

Zastosowanie infuzyjnego schematu chemioterapii DA-EPOCH w leczeniu chłoniaków agresywnych

Application of infusional chemotherapy regimen DA-EPOCH in treatment of non-Hodgkin lymphomas

Article history:

Received: 04.06.2017

Accepted: 24.04.2018

Michał Taszner¹,
Agata Szymańska²,
Maria Bieniaszewska¹¹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, kierownik: prof. dr hab. Andrzej Hellmann, Gdańsk, Polska
² Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, kierownik: prof. dr hab. Andrzej Hellmann, Gdańsk, Polska**Streszczenie**

Wstęp: Standardowe leczenie chłoniaków nie-Hodgkinowskich (non-Hodgkin lymphoma, NHL) oparte jest na stosowanym od ponad 30 lat schemacie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). W przypadku niektórych podtypów NHL, wyniki leczenia schematami CHOP-podobnymi są niewystarczające lub wymagają zastosowania uzupełniającej radioterapii. W latach 90. XX wieku wprowadzono do praktyki schematy leczenia polegające na podawaniu cytotatyków w długotrwałych wlewach i dawkach dostosowanych do parametrów farmakodynamicznych.

Celem pracy było przedstawienie doświadczenia jednego ośrodka w stosowaniu schematu DA-EPOCH (dose adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) w leczeniu NHL.

Materiały i metody: Poddano obserwacji 13 chorych leczonych z powodu trzech różnych podtypów NHL: pierwotnego chłoniaka śródpiersia, chłoniaka „szarej strefy” oraz anaplastycznego chłoniaka z dużych limfocytów T. Chory z NHL z komórek T otrzymał schemat DA-EPOCH, chorzy z NHL B-komórkowymi DA-EPOCH z dodatkiem rytuksymabu. Ocenę odpowiedzi przeprowadzono metodą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Wyniki: W okresie 22 miesięcy podano łącznie 94 cykle DA-EPOCH (+/-R). U wszystkich pacjentów w czasie leczenia zaobserwowano neutropenię poniżej 0,5 G/l. Spośród 13 pacjentów, u 12 oceniono odpowiedź po zakończeniu leczenia. Całkowitą odpowiedź metaboliczną uzyskano u 9 chorych, a u 2 odpowiedź częściową. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 91%. U 1 pacjentki zaobserwowano progresję NHL. Odnotowano nieznaczny toksyczność leczenia, głównie hematologiczną. Nie stwierdzono zgonów związanych z chemioterapią.

Wnioski: Zebrane doświadczenia pozwalają uznać schemat DA-EPOCH za bezpieczny, skuteczny i łatwy do stosowania w warunkach oddziału szpitalnego.

Abstract

Introduction: The standard treatment of non-Hodgkin lymphoma (NHL) is based on the CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) regimen which has been used for over thirty years. In some NHL subtypes, such treatment yields unsatisfactory results and often needs adjuvant radiotherapy. At the end of twentieth century a regimen based on continuous infusion of cytotoxic agents in doses adjusted to pharmacodynamic parameters was introduced. The aim of this paper is to present a single-center experience in the treatment of NHL patient with dose-adjusted etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone.

Materials and methods: 13 patients with 3 different NHL subtypes (primary mediastinal lymphoma, “grey zone” lymphoma, anaplastic large T-cell lymphoma) were treated with DA-EPOCH (T-cell lymphoma patient) or with DA-EPOCH with rituximab (B-cell lymphoma patients). Response assessment was performed with positron emission tomography.

Results: During 22 months, 94 cycles of DA-EPOCH (+R) were administered. All patients experienced nadirs of absolute neutrophil count below 0.5 G/l. Out of 13 patients treated, 12 were eligible for response assessment. Complete metabolic response was achieved in 9 patients and partial response in 2 patients. Overall response rate was 91%. In one patient progressive disease was observed. Treatment toxicity profile was acceptable, mostly hematological. No therapy related deaths were seen.

Conclusion: Based on experience from observation of limited group of patients we conclude that DA-EPOCH is safe, efficacious and feasible in the setting of Polish hospital.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe: DA-EPOCH, chłoniak nie-Hodgkina, PMBCL, BCLU-DLBCL/BL

Keywords: DA-EPOCH, non-Hodgkin lymphoma, PMBCL, BCLU-DLBCL/BL

Wstęp

Podstawowym schematem chemioterapii stosowanym w leczeniu agresywnych chłoniaków nie-Hodgkinowskich (*non-Hodgkin lymphoma* – NHL) jest od ponad 30 lat schemat cyklofosfamid-winkrystyna-doksorubicyna-prednizon (CHOP). Na przestrzeni lat podejmowano próby poprawy skuteczności leczenia pierwszej linii poprzez zwiększanie liczby podawanych

cytotatyków lub intensywności dawek. Badane w latach 70. i 80. XX wieku tzw. schematy trzeciej generacji nie okazały się skuteczniejsze niż uznawany za standard schemat CHOP [1, 2]. Przełomem w leczeniu większości chłoniaków wywodzących się z limfocytów B było dodanie rytuksymabu (R) do schematu CHOP [3-5], a w przypadku niektórych agresywnych chłoniaków T-komórkowych dodanie etopozydu [6, 7]. Wydaje się to zwiększać

* Adres do korespondencji: Michał Taszner, tel: 600-063-660, faks: 00 48 58 349-22-33, e-mail: mitaszner@gumed.edu.pl

efektywność terapii. Nadal poszukuje się skuteczniejszych metod leczenia indukcyjnego NHL.

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Lai i wsp. na różnych liniach komórkowych raka okrężnicy, w tym opornych na adriamycynę, stwierdzono zależność między czasem ekspozycji na lek a cytotoksycznością. Ekspozycja na lek (iloczyn stężenia i czasu) w przypadku leczenia ciągłego przez 7 dni była 9-krotnie mniejsza niż przy wlewie 3-godzinny, przy uzyskaniu tego samego odsetka zniszczonych komórek raka. Obserwacja ta dotyczyła linii komórkowych, w których mechanizm oporności warunkowany był obecnością glikoproteiny-P[8]LS 180, DLD-I, and HCT-15. Badania te doprowadziły do opracowania przez Wilsona i wsp. schematu etopozyd-prednizon-winkrystyna-cyklofosfamid-doksorubicyna (EPOCH), w którym cyklofosfamid i prednizon podawano w iniekcjach, a pozostałe leki w 96-godzinny wlewie ciągłym [9]. W przeprowadzonym badaniu II fazy 74 chorych z nawrotowymi lub opornymi postaciami NHL, u których zastosowano wcześniej schematy składające się z podobnych leków, leczono schematem EPOCH. Wykazano, że u pacjentów z opornymi i nawrotowymi NHL (*relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma* – R/R NHL) schemat infuzyjny może przełamać oporność, przy dobrej tolerancji leczenia [9]. Spośród 70 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi, 27% osiągnęło całkowitą odpowiedź (*complete response* – CR), 60% – częściową odpowiedź (*partial response* – PR). W podgrupie pacjentów z nawrotem choroby całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 100% (*overall response rate* – ORR) (w tym 76% CR). Toksyczność schematu określono jako akceptowalną. Wystąpiły głównie hematologiczne zdarzenia niepożądane – neutropenię zanotowano w 51% cykli leczenia, a w 17% gorączkę neutropeniczną. Toksyczności ze strony innych układów były minimalne.

Podobne badanie przeprowadzili Sparano i wsp., wykorzystując w leczeniu pacjentów z R/R NHL oraz chorych ze świeżo rozpoznany NHL o wysokim ryzyku schemat infuzyjny składający się z cyklofosfamidu, doksorubicyny i ifosfamidu (CDE). Autorzy również wykazali wysoką skuteczność leczenia infuzyjnego [10]. Badania farmakokinetyki doksorubicyny i etopozydu wykazały znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych między pacjentami [11]. W 1989 roku Ackland i wsp. zaproponowali model pozwalający na powiązanie parametru farmakodynamicznego – nadiru neutrofilii po podaniu chemioterapii – z parametrem farmakokinetycznym – średnim maksymalnym stężeniem doksorubicyny w stanie stacjonarnym podczas długotrwałych wlewów dożylnych [12]. Występująca pomiędzy pacjentami zmienność cech farmakokinetycznych podczas długotrwałych wlewów powoduje zmniejszenie skuteczności leczenia u osób z większym niż średnia klirens leku i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych u osób z klirensiem niższym. Aby uniknąć tej zmienności, Wilson i wsp. zaproponowali strategię opartą na dostosowaniu dawek leków wykorzystywanych w schemacie EPOCH (z wyjątkiem winkrystyny i prednizonu, podawanych w stałych dawkach) do obserwowanego nadiru neutrofilii i płytek krwi po poprzedzającym cyklu [13]. Schemat chemioterapii EPOCH z podaniem leków w dawkach dostosowywanych, z lub bez dodatku rytuksymabu (*dose adjusted-EPOCH* – *rituximab* – DA-EPOCH(-R)) jest leczeniem wykorzystującym długotrwałą infuzję cytostatyków, z modyfikacją dawek w kolejnych cyklach na podstawie obserwowanych parametrów farmakodynamicznych.

Celem pracy jest przedstawienie wyników zastosowania schematu DA-EPOCH(-R) u pacjentów leczonych z powodu NHL w Klinice Hematologii i Transplantologii w Gdańsku.

Pacjenci i metody

Grupa badana

Od kwietnia 2015 do stycznia 2017 roku w Klinice Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego leczono 13 pacjentów z wykorzystaniem schematu R-DA-EPOCH (12 pacjentów) lub DA-EPOCH (1 pacjent). Do leczenia zakwalifikowano chorych z nowo rozpoznany pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych limfocytów B (*primary mediastinal B-cell lymphoma* – PMBCL) [14] obciążonych dodatkowym ryzykiem wtórnych nowotworów (palenie papierosów, wywiad rodzinny w kierunku nowotworów płuc lub raka piersi u kobiet), pacjentów z nowo rozpoznany chłoniakiem z komórek B, nieklasyfikowalnym, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta (*B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma* – BCLU-DLBCL/BL) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B, nieklasyfikowalnym, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a chłoniakiem Hodgkina (*B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma* – BCLU-DLBCL/cHL). Schemat zastosowano też u 1 chorego z chłoniakiem z obwodowych komórek T (*peripheral T-cell lymphoma* – PTCL), z bardzo dużą masą guza oraz licznymi czynnikami wysokiego ryzyka, leczonego 5 lat wcześniej z powodu chłoniaka grudkowego. Charakterystykę grupy leczonej przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Table I. Patients characteristics

| Cecha | Liczba pacjentów (n = 13) |
|-----------------|---------------------------|
| Płeć (K:M) | 6:7 |
| Wiek | |
| ≥ 60 | 4 |
| < 60 | 9 |
| Typ | |
| PMBCL | 6 |
| BCLU-DLBCL/BL | 5 |
| BCLU-DLBCL/cHL | 1 |
| ALCL, ALK+ | 1 |
| Stadium choroby | |
| I/II | 7 |
| III/IV | 6 |

Schemat leczenia

Zastosowano schemat leczenia opisany wcześniej przez Wilsona i wsp. [13]. Dawki etopozydu, doksorubicyny i cyklofosfamidu były zwiększane o 20% w stosunku do dawki z poprzedniego cyklu, do momentu wystąpienia nadiru bezwzględnej liczby neutrofilii (*absolute neutrophil count* – ANC) poniżej 0,5G/l i/lub nadiru płytek poniżej 25G/l. W przypadku wystąpienia nadiru płytek poniżej 25 G/l, zmniejszano o 20% dawki leków stosowane w poprzednim cyklu.

Dawka cyklofosfamidu mogła być obniżona do 80% dawki wyjściowej, natomiast doksorubicyny i etopozydu do 100% dawki wyjściowej (Tab. 2). Winkrystyna nie podlegała dostosowywaniu dawki, ale nie ograniczano dawki maksymalnej. Leki podawano we wlewie ciągłym przez 4 dni (96 godzin).

Tabela II. Modyfikacja dawek w schemacie DA-EPCH
Table II. Dose modifications in DA-EPOCH regimen

| Poziom dawki | % dawki wyjściowej cytostatyków |
|--------------|-----------------------------------|
| -2 | 64% cyklofosfamid, 100% pozostałe |
| -1 | 80% cyklofosfamid, 100% pozostałe |
| 1 | 100 |
| 2 | 120 |
| 3 | 144 |
| 4 | 173 |
| 5 | 207 |
| 6 | 248 |

Prednizon był stosowany doustnie 2 razy dziennie przez 5 dni. Cyklofosfamid podawano w postaci krótkiego wlewu dożylnego. W co drugim cyklu, w ramach profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, podawano metotreksat – 12 mg, arabinozyd cytozyny – 40 mg i deksametazon – 4 mg do kanału kręgowego. W celu utrzymania wysokiej względnej intensywności dawki wszyscy chorzy otrzymywali rutynowo G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim lub lipegfilgrastim). W profilaktyce przeciwniektymicznej stosowano acyklowir i kotrimoksazol oraz w ramach profilaktyki zespołu lizy guza allopurynol i płyny infuzyjne w trakcie 2 pierwszych cykli. Wszyscy chorzy, którzy nie otrzymywali beta-blokerów i inhibitorów konwertazy w ramach wcześniejszego leczenia, rozpoczęli przyjmowanie metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 25 mg oraz ramiprylu w dawce 5 mg dziennie. Przed rozpoczęciem leczenia implantowano cewnik centralny trójdrożny lub port naczyniowy. Leki podawano w pompach infuzyjnych (winkrystyna, doksorubicyna) i pompach kroplowych (rytuksymab, etopozyd, cyklofosfamid). Nie mieszano cytostatyków w jednym pojemniku ze względu na przeszkody formalne w postaci zapisów w charakterystykach produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia wykonywano badanie EKG i echokardiograficzne. Zaplanowano wykonanie oceny odpowiedzi za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej wspomaganą środkiem kontrastowym (TK) po 4. cyklu leczenia. W przypadku zaobserwowania CR podawano kolejne 2 cykle, w przypadku PR, po kolejnych 2 cyklach powtarzano TK. W przypadku dalszej redukcji rozmiarów guza podawano kolejne 2 cykle leczenia (maksymalnie 8).

Leczenie konsolidujące

W przypadku pacjentów z PTCL, BCLU-DLBCL/BL i BCLU- DLBCL/ cHL, w dobrym stanie ogólnym, zaplanowano konsolidację uzyskanej odpowiedzi za pomocą chemioterapii wysokodawkowanej ze wspomaganie przetoczeniem komórek macierzystych hematopoezy (*autologous stem cells transplantation* – ASCT). W przypadku chorych z PMBCL z dodatnim wynikiem badania

PET po zakończeniu terapii, plan leczenia przewidywał radioterapię radykalną na śródpiersie i zajęte węzły chłonne.

Po zakończeniu leczenia schematem DA-EPOCH-(R) oceniano odpowiedź za pomocą klasyfikacji Lugano [15]. Badanie TK wykonywano około 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, natomiast badanie PET po 8-12 tygodniach, zgodnie z danymi z piśmiennictwa [16, 17].

Wyniki

Łącznie podano 94 cykli leczenia u wszystkich pacjentów, uzyskując farmakodynamiczny punkt końcowy, czyli nadir ANC poniżej 0,5 G/l: 100% pacjentów osiągnęło 3. poziom dawki, 3 chorych 5. poziom dawki, czyli 207% dawki wyjściowej doksorubicyny, etopozydu i cyklofosfamidu. U 4 pacjentów wystąpił farmakodynamiczny punkt końcowy bezpieczeństwa, czyli małopłytkowość poniżej 25 G/l, co warunkowało redukcję dawki o 20% (poziom 1).

Spośród 13 pacjentów zaplanowane leczenie ukończono u 12. ORR wynosił 91% (11/12). U 8 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź metaboliczną w badaniu PET, u 2 odnotowano częściową odpowiedź. W przypadku 1 pacjentki z PMBCL z dodatnim wynikiem PET przeprowadzona weryfikacja patomorfologiczna masy resztkowej w śródpiersiu nie potwierdziła obecności komórek chłoniaka i stwierdzono CR. Wyniki leczenia, przedstawiono w tabeli III. U 5 chorych zastosowano w konsolidacji leczenia ASCT, u 1 radioterapię.

Tabela III. Struktura odpowiedzi na leczenie u 12 ocenionych pacjentów

Table III. Response patterns in 12 evaluated patients

| Typ histopatologiczny | Odpowiedź po zakończeniu leczenia – n | | |
|-----------------------|---------------------------------------|----|----|
| | CR | PR | PD |
| DLBCL/BL | 3 | 1 | 1 |
| DLBCL/cHL | | 1 | |
| PMBCL | 5 | | |
| ALCL | 1 | | |

W dotychczasowej obserwacji progresja choroby po zakończeniu leczenia wystąpiła u 1 osoby z BCLU-DLBCL/BL. Progresję wykryto w okresie przygotowania do ASCT. Chorą, po zastosowaniu leczenia ratunkowego, poddano sekwencyjnemu wysokodawkowanemu leczeniu z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych hematopoezy i następnie allogenicznym od dawcy niespokrewnionego. Jedyne pacjent z chłoniakiem T-komórkowym: PTCL w stadium IV, IPI-5 po zakończeniu leczenia uzyskał całkowitą odpowiedź metaboliczną i został poddany ASCT. Chory zmarł 3 miesiące po ASCT z powodu zapalenia płuc o etiologii wirusowej (wirus *Coxsackie*).

Toksyczność

Leczenie było dobrze tolerowane. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii
Table IV. Patterns of observed adverse events

| Typ | Liczba pacjentów |
|-------------------------------------|------------------|
| Infekcje stopnia 3 i 4, łącznie: | 4 |
| Gorączka neutropeniczna – stopień 3 | 2 |
| Zapalenie płuc – stopień 3 | 2 |
| Inne infekcje G1-2 | 5 |
| Inne | |
| Bóle kostne | 3 |
| Duszność (<i>flare reaction</i>) | 2 |
| Zespół lizy guza | 1 |
| Wynacznienie cytostatyków | 1 |
| Niewydolność nerek | 1 |
| Przetoka tętniczo-żylna | 1 |
| Zakrzepica żył głębokich | 1 |

Powikłania infekcyjne były najczęstszym rodzajem zdarzeń niepożądanych. Łącznie wystąpiło 9 epizodów infekcyjnych: 0 w stopniu 4, 4 w stopniu 3 oraz 5 w stopniach 1-2. Epizody zapalenia płuc wystąpiły u pacjentek z zajęciem tkanki płucnej przez PMBCL w początkowych cyklach leczenia. Żaden z epizodów infekcyjnych nie spowodował wydłużenia cyklu, pacjenci otrzymali kolejne leczenie w 22. dniu cyklu. Zanotowano 2 zdarzenia niepożądane związane z implantacją centralnego cewnika naczyniowego lub jego nieprawidłowym działaniem: wynacznienie dokсорubicyny, winkrystyny i etopozydu oraz wystąpienie przetoki naczyniowej tętniczo-żylniej. Wynacznienie cytostatyków leczone było wg standardowej procedury szpitala i zagoiło się bez konieczności interwencji chirurgicznej do czasu podania kolejnego cyklu. Przetoka tętniczo-żylna wystąpiła na żyłę udowej, w miejscu implantacji centralnego cewnika żylnego. Zastosowano opatrunek uciskowy przez 24 godziny, uzyskując zamknięcie przetoki. Interwencja chirurgiczna nie była konieczna.

Zespół bólowy

W przypadku 3 pacjentów zaobserwowano występowanie zespołu nasilonych uogólnionych dolegliwości bólowych. Bóle dotyczyły kości, stawów, jamy brzusznej, głowy, klatki piersiowej. Występowały na początku leczenia, w 1 i 2 cyklu. Dotyczyły 1 pacjenta z BCLU-DLBCL/BL, 1 pacjenta z PTCL i 1 chorej z PMBCL. Analiza wywiadu zebranego z pacjentami oraz przejściowy charakter dolegliwości wskazywały na 2 możliwe przyczyny: zespół „flare” oraz reakcję na stosowany w profilaktyce G-CSF.

Zaostrzenie przewlekłej choroby nerek

Zaobserwowano 2 epizody zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek u 64-letniego pacjenta z rozpoznaniem BCLU-DLBCL/BL w stopniu zaawansowania II, chorującego na przewlekłą chorobę nerek w stopniu G3a, wtórną do nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Obniżenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) do 30 ml/ min/1,73 m² wykryto w trakcie rutynowych badań przed kolejnym cyklem leczenia.

Po nawodnieniu pacjenta uzyskano powrót eGFR do wartości wyjściowych – 50 ml/min/1,73 m².

Zakrzepica żył głębokich

Odnotowano 1 epizod zakrzepicy żyły podobojczykowej lewej, niezwiązany z cewnikiem centralnym. Do zakrzepicy doszło podczas 3. cyklu DA-R-EPOCH u 64-letniego pacjenta z rozpoznaniem BCLU-DLBCL/BL w trakcie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej dalteparyną.

Zespół lizy guza

Pomimo zastosowania profilaktyki zaobserwowano 1 epizod zespołu lizy guza u 43-letniego pacjenta z ALCL w stopniu zaawansowania IV z bardzo dużą masą nowotworu (liczne zmiany o średnicy powyżej 10 cm). Do stosowanego leczenia dołączono rasburykazę w dawce łącznej 6 mg, uzyskując trwałą normalizację parametrów laboratoryjnych.

Zaburzenia cyklu miesięcznego

U wszystkich 6 leczonych kobiet odnotowano brak krwawień miesięcznych w trakcie terapii. U 5 z nich miesiączka powróciła w toku dalszej obserwacji.

Omówienie

Przedstawiona grupa pacjentów składała się z chorych, u których na podstawie przesłanek z piśmiennictwa [13, 18] odstąpiono od standardowego leczenia schematem CHOP+/-R. Dla chorych z PMBCL czynnikiem decydującym było rodzinne obciążenie występowaniem raka piersi lub płuc albo palenie papierosów. Uwzględniano również osobiste preferencje pacjenta. PMBCL jest odrębnym podtypem NHL zbliżonym patogenetycznie do klasycznego chłoniaka Hodgkina. Obserwacje wskazują, że do uzyskania adekwatnej kontroli choroby chemioterapia powinna być uzupełniana radioterapią na okolicę śródpiersia. Takie postępowanie niesie za sobą ryzyko odległych powikłań związanych z toksycznością promieniowania względem serca, płuc czy gruczołów piersiowych [18]. Poszukując leczenia wolnego od radioterapii, Dunleavy i wsp. [14] zaproponowali leczenie I rzutu za pomocą 6-8 cykli DA-EPOCH-R. Celami pierwszorzędowymi badania były ocena OS i przeżycia bez zdarzeń (*event free survival* – EFS). Przy medianie długości obserwacji 63 miesiące (zakres 3 do 156), zaobserwowano EFS 93% i OS 97%. Zastosowanie DA-R-EPOCH pozwoliło na uniknięcie radioterapii u 96% pacjentów przy zachowaniu bardzo dobrych i trwałych odpowiedzi. W naszej analizie wszyscy pacjenci z PMBCL uzyskali CR bez zastosowania radioterapii, co jest zgodne z wnioskiem autorów, że DA-EPOCH-R jest wysoce skutecznym schematem w tej grupie chorych i pozwala na uniknięcie uzupełniającego napromieniania śródpiersia. Zaburzenia płodności po leczeniu chemicznym są szczególnym problemem u kobiet w wieku rozrodczym, kiedy występowanie PMBCL jest częstsze. W 2016 roku Gharwan i wsp. [19] opublikowali raport dotyczący badania wpływu DA-EPOCH-R na funkcje

rozrodcze 28 kobiet przed menopauzą, leczonych z powodu PMBCL. Badanie za pomocą ankiety oraz pomiaru stężeń przysadkowych i jajnikowych hormonów płciowych oceniało pozostałą rezerwę jajnikową, obecność miesiączki oraz liczbę ciąży i urodzonych dzieci. Spośród 15 pacjentek, które przestały miesiączkować w trakcie leczenia, u 10 (67%) cykle miesięczne powróciły do normy, odnotowano 11 ciąży, wszystkie bez konieczności zastosowania technik wspomaganego rozrodu. U większości pacjentek leczonych przed 40. r.ż. profil hormonalny powracał do wartości typowych dla okresu rozrodczego po 4-18 miesiącach od zakończenia leczenia. Autorzy konkludują, że schemat DA-EPOCH-R cechuje się niższą toksycznością wobec układu rozrodczego niż schematy intensywne. Krótki okres obserwacji naszej niewielkiej grupy nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do toksyczności wobec gonad.

W przypadku chorych z heterogennej grupy chłoniaków o złym rokowaniu, decyzje o wdrożeniu leczenia bardziej intensywnego niż CHOP-R, ale mniej toksycznego niż schematy z wysokimi dawkami metotreksatu, podejmowano po uwzględnieniu wieku, obciążeń oraz logistycznych możliwości utrzymania względnej intensywności dawki. Klasyfikacja WHO z 2008 roku zawiera kategorię, BCLU-DLBCL/BL, mającą tymczasowo zebrać NHL o agresywnej naturze, które z różnych powodów nie powinny być rozpoznawane jako DLBCL lub BL [20]. Część przypadków w tej bardzo heterogennej kategorii to chłoniaki, w których występują rearanżacje genów *MYC* oraz *BCL2* i/lub *BCL6*. Współwystępowanie rearanżacji *MYC* z *BCL2* (lub rzadziej *BCL6*) określane jest jako *double hit lymphoma* (DH), natomiast wszystkich 3 translokacji jako *triple hit lymphoma* (TH). Inną podgrupą są chłoniaki o cechach patomorfologicznych DLBCL, ale wykazujących także zmiany morfologiczne i immunofenotypowe charakterystyczne dla BL, jak bardzo wysoka ekspresja Ki-67 lub obecność CD10. Część przypadków BL charakteryzująca się nietypowymi cechami immunofenotypowymi, takimi jak słaba ekspresja *BCL2* lub występowanie markerów T-komórkowych CD4 i CD5, także jest zaliczana do chłoniaków BCLU-DLBCL/BL [21]. Wspólną cechą kliniczną wszystkich podgrup BCLU-DLBCL/BL jest złe rokowanie i agresywny przebieg [22, 23].

Zastosowanie standardowego leczenia indukcyjnego R-CHOP w chłoniakach BCLU-DLBCL/BL i DH/TH wiąże się z gorszymi wynikami niż w przypadkach DLBCL bez rearanżacji lub nadekspresji *MYC*. Wykorzystanie bardziej intensywnych schematów chemioterapii, jak stosowane w BL, wydaje się uzasadnione. Najczęściej proponowanymi schematami są R-Hyper-CVAD (rytuksymab, hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) [24], CODOX-M/IVAC (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, metotreksat naprzemiennie z ifosfamidem, etopozydem, arabinozydem cytozyny) [25]. Jednak, szczególnie w przypadku chorych starszych, może wystąpić zła tolerancja takiego leczenia [26]. Petrich i wsp., w wielośrodkowym badaniu retrospektywnym, porównali schematy indukcyjne R-CHOP, R-HyperCVAD/MA, DA-R-EPOCH oraz R-CODOX-M/IVAC w grupie pacjentów z chłoniakiem DH. Spośród 31 osób, u 50% rozpoznano DLBCL, a u 48% BCLU-DLBCL/BL. Najczęściej wykorzystywanym schematem był R-CHOP (32%), następnie R-HyperCVAD/MA i DA-R-EPOCH (po 21%) oraz R-CODOX-M/IVAC zastosowany u 14%. Istotnie wyższy odsetek CR osiągnięto, stosując DA-R-EPOCH. W analizie OS nie stwierdzono statystycznie

istotnych różnic między R-CHOP a schematami intensywnymi, jednak przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że intensywne leczenie indukcyjne wiąże się z dłuższym przeżyciem. Warto zauważyć, że najczęściej stosowanym intensywnym schematem u pacjentów po 60. roku życia był DA-R-EPOCH, co wynikało ze spodziewanej najmniejszej toksyczności wśród schematów intensywnych [25].

W 2014 roku Oki i wsp. zaprezentowali wyniki leczenia 129 pacjentów DH, wśród których u 35 rozpoznano BCLU-DLBCL/BL. Najczęściej stosowanym schematem był R-CHOP (57 przypadków), następnie R-HyperCVAD/MA (34), R-EPOCH (28) i 10 innych (w tym R-CODOX-M/IVAC, R-DHAP, R-ICE, R-bendamustyna). Odsetek uzyskanych CR dla schematów R-CHOP, R-HyperCVAD/MA i R-EPOCH wyniósł odpowiednio 40%, 68% i 68% ($p < 0,05$). Analiza przeżycia wykazała, że przy medianie obserwacji 18 miesięcy, 3-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 29% i 38% dla leczonych R-EPOCH. W porównaniu z pozostałymi schematami ten charakteryzował się istotnie lepszym EFS i OS [27].

Metaanaliza 11 badań z udziałem 394 pacjentów z DH leczonych R-CHOP lub schematami intensywnymi przeprowadzona przez Howlett i wsp. wykazała istotne wydłużenie PFS u osób leczonych R-EPOCH w porównaniu z R-CHOP. Nie wykazano istotnych różnic OS pomiędzy grupami [28]. Natomiast de Jonge i wsp., analizując wyniki leczenia 26 przypadków DLBCL DH za pomocą R-CHOP i DA-R-EPOCH, nie wykazali poprawy OS po zastosowaniu schematu infuzyjnego [29].

Przebieg leczenia 6 pacjentów z NHL o wysokim stopniu złośliwości w naszej obserwacji nie odbiegał od opisów w literaturze. Toksyczność leczenia była umiarkowana, co pozwalało na zachowanie intensywności leczenia. Może to wpływać na odległe wyniki terapii, zgodnie z potwierdzonym faktem, że odstępstwa od należytnej dawki lub czasu jej podania zmniejszają odsetek uzyskiwanych odpowiedzi. Względy praktyczne przemawiają za stosowaniem u większości chorych schematów jednodniowych, pozwalających na leczenie w warunkach oddziałów dziennych i niewymagających implantacji cewnika centralnego. W niektórych ośrodkach światowych DA-EPOCH-R i pokrewne schematy są stosowane w trybie ambulatoryjnym, z wykorzystaniem osobistych pomp infuzyjnych i pojemników z wymieszanymi chemioterapeutykami. Ze względu na zapisy w charakterystyce produktów leczniczych apteka szpitalna może odmówić przygotowania takiej mieszaniny mimo potwierdzenia stabilności i bezpieczeństwa roztworu w piśmiennictwie [30, 31]. W takiej sytuacji podanie chemioterapii wg schematu DA-R-EPOCH wymaga 5-6-dniowej hospitalizacji. W podtypach NHL, w leczeniu których stosuje się bardzo intensywne schematy oparte na wysokich dawkach metotreksatu i arabinozydu cytozyny, wymagające długotrwałej hospitalizacji i obciążone istotną toksycznością, alternatywa w postaci 5-dniowego schematu infuzyjnego o niskiej toksyczności może pozwolić na redukcję liczby i nasilenia powikłań, a także zmniejszyć obciążenie oddziału stacjonarnego, przy zachowanej skuteczności leczenia.

Dane laboratoryjne i kliniczne sugerują, że poza dawką kumulacyjną antracyklin, także szybkie podanie w iniekcji oraz wysokość jednorazowej dawki mogą być czynnikami ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego [32]. W opublikowanej w 2016 roku w *Cochrane Database of Systematic Reviews* przez Dalena i wsp. [33] metaanalizie poddano badania, w których porównywano schematy

z różnymi czasami podaży antracyklin. Wlew antracykliny trwający 6 godzin lub dłużej charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca, bez zauważalnego wpływu na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. W naszej grupie miało to szczególne znaczenie u pacjentów starszych (głównie z chłoniakami nieklasyfikowalnymi) oraz pacjenta wcześniej leczonego antracyklinami. Nie zaobserwowaliśmy obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory ani pojawienia się nowej choroby serca u żadnego z chorych.

Wnioski

Na podstawie zebranych doświadczeń stwierdzamy, że DA-EPOCH(R) jest skutecznym, bezpiecznym i łatwym do stosowania schematem w leczeniu chłoniaków zaliczanych do grupy o wysokim stopniu złośliwości. W przypadku PMBCL zwiększona intensywność leczenia pozwala na uniknięcie radioterapii, której toksyczność odległa jest szczególnie ważna w grupie chorych młodszych.

Piśmiennictwo/References

- [1] Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1985;102:596–602.
- [2] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg 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. doi:10.1056/NEJM199304083281404.
- [3] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
- [4] Ertrand Oiffier BC, Ric Epage EL, Osette Rièrè JB, et al. Chop plus rituximab vs. chop alone in elderly patients with diffuse large-b-cell lymphoma chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large-b-cell lymphoma Background The standard treatment for patients. *N Engl J Med* 2002;346.
- [5] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013–22. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [6] Kahl C, Leithäuser M, Wolff D, et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. *Ann Hematol* 2002;81:646–50. doi:10.1007/s00277-002-0556-2.
- [7] Köppler H, Pflüger KH, Eschenbach I, et al. Randomised comparison of CHOEP versus alternating hCHOP/ IVEP for high-grade non-Hodgkin's lymphomas: treatment results and prognostic factor analysis in a multi-centre trial. *Ann Oncol* 1994;5:49–55.
- [8] Lai GM, Chen YN, Mickley LA, Fojo AT, Bates SE. P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1991;49:696–703.
- [9] Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: Toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1573–82.
- [10] Sparano JA, Wiernik PH, Leaf A, Dutcher JP. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a schedule-dependent effect favoring infusional administration of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1071–9.
- [11] Wilson WH, Bates SE, Fojo A, et al. Controlled trial of dexverapamil, a modulator of multidrug resistance, in lymphomas refractory to EPOCH chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:1995–2004.
- [12] Ackland SP, Ratain MJ, Vogelzang NJ, Choi KE, Ruane M, Sinkule JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-term continuous-infusion doxorubicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:340–7.
- [13] Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: A pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99:2685–93. doi:10.1182/blood.V99.8.2685.
- [14] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408–16. doi:10.1056/NEJMoa1214561.
- [15] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–67. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [16] Han HS, Escalón MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol* 2009;20:309–18. doi:10.1093/annonc/mdn629.
- [17] Nagle SJ, Chong EA, Chekol S, et al. The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2015;4:7–15. doi:10.1002/cam4.322.
- [18] Zinzani P, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87.
- [19] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114.
- [20] Aukema SM, Siebert R, Schuurung E, Van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma E-J, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319–31. doi:10.1182/blood.
- [21] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460–7. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342.
- [22] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452–9. doi:10.1200/JCO.2011.41.0985.

- [23] Li S, Lin P, Fayad LE, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18) (q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol* 2012;25:145–56. doi:10.1038/modpathol.2011.147.
- [24] Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in patients with double-hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;0:1–9. doi:10.1182/blood-2014-05-578963.A.M.P.
- [25] Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/ IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial) 2008;112:2248–60. doi:10.1182/blood-2008-03-145128.
- [26] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: The MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891–901. doi:10.1111/bjh.12982.
- [27] Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: A systematic review and metaanalysis. *Br J Haematol* 2015;170:504–14. doi:10.1111/bjh.13463.
- [28] de Jonge AV, Roosma TJA, Houtenbos I, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements. *Eur J Cancer* 2016;55:140–6. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.001.
- [29] Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 2016;46:264–84. doi:10.1111/eci.12589.
- [30] van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016. doi:10.1002/14651858.CD005008.pub4.
- [31] Gharwan H, Lai C, Grant C, et al. Female fertility following dose-adjusted EPOCH-R chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1616–24. doi:10.3109/10428194.2015.1118476.
- [32] Wolfe JL, Thoma LA, Du C, et al. Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:985–9.
- [33] Yuan P, Grimes GJ, Shankman SE, Daniels CE, Goldspiel BR, Potti GK. Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide phosphate in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:594–8.