

Оценка безопасности и эффективности схемы ВеЕАС (бендамустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид) как режима кондиционирования перед аутологичной трансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток для лечения первично-резистентных форм и рецидивов злокачественных лимфом

Саржевский В.О., Самойлова А.А., Дубинина Ю.Н., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Существует несколько наиболее часто используемых режимов кондиционирования для выполнения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) больным лимфопролиферативными заболеваниями (ЛЗ). Но в настоящее время отсутствуют данные о проведении рандомизированных исследований, которые бы сравнивали эффективность различных режимов и их токсичность. Внедрение новых схем кондиционирования, определение их эффективности и токсичности, сравнение полученной информации с уже существующими схемами позволит оптимизировать подходы к лечению ЛЗ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности и эффективности схемы ВеЕАС как режима кондиционирования перед аутологичной трансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток для лечения первично-резистентных форм и рецидивов ЛЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 пациентов: 35 – с лимфомой Ходжкина, 20 – с неходжкинскими лимфомами; 27 женщин и 28 мужчин. Медиана возраста пациентов – 33 года (18–65) Данные по предшествующему лечению (табл. 1). Опухолевый статус до ТСКК (табл. 5). Режим кондиционирования ВеЕАС: повышающиеся дозы бендамустина 160 мг/м², 180 мг/м², 200 мг/м², вводимые в Д-6 и Д-5, комбинированные с фиксированными дозами: цитозара 200 мг/м² каждые 12 часов Д-4–Д-1, вепезида 200 мг/м² Д-4–Д-1, циклофосфамида 140 мг/м² Д-4–Д-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В I фазе исследования, предполагавшей 3 когорты по 3 пациента, когда доза бендамустина повышалась со 160 до 200 мг/м², вводимая в Д-6 и Д-5, **проявлений дозолимитирующей токсичности выявлено не было**. В последующем все больные получали бендамустин в дозе 200 мг/м².

Данные по гематологической токсичности и токсических эффектах ЖКТ представлены в табл. 2, 3, 4.

Кардиотоксические эффекты были выявлены у 5 пациентов (9,1%) и проявлялись в виде гидроперикарда, сухого перикардита, пароксизма трепетания предсердий, острой левожелудочковой недостаточности и острой постцитостатической кардиомиопатии.

Лёгочная токсичность имела место у 2 больных (3,6%) – постцитостатический пульмонит.

Печеночная токсичность, оценивалась по уровню печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина: токсичность I ст. имела место у 1 пациента (1,8%), III ст. – также у 1 больного (1,8%).

Опухолевый статус после ТСКК представлен в табл. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать вывод о безопасности режима ВеЕАС. Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами с целью оценки поздних токсических эффектов и показателей выживаемости.

Табл. 1. Данные по предшествующему лечению

Вид лечения и его особенности		Число больных (%)
Число линий ПХТ перед трансплантацией	1 линия	3 (5,5)
	2 линии	23 (41,8)
	3 линии	17 (30,9)
	4 линий и более	12 (21,8)
День максимального снижения гемоглобина	Была ЛТ	23 (41,8)
	Не было ЛТ	32 (58,2)
Предшествующая ауто-ТСКК	Была ауто-ТСКК	0 (0)
	Не было ауто-ТСКК	55 (100)

Табл. 2. Гематологическая токсичность режима ВеЕАС

Показатель, медианы	Характеристики
День (после трансплантации) максимального снижения нейтрофилов	Д+5
Длительность агранулоцитоза (нейтрофилы – 0,5 x 10 ⁹ /л), дни	8
Показатель максимального снижения уровня тромбоцитов	5 x 10 ⁹ /л
Длительность тромбоцитопении менее 20 x 10 ⁹ /л, дни	11
День максимального снижения гемоглобина	Д+8
Показатель максимального снижения уровня гемоглобина	78 г/л

Табл. 3. Мукозит ротовой полости (шкала оценки мукозита ВОЗ) после проведения кондиционирования по схеме ВеЕАС

Степень тяжести мукозита	Нет мукозита	I степень	II степень	III степень	IV степень
Число пациентов (% от общей группы)	13 (23,6%)	10 (18,2%)	20 (36,4%)	9 (16,4%)	3 (5,4%)

Табл. 4. Мукозит тонкой и толстой кишки после проведения кондиционирования по схеме ВеЕАС

Степень тяжести диареи	Нет диареи	I степень	II степень	III степень	IV степень
Число пациентов (% от общей группы)	15 (27,3%)	24 (43,6%)	9 (16,3%)	6 (10,9%)	1 (1,9%)

Табл. 5. Опухолевый статус до и после (через 2–3 месяца после трансплантации) ТСКК

Эффект лечения	Число больных (%)	
	до ауто-ТГСК	после ауто-ТГСК
Полная ремиссия	20 (36,4)	30 (54,6)
Частичная ремиссия	32 (58,2)	8 (14,6)
Стабилизация	3 (5,4)	3 (5,4)
Прогрессирование/рецидив	0 (0)	12 (21,8)
Не оценивался*	0 (0)	2 (3,6)

*1- летальный исход (осложнение сепсиса) во II фазе исследований, 1 – отсутствует связь с пациентом