

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Разрешено Минздравом Республики
Беларусь для практического использования

И.о. министра здравоохранения



Л.А. Постоялко

4 июля 2002 г.

Регистрационный № 25-0102

**ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ
С НЕЭФФЕКТИВНЫМ ИНДУКЦИОННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ
И РЕЦИДИВАМИ БОЛЕЗНИ**

(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга

Авторы: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук, проф. А.Л. Усс,
канд. мед. наук Н.В. Сачивко

С помощью современной химиотерапии или ее сочетания с облучением излечивается примерно 70% больных лимфогранулематозом. У трети пациентов при использовании стандартных методов лечения заболевание имеет неблагоприятный прогноз. Группу с неблагоприятным прогнозом составляют больные с неэффективным первичным индукционным лечением и рецидивами болезни. Под неэффективностью или неудачами индукционной химиотерапии подразумевают:

- прогрессирование болезни во время лечения;
- отсутствие или невозможность достижения полного ответа на индукционное лечение;
- кратковременную полную ремиссию (менее 2 мес.).

Отличительной особенностью этой группы больных является первичная устойчивость опухоли к химиотерапии. Следует однако отметить, что о наличии первичной устойчивости (резистентности) можно с уверенностью говорить только в тех случаях, если при индукции ремиссии лечение было адекватным, т. е. применялись высокоэффективные схемы типа MOPP (COPP), ABVD или MOPP/ABVD, а цитостатики вводились в необходимых дозах и соблюдался необходимый интервал между курсами.

Что касается рецидивов болезни, которые возникают примерно у 30% больных, то их делят на ранние и поздние. Ранние рецидивы возникают в течение первых двух лет наблюдения. Среди них различают рецидивы с продолжительностью ремиссии менее и более 12 мес. Именно рецидивы с продолжительностью ремиссии менее 12 мес. в опубликованных литературных сообщениях определяются как ранние. Двенадцатимесячный период представляет собой произвольный интервал, однако при выборе тактики лечения рецидива продолжительности первой ремиссии придают важное значение. Непродолжительная ремиссия (менее 12 мес.) всегда рассматривается как неудача индукционного лечения и свидетельствует о первичной химиорезистентности.

Лечение больных, резистентных к первичной индукционной химиотерапии или имеющих рецидивы, возникшие после успешной первичной терапии, представляет собой довольно сложную задачу. Успех или неудача этого нового лечения зависят от пока еще точно не установленных биологических особенностей опухоли, а также от вида ранее использовавшегося метода лечения. Поэтому в каждом конкретном случае следует принципиально оценить возможности только лучевой терапии, только химиотерапии стандартными дозами, а также химиолучевого лечения стандартными дозами. В некоторых ситуациях для достижения эффекта возникает необходимость использования высокодозной химиотерапии.

При решении этого вопроса у больных с быстро прогрессирующим заболеванием и распространенным процессом с множественным экстранодальным поражением следует прежде всего решить, возможно и рационально ли в данном конкретном случае использование терапевтических концепций, целью которых является излечение, или следует отдать предпочтение паллиативной терапии.

У больных, устойчивых к первичной химиотерапии, т. е. еще имеющих после индукционного лечения остаточную опухоль, в качестве терапии спасения можно отдать предпочтение лучевому лечению. С успехом лучевая терапия может также использоваться для лечения возникшего локального рецидива. Решение вопроса в пользу только лучевой терапии, как у устойчивых больных, так и при рецидиве болезни должно приниматься обязательно после проведения точного повторного стадирования.

Не вызывает проблем терапия возникших рецидивов у больных с локализованными стадиями болезни, получавших в качестве первичного лечения только лучевую терапию. В этих случаях с успехом может использоваться стандартная химиотерапия первой линии, дополненная облучением ранее необлученных зон. Результаты такой терапии так же высоки, как и химиотерапии, назначаемой для первичного лечения. Вероятность десятилетней выживаемости достигает 70–80%.

При выборе тактики лечения возникшего рецидива всегда следует учитывать длительность первой ремиссии. При рецидиве, наступившем более чем через 12 мес., всегда можно рассчитывать на сохраняющуюся чувствительность опухоли к цитостатическим препаратам. У этих пациентов повторная полная ремиссия может быть получена в 60–90% случаев при использовании программ первой линии. Это может быть либо схема, применявшаяся для индукции первой ремиссии, либо другая схема, не обладающая перекрестной резистентностью с первой.

Однако ситуация усложняется при возникновении повторного нового рецидива. Частота ответов и продолжительность ремиссии сокращаются вследствие развития вторичной химиорезистентности. Только у 24% больных вторая полная ремиссия сохраняется в течение трех лет, а медиана выживаемости после возникновения первого рецидива составляет 4,3 года. По материалам НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, выживаемость в течение пяти лет больных с поздними и повторными рецидивами составила 60%. Поэтому возникновение рецидива, особенно повторного, всегда требует изменения терапевтической тактики.

Применение высокодозной химиотерапии при лечении больных лимфогранулематозом ...

Особенно неблагоприятный прогноз у больных при раннем рецидиве болезни с продолжительностью первой ремиссии менее 12 мес. Такое раннее появление рецидива оценивается многими исследователями как первичная химиорезистентность. Химиотерапия с использованием схем первой линии здесь малоэффективна. Получить повторные полные ремиссии удастся только у трети больных, а медиана ее продолжительности составляет около 9 мес. при медиане выживаемости 2,6 года. По нашим наблюдениям, более пяти лет прожили только 27% пациентов с ранними рецидивами.

Продолжение лечения с использованием стандартной химиотерапии у больных с прогрессированием болезни во время индукции ремиссии не приносит успеха. Эти пациенты, как правило, нечувствительны к режимам химиотерапии 2-й и 3-й линии. Ремиссии крайне редки и непродолжительны, а медиана выживаемости составляет всего лишь 1,3 года. По материалам НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, ни у одного больного с прогрессированием болезни при индукционном лечении, несмотря на многократную смену режимов химиотерапии, полный ответ получить не удалось. Все пациенты умерли в течение трех лет, при этом только 22,7% пережили двухлетний срок наблюдения. Медиана выживаемости составила 13 мес.

Таким образом, стандартная химиотерапия спасения неэффективна при прогрессировании болезни во время индукции ремиссии у больных с продолжительностью первой ремиссии менее 12 мес. и при повторных рецидивах. В настоящее время рассматривается возможность проведения этим пациентам высокодозной химиотерапии.

Теоретической основой высокодозной химиотерапии является наличие взаимосвязи между применяемой дозой цитостатика и достигаемым терапевтическим эффектом. При этом наибольшее значение имеет не суммарная доза препарата, а интенсивность терапии, т. е. количество препарата, вводимое за единицу времени с учетом площади или массы тела больного.

Поскольку все известные в настоящее время химиотерапевтические препараты не обладают опухолеспецифичностью, а действуют через ингибицию синтеза ДНК на все быстро пролиферирующие ткани, одним из критических и часто встречающихся побочных эффектов неопластической терапии является миелодепрессия как следствие повреждения клеток-предшественников всех рядов кроветворения в костном мозге. Нарушение миелопоэза при высокодозной химиотерапии соответственно примененным дозам цитостатиков всегда является крайне тяжелым и требует специальной защиты.

Наиболее эффективным способом борьбы с миелодепрессией, позволяющим увеличивать дозы химиопрепаратов в 2–15 раз, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, способных восстанавливать нормальное кроветворение при лекарственном его повреждении. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток может быть сам больной (аутоген), однайцевый близнец (синген) или гистосовместимый донор (аллоген). Из-за высокого риска отторжения, что требует обязательного применения иммуносупрессивных препаратов, использование гемопоэтических стволовых клеток от аллогенных доноров при высокодозной химиотерапии злокачественных лимфом в настоящее время не практикуется. Как правило, проводится аутологичная трансплантация.

На первых этапах развития высокодозной химиотерапии гемопоэтические стволовые клетки получали путем пункции из костного мозга. В последние годы предпочтение отдается клеткам-предшественникам гемопоэза, получаемым из периферической крови. Собирают их посредством лейкофереза в фазе регенерации костного мозга после применения цитостатиков и дополнительного введения цитокинов (колониестимулирующих факторов), когда происходит эффективное вымывание этих клеток в периферическую кровь. Для хранения полученные клетки криоконсервируют в жидком азоте. Спустя 24–48 ч после окончания химиотерапии размороженные клетки реинфузируются больному.

Несмотря на большое число исследований, посвященных высокодозной химиотерапии больных лимфогранулематозом, до сих пор нет общего мнения, кому следует, а кому не следует проводить это агрессивное и дорогостоящее лечение. На основании имеющихся данных в общем доказано, что высокодозная химиотерапия более эффективна, чем терапия спасения стандартными дозами, у пациентов с неэффективным первичным лечением и рецидивами болезни.

Ожидаемая выживаемость больных, которым проводится высокодозная химиотерапия по поводу лимфогранулематоза, составляет, по данным разных авторов, 40–60%. Общая четырехлетняя выживаемость пациентов, получавших лечение в Республиканском центре гематологии и трансплантации костного мозга, составила 62%. При неэффективной индукционной терапии она равна 68%, у больных с ранними рецидивами — 65%, с поздними и повторными рецидивами — 78%.

Поскольку примерно у половины больных это агрессивное лечение неэффективно, предпринимаются попытки определить группы пациентов, у которых высокодозная химиотерапия имеет неудовлетворительные результаты.

В табл. 1 представлены выделенные в ряде исследований факторы, влияющие на результаты высокодозной химиотерапии больных лимфогранулематозом.

Применение высокодозной химиотерапии при лечении больных лимфогранулематозом ...

Из всего многообразия идентифицированных факторов, отмечающихся в разных исследованиях, можно выделить основные, отражающие сущность процесса. Это распространенность болезни, размер опухоли и вовлечение в процесс экстранодальных органов. Хотя результаты высокодозной химиотерапии у таких пациентов хуже, наличие неблагоприятных прогностических факторов не может, на наш взгляд, являться абсолютным основанием для отказа от лечения, обеспечивающего увеличение продолжительности жизни хотя бы небольшой части больных.

Среди неблагоприятных факторов, влияющих на результаты высокодозной химиотерапии, важное значение придается отсутствию чувствительности к стандартной химиотерапии. Безрецидивная выживаемость таких больных значительно ниже и составляет всего 14–20%. Следует отметить, что в этих случаях речь идет о пациентах, у которых отсутствует чувствительность на подготовительную циторедуктивную терапию, часто проводимую до высокодозной химиотерапии с целью уменьшения массы опухоли. Таким образом, понятие «химиорезистентность» не идентично понятию «неэффективность индукционной терапии». R. Colwill et al. (1995) показали, что 82% больных лимфогранулематозом, у которых индукционная терапия оказалась неэффективной, имели чувствительность к стандартной химиотерапии спасения (dexamethasone, doxorubicin и др.). Сохраняющаяся чувствительность к цитостатикам является в таких случаях основой успеха высокодозных режимов химиотерапии.

Факторы риска высокодозной химиотерапии больных лимфогранулематозом

Авторы и год публикации	Факторы риска	Результаты
Reece D. et al., 1994	наличие В-симптомов при диагностике; наличие экстранодального поражения при рецидиве; продолжительность первой ремиссии менее года	трехлетняя безрецидивная выживаемость: – при отсутствии факторов риска — 100%; – при одном факторе риска — 81%; – при двух факторах риска — 40%; – при трех факторах риска — 0%
Kessinger A. et al., 1991	поражение костного мозга	трехлетняя безрецидивная выживаемость — 37%: – при поражении костного мозга — 27%; – без поражения костного мозга — 47%
Argiris A. et al., 2000	резистентность к стандартной химиотерапии; распространенная стадия при рецидиве (ИБ–IV)	трехлетняя безрецидивная выживаемость: – резистентные формы — 22%; – чувствительные — 89%; – ИБ–IV — 46%; – IА–IIIА — 86%
Chopra R. et al., 1993	масса опухоли при трансплантации; состояние рецидива	пятилетняя безрецидивная выживаемость: при размере опухоли >10 см — 13%; <5 см — 61%
Lazarus H. et al., 1999	В-симптомы при диагностировании; низкий общий статус при трансплантации (<90%)	двухлетняя выживаемость: – при двух факторах — 38%; – при одном факторе — 55–56%; – при отсутствии факторов риска — 87%
Prince H. et al., 1996	не выявлены	
Rappoport A. et al., 1993	размер опухоли перед высокодозной химиотерапией	трехлетняя безрецидивная выживаемость при размере опухолей во всех участках <2 см — 70%; >2 см — 15%

Применение высокодозной химиотерапии при лечении больных лимфогранулематозом ...

Несмотря на большой опыт применения высокодозной химиотерапии при лечении больных лимфогранулематозом с неблагоприятным прогнозом, по имеющимся в настоящее время данным нельзя однозначно выделить лиц, которым при отсутствии альтернативного метода следует отказать в таком лечении.

На основании сравнения результатов стандартной и высокодозной химиотерапии больных с различными причинами неудач предшествующего лечения (табл. 2) считаем, что применение высокодозной химиотерапии показано пациентам с неэффективным индукционным лечением и ранними рецидивами болезни, у которых невозможно использовать лучевое лечение.

Таблица 2

Результаты лечения больных с неблагоприятным прогнозом при применении стандартной и высокодозной химиотерапии

Группы больных	Общая четырехлетняя выживаемость, %	
	стандартная химиотерапия	высокодозная химиотерапия
Неэффективная индукционная химиотерапия	0	68,2
Ранние рецидивы	26,9	64,9
Поздние и повторные рецидивы	59,9	78,1

Что касается больных с поздними рецидивами, то наиболее оправданно использовать для их лечения режимы 3-й линии, поскольку преимущество высокодозной химиотерапии, как видно из табл. 2, неубедительно.

В целом выбор терапевтической стратегии представлен на рис. 1.

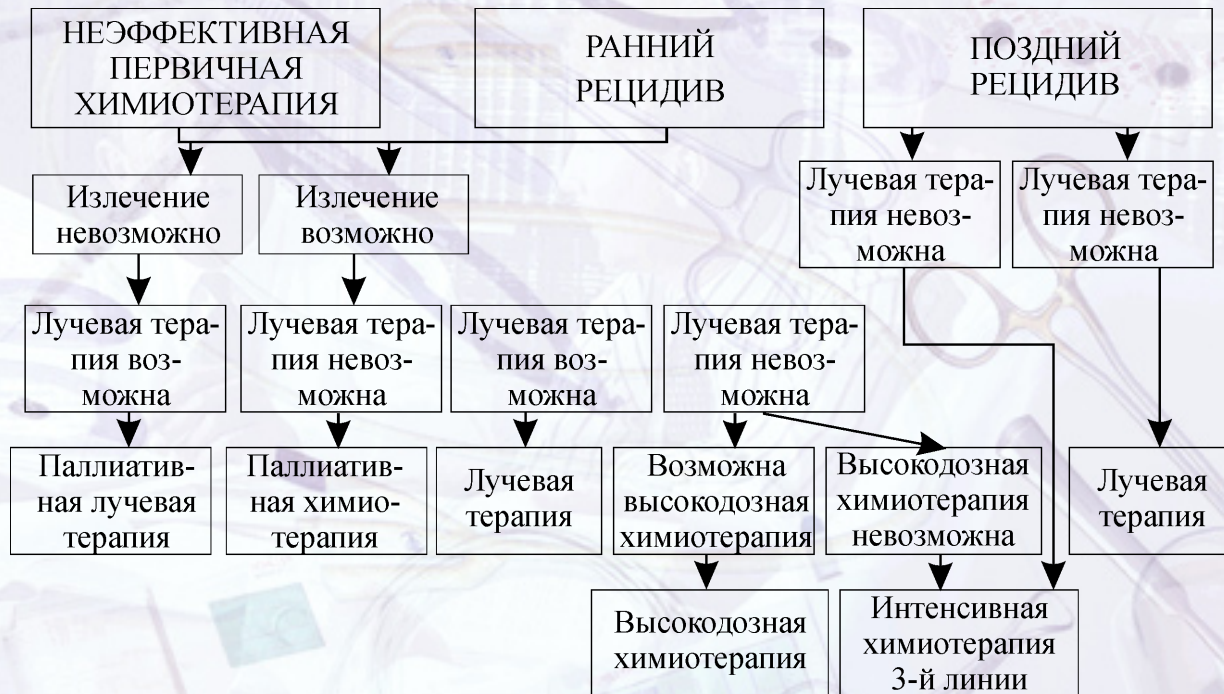


Рис. 1. Терапевтическая стратегия при лечении больных лимфогранулематозом с неэффективной индукционной химиотерапией и рецидивом болезни