. 1569–1573.
6. Spinner M.A., Advani R.H. (2022) Current frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)*, vol. 36, no 1, pp. 51–58.
7. Kalenik O., Zhavrid E., Sachivko N. (2016) Vozmozhnosti interlejkina-2 v terapii V-kletochnyh nekhodzhkinskih limfom. *Innovacionnye tekhnologii v medicine*, vol. 4, no 1–2, pp. 29–39.
8. Zhang M., Gao F., Peng L., Shen L., Zhao P., Ni B., Hou J., Huang H. (2021) Distinct clinical features and prognostic factors of hepatitis C virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell. Int.*, vol. 21, no 1, pp. 524–534.
9. Wu C.Y. (2015) Lymphocyte/monocyte ratio and cycles of rituximab-containing therapy are risk factors for hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma and resolved hepatitis B. *Leuk. Lymphoma*, vol. 56, no 8, pp. 2357–2364.
10. Miller J.S. (1997) Low dose subcutaneous interleukin-2 after autologous transplantation generally sustained in vivo natural killer cell activity. *Biol. Blood. Marrow Transplant.*, vol. 3, no 1, pp. 34–44.
11. Friedberg J.W. (2002) Combination immunotherapy with rituximab and interleukin 2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.*, vol. 117, no 4, pp. 828–834.
12. Gisselbrecht C. (1994) Interleukin-2 treatment in lymphoma: a phase II multicenter study. *Blood*, vol. 83, no 8, pp. 2081–2085.
13. Gluck W.L. (2004) 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. *Cancer Res.*, vol. 10, no 7, pp. 2253–2264.
14. O'Day S.J. (2009) Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. *Oncol.*, vol. 27, no 36, pp. 6207–6212.
15. Passalacqua R. (2014) Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus Interferon-α (Ifn-α) in operable renal cell carcinoma (RCC): a phase III, randomized, multicentre trial of the Italian oncology group for clinical research. *J Immunother.*, vol. 37, no 9, pp. 440–447.