Результаты российского проспективного пилотного многоцентрового исследования применения схемы R-DA-EPOCH/R-HMA в лечении больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза

Гаврилина О.А.¹, Звонков Е.Е.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Габеева Н.Г.¹, Троицкая В.В.¹, Королева Д.А.¹, Торопова И.Ю.², Лапин В.А.², Канин В.С.³, Кузьмина Л.А.¹, Губкин А.В.⁴, Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва ²ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль ³Хабаровский краевой клинический центр онкологии, Хабаровск4. ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с факторами неблагоприятного прогноза характеризуется агрессивным течением заболевания и неудовлетворительными результатами стандартной терапии по схеме R-CHOP: общая 5-летняя выживаемость не превышает 42% (Jurczak W., 2015). Применение схемы R-DA-EPOCH не показало увеличения эффективности у пациентов ДВККЛ (Wilson W.H., Blood, 2016). К факторам неблагоприятного прогноза относятся высокий риск по данным международного прогностического индекса (МПИ), массивное опухолевое поражение (диаметр образования более 10 см), АВС молекулярный/ иммуногистохимический тип ДВККЛ, так называемые «double- и triple-hit» лимфомы. Применение в терапии ДВККЛ блоков с высокими дозами цитарабина и метотрексата улучшили результаты терапии ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза, например, протокол mNHL-BFM-90 или Hyper-CVAD/HMA (Звонков Е.Е., 2009, Магомедова А.У., 2011, Oki Y., 2013). Высокая токсичность этих протокол ограничивает их широкое применение. Таким образом, для группы больных с факторами неблагоприятного прогноза, которая составляют более 50% среди всех больных ДВККЛ, в настоящее время еще не определена наиболее эффективная схема терапии.

Возможно чередование курсов R-DA-EPOCH с курсами R-HMA может улучшить результаты терапии и при этом иметь удовлетворительную переносимость за счет чередования высокодозных курсов с курсами R-DA-EPOCH у больных ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и токсичность протокола R-DA-EPOCH/R-HMA у больных ДВККЛ с факторами неблагоприятного

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С августа 2013 г. по июнь 2017 г. в исследование включено 40 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ. В исследовании принимали участие 4 центра. Характеристика включенных больных: медиана возраста составила 60 лет (27–76); 20 (50%) женщин и 20 (50%) мужчин; 22 (55%) пациентов старше 60 лет и 18 (45%) моложе 60 лет, все со стадией заболевания II–IV; статусом по шкале ECOG 0–3; МПИ промежуточно низкий 9 (22,5%), промежуточно высоким 18 (45%) и высоким 13 (32,5%) пациентов; с поражением костного мозга 9 (22,5%) пациентов. Всем пациентам выполнено 4–8 курсов (2–4 цикла) химиотерапии: R-DA-EPOCH (стандартная схема, повышение дозы 1–2 раза), R-HMA (Ритуксимаб 375 мг/м 2 день 1, Метотрексат 1000 мг/м 2 24 часовая инфузия день 2, Цитарабин 3000 мг/м² 2 раза дни 3–4). Для пациентов старше 55 лет дозы в курсах R-НМА были редуцированы (Ритуксимаб 375 мг/м² день 1, Метотрексат 500 мг/м 2 24 часовая инфузия день 2, Цитарабин 1000 мг/м 2 2 раза дни 3–4), а вместо курсов R-DA-EPOCH выполнены R-EPOCH. В 5 случаях ДВККЛ с поражением костного мозга выполнено кондиционирование в режиме ВЕАМ и трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения составила 44 месяцев (7–57). Смертности ассоциированной с химиотерапией не наблюдалось. Гематологическая и негематологическая токсичность детектирована в основном после курсов R-HMA. Из инфекционных осложнений диагностированы мукозит, пневмония, сепсис, энтеропатия чаще 1–2 степени (в 87%). Гематологическая токсичность 4 степени наблюдалась после курсов R-HMA и после индукционного курса R-EPOCH, по длительности не превышала 5 дней. Полная ремиссия достигнута у 36 (90%) пациентов. В 2 (5%) случаях наблюдалась прогрессия после 2 курса химиотерапии, и в 2 (5%) случаях достигнута лишь частичная ремиссия и неэффективность в дальнейшем химиотерапии.

При медиане наблюдения 44 месяцев общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составила 84% и 79%, соответственно. При однофакторном анализе ни один из факторов неблагоприятного прогноза не показал достоверного значения на эффективность. В группе больных с поражением костного мозга ОВ и БСВ составили 87% и 84%, а в группе больных без вовлечения костного мозга 74% и 62%, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективное многоцентровое пилотное исследование применения схемы R-DA-EPOCH/R-HMA показало высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза. Данный протокол продемонстрировал также оптимистичные результаты терапии у больных старше 60 лет и с поражением костного мозга.

Рис. 1. Общая выживаемость: 84%

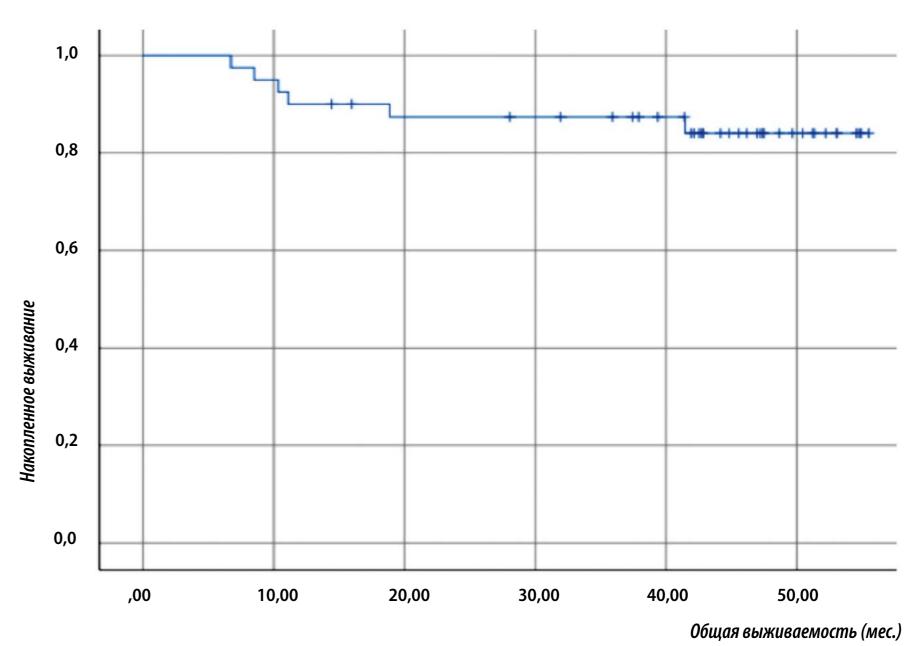


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость: 79%

