

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ И/ИЛИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

О.К. Курпешев, В.В. Павлов, С.С. Шкляев

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева 4,
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru*

Проанализированы результаты применения локальной гипертермии (ЛГТ) в комбинированном лечении 25 пациентов с химио- и радиорезистентными рецидивами лимфомы Ходжкина. ЛГТ (41,5–42,6°C в течение 40–60 мин) осуществляли на поверхностно расположенные опухоли и сочетали с химиотерапией, лучевой или химиолучевой терапией. Лучевую терапию осуществляли по 2 Гр ежедневно или с расщеплением дневной дозы на 2 фракции (1 + 1 Гр) до СОД 20–30 Гр. После завершения основного лечения всем больным продолжали поддерживающие курсы химиотерапии. В течение 4–6 мес полный ответ опухоли по всей группе наблюдали в 65,0 % случаях, частичный – в 15,0 %, прогрессирование заболевания – в 20,0 %. После термохимиотерапии локальный контроль для 12–30-месячного срока наблюдения равнялся 16,7 %, при термолучевой терапии – для 30–60-месячного срока наблюдения составил 35,4 %. Таким образом, локальная гипертермия повышает непосредственные и отдаленные результаты (местный контроль) лучевой и химиотерапии больных с химио- и радиорезистентными рецидивами лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гипертермия, химиотерапия, лучевая терапия.

EFFICACY OF LOCAL HYPERTHERMIA IN CHEMOTHERAPY AND /OR RADIATION THERAPY FOR RECURRENCES OF HODGKIN'S LYMPHOMA

O.K. Kurpeshev, V.V. Pavlov, S.S. Shklyayev
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru*

Results of local hyperthermia (LHT) in combined modality treatment of 25 patients with chemo-and radio-resistant recurrences of Hodgkin's lymphoma were analyzed. Local hyperthermia for superficial tumors was combined with chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy (41.5–42.6°C for 40–60 min.) Radiation therapy was given in daily fractions of 2 Gy or daily dose was split into 2 fractions of 1 Gy + 1 Gy to a total dose of 20–30 Gy. At 4–6 month follow-up, complete tumor response was observed in 65.0 % of cases, partial response in 15.0 % and disease progression in 20.0 %. At a follow-up of 12–30 months after completion of thermochemotherapy, local control was 16.7 % and at a follow-up of 30–60 months after completion of thermoradiotherapy, local control was 35.4 %. Accordingly, local hyperthermia improves short-and long-term results (local control) of radiotherapy and chemotherapy in patients with chemo-and radio-resistant recurrences of Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma, hyperthermia, chemotherapy, radiation therapy.

Последнее десятилетие ознаменовалось важными успехами в лечении злокачественных гемобластозов, в том числе и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Однако, несмотря на применение современных лекарственных препаратов и интенсификацию программ комбинированной терапии, частота рецидивов ЛХ остается относительно высокой, и, в зависимости от стадии заболевания, она колеблется в пределах от 10 до 30 % [2, 4]. У большинства больных рецидивы становятся резистентными к химиолучевому лечению [10].

Причиной развития резистентности ЛХ является измененное функционирование апоптотического пути в клетках Березовского–Штернберга, что связано с делецией или мутацией гена p53 и/или выраженной экспрессией генов Bcl-2, MDR-1, а также активацией ядерного фактора каппа В (NF-kB) [1]. По данным Th.P. Miller et al. [8], после нескольких курсов химиотерапии у 21 % больных с ЛХ обнаруживается экспрессия трансмембранного белка Р-гр, являющегося одним из основных механизмов развития множественной лекарственной

устойчивости (МЛУ) клеток. Одним из возможных путей преодоления МЛУ опухолевых клеток является применение гипертермии. Гипертермическое воздействие ингибирует экспрессию P-gp, топоизомераз, подавляет активность ферментов системы глутатиона и индуцирует апоптоз опухолевых клеток [3, 9, 11, 13]. Эти данные нашли подтверждение в клинике при комбинированном лечении радио- и химиорезистентных опухолей с использованием как локальной, так и общей гипертермии [5, 6].

Цель исследования заключалась в изучении эффективности локальной гипертермии в преодолении химио- и радиорезистентности рецидивов ЛХ при различных методах комбинированного лечения.

Материал и методы

Исследование основано на результатах лечения 25 больных с рецидивирующим течением ЛХ₅ и резистентных к химиотерапевтическому и/или лучевому лечению. Возраст пациентов колебался от 17 до 50 лет (медиана 28,4 года), стадия заболевания от IA до IVB, мужчин было 10, женщин – 15. Локальную гипертермию (ЛГТ) проводили на поверхностно расположенные опухолевые узлы, доступные к нагреванию. При этом ЛГТ у 5 больных сочеталась с химиотерапией (термохимиотерапия – ТХТ), у 17 – с лучевой терапией (термолучевая терапия – ТЛТ), у 3 – с химиолучевой терапией (термохимиолучевая терапия – ТХЛТ).

Ранее пациенты получили от 3 до 27 циклов химиотерапии (в среднем – 6,2 цикла) и/или 1–3 курса лучевой терапии (ЛТ) в СОД от 20 Гр до 63 Гр (в среднем – 31,6 Гр). Для выявления возможного действия нагревания на механизмы развития резистентности ЛГТ сочетали с химиопрепаратами, которые больные без эффекта получали на последних 2–3 курсах химиотерапии.

Лучевую терапию проводили дробно-протяженным методом, по 2 Гр ежедневно или с расщеплением дневной дозы по схеме «1+1 Гр» до СОД 20–30 Гр. ЛГТ осуществляли на гипертермических установках «Яхта-3» (915 МГц), «Яхта-4» (434 МГц), «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц). Максимальная температура в опухоли колебалась в пределах 41,5–42,6°C. ЛГТ при ТХТ проводили сразу после введения ХП, при ТЛТ – непосредственно перед облучением, при ТХЛТ – после ХТ и перед ЛТ. В дальнейшем больным продолжали поддерживать курсы ПХТ.

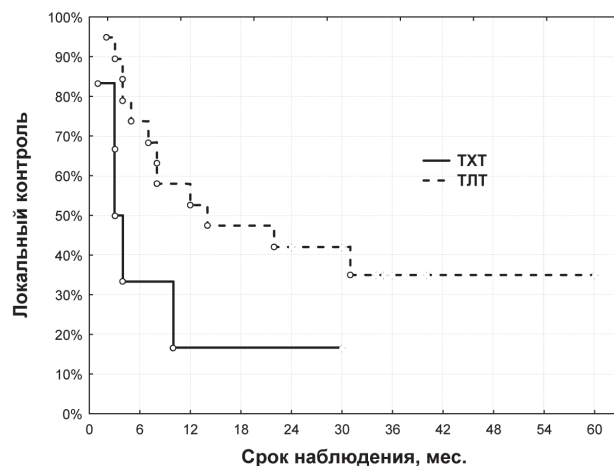


Рис. 1. Показатели локального контроля у больных с резистентными рецидивами лимфомы Ходжкина после ТХТ и ТХЛТ

Непосредственную реакцию опухоли оценивали по методике RECIST [12], отдаленные результаты – по локальному контролю. Кривые выживаемости по этому критерию рассчитывали по методу Каплан–Мейер [7] с использованием программы Statistica. Точкой отсчета выживаемости служило начало курса лечения с использованием ЛГТ.

Результаты и обсуждение

Полная регрессия (ПР) опухолевых очагов в течение 1–3 мес наблюдалась у 15,4 % больных, частичная (ЧР) – у 73,0 %, стабилизация (Ст) – у 7,7 %, у 1 больного отмечено прогрессирование (ПР) опухолевого процесса. В последующие сроки, в течение 4–6 мес, частота ПР по сравнению с контрольной точкой (1–3 мес) возросла от 16 до 68,4 % (у 13 из 19 больных), за счет дальнейшей регрессии опухолей с ЧР. Однако у 1 больного со стабилизацией и у 1 с ЧР опухоли начали прогрессировать.

В целом 5-летний локальный контроль составил 32,0 %, медиана этого показателя – 10,0 мес, 25-й процентиль – 4 мес. Отдельный анализ результатов ТХТ и ТЛТ (3 больных с ТХЛТ в этот анализ не включены) показал, что их эффективность значительно различается (рис. 1). Как при ТХТ, так и при ТЛТ рецидив заболевания в основном наблюдался в течение первого года после лечения. Локальный контроль при ТХТ в течение 12–30 мес оставался неизменным и равнялся 16,7 %, в то время как после ТЛТ этот показатель был значительно выше – через 30–60 мес после лечения он составил

35,4 %. Из 3 больных, подвергшихся ТХЛТ, у двоих на фоне общего прогрессирования заболевания имели место местная стабилизация и ЧР опухоли, третий пациент наблюдается без рецидива в течение 24 мес.

Непосредственно после завершения ТЛТ со стороны кожи на фоне эритемы наблюдалось сухое шелушение в виде отдельных или местами сливающихся между собой островков (I–II степень). При последующих наблюдениях (в течение года и более) лучевые изменения кожи у некоторых пациентов несколько усилились, что проявилось атрофией и появлением телеангиоэктазий.

Полученные результаты носят предварительный характер, но они показывают перспективность дальнейших исследований с учетом характеристик роста опухоли (нодальные, экстранодальные) и вариантов комбинированного лечения. Повышение эффективности ЛТ и ХТ у больных с резистентными формами рецидивов ЛХ при использовании ЛГТ, возможно, связано не только с ее радио- и химиосенсибилизирующим эффектом, но и влиянием на некоторые механизмы развития множественной лекарственной устойчивости. Учитывая, что при ЛХ чаще всего наблюдается диссеминация процесса, меры воздействия, способствующие преодолению лекарственной устойчивости, должны носить системный характер. При этом наиболее перспективным может быть использование химио- и/или лучевого лечения в сочетании с общей гипертермией.

Выводы

1. Локальная гипертермия снижает химио- и радиорезистентность рецидивов ЛХ и способствует повышению эффективности как лучевой, так и химиотерапии.

2. Частота полного ответа при рецидивах ЛХ в течение 4–6 мес после ТХТ, ТЛТ и ТХЛТ в целом составляет 68,4 %, частичного ответа – 15,8 %, прогрессирования – 20,0 %.

3. При радио- и химиорезистентных рецидивах ЛХ через 12–30 мес после ТХТ локальный контроль равнялся 16,7 %, при ТЛТ этот показатель через 30–60 мес после лечения составлял 35,4 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Некоторые биологические аспекты лимфомы Ходжкина и новые подходы к ее терапии // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 31–40.
2. Даценко П.Б., Панышин Г.А., Сотников В.М. Объем лучевой терапии при комплексном лечении лимфогранулематоза // VI Ежегодная Российская онкологическая конференция: Тез. докладов. М., 2002. С. 148.
3. Cippitelli M., Fionda C., Di Bona D. et al. Hyperthermia enhances CD95- ligand gene expression in T Lymphocytes // J. Immunol. 2005. Vol. 174 (1). P. 223–232.
4. Chisesi T., Federico M., Levis A. et al. Intergruppo Italiana Limfomi: ABVD versus Stanford versus MEC in unfavorable Hodgkins Lymphoma: results of a randomized trial // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13 (suppl. 1). P. 102–106.
5. Douwes F., Migeod F., Grote Ch. et al. Phase II - study in Multidrug resistant (MDR) ovarian cancer With Whole Body Hyperthermia (WBH) // XXIV Int. Congress on Clinical Hyperthermia. Roma, Italy, 2001. Vol. II. P. 13.
6. Jager D., Atmaca A., Neumann A. et al. 41,8°C Whole body hyperthermia (WBH) combined with carboplatin in patients with advanced ovarian carcinoma // Ann. Oncol. 2000. Vol. 4. P. 82.
7. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. 1958. Vol. 53. P. 457–481.
8. Miller Th.P., Chase E.M., Dalton W.S., Grogan Th.M. The phenomenon of multidrug resistance in non-Hodgkin's lymphoma // Advances in Lymphoma Research / Eds. Cabanillas F., Rodriguez M.A. Boston, Kluwer Academic Publ., 1997. P. 107–117.
9. Salah-Eldin A.E., Inoue S., Tsukamoto S. et al. An association of Bcl-2 phosphorylation and Bax localization with their functions after hyperthermia and paclitaxel treatment // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103 (1). P. 53–60.
10. Shamash J., See S.M., Radford J.A. et al. Patters of relapse and subsequent management following high dose chemotherapy with autologous haematopoietic support in relapsed or refractory Hodgkins Lymphoma: A two center study // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11. P. 715–719.
11. X. Yasumoto J., Kirita T., Takahashi A., Ohnishi K. et al. Apoptosis – related gene expression after hyperthermia in human tongue squamous cell carcinoma cells harboring wild-type or mutated-type p53 // Cancer Lett. 2004. Vol. 204 (1). P. 41–51.
12. Therasse P., Arbut S.G., Eisenhaner E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // J. Nat. Cancer Inst. 2000. Vol. 92 (3). P. 205–216.
13. Zhang P., Wang D., Zheng G. Reversal Effect of Hyperthermia in Multidrug Resistant Phenomena 11 Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2003. Vol. 21 (2). P. 127–129.

Поступила 01.09.12