

# Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является относительно редким (2,1 случая на 100 000 населения и 3149 впервые выявленных случаев в 2015 г.) [1] злокачественным заболеванием лимфоидной ткани. Несмотря на относительную редкость, ЛХ является одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий у молодых пациентов во возрасте 20-30 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания. Современные методы лечения позволяют достичь более чем 95% 5-летней выживаемости даже при распространённых стадиях заболевания [2]. Несмотря на это, у 15% пациентов отсутствует ответ на стандартное лечение (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после терапии первой линии [2–4]. В этом случае методом выбора становится высокодозная химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК) [5-7].

Химиочувствительность лимфомы является главным прогностическим фактором эффективности аутологичной трансплантации и определяет основное показание к ее проведению [3, 4]. Так, согласно российским клиническим рекомендациям (табл. 1) по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2016 год), а также рекомендациям EBMT (2010 г.), ASBMT (2015 г.) и NCCN (2017 г.), стандартом для выполнения процедуры является химиочувствительный рецидив [1, 8, 9, 10].

Табл. 1. Показания для аутоТКСК при лимфоме Ходжкина

Статус заболевания	Рекомендации (категория доказательности)
1 Полная ремиссия	Не рекомендуется (I)
Химиочувствительный рецидив, аутоТКСК ранее не выполнялась	Стандарт (I)
Химиочувствительный рецидив, после аутоТКСК	Стандарт (I)
Рефрактерность	Терапевтическая опция (III)

ВХТ+аутоТКСК в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах ЛХ в настоящее время представляется нецелесообразной [11, 12].

В качестве предтрансплантационной подготовки большинство авторов рекомендует схемы DHAP, IGEV, ICE, ASHAP, ESHAP, GDP, DexaBEAM, miniBEAM и др., обладающие сопоставимой эффективностью [13–21].

В странах Европы (включая Россию) в 2015 г. выполнено 2070 аутоТКСК при ЛХ [22]. В России ежегодно выполняется около 50 аутоТКСК [23] при лимфоме Ходжкина, потребность же в данном лечении в нашей стране по данным ряда авторов, составляет около 500 операций в год [23,24]. Таким образом, несмотря на интенсивное развитие отечественного здравоохранения в последние годы, обеспеченность трансплантационными койками в РФ остается крайне низкой, что обуславливает длительный периода ожидания для пациентов (3-6 месяцев по данным авторов).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить долгосрочные результаты ВХТ+аутоТКСК у больных с ЛХ в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 224 пациента с ЛХ, которым была выполнена аутоТКСК в период с декабря 2006 по июль 2016 г. АутоТКСК проведены в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. Средний возраст больных составил 30 (15–59) лет. Мужчины – 39,3% (n = 88), женщины 60,7% (n = 136). Медиана линий предтрансплантационной химиотерапии составила 3,2 (2–9). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Табл. 2. Клиническая характеристика больных (n = 224)

Исследуемый параметр		% от общего кол-ва больных	Количественная характеристика
Общесоматический статус ECOG	«хороший» ОС (0–1)	89,7	201
	«плохой» ОС (2–4)	10,3	23
Эффект лечения до ТКСК	Полный ответ	25,4	57
	Частичный ответ	50,4	113
	Стабилизация	24,2	54
Режим кондиционирования	BEAM	57,6	129
	CBV	34,8	78
	BeEAC	3,6	8
	Другое	4,0	9

Кондиционирование осуществлялось по стандартным протоколам: BEAM (BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> – Д-6, Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> – Д-5-Д-2, Цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день – Д-5–Д-2 и Мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> – Д-1) и CBV (BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> – Д-5, Циклофосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> Д-4–Д-1, Этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день – Д-4–Д-1).

8 пациентам с целью кондиционирования был использован новый режим BeEAC (бендамустин 200 мг/ м<sup>2</sup> – Д-6, Д-5, Цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день – Д-4–Д-1, Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> – Д-4–Д-1, Циклофосфамид 140 мг/кг, разделенные на 4 дня, – Д-4 – Д-1).

Показанием для ВХТ+аутоТКСК был химиочувствительный рецидив или рефрактерность на фоне стандартного лечения (если после двух курсов высокодозной противорецидивной терапии до трансплантации была достигнута полная или частичная ремиссия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после ВХТ+с аутоТКСК в группе больных ЛХ, а также влияния на величины ОВ и БРВ после ВХТ+с аутоТКСК пола, общесоматического статуса ECOG, опухолевого ответа на момент трансплантации (полная или частичная ремиссия) и режима кондиционирования.

Полученные данные показали, что 5– летняя ОВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ составила 63% (рис. 1), 5-летняя БРВ – 84% (рис. 2), соответственно.

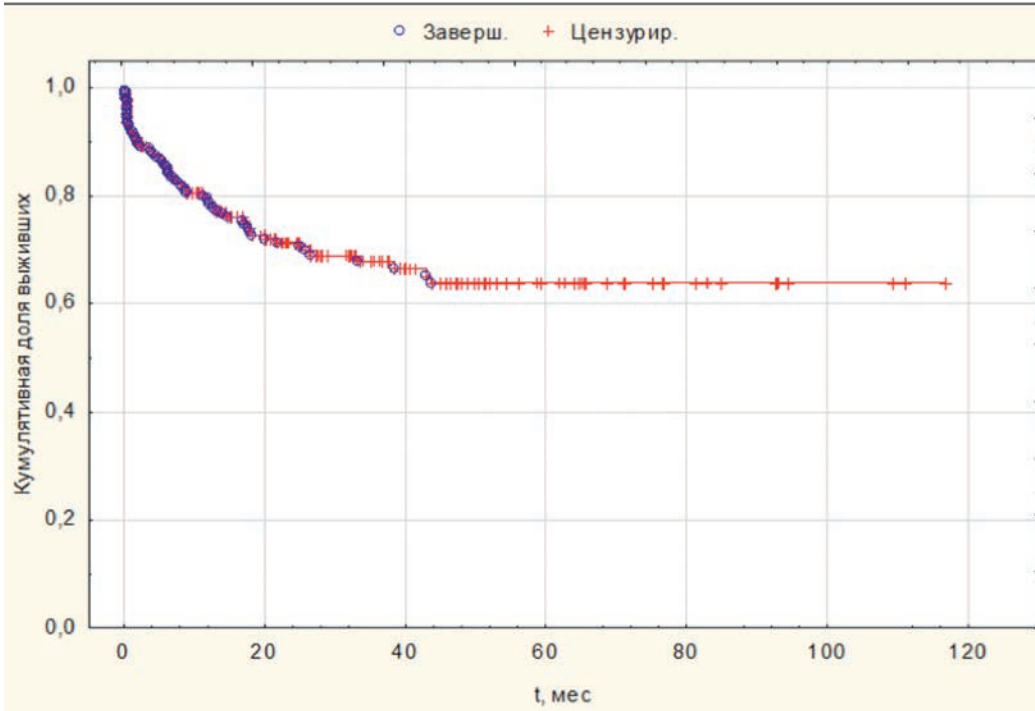


Рис. 1. Кривая ОВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ (n=224)

Большие показатели БРВ после ВХТ+аутоТКСК в сравнении с ОВ после ВХТ+аутоТКСК объясняются тем, что в анализ по БРВ включались только те больные, у которых был достигнут полный ответ после ВХТ+аутоТКСК. Соответственно, пациенты этой когорты жили дольше, чем пациенты в общей группе, для которой производился расчет ОВ после ВХТ+аутоТКСК.

Показатели ОВ после ВХТ+аутоТКСК значимо зависели от режима кондиционирования (рис. 3). Значимых различий в БРВ после ВХТ+аутоТКСК в зависимости от режима кондиционирования зарегистрировано не было.

У больных, получавших в качестве кондиционирования режим BEAM, 5-летняя ОВ после ВХТ+аутоТКСК составила 55%, при применении режима CBV – 92% (p < 0,05). Полученные данные являются предварительными ввиду того, что сроки наблюдения в группе BEAM (N = 129) были значимо больше, чем аналогичные сроки в группе CBV (N = 78).

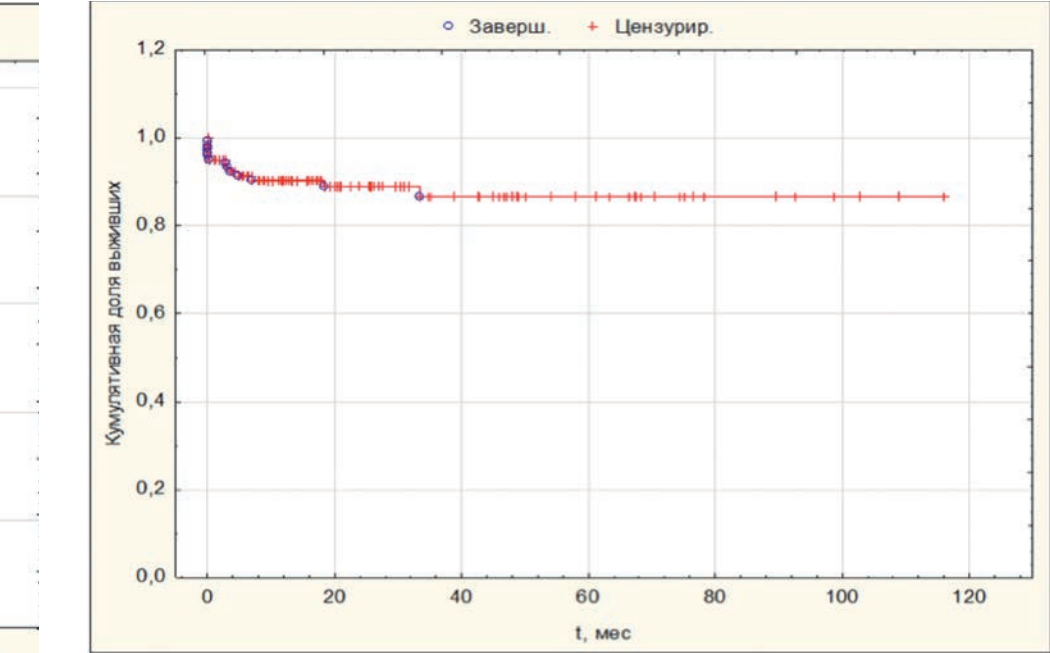


Рис. 2. Кривая БРВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ (n=121)

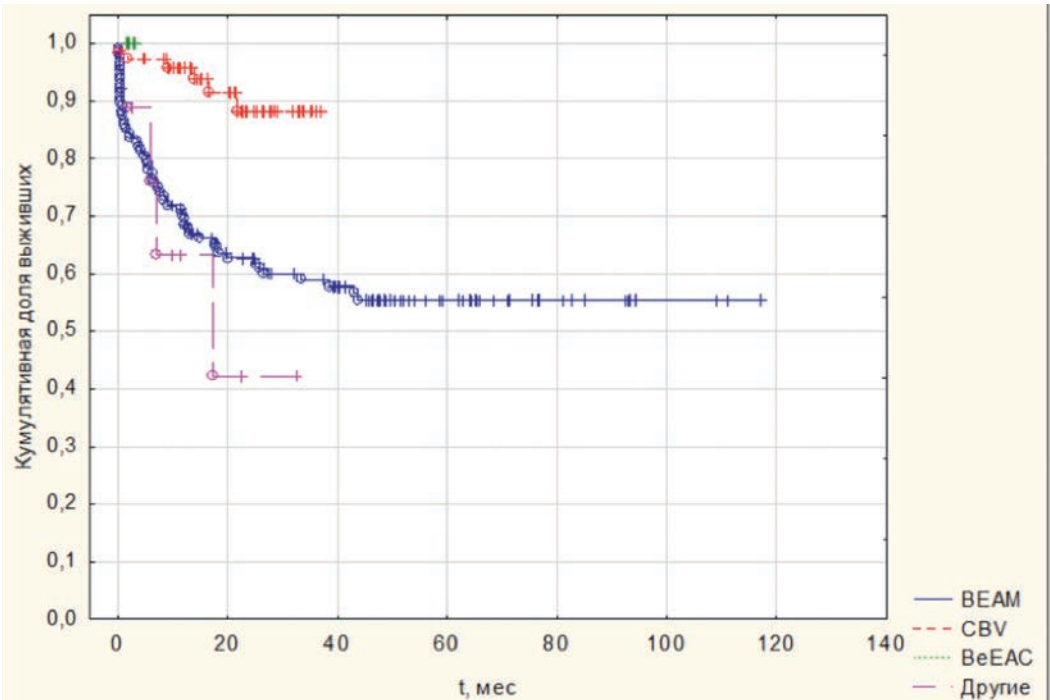


Рис. 3. Кривая ОВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ (n=224) в зависимости от режима кондиционирования

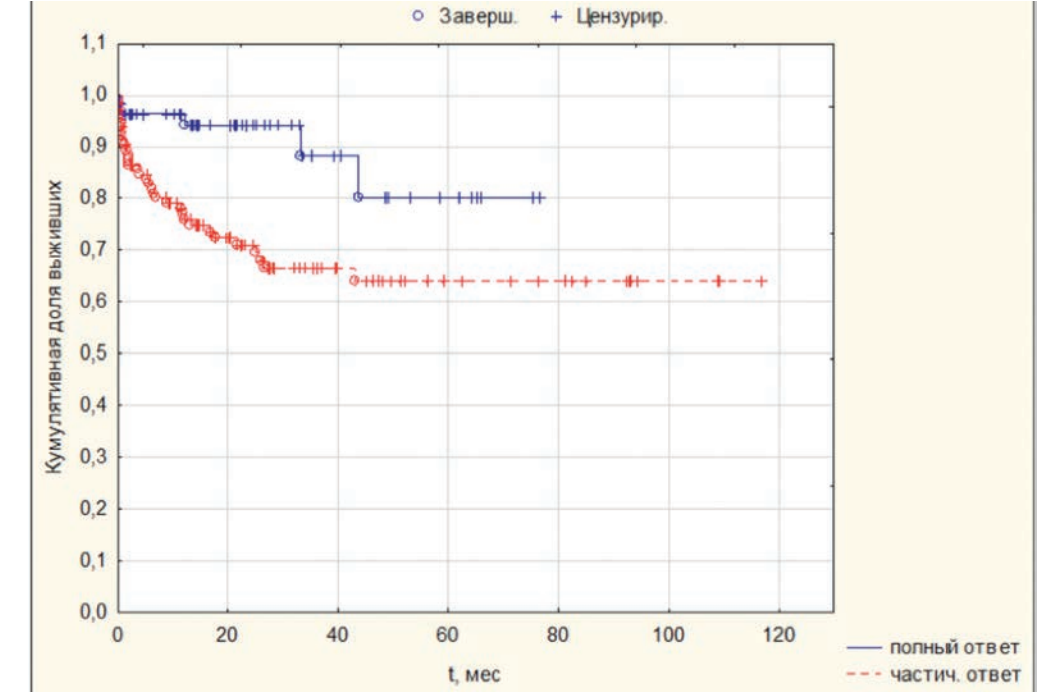


Рис. 4. Кривая ОВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ (n=224) в зависимости от опухолевого ответа до ВХТ+аутоТКСК

Делать однозначный вывод о влияния на величины выживаемости режима кондиционирования BeEAC в настоящее время преждевременно ввиду малого количества пациентов и небольшого срока наблюдения.

Показатели ОВ после ВХТ+аутоТКСК также значимо (критерий Кокса-Ментела – p = 0,005) зависели от опухолевого ответа до ВХТ+аутоТКСК (рис. 4).

5-летняя ОВ после ВХТ+аутоТКСК (ОВ) в группе с полным ответом до ВХТ+аутоТКСК составила 85%, в группе с частичным ответом – 61% (p = 0,005).

При сравнении показателей БРВ после ВХТ+аутоТКСК в зависимости от опухолевого ответа до ВХТ+аутоТКСК, значимых различий не получено (p = 0,4). 5-летняя БРВ после ВХТ+аутоТКСК в группе с полным ответом до ВХТ+аутоТКСК составила 86%, в группе с частичным ответом – 84%.

Было также показано, что пол и общесоматический статус ECOG на момент трансплантации не оказывают значимого влияния на величины ОВ и БРВ после ВХТ+аутоТКСК (пол – p = 0,8; ECOG – p = 0,2 соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ ОВ и БРВ после ВХТ+аутоТКСК у 224 больных лимфомой Ходжкина, показал, что 5-летняя ОВ после ВХТ+аутоТКСК у больных ЛХ составила 63%, 5-летняя БРВ после ВХТ+аутоТКСК – 84%, что соответствует данным ряда международных исследований [11, 12]. Показатели ОВ после ВХТ+аутоТКСК были достоверно выше у больных с полным ответом перед ВХТ+аутоТКСК. Влияние пола и статуса ECOG на показатели ОВ после ВХТ+аутоТКСК отсутствовало. Таким образом, основным прогностическим фактором эффективности ВХТ+аутоТКСК является достижение полного ответа до ВХТ+аутоТКСК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко, 2016 г.
2. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 2013;14(10):943-52.
3. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2011; 117:9160-4208-17.
4. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13(Suppl.4):147-52.
5. Linch D, Winfield D, Goldstone A, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: results of a BNLI randomized trial. Lancet. 1993;341:1051-4.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-71.
7. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol 2002;20(1):221-30.
8. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological disease, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone marrow Transplantation. 2010;45:219-234.
9. M-A. Perales et al. / Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 971-983.
10. NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma Version 1.2017
11. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004;124:645-652.
12. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2008;19:1312-1319.
13. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenets AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001;97:616-623.
14. Phillips JK, Sparing RL, Davies JM, et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol 1990;27:161-163.
15. ChIVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChIVPP Treatment Group. Ann Oncol 1995;6:167- 172.
16. Colwill R, Crump M, Couture F, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1995; 13:396-402.
17. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemeister FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. Ann Oncol 1995;6:609-611.
18. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol 1999;10:593-595.
19. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2001 ;113:161- 171.
20. Josting A, Rudolph C, Reiser M, 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;13:1628-1635.
21. Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside- cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with –relapsed or refractory lymphoma. Cancer Invest 2008; 26:401-406.
22. European Society for Blood and Marrow Transplantation Annual Report 2016.
23. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant 2013;48:1161-7.
24. Жуков Н.В. и соавторы. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. Онкогематология. 2014. 2, стр. 37-44.