

С.А. Сивкович*Украинский НИИ онкологии и радиологии МЗ Украины, Киев, Украина***Ключевые слова:***неходжкинские лимфомы, ифосфамид.*

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИФОСФАМИДА

Резюме. В нескольких клинических исследованиях были изучены результаты использования схем, содержащих ифосфамид, для лечения пациентов с рецидивами и резистентными к терапии неходжкинскими лимфомами. Полученные результаты указывают на то, что подобные схемы являются эффективными в качестве терапии спасения, а также могут быть использованы для подготовки больных к трансплантации костного мозга или стволовых кроветворных клеток. Ифосфамидвключающие протоколы можно также использовать для лечения первичных больных. Представлен обзор данных доступной литературы относительно использования схем, содержащих ифосфамид, в лечении больных с рецидивами и резистентными к терапии неходжкинскими лимфомами.

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами (НХЛ) продолжает повышаться во всем мире. Около 50% пациентов с впервые установленным диагнозом умирают в течение года от прогрессирования болезни [15]. В настоящее время единственным методом, потенциально обеспечивающим излечение больных с рецидивами и резистентными к терапии НХЛ, является трансплантация костного мозга или стволовых кроветворных клеток [15]. Однако трансплантация возможна только у незначительной части пациентов, поэтому важным является решение следующих вопросов:

- Повышение эффективности индукционной терапии, особенно у больных, которые не могут быть излечены с помощью традиционных режимов. Несколько групп ученых разрабатывают прогностические критерии для отбора таких пациентов.

- Повышение эффективности терапии спасения.

Некоторые цитостатики, в первую очередь ифосфамид, были изучены как при проведении монотерапии, так и в различных комбинациях с другими препаратами у больных с рецидивами и резистентными к терапии НХЛ. В данном обзоре мы стремились ознакомить читателей с некоторыми, на наш взгляд, наиболее важными работами.

Ифосфамид представляет собой алкилирующий цитостатик класса оксазафосфоринов. Его эффективность доказана при различных опухолях, включая лимфомы. Монотерапия ифосфамидом была изучена у небольшого количества пациентов с резистентными опухолями и рецидивами НХЛ. В этих исследованиях общая эффективность ифосфамида составляла от 28 до 47% [11]. На основании этих данных был проведен ряд клинических

исследований по изучению эффективности схем, содержащих ифосфамид, в лечении больных с рецидивами и резистентными к терапии НХЛ.

Ифосфамид/митоксантрон [10]. Схема ифосфамид/митоксантрон была применена у 22 пациентов с резистентными лимфомами и рецидивами НХЛ (дозы препаратов указаны в таблице). Общая эффективность данной схемы (полная + частичная ремиссия) составила 57%. Средняя длительность ремиссии составила 7 мес (5–23). Следует отметить, что пациенты с рецидивами заболевания были более чувствительными к лечению (85%), чем больные с первично-резистентными формами НХЛ (25%). Данная схема, оказавшаяся высокоэффективной, удовлетворительно переносилась больными. В 3 случаях применение препаратов сопровождалось повышением температуры тела, однако ни в одном случае не было необходимости госпитализировать пациентов в связи с развитием сепсиса. Гематологическая токсичность также была умеренной, и в течение 3–4 нед показатели крови возвращались к норме, что позволило проводить лечение без снижения дозы цитостатиков.

Ифосфамид/митоксантрон/этопозид [9, 11]. Данная схема была применена у 55 пациентов с резистентными к терапии лимфомами и рецидивами НХЛ в возрасте от 18 до 89 лет, которым агрессивная полихимиотерапия и трансплантация костного мозга/стволовых клеток были противопоказаны. Общая эффективность составила 41% [9], средняя длительность ремиссии — 36 мес (6–57). Другими исследователями [7, 11] также были получены положительные результаты — общая эффективность 48–63%. Авторы отмечают хорошую

Таблица

Результаты лечения больных с рецидивами и резистентными к терапии НХЛ с помощью схем, содержащих ифосфамид

Ис-точник	Схема лечения				Количество пациентов	Ремиссия частичная + полная
	Препарат	Доза, мг/м ²	Дни введения	Интервал между циклами (дни)		
[1]	Ифосфамид	5000	2-й	14	163	66,3
	Карбоплатин	800	2-й			
	Этопозид	100	1-3-й			
	Месна	5000	2-й			
[2]	G-CSF, мг/кг	5	5-12-й	28	20	43,8
	Ифосфамид	1200	1-5-й			
	Карбоплатин	400	1-й			
	Месна	800	1-5-й			
[4]	Дексаметазон	40 мг	1-4-й	21	31	57,0
	Цитарабин	75	1-4-й			
	Ифосфамид	1200	1-4-й			
	Месна	800	1-4-й			
[5]	Прокарбазин	100	1-7-й	21-28	33	60,0
	Ифосфамид	1200	1-3-й			
	Метотрексат	150	3-й и 10-й			
	Этопозид	120	1-3-й			
[6]	Месна	800	1-3-й	21-28	36	67,0
	Дексаметазон	20 мг	1-4-й			
	Ифосфамид	1000	1-4-й			
	Цисплатин	25	1-4-й			
[8]	Этопозид	100	1-4-й	28	46	58,1
	Месна	600	1-4-й			
	G-CSF, мг/кг	5	5-го дня			
	Ифосфамид	1000	1-4-й			
[9]	Идарубицин	8	1-й и 2-й	21	55	41,0
	Ифосфамид	650	1-3-й			
	Митоксантрон	3	1-3-й			
	Этопозид	65	1-3-й			
[10]	Месна	400	1-3-й	21-28	22	57,0
	Ифосфамид	1200	1-5-й			
	Митоксантрон	12	1-й			
[11]	Месна	800	1-5-й	21	48	48,0
	Ифосфамид	1330	1-3-й			
	Митоксантрон	8	1-й			
	Этопозид	65	1-3-й			
	Месна	1330	1-3-й			

переносимость данной схемы даже у крайне ослабленных больных и пациентов пожилого возраста.

Дексаметазон/ифосфамид/цисплатин/этопозид [6]. У 36 пациентов с резистентными к антрациклину НХЛ была применена четырехкомпонентная схема DICE. Ремиссия (полная + частичная) была достигнута в 67% случаев. 12-месячная выживаемость составила 50%, 2-летняя — 36%. Основным проявлением токсичности была миелосупрессия.

Дексаметазон/ифосфамид/идарубицин/этопозид [8]. Результатом применения этой схемы у 43 пациентов была в 11 случаях полная и в 14 — частичная ремиссия (общая эффективность — 58%). Результаты были лучше у больных с рецидивами (74%), чем у пациентов с НХЛ, резистентными к терапии (16,6%). Средняя длительность ремиссии составила 8 мес (1–30). Данная схема предусматривает применение колониестимулирующих факторов.

Прокарбазин/ифосфамид/метотрексат/этопозид [5]. Среди 33 пациентов с рецидивами или резистентными к терапии СНОР лимфомами общий положительный результат был достигнут в 50% случаев. Средняя длительность полной ремиссии составила 42 мес (3–75). Основными проявлениями токсичности были лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Дексаметазон/цитарабин/ифосфамид/цисплатин [4]. Исследования были проведены у 31 пациента. Полная ремиссия отмечена у 11 (37%) больных, частичная — у 6 (20%). Среди больных, у которых удалось достичь полной ремиссии, безрецидивная выживаемость составила 11 мес, а общая выживаемость — 30 мес.

Ифосфамид/карбоплатин/этопозид [1, 2]. Схема ICE привлекает внимание многих ученых и врачей благодаря оптимальному соотношению эффективности и токсичности. ICE-терапия прошла клинические испытания у 163 больных с рецидивами НХЛ (52%) и резистентными к терапии НХЛ (48%). Оценка чувствительности к этой терапии была проведена у всех 163 больных, 73% из них получили все 3 цикла ICE. Полная и частичная ремиссия была достигнута у 66,3% больных; у 89% пациентов из числа чувствительных к лечению была выполнена успешная трансплантация стволовых кроветворных клеток. В течение 40 мес наблюдения общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 33 и 25%. Основными проявлениями токсичности были миелосупрессия и тромбоцитопения, негематологическая токсичность была минимальной, не было отмечено ни одного случая смерти, связанного с лечением.

Учитывая данные, приведенные в таблице, а также сравнительно небольшое число получавших терапию пациентов и разнородность групп в каждом отдельном исследовании, трудно отдать предпочтение какой-либо одной схеме химиотерапии. Однако, учитывая соотношение эффективность/токсичность и необходимость проведения сопут-

ствующей терапии, в частности антибиотиков и колониестимулирующих факторов, по нашему мнению, оптимальными являются схемы MINE (месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид) [9, 11], VM (месна, ифосфамид, митоксантрон) [10], DICE (дексаметазон, ифосфамид, цисплатин, этопозид) [6]. Для тех же больных, у которых планируется провести трансплантацию костного мозга или стволовых кроветворных клеток, лучшей, несомненно, является схема ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) [1].

Таким образом, в течение последних 10 лет были достигнуты определенные успехи в лечении больных с рецидивами и резистентными к терапии НХЛ, в том числе благодаря применению схем, содержащих ифосфамид [3, 12, 13, 14, 16]. Дальнейшего улучшения результатов, по-видимому, следует ожидать при использовании более интенсивных схем химиотерапии, а также при более широком применении трансплантации костного мозга или стволовых кроветворных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Moskowits HC, Bertino RJ, Glassman RJ, et al.** Ifosfamide, carboplatin and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1999; **17**: 3776–85.
2. **Kuniaki I, Tadahiko I, Tomoko O, et al.** Toxicity and efficacy of ifosfamide, carboplatin and etoposide (modifide ICE) as a salvage chemotherapy in Japanese patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Haematol* 1998; **68**: 431–7.
3. **Bonfante V, Viviani S, Santoro A, et al.** Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patient with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998; **103**: 533–5.
4. **Haim N, Drumea K, Epelbaum R, et al.** Dexamethasone, Cytarabine, Ifosfamide and Cisplatin as salvage therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1999; **22**: 47–50.
5. **Yoshimasa K, Umihiko S, Kikuo S, et al.** Combination of procarbazine, ifosfamide, methotrexate and etoposide for treatment of CHOP resistant or relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. *Nohon Univ J Med* 1998; **40**: 89–95.
6. **Goss P, Shepherd F, Scott G, et al.** DICE (Dexametasone, Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide) as salvage therapy in non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1995; **18**: 123–9.
7. **Mayer J, Koristek Z, Vasova I, et al.** Ifosfamide and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *Bone Marrow Transp* 1999; **23**: 413–9.
8. **Reiser M, Schnell R, Straub G, et al.** DIZE (Dexametasone, Idarubicin and Continuous Infusion of Ifosfamide and Etoposide): an effective and well-tolerated new regimen for patients with relapsed lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998; **31**: 359–66.
9. **Hopfinger G, Heinz R, Koller E, et al.** Ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (VIM) as salvage therapy of low toxicity in relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1995; **55**: 223–7.

10. **Lorusso V, Paradoso A, Guida M, et al.** Ifosfamide plus mitoxantrone as salvage treatment in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1991; **14**: 492–5.

11. **Rodrigues MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al.** A phase II trial mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncology* 1995; **6**: 609–11.

12. **Rodrigues MA, Cabanillas FC, Velasques W, et al.** Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1734–41.

13. **Garay U, Dupont J, Dragosky M, et al.** Combination salvage chemotherapy with MIZE (ifosfamide-mesna, idarubicin and etoposide) for relapsed or refractory lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; **26**: 595–602.

14. **Hickish T, Roldan A, Cunningham D, et al.** EPIC: An effective low toxicity regimen for relapsing lymphoma. *Br J Cancer* 1993; **68**: 599–604.

15. **Armitage JO.** Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1023–30.

16. **King K, Younes A.** Ifosfamide- and Paclitaxel-based treatment of relapsed and refractory lymphoma. In: *Promising Schedules in Oncology. Suppl Semin Oncology* 2000; **27**: 14–27.

IFOSFAMIDE-BASED TREATMENT OF RELAPSED AND REFRACTORY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

S.A. Sivkovich

Summary. *Several trials of new salvage therapies for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma are based on ifosfamide. Ifosfamide-containing schemes are effective as salvage therapy and could be useful as conditioning regimens in blood stem cell and bone marrow transplantation. These regimens are also being evaluated in the treatment of newly diagnosed patients.*

Key Words: non-Hodgkin's lymphoma, ifosfamide.