

# ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ ФОРМАМИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ И ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА



46

И.А. Крячок, И.Б. Титоренко, Т.В. Кадникова, Я.В. Пастушенко, Е.М. Алексик, Е.С. Филоненко, Е.В. Кущевой, К.О. Ульянченко, Т.В. Скрипец

Адрес:

Титоренко Ирина Борисовна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: ira-tit@yandex.ru

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, рецидив, первично-рефрактерная форма, химиотерапия, паллиативная терапия.

Основная роль в паллиативном лечении больных онкологического профиля принадлежит лекарственной терапии, характер которой в большей мере лечебный, чем симптоматический, что позволяет продлить жизнь пациентов на месяцы или даже годы. Клинические исследования демонстрируют определенное улучшение качества жизни и выживаемости с помощью паллиативной химиотерапии при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина. В отделении онкогематологии Национального института рака проведено изучение эффективности и токсичности полихимиотерапии по схеме RFPС у пациентов с рефрактерной формой и рецидивом лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, которые получали терапию с паллиативной целью.

Онкологическая практика дает основание разделить методы оказания лечебной помощи больным со злокачественными новообразованиями на радикальные, паллиативные и симптоматические.

Паллиативное лечение в основном подразумевает получение временного противоопухолевого эффекта. Рано или поздно, когда другие методы исчерпаны, единственно возможным способом оказания помощи больному являются симптоматические мероприятия.

По классификации Всемирной организации здравоохранения, паллиативная помощь — это направление медицинской и социальной деятельности, целью которого является улучшение качества жизни инкурабельных больных и их семей посредством предупреждения и облегчения их страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других симптомов — физических, психологических и духовных [1–3].

Одним из принципов паллиативной помощи является повышение качества жизни пациента и возможность оказать положительное влияние на течение заболевания. В потоке стремительного развития паллиативного направления в мировом здравоохранении постепенно совершенствовалась и паллиативная терапия в онкологии. Целью паллиативной терапии в онкологии является не только улучшение качества, но и, что еще важнее, — продление жизни больного. Паллиативная терапия — это совокупность

специфических лечебных мероприятий, направленных на уменьшение выраженности или временное приостановление клинических симптомов запущенного злокачественного процесса.

Все основные методы лечения в онкологии — хирургия, химио-, гормоно-, иммуно-, радиотерапия — могут быть применены в качестве паллиативной помощи [4–7].

Паллиативные хирургические операции в соответствии с их целями можно условно разделить на две группы:

- циторедуктивные — направлены на уменьшение объема новообразования или удаление единичных отдаленных метастазов;
- симптоматические — хирургические вмешательства с целью предупреждения развития жизненно опасных осложнений, а также восстановления жизненно важных функций — дыхания, питания, отведения мочи, содержимого кишечника и т.п.

Паллиативную лучевую терапию в основном применяют для снижения темпа роста опухоли при ряде клинических симптомов — явлений компрессии жизненно важных органов, деструктивном поражении костной системы, а также для достижения длительного регионарного контроля при некоторых видах местно-распространенных опухолей или метастазов [8, 9]. В около 34–50% случаев радиотерапию проводят именно с паллиативной целью.

Основная роль в паллиативном лечении больных онкологического профиля

принадлежит лекарственному лечению, характер которого в большей мере лечебный, чем симптоматический, что позволяет продлить жизнь больного на месяцы или даже годы. Клинические испытания демонстрируют определенное улучшение качества жизни и выживаемости с помощью паллиативной химиотерапии (ХТ) при метастатическом раке грудной железы, яичника, легкого, метастатическом колоректальном раке и неходжкинских лимфомах (НХЛ) [10–14].

Новые разработанные режимы паллиативной ХТ в настоящее время направлены не на излечение больного, а на уменьшение выраженности симптомов при сохранении качества жизни пациента. Некоторые специалисты относят к паллиативной ХТ так называемую ХТ спасения (salvage chemotherapy), что неверно, поскольку такой вид лечения представляет собой интенсивную ХТ при резистентных, но не запущенных формах злокачественных процессов и преследует цель полного излечения [15, 16]. Само понятие интенсивной ХТ противоречит принципу паллиативной ХТ — поддержания качества жизни больного. При паллиативном лечении именно непосредственные объективные и субъективные эффекты лечения имеют первостепенное значение. Полихимиотерапия (ПХТ) может продолжаться неопределенно долго, пока позволяет общее состояние больного и опухоль остается чувствительной к лечению.

Еще одним важным вопросом ПХТ является выбор методов лечения. В паллиативном режиме не все средства оправдывают цели, то есть стандартная ХТ, применяемая в куративном лечении, не всегда подходит в качестве паллиативной ПХТ. В частности, речь идет о выборе режимов проведения лечения. Различия куративной и паллиативной терапии касаются требований к ожидаемой токсичности ХТ и удобству ее проведения [17]. Высокая токсичность терапии, по принципу максимально переносимой дозы в минимальный промежуток времени (maximum tolerated dose), допустима при куративных опухолях и не может быть оправдана при лечении распространенных процессов.

Трудность паллиативной терапии состоит в обеспечении баланса между качеством и длительностью жизни. Задача в том, что одна цель частично противоречит другой: для продления жизни больного необходима эффективная ХТ, которая, в свою очередь, обладая ощутимыми побочными действиями, отрицательно сказывается на качестве жизни больного в течение лечения. Фактически, пациент избавляется от симптомов заболевания ценой побочных эффектов ХТ. В то же время продолжительность жизни находится в прямой зависимости от длительности лечения.

Следовательно, ключевыми вопросами при выборе лечебной тактики являются следующие [18]:

- каково влияние онкологического заболевания на продолжительность и качество жизни больного?
- способен ли пациент перенести ХТ?
- каково соотношение пользы и вреда от противоопухолевой терапии?

То есть, побочные симптомы ХТ не должны отягощать пациента больше, чем симптомы самого заболевания.

К сожалению, в настоящее время не существует единых стандартных критериев отбора больных онкологического профиля для паллиативной ХТ. Отсутствие четких условий отбора при назначении ПХТ заставляет врачей в большей степени ориентироваться на собственный опыт и немногочисленные данные международных исследований в этой области [18]. На практике довольно сложно справиться с подобного рода задачами. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к больному. Порой трудно определить, до какой поры продолжать специфическое лечение, когда перейти на симптоматическое. Возможно, больно сам вправе решать, что ему важнее — качество жизни или ее длительность.

Удобство проведения лечения не имеет большого значения при операбельных формах рака и выступает важным фактом при распространенных поражениях, требующих длительного применения противоопухолевых препаратов.

Общее состояние больного определяет возможности ХТ. Больным в терминальном состоянии с огромной массой опухолевой ткани, значительным нарушением функции жизненно важных органов ХТ может принести скорее вред, чем облегчение [19]. При предварительной оценке возможных осложнений ХТ, конечно же, важно оценить текущее состояние того органа или системы, на которую будет направлен основной токсический удар.

В настоящее время при большинстве опухолей обсуждается не целесообразность и эффективность ХТ, а детали ее использования (показания к назначению конкретного противоопухолевого агента или их комбинаций, методика введения, дозы). Именно в деталях, методике использования химиопрепаратов заключается главная практическая проблема ХТ [20].

К основным принципам проведения паллиативного химиотерапевтического лечения, имеющим практическое значение, относят [19]:

- подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия;
- выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата,

обеспечивающих лечебный эффект без необратимых побочных явлений;

- учет факторов, требующих коррекции доз и режимов, во избежание тяжелых осложнений ХТ.

В последние годы в области лечения злокачественной лимфомы достигнут большой прогресс. Ныне удается добиться стойкой ремиссии или даже выздоровления у многих пациентов. Но существует потребность в эффективной и нетоксичной паллиативной ХТ для лечения пациентов с НХЛ и лимфомой Ходжкина (ЛХ), у которых развивается рецидив после терапии 1-й или 2-й линии; в плохом соматическом состоянии; у которых рецидив возникает после высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток периферической крови. В качестве паллиативной ХТ пытались применять препараты разных групп, в различных дозах и режимах введения, как монотерапию и в комбинации с другими химиопрепаратами.

В начале 1990-х годов в Университете Флориды (University of Florida), Гейнсвилл, США, разработали протокол с применением таблетированных форм химиопрепаратов для использования ПХТ в лечении рефрактерной/рецидивирующей ЛХ. Этот протокол основан на более ранней европейской схеме СЕР, но, так как преднимустин был недоступен в США, его заменили на циклофосфамид и преднизолон. Полученный протокол, ССЕР, с успехом использован не только при терапии рефрактерной и рецидивной формы ЛХ. В эту схему входят следующие препараты: циклофосфамид 100 мг внутрь в 1-й, 10-й день, ломустин (CCNU) 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 5-й день внутрь, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 14-й день внутрь. Следующий курс начинался на 28-й день [21].

Разработано еще несколько схем паллиативной ХТ, в которых не все препараты применяются перорально. Режим ССЕР (с прокарбазином вместо преднизона) с 6-недельными интервалами был использован у больных со СПИДом и НХЛ. Общая частота ответа составила 61%, среди которых у 39% пациентов зафиксирован полный ответ (ПО). Однако смертность, связанная с лечением, была достаточно высокой и составила 11%. Наиболее частым и серьезным осложнением терапии была миелосупрессия. Такое же исследование, проведенное в странах Африки, в котором изучали эти препараты, показало сходные результаты: общий ответ составил 78% с общей выживаемостью 12,3 мес. 33% из этих пациентов с ВИЧ-ассоциированной НХЛ прожили более 5 лет [22–24].

Другой протокол, РЕПС, в котором использовали прокарбазин вместо ломустина (CCNU), проводили в виде метрoномной терапии. Общий ответ со-

ставил 69%, в том числе 36% ПО и 33% частичных ответов (ЧО). О смертях, связанных с терапией, не сообщалось, хотя миелосупрессия была существенной [25].

17 пациентов с НХЛ получали пероральную монокимиотерапию препаратом трофосфамид в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Средний возраст пациентов составил 62 года (диапазон: 45–78 лет). Большинство пациентов до этого получили несколько линий комбинированной ХТ [26]. Общий ответ (полная и частичная ремиссия) составил 53% (95% доверительный интервал 29–77), средняя продолжительность ответа — 7 мес. Перекрестная резистентность между трофосфамидом и хлорамбуцилом не отмечена. У 16 пациентов зафиксирована гематологическая токсичность I–III степени. Среди других побочных эффектов возникали тошнота легкой или умеренной степени, нейротоксичность, облысение и усталость, которые не требовали коррекции дозы.

Целекоксиб в высоких дозах и циклофосфамид в низких дозах в метрорномном режиме зарекомендовали себя в качестве эффективной и безопасной терапии пациентов с рецидивными и рефрактерными агрессивными НХЛ. Циклофосфамид в низких дозах (50 мг р.о. ежедневно) и целекоксиб в высоких дозах (400 мг р.о. 2 раза в сутки) у взрослых пациентов с рецидивными и рефрактерными агрессивными НХЛ оценивали в многоцентровом проспективном исследовании II фазы с вовлечением 35 больных, средний возраст которых составил 62 года. Пациенты с рецидивом заболевания (63%) были предварительно существенно пролечены (в среднем получили 3 режима предыдущей терапии) и относились к группе высокого риска (International Prognostic Index >2). У 34% был рецидив после аутологичной трансплантации стволовых клеток периферической крови. Медиана наблюдения составила 8,4 мес. Общий уровень ответа достиг 37% (2 ПО и 9 ЧО). Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования составила 14,4 и 4,7 мес соответственно. Медиана продолжительности ответа — 8,2 мес. Среди наиболее частого проявления токсичности отмечена кожная сыпь. Миелосупрессию и гастроинтестинальные побочные эффекты наблюдали редко [27].

Винбластин в монорежиме применяли в терапии при рецидиве ЛХ после аутологичной трансплантации костного мозга. Провели ретроспективный анализ лечения 17 пациентов, у которых отмечена прогрессия после аутологичной трансплантации костного мозга. Пациенты получали винбластин в дозе 4–6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 1–2 нед. Терапия продолжалась до получения подтверждения прогрессии. Средний возраст больных составил 31 год, статус по ECOG 2,

в качестве предшествующей терапии пациенты получили в среднем 3 линии лечения. У 12 (71%) пациентов были распространенные стадии заболевания. 10 (59%) больных достигли объективного ответа на терапию, среди которых 2 (12%) — полного и 8 (47%) — частичного. 2 пациента без измеряемых очагов заболевания достигли клинического улучшения на протяжении более чем 6 мес, и еще у 1 больного стабилизация процесса длилась 18 мес. Медиана наблюдения составила 20,4 мес, средняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 8,3 и 38,8 мес соответственно. 2 пациентов, достигших ПО, оставались в ремиссии 4,6 и 9 лет. Монотерапия винбластином хорошо переносилась. Только 3% курсов сопровождалась лихорадкой и нейтропенией, не отмечено кумулятивной или хронической токсичности. Таким образом, винбластин может быть эффективно использован для проведения паллиативной терапии с низкой токсичностью у пациентов с рецидивом ЛХ после аутологичной трансплантации костного мозга [32].

Схемы ХТ, содержащие ломусти (CCNU), при лечении прогрессирующей ЛХ в поздних стадиях показали достаточно хорошие результаты. Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) провели исследование с участием пациентов с рецидивом и рефрактерными формами ЛХ, которые не хотели при дальнейшем лечении получать внутривенные (в/в) инъекции. Режим РЕСС, содержащий ломусти, этопозид, хлорамбуцил и преднизолон, повторяли с 6-недельным интервалом до получения максимального ответа или развития цитопении. Режим оценивали у 15 пациентов, из них 12 (80%) получали предварительно интенсивное лечение, у 11 (73%) выявлены экстранодальные очаги, и у большинства был плохой соматический статус. Частота ПО составила 54% и общего ответа — 86%. 3 пациента с ПО получили в последующем аутологичную трансплантацию стволовых клеток и не имели признаков заболевания. Поэтому исследователи сделали вывод, что режим РЕСС можно рекомендовать как эффективную схему паллиативной ПХТ. Дозы должны быть модифицированы следующим образом: ломусти (CCNU) 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день (максимально 160 мг/сут), этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день, хлорамбуцил 15 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й день (максимально 30 мг/сут); следует поменять кортикостероид на дексаметазон 6 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день. При проведении такого курса ПХТ необходимо осуществлять строгий гематологический мониторинг [30, 31].

Преднизолон, этопозид, прокарбазин и циклофосфамид (курс ПХТ по схеме РЕР-С) применяют в качестве

низкодозной метрорномной терапии. Метрорномная ХТ потенциально менее токсичная, но недостаточно эффективная стратегия лечения. В исследовании 75 пациентов с лимфомой получали курс ПХТ по схеме РЕР-С. 80% больных ранее уже проходили предшествующую терапию. Программа лечения предусматривала прием внутрь: преднизолон 20 мг после завтрака, циклофосфамид 50 мг после обеда, этопозид 50 мг после ужина и прокарбазин 50 мг на ночь в сочетании с антиэметиками. Терапия продолжалась до снижения уровня лейкоцитов <3,0 • 10<sup>9</sup>/л. Дозы были постоянными и не модифицировались. У 69% пациентов достигнут объективный ответ после применения РЕР-С, ПО — у 36% и у 33% — ЧО. Пациенты с индолентными лимфомами имели лучший уровень общего и ПО, чем те пациенты, у которых лимфома была агрессивной. В целом, лечение переносилось хорошо. Метрорномная терапия с низкими дозами оральных химиотерапевтических средств, вводимых в комбинации для непрерывного длительного лечения с минимальными интервалами, представляет собой новую, активную, легко переносимую опцию для лечения пациентов с рецидивирующей, особенно индолентной, лимфомой [25, 28, 29].

ПХТ с использованием преднизолона, этопозиды, циклофосфамида, прокарбазина (РЕР-С) является эффективным курсом также и для ослабленных больных с агрессивной лимфомой. С учетом того, что интенсивная ХТ не может применяться у ослабленных пациентов с агрессивной лимфомой в 1-й линии или при рецидиве, проведено ретроспективное исследование, в котором анализировали эффективность и переносимость курса ПХТ по схеме РЕР-С, применяемой с паллиативной целью, с или без ритуксимаба (R). 7 пациентов с лимфомой (средний возраст 77 лет, диапазон 69–82 года, 6 мужчин, 1 женщина) получали курс ПХТ по схеме РЕР-С. Среди них 2 больных имели лимфому из клеток мантии, 4 — диффузную В-крупноклеточную лимфому и 1 — ангиоиммунобластную лимфому. Ответ на лечение и токсичность контролировали с использованием критериев Common Toxicity Criteria of U.S. National Cancer Institute (CTC NCI). Препараты назначали в соответствии с протоколом до достижения уровня лейкоцитов не ниже 3,0 • 10<sup>9</sup>/л. 3 пациента получили лечение по схеме РЕР-С в качестве 1-й линии терапии; еще 3 — в качестве терапии рецидива после инициального лечения по схеме R-СНОР, СНОР. Средняя длительность терапии составила в среднем 246 дней (диапазон 30–553 дней). 1 пациент был исключен из исследования после 3 дней терапии и не включен в анализ. ПО получен у 4 (66%) пациентов, у 1 (17%) —

ЧО и у 1 (17%) наблюдалась прогрессия заболевания. Медиана общей выживаемости составила 333 (диапазон 50–601) дня, а выживаемость без прогрессирования — 312 (диапазон 30–569) дней. Токсичность, как правило, не была выражена, но часто отмечали усталость, вирус *Herpes zoster*-ассоциированные язвы, анемию, цитомегаловирусный ретинит и нейтропению. Таким образом, сделан вывод о том, что терапия по схеме РЕР-С удовлетворительно переносится ослабленными пациентами с агрессивными лимфомами и улучшает как продолжительность, так и качество жизни [28, 29].

ХТ в таблетированной форме удобна для применения пациентами в амбулаторных условиях. Пероральный прием не требует никаких затрат на расходные материалы для в/в введения, участия медицинского работника, позволяет избежать осложнений при обеспечении в/в доступа, при этом нет необходимости в титровании дозы. Противоопухолевый эффект может быть удовлетворительным, миелосупрессия и другая токсичность — приемлемой, а качество жизни пациентов может улучшиться.

Ниже приведена сводная таблица химиотерапевтических агентов, которые в настоящее время применяют при назначении ХТ с паллиативной целью больным с НХЛ, ЛХ и множественной миеломой. Их назначение всегда требует знания диагноза, наличия сопутствующих заболеваний, анамнеза болезни, предыдущей терапии и токсичности и понимания цели лечения. В таблице перечислены возможные дозы и режимы введения химиотерапевтических препаратов, но каждый выбор должен быть индивидуализирован с подбором дозы и режима введения. При необходимости снижения дозы препаратов при развитии токсичности решение принимается индивидуально. При проведении паллиативной ХТ в большинстве случаев необходимо корректировать стандартные режимы ХТ, подстраивая их под функциональное состояние органов/систем и возраст пациента, а также переносимость лечения [27].

Коррекция режимов ХТ возможна некоторыми способами:

- редукция курсовых доз химиопрепаратов (вплоть до отмены препарата);
- разделение применения разных химиопрепаратов на разные дни (в случаях, когда данная схема подразумевает одновременное применение разных препаратов);
- раздробление однодневной дозы химиопрепарата на несколько дней;
- удлинение междневных интервалов лечения;
- замена цитостатика менее токсичным аналогом.

При проведении стандартной ХТ редукция доз химиопрепаратов произво-

дится только по строгим показаниям во избежание серьезных осложнений [17]. При паллиативной ХТ редукция доз должна применяться более широко, ее цель — предотвратить не только функциональные осложнения, но также ухудшения самочувствия больного. В то же время недопустимо применение излишней редукции доз химиопрепаратов, поскольку это резко снизит эффективность лечения, делая его нецелесообразным.

Лучевая терапия — эффективная опция, позволяющая уменьшить проявление симптомов заболевания и осуществлять локальный контроль. Локальную лучевую терапию используют с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома; при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизация); при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением

опухолью спинного мозга или его корешков; с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома (III, С). Локальная лучевая терапия также может быть назначена отдельным больным с первично-резистентным течением заболевания [33–35].

По данным различных авторов, нет единого мнения о суммарных очаговых дозах лучевой терапии. Обычно применяют малые дозы — 10–30 Гр. В последние годы все чаще используют режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30–50 Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволяет продолжить ХТ.

Лучевую терапию в паллиативных целях целесообразно рассмотреть в следующих случаях:

- индолентные лимфомы III и IV стадии с наличием большой опухолевой массы локально;
- рецидивирующие или первично-рефрактерные НХЛ, любые стадии, преимущественно местно-распространенные, когда невозможно

**Таблица.** Схемы паллиативной химиотерапии для рефрактерных форм и рецидивов ЛХ, НХЛ и множественной миеломы

Заболевание	Препарат	Доза	Интервал дозы	Режим введения
НХЛ и ЛХ или множественная миелома	Циклофосфамид	600 мг/м <sup>2</sup> в/в	400–1200 мг/м <sup>2</sup>	3–4 нед
		300 мг/м <sup>2</sup> /сут 5 дней	200–450 мг/м <sup>2</sup>	3–4 нед
	Хлорамбуцил	0,1 мг/кг/сут внутрь	0,3–0,8 мг/кг	6–8 нед
		0,2 мг/кг/сут 21 день		2–3 нед
	Винкристин	0,4 мг/кг внутрь		
		1,2 мг/м <sup>2</sup> в/в	0,8–1,4 мг/м <sup>2</sup>	2–3 нед
	Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь	20–60 мг/м <sup>2</sup>	Ежедневно или через день
	Доксорубин	50 мг/м <sup>2</sup>	30–60 мг/м <sup>2</sup>	3–4 нед
		Прокарбазин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут 14 дней	60–100 мг/м <sup>2</sup>
	Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> /сут 3–5 дней	50–150 мг/м <sup>2</sup>	3–4 нед
		100 мг/м <sup>2</sup> /сут от 3 до 5 дней	50–300 мг/м <sup>2</sup>	3–4 нед
	Дексаметазон	20 мг/сут 5 дней	20–40 мг/сут	2–4 нед
		40 мг/сут в 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й день	5 дней	4–5 нед
Метотрексат	40 мг/м <sup>2</sup> в/в	30–60 мг/м <sup>2</sup>	1–3 нед	
	Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	700–1000 мг/м <sup>2</sup> в/в или 900–1200 мг/м <sup>2</sup> в/в	День 1; 8; 15-й каждые 21–28 дней
Периферическая Т-клеточная лимфома, включая грибовидный миелоз и ЛХ	Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	700–1000 мг/м <sup>2</sup> в/в или 900–1200 мг/м <sup>2</sup> в/в	День 1; 8; 15-й каждые 21–28 дней
				1–8-й каждые 21–28 дней
ЛХ	Винбластин	6 мг/м <sup>2</sup> в/в	4–8 мг/м <sup>2</sup>	1–4 нед
	Ломустин	130 мг/м <sup>2</sup> внутрь	80–160 мг/м <sup>2</sup>	6–8 нед
	Блеоцин	10 мг/м <sup>2</sup> в/в	5–10 мг/м <sup>2</sup>	1–3 нед

проведение интенсивной терапии в связи с возрастом, плохим ответом на ХТ или резистентностью к ней;

- рецидив после аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга;
- локализованные ВИЧ-ассоциированные лимфомы, когда не показана ХТ. В тех случаях, когда рассматривается лучевая терапия, важно определить ее цель. Разница состоит в том, что в одних случаях возможно увеличить длительность контроля заболевания, в других — просто облегчить симптомы. Решение основывается обычно на клинической ситуации, локализации заболевания, размерах очага, распространенности и ожидаемой длительности жизни.

Лучевая терапия с целью локального контроля нередко требует отбора пациентов с локализованными рецидивами или рефрактерными формами. В этой ситуации, если толерантность тканей позволяет, доза может составлять 30–40 Гр (10–20 фракций более 2–4 нед). В случае быстрого прогрессирования заболевания дозу повышают до 35–40 Гр путем применения 20–30 фракций в течение 2–3 нед в зависимости от толерантности нормальных тканей. Допустимо использовать режимы 20 Гр 5 фракциями в течение 1 нед и 25–30 Гр 10–12 фракциями за 2 нед, а также 12–16 Гр 2 фракциями.

При индолентных лимфомах хороший результат достигается при использовании небольших доз лучевой терапии, например 4 Гр 2 фракциями. Это объясняется смертью клеток вследствие апоптоза. У таких пациентов уровень ответа составляет 90%.

Произведена оценка ответа на низкодозовую лучевую терапию у пациентов с НХЛ (LD-IF-RT) (2 фракции по 2 Гр). В исследование включены 33 пациента с запущенными стадиями или рецидивами индолентных НХЛ, которые получали лучевую терапию. Среднее время наблюдения составило 14 мес. Общий ответ зафиксирован в 95% случаев. У 84% пациентов отмечен ПО, ЧО — у 12% и у 5% — прогрессирование заболевания. Уровень ПО при локализации опухолевого образования на голове и шее был значительно выше, чем в области таза и паховых зонах (95% против 64%,  $p=0,04$ ). ПО также значительно выше в группе больных с размером опухоли  $\leq 40$  мм по сравнению с  $>40$  мм (90% против 56%,  $p=0,04$ ). У 10 (30%) больных зафиксировано прогрессирование в среднем через 9 мес. 16 (48%) пациентов получили системное лечение в среднем через 8 мес. 14 (42%) пациентам не требовалось дополнительного лечения.

Таким образом, в настоящее время не существует общепринятых протоколов и определенных критериев проведения паллиативной ХТ у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями.

Клинические онкологические руководства практически не содержат подробной информации о методиках коррекции режимов ХТ при паллиативном лечении. Труднейшей задачей в паллиативной ХТ является выбор оптимальной тактики лечения — проведение эффективной терапии с избеганием токсических последствий. Определенных критериев и методик по модифицированию режимов паллиативной ХТ не существует.

Все вышесказанное указывает на необходимость проведения исследований, посвященных изучению и совершенствованию протоколов паллиативной ХТ у больных с лимфомами.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении онкогематологии Национального института рака в период с августа 2011 г. по ноябрь 2015 г. проведено изучение эффективности и токсичности ПХТ по схеме РЕРС. Группу исследования составили 70 пациентов, которые получали терапию по схеме РЕРС с паллиативной целью. Показанием к назначению паллиативной терапии были: первично-рефрактерная форма или рецидив ЛХЛ либо НХЛ после 2-й или 3-й линии терапии при недостаточной эффективности и невозможности дальнейшего лечения, с неадекватной целью.

Пациенты принимали ежедневно внутрь 4 препарата: преднизолон в дозе 20 мг, циклофосфамид в дозе 50 мг, этопозид в дозе 50 мг, прокарбазин в дозе 50 мг, — до снижения уровня лейкоцитов  $<3 \cdot 10^9/л$ . При снижении содержания лейкоцитов  $<3$  г/л прием препаратов прекращали до восстановления уровня лейкоцитов  $>3$  г/л и возобновляли в ежедневном режиме или через день либо в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда оставалась постоянной, возможно было только изменение количества дней в неделю, в которые принимались препараты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил  $46,85 \pm 4,3$  года (колебался от 19 до 74 лет), 38 мужчин, 32 женщины. 25 больных группы имели ЛХ и 45 — НХЛ (из них В-крупноклеточную — 35 больных, НХЛ мантийной зоны — 3, НХЛ из малых лимфоцитов — 2, Т-лимфобластную — 3, Т-клеточную периферическую — 1, анапластическую — 1). У 37 больных был рецидив, количество рецидивов колебалось от 1 до 5 (в среднем  $1,69 \pm 0,90$ ), 43 имели рефрактерное течение заболевания. В качестве терапии 2–3-й линии пациенты получали курсы ПХТ по схеме ДНАР, GVP, GEMOX, ICE, MINE. До начала паллиативной терапии пациенты в среднем получили  $2,03 \pm 0,62$  линии терапии (от 1 до 5 линий salvage-терапии).

Ответ на терапию оценивали у 46 больных. Анализ эффективности лечения с использованием данной схемы показал, что общий ответ составил 36,96% ( $n=17$ ), в том числе ПО достигнут у 6,52% ( $n=3$ ), ЧО — у 30,44% ( $n=14$ ), стабилизация заболевания наблюдалась у 39,13% ( $n=18$ ) пациентов. У всех больных отмечено субъективное улучшение общего состояния. Прогрессия заболевания во время терапии без видимого позитивного ответа зафиксирована у 23,91% пациентов ( $n=11$ ).

Продолжительность терапии по схеме РЕРС колебалась от 1 до 15 мес. Средняя длительность лечения составила  $5,15 \pm 2,01$  мес (3–20 мес). В настоящее время продолжают терапию 20 больных.

Анализ токсичности показал удовлетворительную переносимость этого курса терапии. Негематологическая токсичность (II–III степени по шкале CTC NCI v.4.02) возникла редко — у 19 (27,14%) пациентов. Инфекционные осложнения отмечены у 3 (4,28%) больных. Гематологическая токсичность в виде нейтропении III–IV степени развивалась у 27 (38,57%), нейтропении I–II степени — у 12 (17,14%) пациентов. Анемия III степени на фоне терапии возникла у 5 (7,14%), анемия II степени — у 23 (32,85%) больных. Тромбоцитопения III степени отмечена у 3 (4,28%) пациентов. Геморрагического синдрома не было. Энтеропатия зафиксирована у 2 (2,86%) пациентов.

22 (31,43%) больных продолжают принимать терапию, 48 (68,57%) пациентов умерли вследствие прогрессирования заболевания.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, курс ПХТ по схеме РЕРС является эффективным методом лечения пациентов крайне неблагоприятной группы с рецидивирующей и рефрактерной формой НХЛ и ЛХ и имеет приемлемый профиль токсичности.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахнович Е.Б. (2008) Паллиативная и поддерживающая терапия онкологических пациентов: перспективы развития. Школа клинициста, 16: 17 с.
2. Cherny N.I., Catane R., Kosmidis P. (2003) ESMO takes a stand on supportive and palliative care. *Ann. Oncol.*, 14(9): 1335–1337.
3. Sepulveda C., Marlin A. (2002) Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J. Pain Symptom Manag.*, 24: 91–96.
4. Кузнецова В.В., Летягина В.П. (2007) Опухоль женской репродуктивной системы. Под ред.: М.И. Давыдова. Москва: Медицинское информационное агентство, 376 с.
5. Хомяков В.М. (2007) Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке. Автореф. .... дисс. канд. мед. наук, Москва.
6. Jeong-Ok Lee, Dae-Young Kim (2009) Palliative chemotherapy for patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 24(5): 800–805.
7. Wong Kam Hung (2007) Palliative radiotherapy and palliative chemotherapy. 4<sup>th</sup> Hong Kong Palliative Care Symposium: HKSPM Newsletter, 1–2: 12–14.
8. Онкология: Национальное руководство (2008) Под ред.: М.И. Давыдова, В.И. Чиссова. Геотар-Медиа, Москва, 1060 с.
9. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Голубев А.В. (2003) Современные подходы к лечению больных с мест-

но-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В сб.: Новое в терапии рака легкого. Под ред.: Н.И. Переводчиковой. Москва.

10. Alvarez P.M., Rubio G.O. (2009) Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 7(4): CD001990.

11. D'Addario G., Früh M. (2014) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 21(5): v116–v119.

12. Nolte W., Ramadori G. (2001) New aspects in the palliative treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Colo-Rectology*, 6: 322–332

13. Roszkowski K., Pluzanska A. (2000) A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 27(3): 145–157.

14. Sorensen M., Felip E. (2013) Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 20(4): iv71–iv72.

15. Moon Y.W., Rha S.Y. (2010) Outcomes of multiple salvage chemotherapy for advanced gastric cancer: implications for clinical practice and trial design. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 11.

16. Colombo N., Peiretti M. (2013) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 21(5): v23–v30.

17. Lokich J., Anderson N. (1998) Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. *Ann. Oncol.*, 9(1): 13–21.

18. Бесова Н.С. (2006) Возможности химиотерапии пожилых больных. *Трудный пациент*, 11.

19. Переводчикова Н.И. и др. (2005) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Практическая медицина, Москва, 699 с.

20. Поддубная И.В. (1998) Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы). *Русский Мед. Журн.* ([http://mj.ru/articles\\_2145.htm](http://mj.ru/articles_2145.htm)).

21. Miller A.M., Moreb J., Killeen R.B. (1991) All-oral chemotherapy in refractory Hodgkin's disease. *Lancet*, 337: 1408.

22. Santoro A., Viviani S., Valagussa P. et al. (1986) CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease. *Sem. Onc.*, 13(suppl. 1): 23–26.

23. Remick S.C., McSharry J.J., Wolf B.C. et al. (1993) Novel oral combination chemotherapy in the treatment of intermediate-grade and high-grade AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 11: 1691–1702

24. Mwanda W.O., Orem J., Fu P. et al. (2009) Dose-modified oral chemotherapy in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in East Africa. *J. Clin. Oncol.*, 27(21): 3480–3488.

25. Henderson O., Arbutnot C. (2008) Palliative chemotherapy using prednisolone, etoposide, procarbazine and cyclophosphamide (pep-c) is effective and tolerable in frail patients with aggressive lymphoma. *Borg. Cancer*, 112(10): 2228–2232.

26. Salmiinen E., Nikkanen V., Lindholm L. (1997) Palliative chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma oncology, 54: 108–111.

27. BCCA Protocol Summary for Lymphoma Palliative Chemotherapy ([www.bccancer.bc.ca/legal.htm](http://www.bccancer.bc.ca/legal.htm)).

28. Coleman M., Ruan J., Furman R.R. et al. (2007) Oral combination chemotherapy for refractory/relapsed lymphoma with the PEP-C (C3) regimen (daily prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide): low dose continuous metronomic multidrug therapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Onc.*, 25: 457s (abst 8064).

29. Coleman M., Martin P., Ruan J. et al. (2007) Prednisone, etoposide, procarbazine and cyclophosphamide (PEP-C) oral chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: Low-dose metronomic multidrug therapy. *Cancer*, 112(10): 2228–2232.

30. Santoro A., Viviani S., Valagussa P. et al. (1986) CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease. *Sem. Onc.*, 1: 23–25.

31. Lennard A.L., Carey P.J., Jackson G.H., Proctor S.J. (1990) An effective oral combination in advanced relapsed Hodgkin's disease prednisolone, etoposide chlorambucil and CCNU. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 26: 301–305.

32. Little R., Wittes R.E., Longo D.L., Wilson W.H. (1998) Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *JCO*, 16(2): 584–588.

33. Wong Kam Hung (2007) Palliative radiotherapy and palliative chemotherapy. 4<sup>th</sup> Hong Kong Palliative Care Symposium: HKSPM Newsletter, 1–2: 12–14.

34. Chan E.K., Fung S., Gospodarowicz M. et al. (2011) Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 81(5): 781–786.

35. Goda J.S., Massey C., Kuruvilla J. et al. (2012) Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 84(3): 329–335.

### Паліативна хіміотерапія при лікуванні пацієнтів із рефрактерними та рецидивними формами неходжкінських лімфом і лімфому Ходжкіна

*I.A. Kryachok, I.B. Titorenko, T.V. Kadnikova, Y.V. Pastushenko, O.M. Aleksik, K.S. Filonenko, E.V. Kuschchevy, K.O. Ulianchenko, T.V. Skrypets*

*Національний інститут раку, Київ*

**Резюме.** Основна роль у паліативному лікуванні хворих онкологічного профілю належить лікарській терапії, характер якої більшою мірою лікувальний, аніж симптоматичний, що дозволяє продовжити життя пацієнтів на місяці чи навіть роки. Клінічні дослідження демонструють певне поліпшення якості життя і виживаності за допомогою паліативної хіміотерапії при неходжкінських лімфомах і лімфомі Ходжкіна. У відділенні онкогематології Національного інституту раку проведено вивчення ефективності та токсичності поліхіміотерапії за схемою РЕРС у пацієнтів із рефрактерною формою та рецидивом лімфому Ходжкіна і неходжкінських лімфом, які отримували терапію з паліативною метою.

**Ключові слова:** неходжкінська лімфома, лімфома Ходжкіна, рецидив, первинно-рефрактерна форма, хіміотерапія, паліативна терапія.

### Palliative chemotherapy in patients with refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma

*I.A. Kriachok, I.B. Titorenko, T.V. Kadnikova, Y.V. Pastushenko, O.M. Aleksik, K.S. Filonenko, E.V. Kuschchevy, K.O. Ulianchenko, T.V. Skrypets*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** The main role of palliative treatment in cancer patients belongs to drug therapy which is more therapeutic than symptomatic and allows to prolong the life of patients for months or even years. Clinical trials show a certain improvements in the quality of life and survival with the help of palliative chemotherapy for non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas. In the hematology department of the National Cancer Institute was studied the toxicity and efficacy of PEPC chemotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma who were treated with palliative purpose.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, relapse, refractory, chemotherapy, palliative treatment.