

Национальный институт рака, Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМ ТЕРАПИИ II ЛИНИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ



И.А. Крячок, Е.В. Кушевой, А.В. Мартынчик, К.С. Филоненко, О.И. Новосад, Я.В. Пастушенко, Т.В. Кадникова, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик

Адрес:
Кушевой Евгений Викторович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: +38 (044) 257-21-56, (066) 196-24-14
E-mail: hematology@uncr.org.ua

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, рецидив, первично-рефрактерное течение, терапия II линии, сальвадж-терапия, DNAP, GVP, MINE, высокодозовая химиотерапия.

Проведен ретроспективный анализ эффективности и токсичности терапии II линии у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, получавших лечение в Национальном институте рака. Показана эффективность курсов полихимиотерапии по схемам DNAP, GVP, MINE при лечении рецидивов и первично рефрактерных форм лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. В статье обосновано проведение правильного стадирования лимфом, а также повторной биопсии опухоли перед началом терапии II линии. Подчеркнута важность своевременного прекращения проведения терапии I линии при регистрации первичной рефрактерности или прогрессии заболевания ввиду ее неэффективности. Полученные данные свидетельствуют о том, что при неблагоприятном течении лимфом терапия II линии позволяет добиться полной или частичной ремиссии у большей части пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к лечению пациентов с лимфомами, не ответивших на индукционную терапию (терапию I линии) или с рецидивом, имеют ряд особенностей. В первую очередь, важно обязательно зарегистрировать первично-рефрактерное течение (ПРТ). На этом этапе проводимая индукционная терапия должна быть прекращена как малоэффективная [13, 3, 9]. Принципиально важной является гистологическая верификация рецидива, а в ряде случаев повторную биопсию проводят и при ПРТ лимфом [13]. Это позволяет исключить неопухоловое поражение лимфатических узлов, дифференцировать остаточную опухолевую массу без жизнеспособной опухоли от истинного опухолевого роста, изменить тип лимфомы. Существенную роль при этом может сыграть позитронно-эмиссионная томография всего тела [18].

Терапевтическая программа при лечении ПРТ и рецидивов лимфом должна быть комплексной. Нередко терапию II линии определяют как высокодозовую химиотерапию, так как для большинства лимфом при диагностике рецидива и ПРТ проведение высокодозовой терапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является терапией выбора и стало стандартом [10]. Однако ВДХТ наиболее эффективна при достижении полного (ПО) или частичного ответа (ЧО) после предшествующей полихимиотерапии (ПХТ) II линии. Непосредственно ВДХТ — лишь заключительный этап терапии рецидива или ПРТ, цель которого — подавление минимальной

остаточной болезни (MRD). Большинство проведенных рандомизированных исследований, изучавших эффективность ВДХТ и влияние прогностических факторов на исход терапии, продемонстрировало решающую роль статуса заболевания перед ВДХТ. Достижение ПО или ЧО ассоциируется со значительно более высокой частотой длительной безрецидивной выживаемости после проведения ВДХТ по сравнению с группой пациентов, у которых отмечали лишь стабилизацию заболевания или прогрессию лимфомы перед трансплантацией. Для достижения ответа лимфомы на терапию применяют схемы с использованием цитостатиков, к которым у опухолевых клеток нет перекрестной резистентности.

Таким образом, стандартная терапия II линии — сальвадж-терапия (salvage-therapy) — играет ключевую роль в лечении при рецидиве и ПРТ. Она позволяет уменьшить опухолевую массу и оценить химиочувствительность опухоли перед проведением ВДХТ, и уже на этом этапе добиться ремиссии у 30–50% пациентов. Лечение с использованием схем ПХТ II линии является терапией выбора при невозможности проведения пациенту ВДХТ.

Применяемые схемы ПХТ II линии у кандидатов на дальнейшую ВДХТ кроме высокой эффективности должны обладать приемлемой токсичностью и высоким потенциалом мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Для успешного восстановления гемопоэза после ВДХТ необходимо количество CD34⁺-клеток не менее 2·10⁶/кг массы тела пациента.

В качестве схем ПХТ II линии в настоящее время используют такие схемы, как DNAP, ESHAP, MINE, ICE, GVP, GDP и др. [6, 14, 17]. Некоторые схемы ПХТ II линии, как Dexamethasone, Mini-VEAM, обладающая высокой эффективностью, в последние годы не используют в качестве предтрансплантационной химиотерапии ввиду высокой токсичности и незначительного мобилизационного потенциала [4, 16].

Оценка их эффективности, токсичности, мобилизационной эффективности представлена в ряде работ зарубежных и украинских исследователей. Сравнению курсов ПХТ II линии посвящено несколько крупных обзоров [1, 3, 8]. В табл. 1 приведена сводная информация по общей эффективности и мобилизационной способности основных курсов ПХТ II линии.

Роль схем терапии II линии при неблагоприятном течении лимфом доказана многочисленными рандомизированными исследованиями. Их применение является общепризнанным мировым стандартом, не требующим подтверждения. Однако в Украине лечение пациентов этой группы имеет ряд особенностей. Основные из них представлены ниже. В ряде случаев проводят неадекватное стадирование лимфом: не проводят исследование костного мозга, компьютерную томографию (КТ) всех необходимых зон, не используют внутривенное (в/в) усиление при КТ. Гистологическая верификация материала биопсии не всегда достаточна (не выполняют иммуногистохимическое исследование). Терапию I линии нередко проводят с отклонением от стандартных доз и сроков введения, а порой используют нестандартные схемы. Оценка ответа на терапию на промежуточных этапах лечения или не проводят, или выполняют не в соответствии с принятыми критериями (International Working Group Response Criteria, 1999). Возможность проведения ВДХТ с аутоТГСК крайне ограничена ввиду того, что на сегодня в Украине существует только один центр трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ввиду этого стандартная ПХТ II линии нередко является завершающим этапом терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была оценка эффективности и токсичности

применения сальвадж-терапии у больных с рецидивом и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинской лимфомы (НХЛ) и сравнение их с мировыми данными.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ эффективности и токсичности терапии II линии по схемам DNAP, GVP, MINE у пациентов с ПРТ и рецидивами ЛХ и НХЛ, которые находились на лечении в отделении онкогематологии Национального института рака в период с августа 2008 по февраль 2011 г.

ПРТ лимфомы устанавливали при отсутствии ПО или ЧО после 4 курсов индукционной ПХТ при ЛХ или после 3 курсов — при НХЛ, а также при развитии рецидива в течение 3 мес после окончания терапии. Рецидив заболевания диагностировали согласно общепринятым критериям (International Working Group Response Criteria, 1999). Рецидив расценивался как ранний, если он развивался до 1 года от окончания индукционной терапии, поздний — после 1 года. Оценка эффективности терапии II линии проводилась после двух курсов ПХТ. Пациентам, достигшим ПО или ЧО, проводилась ВДХТ или продолжалась терапия по тем же схемам. При отсутствии ПО или ЧО после 2 курсов ПХТ II линии пациентам проводилась смена сальвадж-терапии на схемы, содержащие препараты других групп либо на схемы паллиативной терапии. Оценка ответа опухоли на терапию проводилась по критериям International Working Group Response Criteria, 1999.

За указанный период в качестве кандидатов для проведения ПХТ по схемам II линии было рассмотрено 98 пациентов с ПРТ и рецидивами ЛХ и НХЛ. Протоколы терапии II линии получили 64 пациента. Из 34 больных, которым не была проведена ПХТ II линии, два были исключены, так как у них при повторной биопсии по поводу ПРТ или рецидива диагноз лимфомы не был подтвержден (в одном случае гистологически верифицирован инфекционный процесс в легких, в другом — лимфатические узлы при сомнительных данных о прогрессии по результатам КТ демонстрировали отсутствие метаболической активности по данным позитронно-эмиссионной томографии). Остальным 32 пациен-

там ПХТ II линии не была проведена из-за несогласия пациента (n=4) или вследствие несоответствия критериям включения по данным функциональных проб сердечно-сосудистой и респираторной систем (n=28).

Критерием включения в исследование были: нормальное состояние сердечной деятельности (отсутствие клинически значимых нарушений сердечного ритма по данным ЭКГ, фракция изгнания левого желудочка >50% по данным эхоКГ), диффузионная способность легких >50%, креатинин сыворотки крови ≤120 мкмоль/л, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Для всех пациентов, которым планировали ПХТ II линии с последующей ВДХТ, обязательным требованием было проведение повторной биопсии для подтверждения диагноза лимфомы. При невозможности биопсии периферического лимфатического узла проводили торакоскопическую, лапароскопическую, открытую биопсию, трепанобиопсию очага поражения под контролем КТ. При невозможности проведения биопсии или ее неэффективности выполняли повторное исследование первичного материала биопсии. У 27 пациентов осуществляли дополнительное иммуногистохимическое исследование первичного материала. Для верификации рецидива у 8 пациентов была выполнена позитронно-эмиссионная томография всего тела. Гистологически диагноз лимфомы был подтвержден во всех случаях, однако у 6 пациентов был изменен ее тип.

Проводили анализ лечения, который пациенты получали ранее в качестве терапии I линии или противорецидивной терапии, в том числе ее соответствие общепринятым стандартам. В результате проведенного анализа был выявлен ряд отклонений от стандартов диагностики и лечения лимфом. Неадекватные подходы к терапии включали в:

- не исследовали костный мозг;
- не проводили КТ всех зон — шеи, грудной и брюшной полостей, малого таза;
- КТ проводили без в/в усиления;
- отсутствовала верификация типа НХЛ методом иммуногистохимического исследования;
- схемы терапии не соответствовали типу лимфомы и ее стадии;
- терапию рецидива не проводили по схемам ПХТ II линии;
- при неэффективности терапии пациенты продолжали лечение по тем же схемам;
- при инициальной терапии проводили >8 курсов ПХТ I линии;
- модифицировали (как правило снижали) дозы цитостатиков или заменяли препараты в схемах ПХТ;
- нарушали интервалы между курсами;
- объем лучевой терапии не соответствовал современным стандартам.

Таблица 1. Общая эффективность и мобилизационная способность основных курсов ПХТ II линии

Схема	Тип лимфомы	n	ОО, %	Медиана CD34 ⁺ (·10 ⁶ /кг)	Неудачи афереза (<2·10 ⁶ /кг), %
ICE [12]	НХЛ	163	66,3	8,4	14
R-ICE [7]	НХЛ	31	81	6,3	17
Mini-VEAM [5]	ЛХ	55	84	2,7	43
MINE [11]	ЛХ, НХЛ	27	67	13,3	8
VIM [11]	ЛХ, НХЛ	46	56	10,6	8
ESHAP [19]	ЛХ, НХЛ	84	64	4,9	15
Cy (1,5 г/м ²) [19]	ЛХ, НХЛ	78	64	3,3	29
DNAP [15]	НХЛ	38	63,9	5,9	14,7

n — количество пациентов; ОО — общий ответ.

достичь высокой частоты длительной безрецидивной выживаемости.

Проведение ВДХТ пациентам при рецидивах и ПРТ ЛХ и НХЛ является терапией выбора. Однако при невозможности ее выполнения стандартная терапия по схемам II линии позволяет достичь высокой частоты ответа, значительно превышающей эффективность индукционных схем.

Токсичность проводимой терапии приемлема. Собственный опыт показал, что проведение сальваж-терапии возможно в условиях обычного стационара при соблюдении правил и принципов сопроводительной терапии.

При диагностике рецидива или ПРТ лимфомы необходимо проведение повторной биопсии опухоли. Важным является выполнение адекватного стадирования, назначение риск-адаптированной терапии I линии, оценка эффективности лечения на промежуточных этапах. При диагностировании ПРТ пациенты должны быть незамедлительно переведены на терапию по сальваж-схемам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караманешт Е.Е., Крячок И.А. (2009) Место гемцитабина в комплексной терапии рецидивов и первично-рефрактерных форм агрессивных неход-

ждинских лимфом и лимфомы Ходжкина. Украинский журнал гематологии та трансфузиології, 6(9): 5–13.

2. Крячок И.А., Караманешт Е.Е., Куцевой Е.Е., и др. (2010) Опыт применения химиотерапии второй линии в лечении лимфом. Онкология, 12(1): 61–65.

3. Brusamolino E., Orlandi E., Canevari A. et al. (1994) Results of CAV regimen (CCNU, melphalan, and VP-16) as third-line salvage therapy for Hodgkin's disease. Ann. Oncol., 5: 427–432.

4. Colwill R., Crump M., Couture F. et al. (1995) Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. J. Clin. Oncol., 3: 396–402.

5. Dreger P., Marquardt P., Haferlach T. et al. (1993) Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with 'Dexa-BEAM' and G-CSF timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. Br. J. Cancer, 68: 950–957.

6. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. (2002) Time-intensified dexamethasone/cis-platin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann. Oncol., 13: 1628–1635.

7. Kewalramani T., Zelenetz A., Bertino J. et al. (2001) Rituximab significantly increases the complete response rate in patients with relapsed or primary refractory DLBCL receiving ICE as second-line therapy (SLT). American Society of Hematology, 2: 24–26.

8. Kuruvilla J. (2009) Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program, p. 497–506.

9. Longo L., Duffey P., Young R. et al. (1992) Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. J. Clin. Oncol., 10: 210–218.

10. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al. (2006) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation, p. 439–449.

11. Mayer J., Vasova I., Koristek Z. et al. (2001) Ifosfamide- and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. Eur. J. Haematol. Suppl., 64: 21–27.

12. Moskowitz C., Bertino J., Glassman J. et al. (1999) Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol., 17: 3776–3785.

13. Moskowitz C., Kewalramani T., Nimer S. et al. (2004) Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br. J. Haematol., 124(5): 645–652.

14. Moskowitz C., Nimer S., Zelenetz A. et al. (2001) A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood, 97: 616–623.

15. Pavone V., Gaudio F., Guarini A. et al. (2002) Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant., 29: 285–290.

16. Pfreundschuh M., Rueffer U., Lathan B. et al. (1994) Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. J. Clin. Oncol., 12: 580–586.

17. Rodriguez J., Rodriguez M., Fayad L. et al. (1999) ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. Blood, 93: 3632–3636.

18. Romer W., Hanauske A., Ziegler S. et al. (1998) Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. Blood, 91: 4464–4471.

19. Watts M., Ings S., Leverett D. et al. (2000) ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g/m² and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. Br. J. Cancer., 82: 278–282.

Досвід застосування схем терапії II лінії при лікуванні рецидивів і рефрактерного перебігу лімфом

I.A. Kryachok, E.V. Kucevyy, A.V. Martynchik, K.C. Filonenko, O.I. Novosad, Y.V. Pastushenko, T.V. Kadnikova, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksik

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Проведено ретроспективний аналіз ефективності і токсичності терапії II лінії у пацієнтів з лімфомою Ходжкина і неходжкінськими лімфомами, що отримали лікування в Національному інституті раку, продемонстровано можливість проведення адекватної терапії II лінії силами стандартного штату медичного персоналу відділення онкогематології. Встановлено ефективність курсів поліхіміотерапії за схемами DHAP, GVP, MINE при лікуванні рецидивів і первинно-рефрактерних форм лімфому Ходжкина та неходжкінських лімфом. У статті обґрунтовано проведення правильного стадіювання лімфом, а також необхідність повторної біопсії пухлини перед початком терапії II лінії. Підкреслено важливість вчасного припинення терапії першої лінії при реєстрації первинної рефрактерності чи прогресії захворювання у зв'язку з її неефективністю. Отримані дані свідчать про те, що при несприятливому перебігу лімфому терапія II лінії дозволяє досягти повної чи часткової ремісії у більшості хворих.

Ключові слова: лімфома Ходжкина, неходжкінська лімфома, рецидив, первинно-рефрактерний перебіг, терапія II лінії, сальваж-терапія, DHAP, GVP, MINE, високодозова хіміотерапія.

The experience of the treatment of patient with relapsed and refractory lymphoma with salvage-therapy

I. Kryachok, E. Kushevyy, A. Martynchik, K. Filonenko, O. Novosad, J. Pastushenko, T. Kadnikova, I. Tytorenko, O. Aleksik
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. A retrospective analysis of efficacy and toxicity of second line therapy in patients with Hodgkin's lymphoma and non-hodgkin's lymphoma who were treated at the National Cancer Institute was made; authors demonstrated the possibility of adequate second line therapy by the standard state staff of the Department of Oncohematology. In the article authors demonstrated the efficacy of salvage therapy in the treatment of recurrent and primary refractory forms of lymphoma, Hodgkin's lymphoma non-hodgkin's lymphoma, the use of courses of chemotherapy according to the scheme DHAP, GVP, MINE. The article substantiates the holding of proper staging of lymphomas, as well as re-biopsy of the tumour before second-line therapy. Authors stressed the importance of timely termination of the first-line therapy for registration of primary refractory or progression of the disease because of its ineffectiveness. The data obtained suggest that most of the patients with poor course of lymphomas can achieve complete or partial remission after second-line therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-hodgkin's lymphoma, relapse, primary refractory lymphoma, second line therapy, salvage therapy, DHAP, GVP, MINE, high dose chemotherapy.