

И.А. Крячок
 Е.Е. Караманешт
 Е.В. Куцевой
 И.С. Коренькова
 Ю.М. Шестовская
 Я.В. Пастушенко
 Л.А. Душко
 К.В. Резцова
 Е.И. Маковей
 Н.И. Костюкова

Национальный институт рака
 МЗ Украины

Киевский центр
 трансплантации костного
 мозга, Киев, Украина

Ключевые слова: лимфома
 Ходжкина, неходжкинская
 лимфома, рефрактерное течение,
 рецидив, химиотерапия второй
 линии, сальвадж-терапия,
 курс ДНАР.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия достигнут большой успех в лечении больных с лимфомами. Стандартная терапия первой линии позволяет достигать длительных полных ремиссий у большого числа пациентов. Однако количество пациентов, не достигших ремиссии на терапии первой линии или имеющих рецидив (Р) заболевания, составляет по разным источникам от 30 до 50%. Прогноз для этих больных неблагоприятный. Так, почти треть пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) или нечувствительны к индукционной терапии первой линии, либо имеют Р заболевания [1]. После достижения ремиссии у больных с поздними стадиями ЛХ частота развития Р достигает от 20% (при наличии 1–2 факторов риска) до 40% (при наличии ≥ 4 факторов риска). [2]. Для неходжкинских лимфом (НХЛ) общее количество неудач при первичной терапии так же велико и может достигать до 50% в зависимости от вида лимфомы. Таким образом, разработка новых схем и подходов в лечении больных с лимфомами из группы высокого риска является актуальным вопросом современной онкогематологии.

Одной из возможностей повышения эффективности терапии больных с лимфомами является включение в схему большего количества химиотерапевтических препаратов, обладающих синергичным действием. Так, в исследовании R.I. Fisher и соавторов [3] проводился анализ эффективности многокомпонентных схем ProMACE-CytaBOM, MACOP-B, m-BACOD по сравнению со стандартными курсами СНОР. Эффективность различных схем химиотерапии (ХТ) у 899 пациентов с распро-

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМ

Резюме. Проведен краткий обзор современных подходов к лечению лимфом с неблагоприятным течением. Показана эффективность терапии второй линии при рецидивах и рефрактерном течении лимфом. Приведены собственные данные химиотерапии по схеме ДНАР у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами. Полученные данные свидетельствуют, что при неблагоприятном течении лимфом терапия второй линии по схеме ДНАР позволяет добиться полной или частичной ремиссии у большей части пациентов. Курс обладает невысокой токсичностью и может проводиться в отделениях онкогематологии и химиотерапии силами стандартного штата медицинского персонала.

страненными стадиями НХЛ высокой степени злокачественности была сопоставима. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 44%, 3-летняя общая выживаемость — 52% (50% в группах ProMACE-CytaBOM и MACOP-B, 52% в группе m-BACOD и 54% в группе СНОР; $p = 0,90$) [3].

Для некоторых видов лимфом уже первичная терапия проводится по интенсивным схемам с высокодозовой консолидацией. В исследовании О.М. Howard и соавторов [4] на протяжении 2 лет оценивали эффективность терапии у 40 больных с впервые диагностированной лимфомой мантийной зоны. Все пациенты получили 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-CHOP, эффект терапии оценивали по клиническим данным и достижению молекулярной ремиссии путем определения транслокации *BCL-1* и клональной реаранжировки *IgH* методом полимеразной цепной реакции. 48% пациентов достигли полной ремиссии (ПР) или неподтвержденной ПР, 48% имели частичную ремиссию (ЧР). Однако у 28 пациентов из 40 после терапии развился Р или прогрессия заболевания с медианой выживаемости, свободной от прогрессии, 16,6 мес. Таким образом, сделан вывод, что при лимфоме из клеток мантийной зоны стандартная ХТ по схеме СНОР +/- ритуксимаб малоэффективна [4].

При возникновении Р лимфомы ХТ первой линии значительно менее эффективна, чем при лечении впервые выявленных лимфом. В исследовании В. Coiffier [5] 54 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДККЛ), лимфомой из клеток мантийной зоны или другими В-клеточными лимфомами средней и высокой степени злокачественности были включены в про-

грамму монотерапии ритуксимабом после 1-го или 2-го Р, при первично-рефрактерном течении заболевания, прогрессии после частичного ответа на инициальную терапию. Общий ответ на терапию составил 31% (5 пациентов достигли ПР, 12 — ЧР). Пациенты с ДККЛ и лимфомой из клеток мантийной зоны имели ответ на терапию в 37 и 33% соответственно. Время до прогрессии составило 246 дней для 17 ответивших на терапию [5]. Таким образом, для пациентов с первично-рефрактерным течением лимфомы или при ее Р эффективность стандартной терапии неудовлетворительная. Для этой группы пациентов рассматривается стратегия интенсификации терапии.

Интенсификация лечения заключается в проведении схем ХТ второй линии, которая для части больных завершается высокодозовой ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В качестве ХТ второй линии применяют схемы с использованием цитостатиков, которые ранее не применяли в терапии (с учетом перекрестной резистентности опухоли к химиопрепаратам). В последние десятилетия в качестве ХТ второй линии нередко используют платиносодержащие режимы (ДНАР, ESHAP, ASHAP, EPIC, ICE и др.). Такая терапия еще на этапе подготовки к проведению ВДХТ позволяет уменьшить опухолевую массу и добиться ремиссии у 30–50% пациентов. Лечение такими схемами ХТ является терапией выбора при невозможности проведения пациенту ВДХТ.

Проведено несколько рандомизированных исследований, подтвердивших статистически достоверное повышение выживаемости у больных с неблагоприятным течением ЛХ и НХЛ, которым проводили ХТ второй линии и затем ВДХТ.

В Великобритании BNLI (British National Lymphoma Investigation) провела рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность ВДХТ по схеме BEAM (кармустин/этопозид/цитарабин/мелфалан) с последующей аутоТГСК с терапией аналогичными препаратами в немиелоаблятивной дозе, не требовавшей поддержки аутоТГСК (схема mini-BEAM) у пациентов с ЛХ, для которых стандартная ХТ оказалась неэффективной. 20 пациентов получили BEAM + аутоТГСК, 20 — терапию по схеме mini-BEAM. В группе BEAM умерло 5 больных (2 — по причинам, связанным с терапией, 3 — из-за прогрессии заболевания). В группе mini-BEAM умерло 9 пациентов (все от прогрессии заболевания). Различия были статистически недостоверны ($p = 0,318$). Однако бессобытийная выживаемость и выживаемость, свободная от прогрессии, были значимо выше в группе BEAM + ВДХТ ($p = 0,025$ и $p = 0,005$ соответственно) [6].

Европейский опыт лечения ЛХ методом ВДХТ с аутоТГСК нашел подтверждение при использовании ВДХТ в Беларуси, России, Украине [7]. В четырех центрах трансплантации Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины были проанализированы результаты лечения 184 больных с ЛХ с 1990 по

2003 г. Большинство больных, получивших ВДХТ, имели первично-рефрактерное течение болезни (44,8%) или множественные Р (24,6%). 156 (84,8%) больных перед ВДХТ получили реиндукцию ремиссии — ХТ второй линии. В качестве режима реиндукции у большинства пациентов применяли ХТ по схеме dеха-VEAM, ДНАР или ДНАР-подобные режимы. В качестве режима ВДХТ большинство (81%) больных получили ХТ по схеме BEAM. После проведения реиндукционной терапии ПР удалось достигнуть у 21,2% больных, неподтвержденной ПР (нПР) — у 3,8% больных, ЧР — у 46,8%; стабилизация заболевания (СЗ) отмечена у 12,8%, прогрессирование заболевания (ПЗ) — у 15,4% больных. После проведения ВДХТ ПР была достигнута у 57,4% больных, нПР — у 10,8%, ЧР — у 15,9%, СЗ — у 10,8%, ПЗ — у 5,1%. На момент анализа медиана наблюдения за живущими пациентами составила 30 мес (от 3 до 139 мес), при этом 5-летняя общая выживаемость составила 60%, безрецидивная выживаемость — 69,7%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, — 41,5%.

122 больных с Р и первично-рефрактерными НХЛ, получавшие режим ДНАР в М.Д. Anderson Cancer Center, продемонстрировали общую частоту ответов 41%, а 3- и 5-летняя выживаемость составила 18 и 7% соответственно. 7 пациентов умерли в ранние сроки (1 — ТЭЛА, 1 — субдуральная гематома, 2 — сепсис, 3 — синдром лизиса опухоли). 28 пациентов (22%) имели подтвержденную инфекцию [8].

В международное рандомизированное исследование PARMA за 1986–1994 гг. были включены 215 пациентов с Р НХЛ. Ответ на терапию (2 курса ДНАР) получен у 109 пациентов. Затем 55 из них получили ВДХТ с аутоТГСК, а 54 продолжили лечение по схеме ДНАР. Ветвь ВДХТ с аутоТГСК показала лучшие результаты: 5-летняя бессобытийная выживаемость в этой ветке составила 46 против 12% в ветке ДНАР, а общая выживаемость 53 против 32%. В исследование включали только пациентов молодого возраста с первым химиочувствительным Р [9].

Сальвадж-терапия при ЛХ как самостоятельная терапия и как терапия для уменьшения опухолевой массы перед ВДХТ проводится по разным схемам ПХТ. Продолжается дискуссия о том, какие режимы являются в такой ситуации оптимальными. Так как схема ДНАР продемонстрировала высокую эффективность при НХЛ, была оценена ее эффективность при Р и рефрактерном течении ЛХ. Пациентам проводили два цикла ДНАР (дексаметазон 40 мг внутривенно в 1–4-е сутки, цисплатин 100 мг/м² в виде 24-часовой внутривенной инфузии в 1-е сутки, цитарабин 2 г/м² 2 раза с интервалом 12 ч во 2-е сутки). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг вводили с 4-х по 13-е сутки. Все пациенты, достигшие после 2 курсов ДНАР ПР и ЧР, были рассмотрены как кандидаты для проведения ВДХТ. Из 102 пациентов в среднем возрасте 34 года (от 21 года до 64 лет) 42% имели поздний Р, 29% — ранний Р,

12% — более 2 Р заболевания и 16% были рефрактерны к первичной терапии. Частота ответов после 2 курсов ДНАР составила 89% (21% — ПР, 68% — ЧР). Лейкоцитопения IV ст. по ВОЗ отмечена у 43% (средняя длительность — 1,1 дня, интервал от 0 до 6 дней); тромбоцитопения IV ст. по ВОЗ — у 48% (средняя длительность — 1,4 дня, интервал — от 0 до 11 дней). Никто из пациентов не имел инфекций с летальным исходом, связанным с терапией. Курсы ХТ проводили со средним интервалом — 21 день [10].

В другом исследовании сравнивали эффективность СНОР + ритуксимаб и ДНАР + ритуксимаб с последующей аутоТГСК в качестве первой линии терапии при поздних стадиях лимфомы из клеток мантимальной зоны. После 3 курсов R-СНОР у 4 больных достигнута ПР, у 37 — ЧР, у 3 — СЗ. После 3 курсов R-ДНАР ПР достигнута у 14 больных, у 23 — ЧР, у 3 — СЗ. Всем ответившим на терапию проведена ВДХТ с аутоТГСК. ПР не отмечено только у 1 пациента [11].

Схемы ХТ, основанные на комбинации препаратов платины и цитарабина, являются стандартом для многих клинических ситуаций. В ряде исследований продемонстрированы их терапевтические возможности, оценена токсичность. Однако в Украине применение схем второй линии в адекватных дозах неоправданно занижено. Нередко в случае неудач стартовой терапии проводятся модифицированные схемы первой линии, либо в схемах терапии второй линии необоснованно занижаются дозы цитостатиков по сравнению со стандартными. На наш взгляд, это объясняется преувеличенными опасениями возникновения неконтролируемых осложнений, слабо развитой технической базой отделений онкогематологии и ХТ.

В качестве схемы второй линии в терапии ряда лимфом в отделении онкогематологии Национального института рака был выбран доказавший свою эффективность блок ПХТ ДНАР, который основан на синергизме действия цисплатина и цитарабина. В то же время это одна из наиболее простых схем для выполнения в условиях обычного гематологического отделения. В Киевском центре трансплантации костного мозга ХТ ДНАР применяют как один из вариантов терапии второй линии перед ВДХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в двух центрах терапию по схеме ДНАР получили 22 человека, общее количество курсов составило 46 (от 1 до 3 курсов у пациента). В исследуемой группе было 7 мужчин (31,8%) и 15 женщин (68,2%). Средний возраст пациентов — 31,8 года (минимальный — 17, максимальный — 56 лет); в исследуемой группе дети в возрасте до 18 лет составили 9,1% (2 пациента). Диагноз ЛХ установлен в 12 пациентов (54,5%), НХЛ — в 10 (45,5%). На момент начала терапии 54,5% (12 человек) имели первично-рефрактерное течение, 18,1% (4) — ранний Р заболевания, 27,4% (6) — поздний Р. I—II ст. заболевания перед началом терапии ДНАР выяв-

лена у 9 пациентов, III—IV ст. — у 13 пациентов. В-симптомы перед проведением ДНАР зарегистрированы у 77,3% (17 пациентов). Поражение костного мозга перед проведением ДНАР выявлено у 3 пациентов, поражение легких — у 5, поражение других экстралимфатических органов — у 4.

Предшествующую лучевую терапию (ЛТ) получили 14 из 22 пациентов. Все пациенты ранее получили от 4 до 30 курсов ХТ (в среднем — 11 курсов).

Химиопрепараты в схеме ДНАР вводили в таком режиме: дексаметазон — 40 мг внутривенно в 1–4-е сутки, цисплатин — 100 мг/м² 24-часовая инфузия в 1-е сутки, цитозар — 2 введения по 2 г/м² с интервалом 12 ч (суммарно 4 г/м²) во 2-е сутки.

Сопроводительная терапия заключалась в назначении внутривенной инфузии кристаллоидов до 3 л/м² и обеспечении адекватного диуреза, введения центральных противорвотных в максимальных терапевтических дозах. У всех больных был обеспечен венозный доступ (центральный или периферический венозный катетер), проводился контроль баланса жидкости каждые 6 ч, контроль электролитов ежедневно или через день. Введение цитозара в высоких дозах сопровождалось профилактическим назначением глазных капель дексаметазона, внутривенным введением витамина В₆.

Все пациенты при нейтропении III—IV ст. профилактически получали ципрофлоксацин 1000 мг/сут в 2 приема перорально, флуконазол 100 мг/сут перорально, соблюдали низкобактериальную диету, домашнюю изоляцию. При необходимости назначения Г-КСФ его применяли подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут.

При возникновении фебрильной нейтропении больных госпитализировали, терапию проводили по алгоритму «2008 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer».

Оценку эффективности терапии проводили по критериям International Working Group Response Criteria. ПР определяли как полное исчезновение всех симптомов заболевания (100% редукция опухолевой массы), ЧР — как уменьшение опухолевой массы более чем на 50% при отсутствии увеличения других лимфоузлов, печени, селезенки; отсутствие поражения новых участков. Общий ответ (ОО) определяли как сумму частоты достижения ПР и ЧР. СЗ называли статус, при котором не была достигнута ПР или ЧР, но при этом нет признаков прогрессирования. ПЗ определяли для категории больных, у которых была достигнута ЧР или СЗ, после чего появились новые очаги поражения или наблюдалось увеличение лимфоузлов (суммы наибольших размеров) более чем на 50%. Р заболевания называли увеличение старых или появление новых очагов поражения у пациентов с ранее достигнутой ПР [12]. Оценку токсичности проводили с использованием шкалы токсичности CTCAE v3.0 /march 31, 2003, Publish Date: December 12, 2003/. Статистический анализ проводился сравнением данных по кри-

терию Пирсона с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результативности терапии с использованием схемы ДНАР в исследуемой группе показала, что ОО на лечение составил 63,7% (14 человек), при этом 18,2% (4) достигли ПР, 45,5% (10) — ЧР. У 22,7% (5 пациентов) зарегистрирована СЗ, у 13,6% (3) — ПЗ на терапии.

Была проведена оценка эффективности терапии в зависимости от статуса заболевания (ранний/поздний Р или первично-рефрактерное течение), стадии заболевания, наличия В-симптомов, экстранодального поражения, наличия предшествующей ЛТ. У больных с первично-рефрактерным течением ОО составил 58,3% (50% — ЧР и 8,3% — ПР), с ранним Р заболевания — 50% (во всех случаях ЧР) и с поздним Р — 66,6% (50% — ЧР и 16,7% — ПР). СЗ отмечали у 16,6% при первично-рефрактерном течении, у 50% — при раннем Р заболевания; при позднем Р заболевания таких случаев не было. ПЗ на терапии зарегистрирована у 25% при первично-рефрактерном течении и у 33,3% при позднем Р заболевания, у больных с ранним Р случаев ПЗ на терапии не было. При анализе эффективности терапии в наблюдаемой группе выявленные различия не оказались статистически достоверными ($p > 0,05$), что, вероятно, связано с малым количеством анализированных пациентов.

Стадия заболевания (I—II против III—IV) достоверно не влияла на успех терапии (достижение ОО): 66,6 против 53,8% соответственно ($p > 0,05$).

В-симптомы перед ДНАР имели 77,3% (17 пациентов). В этой группе процент неудач (ПЗ на терапии) составил 35,3% (6 человек). ОО достигнут у 41,2% пациентов (ПР — 5,9% и ЧР — 35,3%). У пациентов, начинавших терапию второй линии без В-симптомов, ОО составил 80% (ПР — 20%, ЧР — 60%). Однако разница в достижении ОО и в количестве Р не оказалась статистически достоверной ($p > 0,05$). Наличие экстранодального поражения /Е+ / существенно не сказалось на частоте достижения ОО (77,7% при /Е+ / против 69,2% при /Е- /, однако при наличии /Е+ / ПЗ на терапии составила 33,3%, в то время как при /Е- / ПЗ была у 7,7% пациентов ($p > 0,05$).

Среди 14 пациентов, получавших ранее ЛТ, ОО достигнут в 64,2% (9 человек), у не облучавшихся до терапии второй линии ОО был достигнут у 37,5% (3 человека) ($p > 0,05$).

Анализ токсичности терапии по схеме ДНАР в группе анализируемых пациентов представлен в таблице. Ни один из пациентов не потребовал проведения интенсивной терапии осложнений и реанимационных мероприятий. Г-КСФ назначали для сокращения интервалов между циклами, при фебрильной нейтропении, для мобилизации стволовых гемопоэтических клеток. Только одному пациенту показана трансфузия тромбоконцентрата. Трансфузию эритроцитной массы не проводили никому.

Таблица

Проявления токсичности терапии по схеме ДНАР

Вид токсичности (степень)	n	%
Гематологическая (III—IV):		
Лейкопения	11	50,0
Нейтропения	11	50,0
Анемия	6	27,2
Тромбоцитопения	7	31,8
Гастроинтестинальная токсичность:		
Тошнота (I)	8	36,3
Тошнота (II)	4	18,1
Рвота (I)	5	22,7
Рвота (II)	3	13,6
Анорекция (II)	4	18,1
Энтеропатия (I)	4	18,1
Мукозит (I)	3	13,6
Мукозит (II)	3	13,6
Кардиальная токсичность:		
Синусовая брадикардия	3	13,6
Экстрасистолическая аритмия	1	4,5
Тенденция к повышению артериального давления	1	4,5
Неврологическая:		
Психическая лабильность	2	9,0
Головная боль	2	9,0
Периферическая сенсорная нейропатия	1	4,5
Метаболические изменения		
Повышение трансаминаз (I)	3	13,6
Повышение трансаминаз (II)	4	18,1
Гиперкреатининемия (I)	2	9,0
Инфекционные осложнения:		
Фебрильная нейтропения	1	4,5
Пневмония	1	4,5
Другие:		
Флебит	1	4,5
Ототоксичность (II)	1	4,5

ВЫВОДЫ

1. Приведенные результаты исследований по улучшению результатов лечения рефрактерного течения лимфом и их Р наглядно демонстрируют место терапии второй линии. Своевременная интенсификация ХТ у пациентов с неблагоприятным течением лимфом достоверно увеличивает шансы больного на достижение ПР и увеличение длительности жизни. Одним из подходов может быть проведение курсов ХТ по схеме ДНАР, являющихся частью программы лечения с ВДХТ и аутоТГСК, либо самостоятельным методом ХТ «спасения» у пациентов, которым ВДХТ по каким-либо причинам не может быть проведена.

2. В исследуемой группе ОО на терапию 2-й линии по схеме ДНАР в группе пациентов с неблагоприятным течением лимфом был достигнут у 63,6%. ОО сопоставим в группах с различным статусом болезни перед началом терапии. Он был наибольшим (66,6%) при позднем Р, промежуточное положение — в группе больных с первично-рефрактерным течением (58,3%), наименьший ОО (50%) при раннем Р. У получавших ранее ЛТ количество ОО было почти в 2 раза выше по сравнению с не получавшими ее до терапии ДНАР (64,2 против 37,5%).

3. В группе пациентов, не имевших перед началом терапии В-симптомов, ОО был в 2 раза выше (80,0 против 41,2%), чем у пациентов с симптомами интоксикации.

4. Наличие экстранодального поражения связано с более высокой частотой ПЗ на терапии, чем при отсутствии экстранодального поражения (33,3 против 7,7%).

5. Токсичность данного режима при проведении адекватной сопроводительной терапии является невысокой, что позволяет проводить его в условиях отделений онкогематологии и ХТ.

6. В целом, полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследователей. Нами показано, что проведение салвадж-схем ХТ возможно в условиях обычного стационара при соблюдении правил и принципов сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loeffler M, Pfreundschuh M, Hasenclever D, *et al.* Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's lymphoma. *Blut* 1988; **56**: 273–81.

2. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, *et al.* A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1506–14.

3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, *et al.* Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1002–6.

4. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, *et al.* Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1288–94.

5. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; **92**: 1927–32.

6. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, *et al.* Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI trial. *Lancet* 1993; **341**: 1051–4.

7. Птушкин ВВ, Афанасьев БВ, Усс АЛ и др. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с рефрактерным и рецидивирующими лимфомами в республиках бывшего СССР. Ретроспективный анализ данных из четырех центров трансплантации в Беларуси, России и Украине. Клеточная терапия и трансплантация 2008; **1**: 32–42.

8. Rodriguez-Monge EJ, Cabanillas F. Long-term follow-up of platinum-based lymphoma salvage regimens. The MD Anderson Cancer Center experience. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1997; **11**: 937–47.

9. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy

in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1540–5.

10. Josting A, Rudolph C, Reiser V, *et al.* Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; **13** (10): 1628–35.

11. Delarue R, Haioun C, Brice P, *et al.* CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): A pilot study from the GELA. *J Clin Oncol* 2004; **22** (Suppl): 6529.

12. Cheson BD, *et al.* International Working Group Response Criteria. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1244.

EXPERIENCE APPLICATION SECOND-LINE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LYMPHOMAS

I.A. Kryachok, E.E. Karamanesht, E.V. Kushchevoy,
I.S. Korenkova, Yu.M. Shestovskaya,
Ya.V. Pastushenko, L.A. Dushko, K.V. Reztsova,
E.I. Makovey, N.I. Kostyukova

Summary. *There is a short review of the modern methods of treatment of lymphomas with unfavorable prognosis. Authors have demonstrated effectiveness of the second line therapy of relapsed and refractory lymphomas. There is a database of treatment of Hodgkin's and Non-Hodgkins lymphomas with DHAP regimens. According to these data DHAP is effective regimen for Hodgkins and Non-Hodgkins lymphomas with unfavorable prognosis for the majority of patients. This regimen is not very toxic and can be performed in the Department of Oncohematology and Oncology by medical staff.*

Key Words: Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkins lymphomas, refractory and relapsed lymphomas, chemotherapy of the second line, selvage regimens, DHAP.

Адрес для переписки:

Кушевой Е.В.

02033, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака МЗ Украины,

отделение онкогематологии

E-mail: oncogem_nir@ukr.net