

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Кармустин в терапии В-клеточных лимфом

Carmustine in the Therapy of B-Cell Lymphomas

Д.А. Королева, Е.Е. Звонков

DA Koroleva, EE Zvonkov

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Анализ эффективности и токсичности различных схем высокодозной химиотерапии с целью определить оптимальный режим кондиционирования при трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Aim. To analyze the efficacy and toxicity of different high-dose chemotherapy protocols for the purpose of determining the optimal conditioning regimen with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Материалы и методы. В настоящем обзоре проведен анализ нескольких сравнительных ретроспективных исследований. Изучение фактических данных осуществлялось в два этапа, заключающихся в поиске и последующей первичной обработке доступной литературы. В базе данных PubMed проведен поиск публикаций по теме, охватывающий период с 2004 по 2020 г.

Materials & Methods. The present review provides the analysis of some comparative retrospective studies. The evidence-based analysis proceeded in two stages consisting of a search and then primary processing of available literature. The PubMed database was searched for publications for the period 2004–2020.

Результаты. При рецидивах и рефрактерных формах неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина по результатам анализа литературных данных кармустин в составе режима кондиционирования BEAM демонстрирует удовлетворительную эффективность. Использование режима кондиционирования BEAM с последующей аутоТГСК позволяет достичь до 50 % полных ремиссий у пациентов с неходжкинскими лимфомами и до 70 % у больных лимфомой Ходжкина. В сравнительных исследованиях показано, что несмотря на опасения, связанные с развитием тяжелой токсичности, применение кармустина не коррелировало с увеличением частоты нежелательных явлений. Легочная и печеночная токсичность оказалась сопоставимой с таковой при использовании альтернативных программ высокодозной химиотерапии и составила 9 и 6 % при применении режимов LEAM и BEAM соответственно. Кроме того, в условиях отсутствия тиотепы рассмотрена и проанализирована возможность использования кармустина у пациентов с первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС.

Results. In relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphomas as well as in Hodgkin's lymphoma, the literature analysis demonstrated satisfactory efficacy of carmustine as part of BEAM conditioning. With the use of the BEAM conditioning regimen with subsequent auto-HSCT, up to 50 % of complete remissions were achieved in patients with non-Hodgkin's lymphomas and up to 70 % in patients with Hodgkin's lymphoma. Comparative studies show that despite concerns about severe toxicity, the use of carmustine was not associated with an increase in the incidence of adverse events. Lung and liver toxicity proved to be comparable with that of being observed while using alternative programs of high-dose chemotherapy and corresponded to 9 % and 6 % on LEAM and BEAM regimens, respectively. Besides, carmustine feasibility in primary diffuse large B-cell CNS lymphoma was considered and analyzed in the context of the lack of thiotepa.

Заключение. Доказана высокая эффективность кармустина в составе режима кондиционирования BEAM с последующей аутоТГСК в крайне неблагоприятной группе больных с рецидивами и рефрактерным течением неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина с приемлемым профилем токсичности. Изучение роли кармустина в терапии первичной лимфомы ЦНС представляется важным направлением клинических исследований, результаты которых позволят разработать рациональные опции лечения этой категории больных.

Conclusion. High efficacy of carmustine as part of BEAM conditioning with subsequent auto-HSCT was proved in extremely unfavorable patients with relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma with an acceptable toxicity profile. The study of carmustine in the therapy of primary CNS lymphoma seems to be an important area of clinical studies aimed at developing rational treatment options.

Ключевые слова: кармустин, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, аутоТГСК, ломустин, тиотепа, первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС.

Keywords: carmustine, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's lymphoma, auto-HSCT, lomustine, thiotepe, primary diffuse large B-cell CNS lymphoma.

Получено: 15 июля 2021 г.

Принято в печать: 10 сентября 2021 г.

Received: July 15, 2021

Accepted: September 10, 2021

Для переписки: Дарья Александровна Королева, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-44-72; e-mail: koroleva_12-12@mail.ru

For correspondence: Daria Aleksandrovna Koroleva, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-44-72; e-mail: koroleva_12-12@mail.ru

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е. Кармустин в терапии В-клеточных лимфом. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):496–502. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-496-502

For citation: Koroleva DA, Zvonkov EE. Carmustine in the Therapy of B-Cell Lymphomas. Clinical oncohematology. 2021;14(4):496–502. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-496-502

ВВЕДЕНИЕ

Кармустин впервые одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1977 г. для лечения опухолей ЦНС. Препарат представляет собой производное нитрозомочевины и относится к соединениям алкилирующего действия. Основным показанием к применению кармустина в монотерапии являются опухоли головного мозга (глиобластомы, глиомы ствола мозга, эпендимомы, астроцитомы, метастазы рака). В составе комбинированной лекарственной терапии кармустин также успешно применяется при рецидивах лимфом, множественной миеломы и в схемах кондиционирования с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоТГСК) [1].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ), предшествующая аутоТГСК, является одним из вариантов лечения рецидивов и рефрактерных (Р/Р) форм лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) [2]. Выполнение аутоТГСК демонстрирует преимущество в увеличении сроков общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении ее в первой линии терапии лимфомы из клеток мантии (ЛКМ) [3, 4]. Кроме того, применение ВДХТ с последующей аутоТГСК также оправдано и в терапии первой линии у больных с макроглобулинемией Вальденстрема и множественной миеломой [5, 6].

В данном обзоре приводится характеристика кармустина и сравнительный анализ исследований по изучению его эффективности и профиля токсичности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутривенном применении кармустин метаболизируется в печени в течение 15 мин и образует активные метаболиты — изоцианаты. Метаболиты могут сохраняться в плазме крови до 10 дней. Существует предположение, что фармакологический эффект и развитие нежелательных явлений непосредственно связаны именно с действием метаболитов

кармустина. Биодоступность составляет до 25 %, период полувыведения — 30 мин. Экскреция препарата осуществляется преимущественно (60–70 %) почками в течение 96 ч (< 1 % в неизменном виде), легкими (10 %) и с желчью (1 %). Кроме того, кармустин обладает липофильным свойством и способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) до 30–50 %. Существуют данные о возможности накопления кармустина в спинномозговой жидкости (концентрация 50 % от плазменной).

Применение кармустина приводит к снижению выработки антител после введения инактивированных и живых вакцин, в связи с чем интервал перед вакцинацией должен составлять не менее 3 мес. после завершения терапии [1].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В основе механизма действия кармустина лежит алкилирование ядерной ДНК, что приводит к гибели клетки. Кроме того, активные метаболиты кармустина обладают способностью подавлять активность ферментов окислительного фосфорилирования и митоз.

Второй механизм действия заключается в карбамоилировании лизиновых остатков белков через образование изоцианатов, приводящем к возникновению разрывов в молекуле ДНК и нарушению ее синтеза.

Кармустин — циклонеспецифичный препарат. По результатам большинства исследований не обладает перекрестной устойчивостью с другими алкилирующими агентами, хотя встречаются единичные сообщения о возможной перекрестной рефрактерности с ломустином.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Миелосупрессивное действие, в т. ч. отсроченное (до 6 нед.), наблюдается преимущественно при комбинированном использовании кармустина или при длительном его применении в случаях превышения кумулятивной дозы более 1200–1400 мг/м².

Таблица 1. Характеристика нежелательных явлений при применении различных противоопухолевых препаратов

Побочное явление	Кармустин	Ломустин	Бендамустин	Фотемустин	Тиотепла	Бусульфан
Легочная токсичность	Пневмониты, пневмофиброз	Пневмониты, пневмофиброз	Пневмофиброз	Интерстициальная пневмония	Кашель, отек гортани, стридорозное дыхание	Диффузный легочный фиброз, «бусульфановое легкое»
Кардиотоксичность	Снижение АД, тахикардия	НД	Аритмия, тахикардия, снижение АД	НД	Аритмии, АГ	Эндокардиальный фиброз, тапонада
Гепатотоксичность	ВОБ, повышение активности аминотрансфераз, билирубина	Повышение активности аминотрансфераз (частота неизвестна)	Холестатический гепатит	Повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, билирубина (умеренное)	Повышение активности аминотрансфераз	Холестатическая желтуха, ВОБ
Нефротоксичность	ОПН (редко)	ОПН (редко)	Нефропатия, повышение уровня мочевины (часто)	Повышение уровня мочевины (умеренное)	Гиперурикемия, нефропатия	Гематурия, нефропатия
Миелосупрессия	+	+	+	+	+	+
Мукозит	+	+	+	+	+	+
Энтеропатия	+	+	+	+	+	+
Аллергические реакции	Гиперемия лица, кожный зуд, анафилактический шок	Редко	Крапивница (часто)	Зуд, гипертермия, флебит	Анафилактические реакции, кожная сыпь, крапивница, дерматит	Крапивница
Потеря зрения	+	+	НД	НД	Нарушения зрения	Катаракта

АГ — артериальная гипертензия; ВОБ — веноокклюзионная болезнь; НД — нет данных; ОПН — острая почечная недостаточность.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Режимы кондиционирования перед аутоТГСК в большинстве случаев основаны на применении препаратов — производных нитрозомочевины (кармустин, ломустин), бусульфана, мелфалана и тиотепы. Наиболее часто применяемые комбинации химиопрепаратов в схемах ВДХТ представлены в табл. 2.

Программа ВЕАМ с включением кармустина является одной из наиболее распространенных схем ВДХТ для больных НХЛ и ЛХ. Этот режим — вариант ранее широко применявшейся схемы ВЕАС с циклофосфамидом, которая при сравнительном исследовании с программой ВЕАМ продемонстрировала более низкую эффективность и значительно большую токсичность [1]. В связи со сменой производителя и затянувшимся процессом перерегистрации препарата применение кармустина в Российской Федерации было прервано с 2018 г., что, несомненно, потребовало разработки альтернативных программ ВДХТ. Безусловно, первым препаратом, заменившим кармустин в режимах кондиционирования, был ломустин, обладающий аналогичным механизмом действия. Попытки применения ломустина в высоких дозах приводили к развитию тяжелых мукозитов, энтеропатии и длительных периодов цитопении. После проведения многочисленных исследований была установлена доза ломустина

Среди основных нежелательных негематологических явлений выделяют развитие легочной, печеночной и почечной токсичности. Легочная токсичность характеризуется развитием пневмонитов и пневмофиброза в первую очередь при длительном применении кармустина или в сочетании с лучевой терапией. Кроме того, существуют данные о вероятности повышения частоты развития легочной токсичности при комбинации кармустина с циклофосфамидом и, в меньшей степени, с мелфаланом.

Печеночная токсичность ряда препаратов с алкилирующим механизмом действия может проявляться как транзиторным повышением активности аминотрансфераз и билирубина, так и более опасным угрожающим жизни осложнением — развитием веноокклюзионной болезни. Риск ее возрастает при сочетанном применении кармустина и бусульфана.

При нарушении почечной функции и у больных пожилого возраста, особенно при длительном применении, возможны кумуляция препарата и, как следствие, снижение почечной фильтрации.

Контакт препарата или его раствора с кожей может приводить к ощущению жжения и развитию транзиторной гиперпигментации.

Возможно развитие аллергических реакций, особенно при быстрой инфузии кармустина, проявлением которых наиболее часто бывает гиперемия лица (вследствие содержания этанола в растворе для инфузий), ощущение чувства жара, сопровождающегося кожным зудом.

Подробные сравнительные данные о развитии нежелательных явлений при применении различных препаратов, включенных в состав схем ВДХТ, представлены в табл. 1.

Таблица 2. Схемы кондиционирования перед аутоТГСК у больных НХЛ и ЛХ

	Карму- стин	Лому- стин	Бенда- мустин	Мелфа- лан	Этопо- зид	Цитара- бин	Цикло- фосфа- мид	Тиотепа	Бусуль- фан	Режим ВДХТ
Кармусти́н				+	+	+	+	+		BEAM, BEAC, CBV, BCNU/ TT, BEP
Ломусти́н				+	+	+	+			CEAM
Бендамусти́н				+	+	+	+		+	BeEAM, BEB
Мелфалан	+	+	+		+	+	+		+	BEAM, BuME
Этопозид	+	+	+	+	+	+	+			BEAM, CLV, CBV, BuME
Цитарабин	+	+	+	+	+		+			BEAM, BEAC, CEAM, BeEAM
Циклофосфамид	+	+			+	+		+	+	BEAC, TBC, CLV, CBV
Тиотепа	+			+	+				+	TBC, Bu/TT, BCNU/TT, TEAM
Бусульфана́н			+	+	+		+	+		TBC, BEP, BuME

BCNU/TT — кармусти́н, тиотепа; BEAC — кармусти́н, этопозид, цитарабин, циклофосфамид; BEAM — кармусти́н, этопозид, цитарабин, мелфалан; BEB — бендамусти́н, этопозид, бусульфана́н; BeEAM — бендамусти́н, этопозид, цитарабин, мелфалан; BEP — кармусти́н, этопозид, преднизолон; Bu/TT — тиотепа, бусульфана́н; BuME — бусульфана́н, мелфалан, этопозид; CBV — циклофосфамид, кармусти́н, этопозид; CEAM — ломусти́н, этопозид, цитарабин, мелфалан; CLV — циклофосфамид, ломусти́н, этопозид; TBC — тиотепа, бусульфана́н, циклофосфамид; TEAM — тиотепа, этопозид, цитарабин, мелфалан; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

200 мг/м², которая позволила достичь оптимального соотношения эффективности и токсичности. Кроме того, режимы с высокими дозами ломустина также привели к значительному увеличению эпизодов интерстициальных пневмонитов (до 63 %). А. Sharma и соавт. сравнили схемы LEAM и BEAM. Авторы сообщили о 6 и 9 % легочной токсичности III–IV степени в соответствующих группах исследования [7].

Аналогичные результаты были получены в исследовании А. Colita и соавт., по данным которого было показано, что в группе BEAM не было зарегистрировано случаев легочной токсичности III–IV степени. В то же время в группах, получавших режимы кондиционирования LEAM и CLV, частота развития легочной токсичности составила 2,08 и 2,38 % соответственно [8].

С целью замены кармустина применялись и другие препараты с алкилирующим механизмом действия, такие как фотемусти́н, тиотепа и бендамусти́н.

Однако проспективных рандомизированных исследований по сравнению эффективности кармустина и аналогичных ему препаратов недостаточно для выбора оптимальной схемы терапии. Таким образом, с целью оценить эффективность различных препаратов мы проанализировали наиболее крупные сравнительные исследования, доступные к настоящему времени.

Большинство работ посвящено сравнению профиля токсичности и эффективности кармустина и ломустина.

В 2016 г. J. Kothari и соавт. представили результаты ретроспективного анализа по сравнению двух режимов кондиционирования: BEAM и LEAM с дозой ломустина 200 мг/м². В исследование включено 100 больных с Р/Р НХЛ (диффузной В-крупноклеточной [ДВКЛ] и фолликулярной лимфомами [ФЛ]) и ЛХ. 3-летняя ВБП составила 75 и 69 % в группах BEAM и LEAM соответственно. 3-летняя ОВ также статистически значимо не отличалась и была 86 % в обеих когортах больных. Кроме того, не было получено различий между программами и при оценке токсичности. Несмотря на полученные сопоставимые результаты,

авторы высказали предположение о необходимости проведения анализа в более крупных когортах пациентов [9].

В 2019 г. опубликовано исследование А. Colita и соавт., целью которого была оценка результатов альтернативных схем кондиционирования с ломустином (LEAM и CLV) в сравнении со стандартной программой BEAM на достаточно крупной когорте больных с Р/Р формами НХЛ и ЛХ. В исследование включено 222 больных с медианой возраста 36 лет. У 132 из 222 пациентов аутоТГСК предшествовал режим кондиционирования BEAM. У 48 и 42 больных применялись схемы LEAM и CLV соответственно. Статистически значимых различий между тремя группами по показателям ВБП, ОВ и смертности, не связанной с терапией, не получено. Кроме того, не зарегистрировано значимой разницы между показателями, отражающими сроки восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов, длительность госпитализации и инфекционные осложнения [8].

В 2019 г. E.S. Tsang и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа эффективности и токсичности режима кондиционирования с использованием высоких доз бендамустина (BeEAM) и стандартной программы ВДХТ с кармустином (BEAM). Впервые результаты I–II фазы исследования эффективности схемы BeEAM представлены G. Visani и соавт. в 2011 г. При применении ВДХТ с включением бендамустина у 43 больных с Р/Р формами НХЛ ВБП при сроке наблюдения 41 мес. составила 72 %. В исследовании E.S. Tsang и соавт. включено 26 и 52 больных Р/Р ЛХ, у которых в качестве режима кондиционирования использовались схемы BeEAM и BEAM соответственно. Средний срок наблюдения после аутоТГСК равен 3,6 и 3,9 года в группах BeEAM и BEAM соответственно. Показатели 4-летней ВБП были сопоставимы в обеих когортах исследования и составили 64 vs 51 % после применения программ BeEAM и BEAM соответственно. В группе больных, которым проводилась ВДХТ по схеме BeEAM, было зарегистрировано 4 летальных исхода, связанных с прогрессированием ЛХ. Во второй

Таблица 3. Дозы кармустина в различных противорецидивных схемах химиотерапии и ВДХТ

Схема терапии	Доза кармустина
Противорецидивные программы лечения	
Dexa-VEAM	60 мг/м ²
Mini-VEAM	60 мг/м ²
Режимы кондиционирования перед аутоТГСК	
VEAM	300 мг/м ²
VEAS	300 мг/м ²
CBV	300 мг/м ²
VCNU/TT	400 мг/м ²
VEP	600 мг/м ²
CBV	800 мг/м ²

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

группе исследования констатировано 17 летальных исходов, из которых 16 случаев были сопряжены с прогрессирующим течением ЛХ [10].

В 2018 г. опубликованы результаты сравнительного исследования по изучению эффективности программ с включением тиотепы и режима VEAM в общей когорте больных с В-клеточными лимфомами. В исследовании участвовало 125 больных с В-клеточными лимфомами, которым была выполнена аутоТГСК в период с 1999 по 2004 г. Полученные результаты были сопоставимы по эффективности и токсичности в обеих группах исследования. 3-летние ВВП и ОВ составили 49 vs 62 % и 64 vs 71 % в группах с применением тиотепы и кармустина соответственно. Показатели смертности, не связанной с терапией, также статистически значимо не отличались в двух группах и не превышали 5 % [11].

Профиль эффективности и токсичности кармустина и тиотепы был изучен при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Результаты проведенного ретроспективного анализа опубликованы J. Duque-Afonso и соавт. в 2020 г. [12]. В исследование включен 241 пациент с лимфоидными ($n = 44$) и миелоидными ($n = 189$) опухолями. Больные были рандомизированы на две группы исследования. В первой группе ($n = 136$) аллоТГСК выполнялась после режима кондиционирования по программе флударабин + кармустин (300 мг/м²) + мелфалан; во второй ($n = 105$) — применялась схема флударабин + тиотепа + мелфалан. По результатам многофакторного анализа значимого различия в эффективности между двумя протоколами не получено. Однако, учитывая более тяжелый соматический статус и наличие сопутствующих заболеваний у пациентов второй группы исследования, в т. ч. и в отношении легочных заболеваний, предшествовавших выполнению аллоТГСК, показатели ранней токсичности оказались выше в этой когорте больных. Наиболее частым нежелательным явлением была дыхательная и сердечная недостаточность, а также септические осложнения. С другой стороны, в течение 1-го года после аллоТГСК снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 5,5 и 4,5 % после применения тиотепы и

кармустина соответственно не имело статистически значимых различий с точки зрения смертности от рестриктивных заболеваний легких. Хотя динамические изменения со стороны обструктивных параметров (ЖЕЛ, объем форсированного выдоха, форсированная ЖЕЛ, объемная форсированная скорость выдоха) были статистически значимо выше в группе больных, получавших кармустин [12].

Кроме того, в данной работе сравнивали токсичность и эффективность применения высоких и стандартных доз кармустина в различных режимах кондиционирования. Подробные данные об используемых дозах препаратов представлены в табл. 3.

В 2006 г. группа испанских исследователей провела сравнение программ VEAM и CBV с дозой кармустина 800 мг/м². В данном исследовании N. Puig и соавт. представили собственные результаты по оценке токсичности режимов VEAM и CBV у больных с P/P формами ЛХ и НХЛ, которым была выполнена аутоТГСК в период с 1990 по 2004 г. В анализ включено 69 больных НХЛ и 44 пациента с ЛХ. Смертность, связанная с аутоТГСК, составила 7 и 25 % в группах больных при применении режимов CBV и VEAM соответственно. У 7 пациентов из второй группы исследования после применения режима CBV развился синдром синусоидальной обструкции, что в 4 случаях послужило причиной летального исхода. В 5 случаях отмечалось развитие интерстициальных пневмонитов, связанных с использованием кармустина. Развитие легочных повреждений было зарегистрировано только в когорте больных, у которых применялся режим CBV с высокой дозой кармустина 800 мг/м². Таким образом, авторы сделали вывод о вероятной взаимосвязи высокой дозы кармустина и частоты развития тяжелых токсических осложнений [13].

Однако данные предположения выглядят противоречивыми. В 2015 г. P.F. Caimi и соавт. также представили результаты применения кармустина в разных дозах. В исследование были включены больные, аутоТГСК которым выполнялась с режимом кондиционирования VEAM с дозой кармустина 300 мг/м² и по схеме VEP с дозой кармустина 600 мг/м². Частота развития интерстициального пневмонита, связанного с терапией кармустином, статистически значимо не различалась в обеих группах исследования. Тем не менее применение режима кондиционирования по программе VEP коррелировало с увеличением частоты печеночной токсичности. Смертность, не связанная с рецидивом, в течение 1-го года составила 6,8 % в группе с режимом VEP и 0 % в группе с режимом VEAM. У больных ДВКЛ 3-летняя безрецидивная выживаемость была 73,8 и 65 % в группах VEP и VEAM соответственно. У больных ФЛ, ЛКМ и ЛХ статистически значимых различий в показателях ВВП и ОВ не получено. Авторы отмечают рациональность проведения проспективных исследований для доказательства необходимости интенсификации режимов кондиционирования и увеличения дозы кармустина [14].

Применение кармустина также оправдано и в качестве противорецидивной терапии у больных НХЛ. В 2014 г. опубликованы результаты II фазы проспективного исследования S. Kirscheу и соавт. по оценке эффективности использования режима R-Dexa-VEAM

с дозой кармустина 60 мг/м² у больных Р/Р НХЛ. В исследование включено 103 пациента с медианой возраста 54 года (ДВКЛ — 55, ФЛ 1-3А — 29, ФЛ 3В — 5, ЛКМ — 7, лимфома из клеток маргинальной зоны [ЛКМЗ] — 6, лимфома плазмочитарная лимфома — 1). После завершения 2 курсов терапии по программе R-Dexa-VEAM больным проводилась ВДХТ и выполнялась аутоТГСК с режимом кондиционирования VEAM или R-TBI/Су. В когорте с агрессивными лимфомами (ДВКЛ, ФЛ 3В, ЛКМ) 44 % пациентов оставались под наблюдением в течение 8 лет. Медиана длительности ответа не достигнута. У 42 % больных индолентными лимфомами (ЛКМЗ, ФЛ 1-3А) сохранялась полная ремиссия (ПР) при медиане наблюдения 8 лет. В общей когорте пациентов смертность, не связанная с рецидивами, составила 1,3 % [15].

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что применение кармустина и препаратов с аналогичным механизмом действия продемонстрировало сопоставимые результаты эффективности и токсичности.

Учитывая сопоставимую эффективность кармустинсодержащих схем ВДХТ перед аутоТГСК у больных лимфомами, мы также проанализировали роль кармустина в терапии опухолей головного мозга, прежде всего мультиформной глиобластомы (МГ).

К настоящему времени, несмотря на применение комплексного подхода, объединяющего хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, медиана ОВ больных МГ составляет 9–15 мес. Среди немногих эффективных противоопухолевых препаратов для лечения МГ производные нитрозомочевины являются наиболее применимыми.

В 2004 г. опубликовано исследование А.А. Brandes и соавт., целью которого было оценить эффективность кармустина при рецидивах или прогрессировании МГ [16]. В анализ включено 40 больных с медианой возраста 49,7 года (диапазон 5–70 лет). Медиана времени до прогрессирования составила 13,3 нед. При сроке наблюдения 6 мес. ВВП была 17,5 %. Через 6 и 12 мес. от начала химиотерапии 55 и 27,5 % пациентов соответственно оставались под наблюдением. Полученные данные были сопоставимы с результатами использования темозоломида, который наиболее часто применяется в терапии МГ. Так, в одном из исследований при применении темозоломида у 112 больных МГ общий ответ составил 6 %, а 6-месячная ВВП — 21 % [16].

Таким образом, учитывая полученные результаты терапии МГ и способность кармустина преодолевать ГЭБ, представляется рациональным изучение перспективы его применения при первичной ДВКЛ (ПДВКЛ) ЦНС.

В 2019 г. I. Alnahhas и соавт. опубликовали данные по оценке эффективности различных режимов ВДХТ у больных ПДВКЛ ЦНС [17]. В анализ включено 43 ретро- и проспективных исследования, проведенных в период с 2003 по 2017 г. В результате выделены основные схемы кондиционирования (VEAM, ТВС, BCNU/ТТ, Ву/ТТ) и проведен сравнительный анализ их эффективности и токсичности. При применении стандартной программы VEAM в качестве режима кондиционирования у больных ПДВКЛ ЦНС 3-летняя ВВП составила 21 %, что, по-видимому, связано с низкой биодоступ-

ностью противоопухолевых препаратов схемы VEAM для ЦНС. Частота рецидивов после аутоТГСК в этой группе равнялась 50 %. Среди других режимов кондиционирования авторы отмечают программу BCNU/ТТ, поскольку оба препарата (кармустин и тиотепа) обладают высокой липофильностью и способностью преодолевать ГЭБ. Схема BCNU/ТТ с дозой кармустина 400 мг/м² характеризовалась низкой токсичностью, не было зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с терапией. Однако при долгосрочном наблюдении было показано, что 5-летняя ВВП и частота рецидивов после аутоТГСК были 46 и 21 % соответственно. Более хорошие результаты получены при использовании тиотепа в сочетании с бусульфаном (Ву/ТТ). Показатель 5-летней ВВП составил 56 %, однако частота рецидивов по-прежнему была 22 %. Кроме того, данная схема ВДХТ привела к увеличению смертности, связанной с лечением, показатель которой достиг 7 % [17].

Режим ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид) продемонстрировал более хорошие показатели ВВП и ОВ в сравнении с другими альтернативными программами. Еще в 2015 г. в работе А. Omuro и соавт. продемонстрирована высокая эффективность программы ТВС в качестве режима кондиционирования перед аутоТГСК у больных ПДВКЛ ЦНС: показатель 5-летней ВВП достиг 81 %. Частота рецидивов после применения данной схемы ВДХТ составила 10 %, что также, несомненно, демонстрирует ее преимущество [18].

В связи с высокой стоимостью и отсутствием тиотепа необходимость поиска альтернативной программы является первостепенной задачей при ПДВКЛ ЦНС. В первую очередь оправдана комбинация препаратов, обладающих значительной биодоступностью для ЦНС. По результатам проведенного I. Alnahhas и соавт. анализа показана высокая способность кармустина и бусульфана преодолевать ГЭБ. Таким образом, при отсутствии тиотепа можно считать обоснованной в качестве режима кондиционирования перед аутоТГСК при ПДВКЛ именно комбинацию кармустина и бусульфана. Учитывая высокую эффективность применения режима ТВС, рациональным также кажется включение циклофосфамида в программу ВДХТ. Исходя из ранее опубликованных данных, доза кармустина в программах кондиционирования перед аутоТГСК у больных ПДВКЛ ЦНС составляла 400 мг/м². Однако, учитывая вероятность увеличения токсичности при использовании комбинации кармустина и циклофосфамида, представляется целесообразным использование кармустина в дозе 300 мг/м².

Для оценки эффективности и токсичности предложенной комбинации с включением кармустина, бусульфана и циклофосфамида и подбора наиболее рациональных доз противоопухолевых препаратов в настоящее время планируется проведение собственного исследования у больных ПДВКЛ ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ эффективности кармустина по публикациям исследований позволяет сделать вывод,

что программа ВЕАМ является наиболее оптимальным режимом кондиционирования для больных НХЛ и ЛХ, с помощью которого можно получить до 50 % ПР при Р/Р формах НХЛ и до 70 % ПР при Р/Р ЛХ. На основании сравнения приведенных данных было показано, что применение кармустина статистически значимо не приводит к увеличению токсичности. Таким образом, его использование представляется целесообразным с точки зрения соотношения эффективности и токсичности не только при Р/Р формах ЛХ и НХЛ, но и в составе ВДХТ перед аутоТГСК у больных ПДВКЛ ЦНС.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.Е. Звонков.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Е.Е. Звонков.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Е.Е. Звонков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fleming AB, Saltzman WM. Pharmacokinetics of the carmustine implant. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):403–19. doi: 10.2165/00003088-200241060-00002.
2. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: A review. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):941–9. doi: 10.1038/bmt.2016.340.
3. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: Analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):273–81. doi: 10.1200/jco.2013.49.2454.

4. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood.* 2005;105(7):2677–84. doi: 10.1182/blood-2004-10-3883.
5. Wang TF, Fiala MA, Cashen AF, et al. A phase II study of V-BEAM as conditioning regimen before second auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1366–70. doi: 10.1038/bmt.2014.163.
6. Bachanova V, Burns LJ. Hematopoietic cell transplantation for Waldenstrom macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):330–6. doi: 10.1038/bmt.2011.105.
7. Sharma A, Kayal S, Iqbal S, et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *Springerplus.* 2013;2(1):1–6. doi: 10.1186/2193-1801-2-489.
8. Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon. *Front Oncol.* 2019;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.
9. Kothari J, Foley M, Peggs KS, et al. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(10):1397–9. doi: 10.1038/bmt.2016.134.
10. Tsang ES, Villa D, Loscocco F, et al. High-dose Benda-EAM versus BEAM in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):481–4. doi: 10.1038/s41409-018-0328-9.
11. Joffe E, Rosenberg D, Rozovski U, et al. Replacing carmustine by thiotepa and cyclophosphamide for autologous stem cell transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(1):29–33. doi: 10.1038/bmt.2017.205.
12. Duque-Afonso J, Ihorst G, Waterhouse M, et al. Comparison of reduced-toxicity conditioning protocols using fludarabine, melphalan combined with thiotepa or carmustine in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(1):110–20. doi: 10.1038/s41409-020-0986-2.
13. Puig N, De La Rubia J, Remigia MJ, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(8):1488–94. doi: 10.1080/10428190500527769.
14. Caimi PF, William BM, Rondon CH S, et al. Comparison of 2 Carmustine-Containing Regimens in the Rituximab Era: Excellent Outcomes Even in Poor-Risk Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1926–31. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.007.
15. Kirschev S, Flohr T, Wolf HH, et al. Rituximab combined with Dexamethasone followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: Mature results of a phase II multicentre study. *Br J Haematol.* 2015;168(6):824–34. doi: 10.1111/bjh.13234.
16. Brandes AA, Tosoni A, Amista P, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology.* 2004;63(7):1281–4. doi: 10.1212/01.wnl.0000140495.33615.ca.
17. Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2019;19(3):e129–e141. doi: 10.1016/j.clml.2018.11.018.
18. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403–10. doi: 10.1182/blood-2014-10-604561.