

# Безопасность и эффективность режима кондиционирования BeEAC перед аутологичной трансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток при первично-резистентных формах и рецидивах лимфомы Ходжкина

Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е.,  
Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е., Дубинина Ю.Н.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартом лечения больных с резистентными формами и рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Существует несколько наиболее часто используемых режимов кондиционирования, но данные о проведении рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность различных режимов и их токсичность, отсутствуют. Внедрение новых схем кондиционирования, определение их эффективности и токсичности, сравнение полученной информации с уже существующими схемами позволит оптимизировать подходы к лечению.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности и эффективности схемы BeEAC в качестве режима кондиционирования перед аутоТГСК для лечения первично-резистентных форм и рецидивов ЛХ (ClinicalTrials.gov NCT03315520).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2016 по июнь 2018 г. в исследование включено 72 пациента с ЛХ; 36 женщин и 36 мужчин. Медиана возраста пациентов – 30,5 лет (19–62). Опухолевый статус до аутоТГСК представлен в табл. 4. Медиана наблюдения составила 24 месяцев. Режим кондиционирования BeEAC: повышающиеся дозы бендамустина 160 мг/м<sup>2</sup>, 180 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимые в Д-6 и Д-5, комбинированные с фиксированными дозами: цитарабина 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов Д-4 – Д-1, этопозида 200 мг/м<sup>2</sup> Д-4 – Д-1, циклофосфида 140 мг/кг Д-4 – Д-1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В I фазе исследования, предполагавшей 3 когорты по 3 пациента, когда доза бендамустина повышалась со 160 до 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимая в Д-6 и Д-5, **проявлений дозолимитирующей токсичности выявлено не было**. В последующем больные получали бендамустин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>.

Данные по гематологической токсичности и токсических эффектах ЖКТ представлены в табл. 1, 2, 3.

Табл. 1. Гематологическая токсичность режима BeEAC

Показатель, медианы	Характеристики
День (после трансплантации) максимального снижения нейтрофилов	Д+5
Длительность агранулоцитоза (нейтрофилы – 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л), дни	8
Показатель максимального снижения уровня тромбоцитов	5 x 10 <sup>9</sup> /л
Длительность тромбоцитопении менее 20 x 10 <sup>9</sup> /л, дни	11
День максимального снижения гемоглобина	Д+9
Показатель максимального снижения уровня гемоглобина	79 г/л

Табл. 2. Мукозит ротовой полости (шкала оценки мукозита ВОЗ) после проведения кондиционирования по схеме BeEAC

Степень тяжести мукозита	Нет мукозита	I степень	II степень	III степень	IV степень
Число пациентов (% от общей группы)	19 (26,4 %)	18 (25,0 %)	21 (29,2%)	11 (15,2 %)	3 (4,2 %)

Табл. 3. Мукозит тонкой и толстой кишки после проведения кондиционирования по схеме BeEAC

Степень тяжести мукозита	Нет мукозита	I степень	II степень	III степень	IV степень
Число пациентов (% от общей группы)	20 (27,8%)	29 (40,3%)	12 (16,7%)	10 (13,8%)	1 (1,4%)

Кардиотоксические эффекты были выявлены у 7 пациентов (9,7%) и проявлялись в виде гидроперикарда, сухого перикардита, пароксизма трепетания предсердий, острой бивентрикулярной недостаточности и острой постцитостатической кардиомиопатии.

Лёгочная токсичность имела место у 2 больных (2,8%) – постцитостатический пульмонит.

Печеночная токсичность, оценивалась по уровню печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина и имела место у 21 пациента (29,2%), преимущественно I ст.

Нефротоксичность наблюдалась у 8 пациентов (11,1%), оценка производилась по уровню креатинина. Острая почечная недостаточность имела место у 2 больных (2,8%).

Опухолевый статус после ТГСК представлен в табл. 4.

Табл. 4. Опухолевый статус до и после (через 2–3 месяца после трансплантации) ТСКК

Эффект лечения	Число больных (%)	
	до ауто-ТГСК	после ауто-ТГСК
Полная ремиссия	38 (52,8)	47 (65,2)
Частичная ремиссия	33 (45,8)	12 (16,7)
Стабилизация	1 (1,4)	0 (0)
Прогрессирование / рецидив	0 (0)	11 (15,3)
Не оценивался*	0 (0)	2 (2,8)

\*2 летальных исхода (осложнение сепсиса, острая кардиотоксичность) во II фазе исследований

Летальность за период наблюдения составила 11,1% (8 пациентов). Причины летального исхода: 1 пациент – прогрессирование основного заболевания, 3 – кардиотоксичность, 2 – сепсис, 1 – кровотечение, 1 –пульмонит во время проведения иммунотерапии. Ранняя посттрансплантационная летальность (до Д+30) составила 2,78% (2 пациента; причины: 1 – осложнения сепсиса, 1 – острая кардиотоксичность).

Однолетняя и двухлетняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составили 54% и 33%, соответственно (рис. 1). Общая выживаемость (OS) составила: 86% – однолетняя, 67% – двухлетняя (рис. 2).

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (PFS)



Рис. 2. Общая выживаемость (OS)



## ВЫВОДЫ

Режим кондиционирования BeEAC является безопасным, о чем свидетельствуют полученные данные. Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами с целью оценки поздних токсических эффектов и показателей выживаемости в отдаленном периоде.