Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234–40
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова

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

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

Clinical oncohematology. 2018;11(3):234–40
ONCO clinical HEMATOLOGY
BONE MARROW TRANSPLANTATION

Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery

NE Mochkin, VO Sarzhevskii, YuN Dubinina, EG Smirnova, DA Fedorenko, AE Bannikova, DS Kolesnikova, VS Bogatyrev, NM Faddeev, VYa Mel'nichenko

NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить долгосрочные результаты программного лечения, включающего высокодозную химиотерапию (ВДХТ) и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

Материалы и методы. С декабря 2006 г. по март 2017 г. в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России ВДХТ с аутоТГСК выполнена у 260 больных кЛХ. Возраст пациентов 17–62 года (медиана 29 лет). Мужчин было 40 % (n = 104), женщин — 60 % (n = 156). Медиана линий предтрансплантационной химиотерапии составила 3 (диапазон 2–9). На этом этапе, предшествующем аутоТГСК, частота полных ремиссий (ПР) составила 26,5 %, частичных (ЧР) — 52,3 %, стабилизации заболевания — 13,5 %. ВДХТ с аутоТГСК применялись при прогрессировании в качестве терапии «спасения» у 7,7 % больных. У 79,6 % пациентов использовались стандартные режимы кондиционирования BEAM и CBV.

Результаты. У 260 больных кЛХ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) после ВДХТ с аутоТГСК составила 74 %, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 48 %, что соответствует данным ряда международных исследований. Показатели 5-летней ОВ после ВДХТ с аутоТГСК были статистически значимо выше при их выполнении в 1-ю ПР или ЧР (85 %) *vs* во 2-ю и последующие ПР или ЧР (71 %). Влияние пола (p = 0,4) и статуса ECOG (p = 0,2) на ОВ и ВБП не выявлено. Показатели 5-летней ОВ были статистически значимо выше при проведении ВДХТ с аутоТГСК в ПР или ЧР (82 %) *vs* при стабилизации или прогрессировании заболевания (54 %), а также после достижения ПР (93 %) *vs* ЧР (77 %).

ABSTRACT

Aim. To estimate the long-term outcome of the programmed treatment of classical Hodgkin's lymphoma (cHL) including high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) as well as the effect of various factors on the achieved results in a single-center study.

Materials & Methods. In the A.A. Maksimov Clinical Center of Hematology and Cellular Therapy of the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery 260 cHL patients received HDCT combined with auto-HSCT within the period from December 2006 to March 2017. The median age was 29 years (range 17–62). The study included 40 % men (n = 104), and 60 % women (n = 156). The median pretransplantation chemotherapy line was 3 (range 2–9). At this stage, prior to auto-HSCT, complete remission (CR) rate was 26.5 %, partial remission (PR) rate was 52.3 %, disease stabilisation rate was 13.5 %. HDCT with auto-HSCT was applied beyond progression as a salvage therapy in 7.7 % of patients. In 79.6 % of patients the standard BEAM and CBV conditioning regimens were used.

Results. After HDCT combined with auto-HSCT overall 5-year survival (OS) of 260 cHL patients was 74 %, and 5-year progression-free survival (PFS) was 48 %, which corresponds to the results of some international studies. 5-year OS rates were significantly higher after HDCT and auto-HSCT performed during the first CR or PR (85 %) *vs* the second and subsequent CR and PR (71 %). Neither gender (p = 0.4) nor ECOG status (p = 0.2) effects on OS and PFS were revealed. 5-year OS rates were significantly higher after HDCT and auto-HSCT performed during CR or PR (82 %) *vs* disease stabilisation and progression (54 %) as well as upon achieving CR (93 %) *vs* PR (77 %).

© 2018 практическая медицина

Заключение. При кЛХ сохранение чувствительности опухоли к химиотерапии является основным условием выполнения ВДХТ с аутоТГСК по показаниям. Оптимальным временем проведения ВДХТ с аутоТГСК при кЛХ считается 1-я ПР/ЧР, а наилучшие результаты лечения достигаются при их выполнении пациентам с полным ответом перед ВДХТ с аутоТГСК.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Conclusion. In cHL tumor sensitivity to chemotherapy is the essential indication for HDCT combined with auto-HSCT. The optimal time for HDCT and auto-HSCT in cHL is the first CR/PR, and the best treatment outcome is achieved in patients with complete response prior to HDCT and auto-HSCT.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Получено: 9 февраля 2018 г.
Принято в печать: 3 мая 2018 г.

Для переписки: Никита Евгеньевич Мочкин, канд. мед. наук, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: 8(495)603-72-17; e-mail: nickmed@yandex.ru

Для цитирования: Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234–40.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240

Received: February 9, 2018
Accepted: May 3, 2018

For correspondence: Nikita Evgen'evich Mochkin, MD, PhD, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: 8(495)603-72-17; e-mail: nickmed@yandex.ru

For citation: Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et. al. Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. Clinical oncohematology. 2018;11(3):234–40.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240

ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — злокачественная опухоль лимфатической системы, впервые описанная Томасом Ходжкиным в 1832 г. Заболевание является относительно редким (2,1 случая на 100 000 населения). Число впервые выявленных случаев в 2015 г. в России составило 3149 [1]. Несмотря на относительную редкость, кЛХ является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у молодых людей в возрасте 20–30 лет, что обусловливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Современные методы лечения позволяют достичь более 95 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) даже при распространенных стадиях заболевания [2]. Тем не менее у 15–25 % пациентов отсутствует ответ на первичную терапию (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после ее проведения [2–4]. В таких ситуациях методом выбора становится интенсификация лечения, в т. ч. и высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [5–7].

Эффективность ВДХТ с аутоТГСК при рецидивах кЛХ была доказана в 2 рандомизированных исследованиях. В исследовании BNLI (British National Lymphoma Investigation), опубликованном в 1993 г., пациенты с рецидивами и рефрактерной кЛХ были рандомизированы на две группы, одна из которых получала лечение по схеме mini-BEAM, а другая — по протоколу BEAM с последующей аутоТГСК. Показано, что 3-летняя безрецидивная выживаемость была статистически значимо выше в группе аутоТГСК (53 %) по сравнению с группой без таковой (10 %) [5], при этом различий в ОВ не отмечено. В другом исследовании, выполненном совместно GHSG (German Hodgkin Study Group) и EBMT (European Bone Marrow Transplantation) и опубликованном в 2002 г., пациенты с рецидивами кЛХ после стандартной химиотерапии были рандомизированы на две группы, одна из которых получила 4 курса по протоколу Dexa-BEAM, а другая — 2 курса Dexa-BEAM с последующей аутоТГСК. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе аутоТГСК была статистически значимо выше, чем в группе ВДХТ (55 и 34 % соответственно). Различий в ОВ также не зарегистрировано [6].

По данным исследований, сохранение чувствительности опухоли к химиотерапии при кЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК является главным прогностическим фактором ее эффективности и определяет основное условие ее проведения [3, 4]. Так, согласно российским клиническим рекомендациям (табл. 1) по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (2016), а также рекомендациям EBMT (2010), ASBMT (American Society of Bone Marrow Transplantation, 2015) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2017), стандартом для выполнения процедуры является химиочувствительный рецидив [1, 8–10].

В исследовании, выполненном под руководством C.H. Moscowitz и соавт. и опубликованном в 2004 г., у пациентов с чувствительной к противоопухолевой терапии второй линии кЛХ 10-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость составили 62 и 66 %, в то время как при резистентности к терапии второй линии — 23 и 17 % соответственно ($p < 0{,}001$) [11]. По данным B. Sirohi и соавт., 10-летняя ОВ у пациентов с полной ремиссией кЛХ на момент выполнения аутоТГСК составила 72 *vs* 54 % у больных с частичной ремиссией и 11 % при прогрессировании кЛХ на тот же момент ($p < 0{,}0001$) [12]. В связи с этим проведение ВДХТ с

Таблица 1. Показания к ВДХТ с аутоТГСК при классической лимфоме Ходжкина

Статус заболевания	Рекомендации с категориями доказательности*
1-я полная ремиссия	Не рекомендуется (I)
Химиочувствительный рецидив, ВДХТ с аутоТГСК ранее не выполнялась	Стандарт (I)
Химиочувствительный рецидив после ВДХТ с аутоТГСК	Стандарт (I)
Рефрактерность	Терапевтическая опция (III)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.
* Категория I — крупные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований; категория II — небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчеты проводятся на ограниченном числе пациентов; категория III — нерандомизированные клинические исследования с ограниченным числом наблюдений.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных (n = 260)

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Общесоматический статус по ECOG		
Хороший (0–1 балл)	237	91,1
Плохой (2–4 балла)	23	8,9
Лечение до ВДХТ с аутоТГСК		
ABVD	86	33,0
BEACOPP	197	75,8
DHAP	191	73,4
IGEV	102	39,2
Dexa-BEAM	32	12,3
Лучевая терапия	142	54,6
Эффект лечения до ВДХТ с аутоТГСК		
Полная ремиссия	69	26,5
Частичная ремиссия	136	52,3
Стабилизация	35	13,5
Прогрессирование	20	7,7
Режим кондиционирования		
BEAM	129	49,6
CBV	78	30,0
BeEAC	44	16,9
Другой	9	3,5

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

аутоТГСК в качестве терапии «спасения» при химиорезистентных формах кЛХ в настоящее время представляется нецелесообразным [11, 12].

В качестве предтрансплантационной индукционной подготовки большинство авторов рекомендуют схемы DHAP, IGEV, ICE, ASHAP, ESHAP, GDP, Dexa-BEAM, mini-BEAM и др., обладающие сопоставимой эффективностью [13–21].

В странах Европы, включая Россию, в 2015 г. выполнено 2070 аутоТГСК при кЛХ [22]. В России ежегодно проводится около 50 аутоТГСК при кЛХ [23]. Потребность в нашей стране, по данным ряда авторов, составляет около 500 аутоТГСК в год [23–25]. Таким образом, несмотря на интенсивное развитие отечественного здравоохранения в последние годы, обеспеченность трансплантационными койками в РФ остается низкой, что обусловливает длительный период ожидания для пациентов (3–6 мес., по данным авторов), а это сопряжено с риском прогрессирования заболевания [26] и снижения эффективности ВДХТ с аутоТГСК.

Цель исследования — оценить долгосрочные результаты ВДХТ с аутоТГСК у больных кЛХ в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С декабря 2006 г. по март 2017 г. в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ было выполнено 260 аутоТГСК. Возраст больных составил 17–62 года (медиана 29 лет). Мужчин было 104 (40 %), женщин — 156 (60 %). Медиана линий предтрансплантационной химиотерапии составила 3 (диапазон 2–9). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Кондиционирование в основном проводилось по стандартным протоколам.

BEAM:
- кармустин — 300 мг/м^2 в Д-6;
- этопозид — 200 мг/м^2 в Д-5–Д-2;
- цитарабин — 200 мг/м^2 2 раза в сутки в Д-5–Д-2;
- мелфалан — 140 мг/м^2 в Д-1.

CBV:
- кармустин — 300 мг/м^2 в Д-5;
- циклофосфамид — 1500 мг/м^2 в Д-4–Д-1;
- этопозид — 125 мг/м^2 2 раза в сутки в Д-4–Д-1.

Учитывая литературные данные об эффективности бендамустина у пациентов с кЛХ, получивших несколько линий предшествующей химиотерапии, в т. ч. ВДХТ с аутоТГСК [27], а также имеющийся опыт использования препарата в режимах кондиционирования [28], 8 пациентам был назначен новый режим **BeEAC**:
- бендамустин — 200 мг/м^2 в Д-6, Д-5;
- цитарабин — 200 мг/м^2 2 раза в сутки в Д-4–Д-1;
- этопозид — 200 мг/м^2 в Д-4–Д-1;
- циклофосфамид — 140 мг/кг, разделенные на 4 дня, в Д-4–Д-1.

Показанием к ВДХТ с аутоТГСК служили химиочувствительный рецидив или рефрактерность после первичного лечения при условии достижения полной или частичной ремиссии после 2 курсов противорецидивной терапии еще до ВДХТ с аутоТГСК.

Для оценки осложнений ВДХТ с аутоТГСК использовались общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.03 (NCI CTCAE 4.03).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики приживления аутотрансплантата и осложнений лечения представлена в табл. 3.

Нефротоксичность III–IV степени зарегистрирована у 5 (1,9 %) пациентов, кардиотоксичность — у 2 (0,7 %). Другие формы негематологической токсичности соответствовали I–II степени по CTCAE 4.03. Развитие инвазивных микозов не отмечалось.

Таблица 3. Характеристики приживления аутотрансплантата и осложнений лечения (n = 260)

Показатель	Результат
Медиана (диапазон) времени до достижения уровня нейтрофилов > 0,5 × 10^9/л, дни	9 (7–43)
Медиана (диапазон) времени до достижения уровня тромбоцитов > 20 × 10^9/л, дни	10 (6–52)
Анемия II степени по CTCAE 4.03, n (%)	63 (24,2)
Анемия III степени по CTCAE 4.03, n (%)	151 (58,0)
Подтвержденная инфекция, n (%)	35 (13,4)
Нейтропеническая лихорадка, n (%)	170 (65,3)
Мукозит III–IV степени по CTCAE 4.03, n (%)	17 (6,5)
Энтеропатия III–IV степени по CTCAE 4.03, n (%)	27 (10,3)
Требующая лечения негематологическая токсичность, n (%)	38 (14,6)
Медиана (диапазон) времени применения в/в антибиотиков, дни	7 (0–22)
Медиана (диапазон) времени применения Г-КСФ, дни	10 (5–35)
ПЭГ-Г-КСФ 6 мг п/к однократно, n (%)	14 (5,4)
Медиана (диапазон) трансфузий тромбоконцентрата	2 (0–14)
Медиана (диапазон) трансфузий эритроцитной взвеси	1 (0–17)
Медиана (диапазон) длительности госпитализации, дни	32 (18–79)
Смертность в течение 100 дней после аутоТГСК, n (%)	5 (1,9)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПЭГ-Г-КСФ — пегилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Как видно из табл. 3, полученные данные по токсичности в целом согласуются с результатами международных исследований при использовании режимов кондиционирования BEAM, CBV и BeEAM [28–30].

Был проведен анализ ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) после ВДХТ с аутоТГСК во всей группе больных кЛХ, включенных в исследование (n = 260). Кроме того, оценено влияние на показатели ОВ и ВБП пола, общесоматического статуса по критериям ECOG, ответа на предшествующее противоопухолевое лечение и режима кондиционирования с аутоТГСК. Для построения кривых ОВ и ВБП по методу Каплана—Мейера продолжительность жизни рассчитывалась от даты выполнения аутоТГСК. У 260 больных кЛХ 5-летняя ОВ после аутоТГСК составила 74 % (рис. 1), а 5-летняя ВБП — 48 % (рис. 2).

Показатели ОВ после ВДХТ с аутоТГСК существенно зависели от режима кондиционирования (рис. 3). Значимых различий в ВБП после ВДХТ с аутоТГСК в группах с различными режимами кондиционирования не зарегистрировано.

У больных, получавших в качестве кондиционирования режим BEAM, 3-летняя ОВ после ВДХТ с аутоТГСК составила 73 %, в группе CBV — 88 % (p < 0,05). Полученные данные являются предварительными, поскольку срок наблюдения в группе BEAM (n = 128) был значимо больше, чем в группе CBV (n = 78).

Оценивать результаты влияния режима кондиционирования BeEAC на показатели выживаемости в настоящее время преждевременно из-за малого числа пациентов и небольшого срока наблюдения.

Показатели ОВ и ВБП после ВДХТ с аутоТГСК также статистически значимо зависели от химиочувствительности кЛХ (рис. 4 и 5).

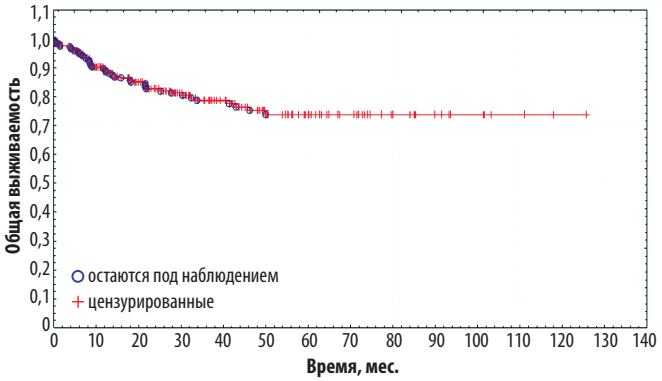

Рис. 1. Общая выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина (n = 260)

Fig. 1. Overall survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma (n = 260) after receiving HDCT and auto-HSCT

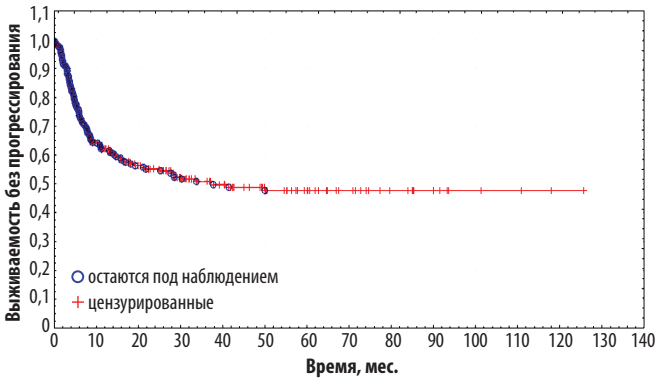

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина (n = 260)

Fig. 2. Progression-free survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma (n = 260) after receiving HDCT and auto-HSCT

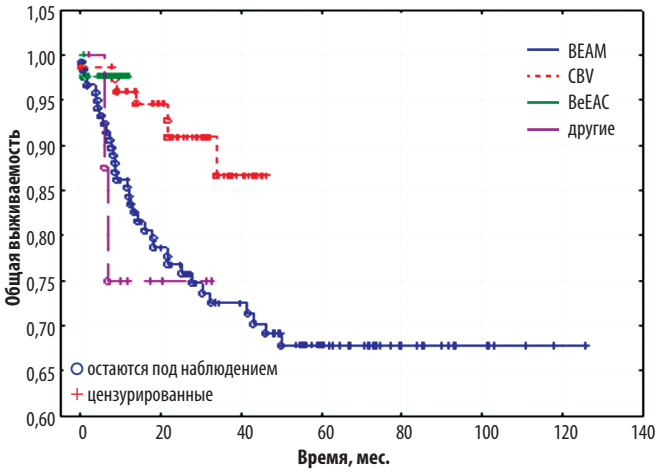

Рис. 3. Общая выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина в группах с различными режимами кондиционирования

Fig. 3. Overall survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma after receiving HDCT and auto-HSCT in groups with different conditioning regimens

После ВДХТ с аутоТГСК 5-летняя ОВ у больных кЛХ с полной или частичной ремиссией до аутоТГСК составила 82 %, а в группе со стабилизацией или

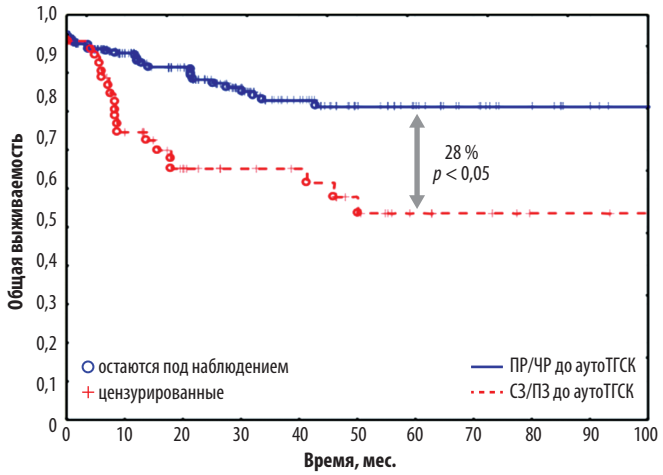

Рис. 4. Общая выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК в группах с различной чувствительностью опухоли к химиотерапии при классической лимфоме Ходжкина

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 4. Overall survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma after receiving HDCT and auto-HSCT in groups with different tumor sensitivity to chemotherapy

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПЗ — disease progression; ПР — complete remission; СЗ — disease stabilisation; ЧР — partial remission.

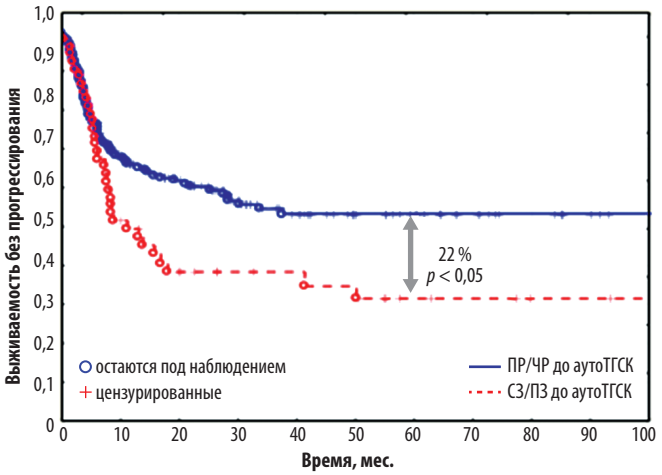

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования после ВДХТ с аутоТГСК в группах с различной чувствительностью опухоли к химиотерапии при классической лимфоме Ходжкина

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 5. Progression-free survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma after receiving HDCT and auto-HSCT in groups with different tumor sensitivity to chemotherapy

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПЗ — disease progression; ПР — complete remission; СЗ — disease stabilisation; ЧР — partial remission.

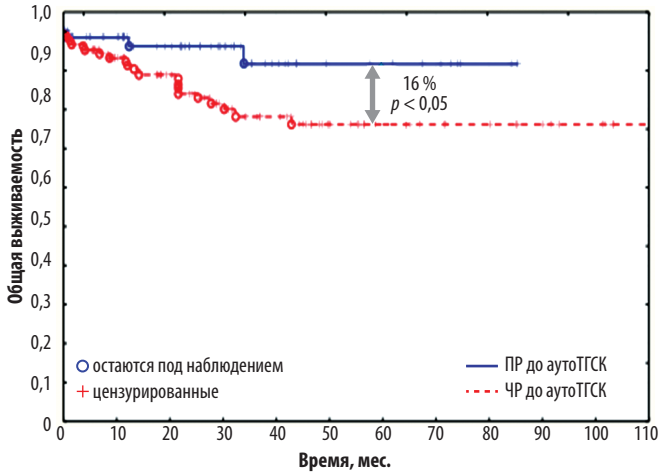

Рис. 6. Общая выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина с полным или частичным противоопухолевым ответом до аутоТГСК

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 6. Overall survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma with complete or partial antitumor response prior to auto-HSCT after receiving HDCT and auto-HSCT

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

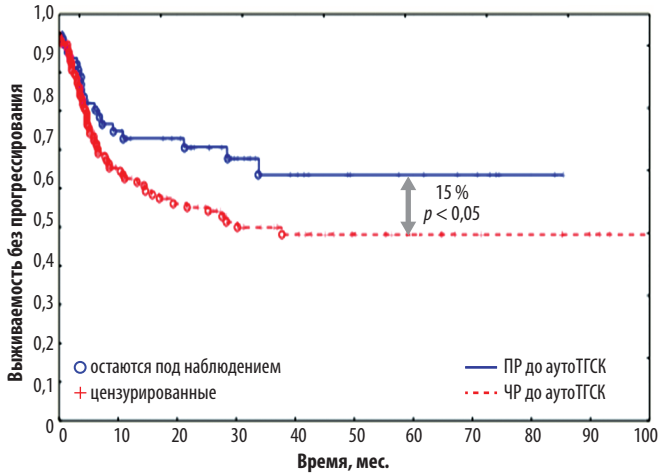

Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина с полным или частичным противоопухолевым ответом до аутоТГСК

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 7. Progression-free survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma with complete or partial antitumor response prior to auto-HSCT after receiving HDCT and auto-HSCT

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

прогрессированием кЛХ — 54 % (см. рис. 4), 5-летняя ВБП — 53 и 31 % соответственно (см. рис. 5).

Выявлена статистически значимая зависимость показателей ОВ и ВБП после ВДХТ с аутоТГСК в группах с полным или частичным ответом до аутоТГСК (рис. 6 и 7).

После ВДХТ с аутоТГСК 5-летняя ОВ у больных кЛХ с полной ремиссией до аутоТГСК составила 93 %, а в группе с частичной ремиссией — 77 % (см. рис. 6), 5-летняя ВБП — 64 и 49 % соответственно (см. рис. 7).

Показатели ОВ и ВБП после ВДХТ с аутоТГСК также статистически значимо зависели от времени выполнения аутоТГСК (1-я полная или частичная ремиссия до ВДХТ с аутоТГСК или 2-я и последующие полные/частичные ремиссии до ВДХТ с аутоТГСК) (рис. 8 и 9).

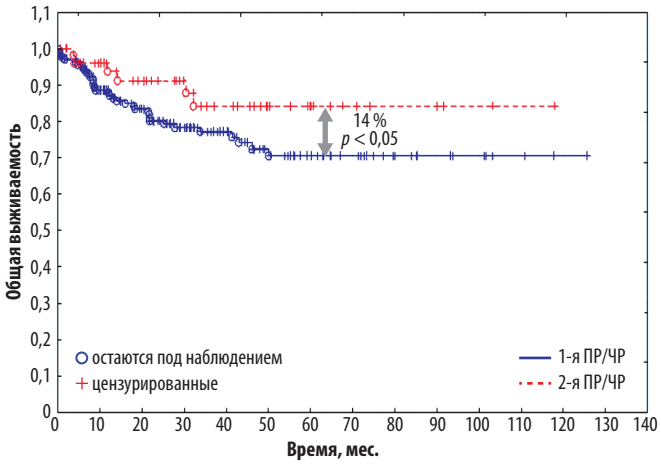

Рис. 8. Общая выживаемость после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина в зависимости от времени выполнения аутоТГСК

ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 8. Overall survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma after receiving HDCT and auto-HSCT depending on the time of auto-HSCT

ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

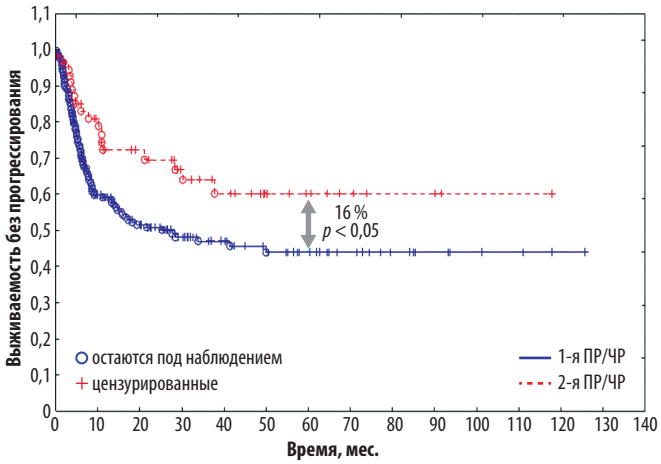

Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования после ВДХТ с аутоТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина в зависимости от времени выполнения аутоТГСК

ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 9. Progression-free survival of patients with classical Hodgkin's lymphoma after receiving HDCT and auto-HSCT depending on the time of auto-HSCT

ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

После ВДХТ с аутоТГСК 5-летняя ОВ у больных кЛХ с 1-й полной или частичной ремиссией до аутоТГСК составила 85 %, а в группе со 2-й и последующими полными или частичными ремиссиями до аутоТГСК — 71 % (см. рис. 8), 5-летняя ВБП — 6 и 44 % соответственно (см. рис. 9).

Пол (p = 0,4) и статус ECOG (p = 0,2) на показатели ОВ и ВБП после ВДХТ с аутоТГСК не влияли.

Результаты данного исследования стали основой эволюции подходов к выполнению ВДХТ с аутоТГСК при кЛХ в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (рис. 10).

С 2015 г. ВДХТ с аутоТГСК при прогрессировании кЛХ в клинике не выполняются. Доля пациентов со стабилизацией заболевания неуклонно снижается, а их число с полной и частичной ремиссией постоянно растет.

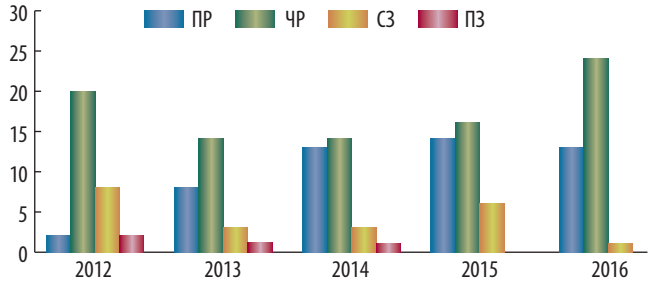

Рис. 10. Статус заболевания перед ВДХТ с аутоТГСК (2010–2016 гг.)

ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 10. Disease status prior to HDCT and auto-HSCT (in the period of 2010–2016)

ПЗ — disease progression; ПР — complete remission; СЗ — disease stabilisation; ЧР — partial remission.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 5-летняя ОВ после ВДХТ с аутоТГСК у 260 больных кЛХ составила 74 %, 5-летняя ВБП — 48 %, что соответствует данным ряда международных клинических исследований [11, 12].

Показатели 5-летней ОВ после ВДХТ с аутоТГСК были статистически значимо выше при выполнении аутоТГСК в 1-й полной или частичной ремиссии (85 %) по сравнению с пациентами, которым ВДХТ с аутоТГСК проводили во 2-й и последующих полных или частичных ремиссиях (71 %).

Влияние пола (p = 0,4) и статуса ECOG (p = 0,2) на показатели ОВ и ВБП после ВДХТ с аутоТГСК не выявлено.

Показатели 5-летней ОВ после ВДХТ с аутоТГСК были статистически значимо выше при выполнении аутоТГСК по достижении полной или частичной ремиссии (82 %) по сравнению с пациентами, которым ВДХТ с аутоТГСК проводили в период стабилизации или прогрессирования болезни (54 %).

Показатели 5-летней ОВ после ВДХТ с аутоТГСК были статистически значимо выше при выполнении аутоТГСК по достижении полного ответа (93 %) по сравнению с частичным (77 %).

Таким образом, химиочувствительность кЛХ является основным условием к выполнению ВДХТ с аутоТГСК. Оптимальным временем проведения ВДХТ с аутоТГСК при кЛХ является 1-я полная/частичная ремиссия, а наилучшие результаты лечения достигаются при выполнении ее пациентам с полным ответом перед ВДХТ с аутоТГСК.

В связи с неэффективностью ВДХТ с аутоТГСК у пациентов со стабилизацией и прогрессированием кЛХ в подобных ситуациях необходимо применение различных препаратов нового поколения (анти-CD30-антитела — брентуксимаб ведотин; блокаторы PD-1 — ниволумаб, пембролизумаб; ингибиторы гистондеацетилазы — панобиностат, энтиностат, вориностат, моцетиностат; алкилирующие препараты — бендамустин; иммуномодулирующие

препараты — леналидомид; ингибиторы серин-треониновой киназы mTOR — эверолимус; мультикиназные ингибиторы — лестауртиниб и др.) [31]. При достижении полной или частичной ремиссии можно рассмотреть вопрос о выполнении ВДХТ с аутоТГСК с целью консолидации достигнутого эффекта.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.Я. Мельниченко, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин.
Сбор и обработка данных: В.Я. Мельниченко, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин, Ю.Н. Дубинина, В.С. Богатырев.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: В.Я. Мельниченко, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин.
Подготовка рукописи: В.Я. Мельниченко, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanii. (Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. (In Russ)]

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. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.

3. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2011;117(16):4208–17. doi: 10.1182/*blood*-2010-09-288373.

4. Thomas RK, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13(Suppl. 4):147–52. *doi*: 10.1093/annonc/mdf652.

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(8852):1051–4. *doi*: 10.1016/0140-6736(93)92411-L.

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. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

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. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.221

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 Transplant. 2010;45(2):219–34. doi: 10.1038/bmt.2009.141.

9. Perales M-A, Ceberio I, Armand Ph, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):971–983. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.022.

10. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 05.03.2018).

11. Moscowitz 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(5):645–52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2003.04828.x.

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(7):1312–9. doi: 10.1093/annonc/mdn052.

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(3):616–23. doi: 10.1182/blood.V97.3.616.

14. Phillips JK, Spearing RL, Davies JM, et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;27(2):161–3. doi: 10.1007/bf00689103.

15. The International ChlVPP Treatment Group. ChlVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. Ann Oncol 1995;6(2):167–72.

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(2):396–402. doi: 10.1200/JCO.1995.13.2.396.

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(6):609–12. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059252.

18. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1999;10(5):593–5. doi: 10.1023/a:1026454831340.

19. Martin A, Femandez-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(1):161–71. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02714.x.

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(10):1628–35. doi: 10.1093/annonc/mdf221.

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(4):401–6. doi: 10.1080/07357900701788098.

22. European Society for Blood and Marrow Transplantation Annual Report 2016. Available from: http://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/Annual%20Report%202016_EBMT.pdf. (accessed 28.03.2018).

23. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant. 2013;48(9):1161–7. doi: 10.1038/bmt.2013.51.

24. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. Онкогематология. 2014;2:37–44.

[Zhukov NV, Uss AL, Milanovich NF, et al. The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and Russian experience. Onkogematologiya. 2014;2:37–44. (In Russ)]

25. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. Десятилетний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(2):85–90. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90.

[Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma. 10-year experience of the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii. 2017;4(2):85–90. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90. (In Russ)]

26. Sasse S, Alram M, Muller H, et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1067–73. doi: 10.3109/10428194.2015.1083561.

27. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(4):456–60. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.

28. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. Blood. 2011;118(12):3419–25. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.

29. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patient: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 1997;20(6):451–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700913.

30. Jagannath S, Armitage JO, Dicke KA, et al. Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1989;7(2):179–85. doi: 10.1200/jco.1989.7.2.179.

31. Provencio M, Sanchez A, Sanchez-Beato M. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Rev. 2014;40(3):457–64. doi. 10.1016/j.ctrv.2013.09.005.