

## Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика (часть II)

Н.В. Жуков<sup>1,2</sup>, А.Л. Усс<sup>3</sup>, Н.Ф. Миланович<sup>3</sup>, В.В. Птушкин<sup>1,2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>4</sup>, Н.Б. Михайлова<sup>4</sup>, В.Б. Ларионова<sup>5</sup>, Е.А. Демина<sup>5</sup>, Н.Г. Тюрина<sup>6</sup>, М.А. Вернюк<sup>6</sup>, Е.Е. Караманешт<sup>7</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга, Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

<sup>5</sup>ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

<sup>6</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;

<sup>7</sup>Киевский центр трансплантации костного мозга, Украина

**Контакты:** Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Проведен анализ влияния объема предшествующей противоопухолевой терапии на эффективность и переносимость высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ) у 369 больных лимфомой Ходжкина, получивших лечение в клиниках РФ и стран СНГ. Отдаленные результаты лечения пациентов, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 и 2 линии терапии, оказались сопоставимы (5-летняя общая выживаемость (OS) —  $67 \pm 3,8\%$  и  $71 \pm 5,0\%$ , выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF), —  $52,6 \pm 3,9\%$  и  $61 \pm 5,0\%$  соответственно). Худшие результаты ( $p < 0,05$ ) имеют больные, получившие перед ТКПГ > 2 линий терапии (5-летняя OS —  $46 \pm 9,7\%$ , FFTF —  $38,4 \pm 9,0\%$ ). Негативное влияние предшествующего лечения на эффективность получения гемопоэтического материала и восстановление гемопоэза также реализуется у больных, получивших > 2 линий терапии. В связи с этим, если отсрочка выполнения ТКПГ больным, достигшим ремиссии на терапии 2-й линии, была вызвана организационными причинами, то для получения оптимальных результатов необходимо проведение ТКПГ не позднее 2-го рецидива заболевания при условии сохранения химиочувствительности опухоли (3-я ремиссия заболевания). Однако в случае, если ремиссия не достигнута в результате исходно избранной терапии 2-й линии, необходима смена режима лечения и проведение ТКПГ только при подтверждении химиочувствительности опухоли, так как независимо от количества линий предшествующей терапии применение такого подхода приводит к лучшим результатам, чем более раннее выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, рецидив, первично-резистентное течение, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация, мобилизация клеток предшественников гемопоэза, выживаемость, летальность

### The optimal time for hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma. International guidelines and real practice in Russia and former USSR countries (Part II)

N. V. Zhukov<sup>1,2</sup>, A. L. Uss<sup>3</sup>, N. F. Milanovich<sup>3</sup>, V. V. Ptushkin<sup>1,2</sup>, B. V. Afanasiev<sup>4</sup>, N. B. Mikhaylova<sup>4</sup>, V. B. Larionova<sup>5</sup>, Ye. A. Demina<sup>5</sup>, N. G. Tyurina<sup>6</sup>, M. A. Vernyuk<sup>6</sup>, Ye. Ye. Karamaneshit<sup>7</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Republic Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Minsk, Belarus;

<sup>4</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>5</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

<sup>6</sup>P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia; <sup>7</sup>Kiev Center of Bone Marrow Transplantation, Ukraine

The influence of previous antitumor therapy the efficacy and tolerability of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cells transplantation (HCST) in 369 patients with Hodgkin's lymphoma in the clinics of Russia and CIS countries was analyzed. Long-term treatment results of patients who have received 1 or 2 therapy lines before deciding about HCST were comparable (5-year overall survival (OS) —  $67 \pm 3.8\%$  and  $71 \pm 5.0\%$ ; freedom from treatment failure survival (FFTF) —  $52.6 \pm 3.9\%$  and  $61 \pm 5.0\%$ , respectively).

The worst results ( $p < 0.05$ ) are in patients who have received  $> 2$  lines of therapy prior HSCT (5-year OS –  $46 \pm 9.7\%$ , FFTF –  $38.4 \pm 9.0\%$ ). The negative impact of previous treatment on the efficiency of hematopoietic material collection and hematopoiesis reconstitution as well observed in patients who received  $> 2$  lines of therapy. Therefore, if the delay of HSCT in patients who achieved remission on second-line therapy was caused by organizational problems, for optimum results is necessary to conduct HSCT not later than second relapse while maintaining tumor chemosensitivity (third disease remission). However, when remission is not achieved after second-line therapy, is necessary to change the treatment regimen and performing HSCT only at confirmation of tumor chemosensitivity, because regardless of prior therapy line number, this approach leads to better results than earlier performing HSCT without remission.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, relapse, primary-resistant disease, high-dose chemotherapy, autologous transplantation, the mobilization of hematopoietic progenitor cells, survival, mortality

**Введение**

В исследовании проведен анализ клинических данных 369 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), получивших трансплантацию аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ) в период с января 1990 г. по июнь 2013 г. в 5 трансплантационных центрах России и стран бывшего СССР. Все больные страдали ЛХ с неблагоприятным прогнозом, определявшимся как первичная резистентность в 132 (35,8%) случаях, ранний рецидив в 114 (30,9%) и поздний рецидив/множественные поздние рецидивы в 123 (33,3%) случаях.

Обзор литературы, материалы и методы, результаты, касающиеся получения клеток предшественников гемопоэза, восстановления кроветворения и переносимости ТКПГ в зависимости от объема предшествующей терапии, изложены нами ранее [1].

**Отдаленные результаты лечения**

При медиане наблюдения 51 мес (от 1 до 218 мес) 5-летняя общая выживаемость (overall survival – OS) больных, включенных в исследование, составила  $65 \pm 2,9\%$ , 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (freedom from treatment failure – FFTF), –  $52,6 \pm 2,8\%$ .

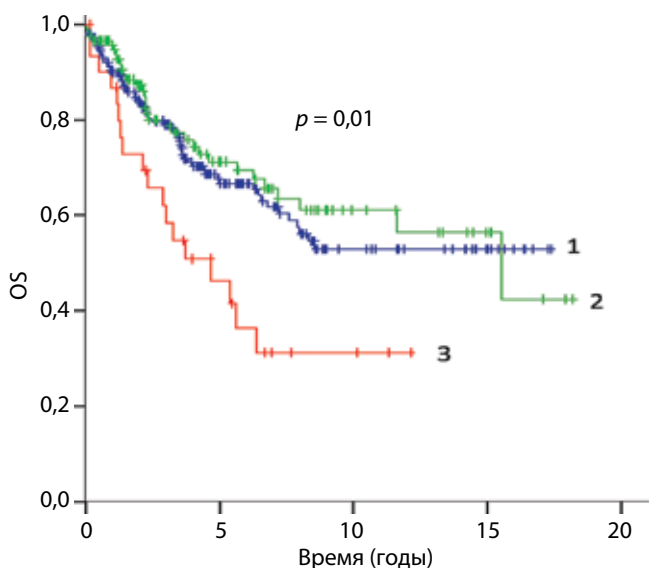
Количество линий лечения, полученных до принятия решения о ТКПГ, оказало существенное влия-

ние на OS ( $p = 0,01$ ) и FFTF ( $p = 0,048$ ). Больные, получившие 1 и 2 линии терапии, имели сопоставимые результаты лечения: 5-летняя OS составила  $67 \pm 3,8\%$  и  $71 \pm 5,0\%$ , 5-летняя FFTF –  $52,6 \pm 3,9\%$  и  $61 \pm 5,0\%$  соответственно. Отдаленные результаты больных, получивших 3 и более линий лечения, были значимо хуже: 5-летняя OS составила  $46 \pm 9,7\%$ , FFTF –  $38,4 \pm 9,0\%$  (рис. 1, 2).

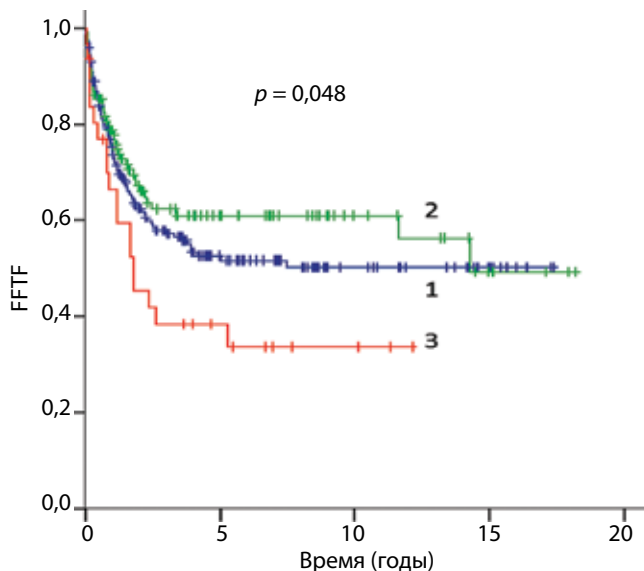
Количество линий терапии, проведенных перед принятием решения о ТКПГ, влияло на отдаленные результаты лечения вне зависимости от статуса заболевания (достигнута или не достигнута ремиссия) перед выполнением ТКПГ.

У больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии (полной, частичной или выраженной частичной), количество линий химиотерапии (ХТ) оказало статистически значимое влияние на OS и FFTF. Пятилетняя OS больных, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 линию лечения, составила  $81,7 \pm 4,1\%$ , 2 линии –  $81,5 \pm 5,1\%$ , 3 и более линий –  $52,4 \pm 11,1\%$  ( $p = 0,002$ ). Пятилетняя FFTF составила  $65,6 \pm 4,8\%$ ,  $70,5 \pm 5,8\%$  и  $45,5 \pm 10,6\%$  соответственно ( $p = 0,018$ ) (рис. 3, 4).

Среди больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии (прогрессирование или стабилизация), статистически значимых различий в выживаемости в за-



**Рис. 1.** OS в зависимости от количества линий терапии, полученных до ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 200); 2 – 2 линии (n = 115); 3 –  $\geq 3$  линий (n = 31)



**Рис. 2.** FFTF в зависимости от количества линий терапии, полученных до ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 200); 2 – 2 линии (n = 115); 3 –  $\geq 3$  линий (n = 31)

висимости от количества ранее полученных линий лечения выявлено не было ( $p = 0,652$  для OS,  $p = 0,690$  для FFTF). Однако ни один из 6 больных, трансплантированных вне состояния ремиссии и получивших перед принятием решения о ТКПГ 3 и более линий терапии, не пережил 5-летний рубеж, в то время как 5-летняя OS больных, получивших только 1 линию лечения, составила  $38,5 \pm 7,4 \%$ , 2 линии –  $30,4 \pm 13,6 \%$ , 5-летняя FFTF –  $28,2 \pm 6,7 \%$  и  $33,3 \pm 11,1 \%$  соответственно (рис. 5, 6).

Количество курсов ХТ, полученных до принятия решения о ТКПГ, на отдаленные результаты лечения не влияло. Пятилетняя OS больных, получивших менее 10 курсов ХТ, составила  $65,9 \pm 2,8 \%$ , от 10 до 19 –  $62,4 \pm 3,3 \%$ , 20 и более курсов –  $64,5 \pm 4,7 \%$  ( $p = 0,313$ ). FFTF для этих групп составила  $53,1 \pm 3,1 \%$ ,  $53,6 \pm 3,0 \%$  и  $47,6 \pm 4,8 \%$  соответственно.

При подгрупповом анализе в зависимости от варианта течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ (рецидив или первично-резистент-

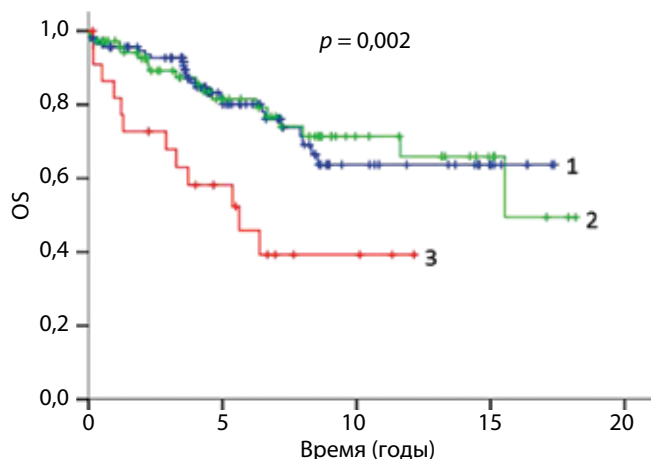


Рис. 3. OS больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 117$ ); 2 – 2 линии ( $n = 73$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 23$ )

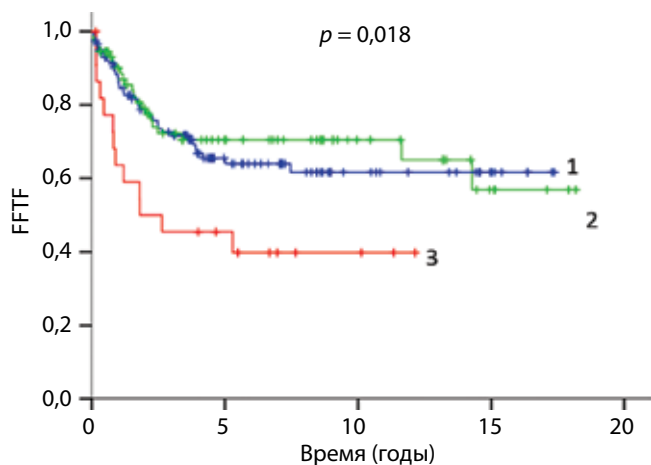


Рис. 4. FFTF больных, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 117$ ); 2 – 2 линии ( $n = 73$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 23$ )

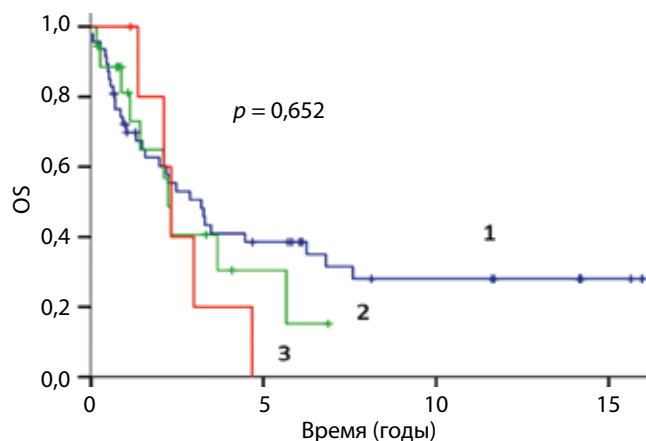


Рис. 5. OS больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 47$ ); 2 – 2 линии ( $n = 18$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 6$ )

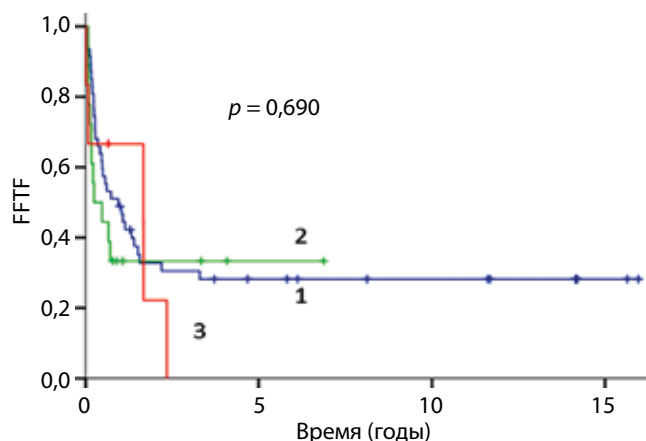


Рис. 6. FFTF больных, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от количества линий предшествующей терапии: 1 – 1 линия ( $n = 47$ ); 2 – 2 линии ( $n = 18$ ); 3 –  $\geq 3$  линий ( $n = 6$ )

ное течение), негативное влияние большого объема предшествующего лечения сохранилось.

#### Влияние предшествующей терапии на эффективность трансплантации клеток предшественников гемопоэза у больных с рецидивами лимфомы Ходжкина

Увеличение количества линий стандартной ХТ, полученных перед принятием решения о выполнении ТКПГ, ухудшало отдаленные результаты лечения больных с рецидивами ЛХ. Если принятию решения о ТКПГ предшествовали 1 или 2 линии терапии, показатели OS были сопоставимы: 5-летняя OS составила  $73,7 \pm 5,3 \%$  и  $77,5 \pm 5,3 \%$  соответственно. Если принятию решения о ТКПГ предшествовало 3 или более линий стандартной терапии, выживаемость оказалась значительно ниже –  $55,0 \pm 11,4 \%$  ( $p = 0,027$ ) (рис. 7).

В отношении FFTF отмечалась схожая тенденция, однако различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,066$ ): 5-летняя FFTF составила  $60,8 \pm 5,4 \%$ ,  $67,2 \pm 5,5 \%$  и  $43,6 \pm 10,8 \%$  для больных, получивших 1, 2 и более 2 линий лечения соответственно.

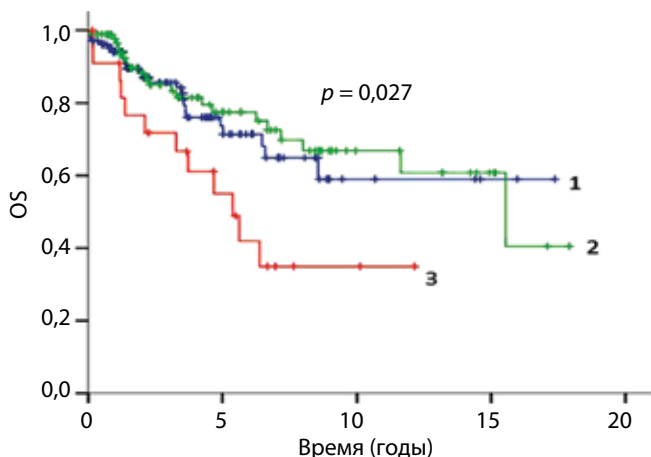


Рис. 7. OS больных с рецидивами ЛХ в зависимости от количества линий терапии, предшествовавшей ТКПГ: 1 – 1 линия (n = 105); 2 – 2 линии (n = 89); 3 – ≥ 3 линий (n = 23)

При анализе с учетом факта достижения ремиссии перед ТКПГ наблюдались различия, аналогичные показанным в общей группе больных (табл. 1).

При анализе с учетом времени развития рецидива статистически значимое влияние количества линий лечения на отдаленные результаты ТКПГ было показано лишь в отношении больных с поздними/множественными рецидивами. Выживаемость больных с ранними рецидивами в зависимости от количества полученных ранее линий ХТ оценить невозможно вследствие небольшого числа больных (n = 4), получивших 3 и более линий терапии, в этой группе (табл. 2).

Количество курсов ХТ, полученных до ТКПГ, не оказало влияния ни на OS, ни на FTFF больных с рецидивами заболевания (p = 0,168 и p = 0,386 соответственно).

**Влияние факторов, ассоциированных с предшествующим лечением, на эффективность трансплантации клеток предшественников гемопоэза у больных с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина**

Ни один из анализируемых факторов (количество курсов и линий ХТ, проведенных до принятия решения о ТКПГ) не оказал статистически значимого влияния на отдаленные результаты лечения больных с первично-резистентным течением ЛХ. В числовом выражении отмечалась тенденция к ухудшению результатов лечения у больных, получивших 3 и более линий, но различия не достигли статистической значимости (табл. 3).

При лечении больных с первично-резистентным течением ЛХ терапия, предшествующая ТКПГ, практически непрерывна, в связи с чем индукционную терапию можно рассматривать как ее часть. Поэтому было проанализировано влияние на отдаленные результаты лечения общего количества курсов ХТ, включая индукционные курсы, полученных пациентами до ТКПГ. Этот показатель оказал статистически зна-

Таблица 1. Влияние количества линий ХТ, полученных до ТКПГ, на выживаемость больных с рецидивами ЛХ в зависимости от статуса болезни перед ТКПГ

Ремиссия перед ТКПГ	Получено линий ХТ	5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Достигнута	1 (n = 63)	87,2 ± 5,1	0,015	73,7 ± 6,1	0,032
	2 (n = 59)	87,4 ± 4,9		74,5 ± 6,2	
	> 2 (n = 17)	67,7 ± 11,9		50,0 ± 12,5	
Не достигнута	1 (n = 12)	37,0 ± 14,6	0,745	25,0 ± 12,6	0,985
	2 (n = 9)	20,8 ± 18,4		*	
	> 2 (n = 4)	0		0	

\* – нет возможности рассчитать.

Таблица 2. Влияние количества линий ХТ, полученных до ТКПГ, на выживаемость больных с рецидивами ЛХ в зависимости от вида рецидива

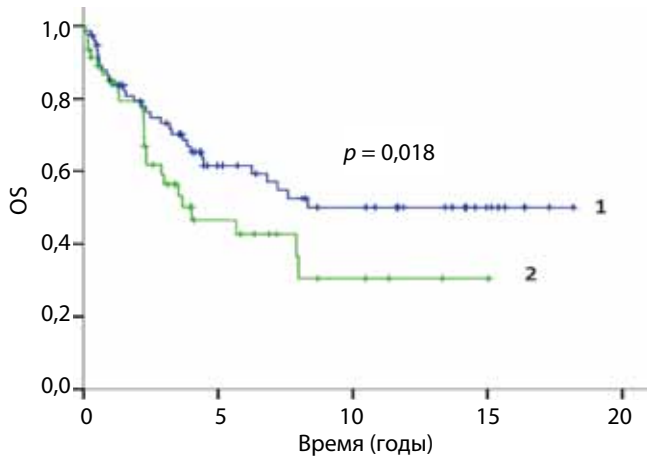
Вид рецидива	Получено линий ХТ	5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Ранний	1 (n = 71)	72,1 ± 6,4	0,803	60,1 ± 6,4	0,706
	2 (n = 30)	69,2 ± 9,9		57,6 ± 10,2	
	> 2 (n = 4)	75,0 ± 27,0		75,0 ± 21,7	
Поздний/множественные	1 (n = 34)	78,8 ± 8,7	0,002	63,5 ± 9,6	0,02
	2 (n = 59)	81,4 ± 6,4		72,1 ± 6,5	
	> 2 (n = 19)	51,3 ± 12,6		36,2 ± 11,7	

Таблица 3. Эффективность ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ в зависимости от предшествующего лечения

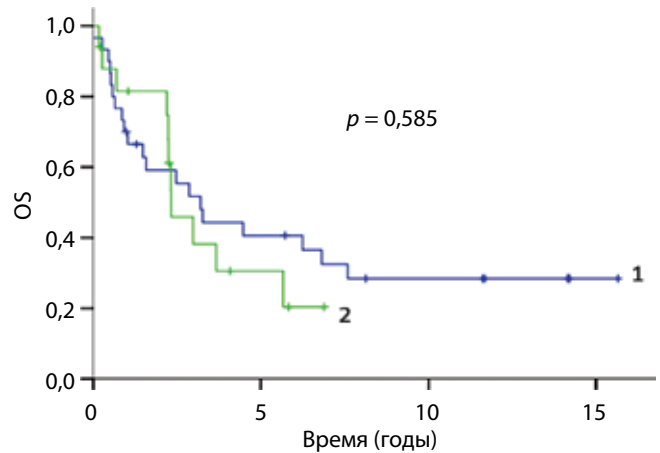
Показатель		5-летняя выживаемость			
		OS, %	p	FFTF, %	p
Линии ХТ	1 (n = 40)	60,5 ± 5,5	0,133	42,5 ± 5,5	0,267
	2 (n = 11)	50,3 ± 11,7		39,5 ± 10,1	
	> 2 (n = 6)	25,0 ± 15,3		25,0 ± 15,7	
Циклы ХТ	< 10 (n = 108)	59,6 ± 5,3	0,257	43,7 ± 5,1	0,269
	10–19 (n = 24)	43,1 ± 11,0		35,6 ± 10,0	

чимое негативное влияние на OS. Пятилетняя OS больных, получивших менее 10 циклов ХТ, составила 61,6 ± 6,0 %, в то время как при большем количестве полученных курсов – 46,6 ± 8,3 %, p = 0,018 (рис. 8).

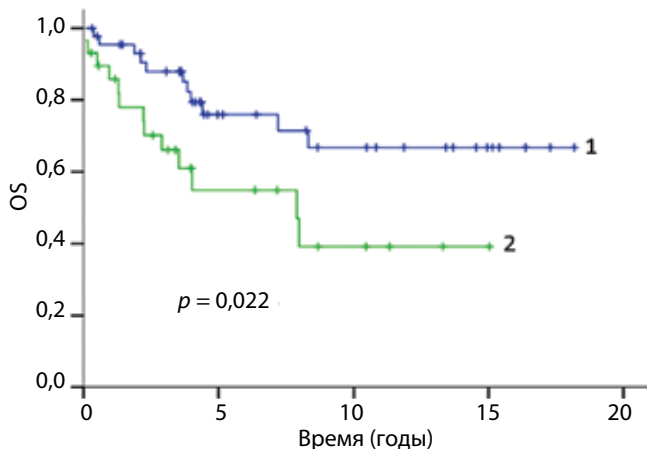
При анализе влияния этого фактора на FTFF статистически значимых различий не наблюдалось (p = 0,143), однако в количественном выражении наблюдалась тенденция, аналогичная OS: 5-летняя выживаемость больных, получивших менее 10 курсов ХТ, составила 47,1 ± 6,1 %, получивших 10 и более курсов – 38,3 ± 7,5 %.



**Рис. 8.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ в зависимости от общего количества курсов ХТ, предшествующей ТКПГ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 75$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 46$ )



**Рис. 10.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, в зависимости от общего количества курсов предшествующей ХТ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 30$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 17$ )



**Рис. 9.** OS больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии, в зависимости от общего количества курсов предшествующей ХТ: 1 – <math>< 10</math> курсов ХТ ( $n = 45$ ); 2 – >math>10</math> курсов ХТ ( $n = 29$ )

Общее количество курсов ХТ, полученных до ТКПГ, влияло только на выживаемость больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ в состоянии ремиссии после проведения индукционной терапии. Пятилетняя OS этих больных, получивших до ТКПГ менее 10 курсов стандартной ХТ, составила  $76,0 \pm 7,1\%$ , получивших большее количество курсов –  $54,9 \pm 9,6\%$  ( $p = 0,022$ ). У больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, подобных различий выявлено не было – 5-летняя OS составила  $40,6 \pm 9,3\%$  и  $30,6 \pm 12,5\%$  для пациентов, которым ранее было проведено до 10 и >math>10</math> курсов ХТ, соответственно ( $p = 0,585$ ) (рис. 9, 10).

### Обсуждение

Согласно рекомендациям ведущих зарубежных институтов и клинических групп ТКПГ больным ЛХ необходимо проводить сразу же при констатации неудачи терапии первой линии – в первом рецидиве заболевания или при констатации первичной рези-

стентности (при условии чувствительности опухоли к индукционной терапии) [2–4]. Высокая эффективность ТКПГ у больных, отвечающих этим критериям, – отсутствие терапии 2-й линии в анамнезе и чувствительность к индукционной терапии – подтверждается результатами нашего исследования.

Однако выполнение этих рекомендаций в странах бывшего СССР затруднено в связи с недостаточными трансплантационными мощностями и отсутствием адекватного взаимодействия между гематологами, проводящими первичное лечение больных ЛХ, и трансплантационными центрами. Вследствие этих причин многим пациентам в качестве основного лечения рецидива или первично-резистентного течения ЛХ проводят терапию 2-й линии, и лишь в случае ее неудачи (резистентность к терапии 2-й линии или 2-й и последующие рецидивы) пациенты направляются на ТКПГ. Нередко попытки добиться ремиссии при помощи терапии 2-й линии проводятся неоднократно. У ряда больных это обусловлено объективными причинами: исходно выбранная в качестве индукционного режима терапия 2-й линии оказывается неэффективна (не удается получить ремиссию), и режим меняется на альтернативный. Среди пациентов, включенных в наше исследование, 42,2 % перед принятием решения о ТКПГ получили 2 и более линий терапии. В работе проведен анализ влияния объема предшествующей терапии на переносимость ТКПГ и ее отдаленные результаты.

При условии чувствительности опухоли к индукционной ХТ и достижения ремиссии до ТКПГ отдаленные результаты лечения больных, ранее получивших только 1 режим 2-й линии (суммарно 2 линии лечения), не отличаются от отдаленных результатов лечения пациентов, которым ТКПГ была выполнена сразу после неудачи терапии первой линии. Эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза, восстановление кроветворения после ТКПГ и ранняя

посттрансплантационная летальность также не различались у пациентов, получивших перед принятием решения о ТКПГ 1 или 2 линии терапии [1]. Таким образом, в случае чувствительности опухоли к индукционной терапии больные, ранее получавшие один из режимов 2-й линии, должны рассматриваться как кандидаты для выполнения ТКПГ наравне с пациентами, получившими перед принятием решения о ТКПГ только 1 линию лечения. Подтверждением этому являются и результаты рандомизированных исследований D.C. Linch et al. [5] и N. Schmitz et al. [6], послуживших поводом для использования ТКПГ при ЛХ. Отсутствие увеличения OS при значимых различиях в FTF в обоих исследованиях свидетельствует о том, что пациенты контрольной группы, получавшие только терапию 2-й линии, в случае ее неудачи (рецидива) могли быть в последующем излечены проведением ТКПГ. При этом, исходя из одинаковых показателей OS, доля больных, чувствительных к ТКПГ и способных ее перенести, не была уменьшена предшествующей терапией 2-й линии в контрольной группе. Более того, зрелые результаты исследования N. Schmitz et al. [7] свидетельствуют о том, что части больных из контрольной группы ТКПГ вообще не понадобилась: при медиане наблюдения 7 лет FTF в контрольной группе составила 32 %, т.е. каждый 3-й больной находился в полной неподдерживаемой ремиссии после проведения терапии 2-й линии. Среди больных с ранним рецидивом длительно сохраняли полную неподдерживаемую ремиссию после терапии 2-й линии 12 %, с поздним — 44 %.

В то же время, согласно результатам большого исследования A. Sureda et al., проведение ТКПГ после 2 и более линий терапии менее эффективно [8]. Однако это исследование носит ретроспективный характер, а его результаты вступают в противоречие с результатами рандомизированных исследований — в случае меньшей эффективности ТКПГ у больных, ранее получавших терапию 2-й линии, невозможно объяснить отсутствие различий в OS между группами стандартной терапии и ТКПГ в рандомизированных исследованиях. Кроме того, в исследовании A. Sureda et al. все больные, получившие перед ТКПГ более 1 линии лечения, были объединены в одну группу, а различия между пациентами, получившими перед ТКПГ 1 или более 1 линии лечения, были невелики (5-летняя FTF 53 % против 43 % соответственно,  $p = 0,043$ ). В нашем исследовании больные, получившие 1, 2 и более 2 линий терапии, были проанализированы отдельно, что позволило более точно стратифицировать группы: при отсутствии различий в FTF между больными, получившими 1 или 2 линии терапии перед ТКПГ ( $65,6 \pm 4,8$  %,  $70,5 \pm 5,8$  % соответственно), выживаемость больных, получивших больший объем лечения, отличалась существенно и составила  $45,5 \pm 10,6$  % ( $p = 0,018$ ).

Таким образом, несмотря на желательность выполнения ТКПГ после первой же неудачи лечения,

при технической невозможности сделать это у некоторых пациентов с наиболее благоприятным прогнозом она может быть относительно безопасно отложена. К таким пациентам могут быть отнесены больные с рецидивами (особенно поздними), достигшие полной ремиссии на фоне терапии 2-й линии. Необходимо отметить, что эти больные как раз рассматриваются рядом трансплантационных центров как преимущественные кандидаты для выполнения ТКПГ. Пациенты, для которых достижение длительной ремиссии (излечения) без проведения ТКПГ невозможно или маловероятно — первично-резистентное течение ЛХ, рецидивы с неполной ремиссией после терапии 2-й линии (индукционной терапии), 2-й чувствительный рецидив, — должны получать ТКПГ в приоритетном порядке.

Проведение более 2 линий лечения перед принятием решения о ТКПГ приводит к значимо худшим отдаленным результатам даже в том случае, если опухоль сохраняет химиочувствительность (удается добиться ремиссии перед проведением ТКПГ). Показано, что у больных, которым проведено 3 и более линий лечения, накопленная токсичность зачастую не позволяет получить достаточное количество клеток предшественников гемопоэза, что приводит к более длительному восстановлению кроветворения после трансплантации [1]. В связи с этим больным, у которых ТКПГ не была проведена после первой неудачи лечения по причинам, отличным от резистентности к предшествующей терапии 2-й линии, ТКПГ должна выполняться не позднее 2-го рецидива заболевания.

Отдельную проблему представляют пациенты, которым дополнительную терапию перед ТКПГ проводят вынужденно — в связи с нечувствительностью к ранее выбранному режиму терапии 2-й линии. Оправданны ли попытки более раннего проведения ТКПГ вне состояния ремиссии или, наоборот, проведения альтернативных режимов ХТ 2-й линии и последующей ТКПГ только у больных, достигших ремиссии? У небольшой когорты пациентов, получивших ТКПГ в состоянии прогрессирования/стабилизации ЛХ, удастся добиться длительной неподдерживаемой ремиссии в случае, если ТКПГ выполняется после неудачи 1–2 линий терапии. Очевидно, что это пациенты, опухоль которых оказалась нечувствительна к выбранному для индукции режиму терапии 2-й линии, но при этом сохранила химиочувствительность, достаточную для реализации эффекта ТКПГ. Однако доля таких больных слишком мала для того, чтобы оправдать выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии, — большинство пациентов имеют истинно химиорезистентную опухоль и от проведения ТКПГ не выигрывают. Использование альтернативных режимов 2-й линии позволяет провести селекцию подобных пациентов — при достижении ремиссии даже больные, получившие перед этим 3 и более линий ХТ, имеют выживаемость лучшую, чем больные, получившие ТКПГ вне состо-

яния ремиссии при меньшем объеме предшествующего лечения. Согласно данным нашего исследования, в случае, если пациент является кандидатом на выполнение ТКПГ по другим критериям (общее состояние, достаточное для ТКПГ количество гемопоэтического материала), повторение попыток реиндукции ремиссии остается оправданным и после неудачи нескольких режимов терапии 2-й линии: при достижении ремиссии перед ТКПГ показатели выживаемости были достаточно высокими даже среди пациентов, получивших 3 и более линий терапии перед ТКПГ (5-летняя OS –  $52,4 \pm 11,1$  %, FFTF –  $45,5 \pm 10,6$  %).

Наблюдаемые тенденции оказались общими для больных как с рецидивами, так и с первично-резистентным течением ЛХ. Однако в случае рецидива ЛХ увеличение объема предшествующего лечения чаще всего представлено проведением дополнительных линий терапии, а при первично-резистентном течении достаточно часто увеличивают количество однотипных курсов ХТ в надежде все же добиться ремиссии. Как показало исследование, увеличение суммарного количества курсов ХТ, полученных до ТКПГ, ухудшает ее результаты у больных с первично-резистентным течением ЛХ. Это подтверждает целесообразность рекомендаций NCCN (National Cancer Comprehensive Network) о более раннем, чем завершение всей программы лечения первой линии, принятии решения о констатации первичной резистентности на основании промежуточного рестадирования с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/компьютерной томографии. Сохранение ПЭТ-позитивности при промежуточном обследовании должно рассматриваться как повод для биопсии и начала терапии 2-й линии с последующей ТКПГ у больных с морфологически подтвержденной остаточной опухолью [9].

Спорным остается вопрос об оптимальном количестве циклов индукционной терапии и необходимости достижения максимально выраженной ремиссии перед ТКПГ. С одной стороны, у больных, имеющих перед ТКПГ минимальный опухолевый объем (полная ремиссия), по данным некоторых исследований, наблюдаются наилучшие отдаленные результаты лечения [8]. Исходя из этого, попытки достижения как можно более выраженной ремиссии перед ТКПГ за счет интенсификации или продления индукционной терапии обосновываются возможностью улучшения ее результатов. С другой, достижение выраженной ремиссии перед ТКПГ может быть лишь свидетельством большей химиочувствительности опухоли и/или меньшего ее объема на момент начала индукционной терапии, т. е. лучшие результаты ТКПГ обусловлены биологическими особенностями опухоли, а не проведением индукционной терапии. В этом случае индукционная терапия является лишь способом селекции пациентов на группы с более высоким или низким шансом успеха ТКПГ, не оказывая при этом самостоятельного влияния на отдаленные результаты лечения. В любом

случае предпочтительным подходом при недостижении желаемой выраженности ремиссии является смена режима индукционной ХТ, а не увеличение количества циклов исходного режима. Так, в исследовании С.Н. Moskowitz et al. [10] переход на альтернативный режим 2-й линии у больных, опухоль которых оставалась ПЭТ-позитивной после 2 курсов индукционной терапии, позволил добиться ПЭТ-негативной ремиссии у 52 % из них. При этом FFTF пациентов, достигших ремиссии после смены режима индукционной терапии, была одинакова с больными, достигшими ПЭТ-негативной ремиссии в результате исходно выбранного режима индукционной терапии.

Согласно данным нашего исследования, как при рецидивах, так и при первично-резистентном течении ЛХ оптимальной стратегией при отсутствии эффекта одного из режимов терапии 2-й линии целесообразным является проведение лечения альтернативным режимом и выполнение ТКПГ только пациентам, достигшим ремиссии. Проведение ТКПГ больным с прогрессированием или стабилизацией заболевания позволяет добиться полных неподдерживаемых ремиссий у некоторых из них: 5-летняя FFTF больных, не ответивших на 1 или 2 режима терапии 2-й линии и трансплантированных вне состояния ремиссии, составила  $28,2 \pm 6,7$  % и  $33,3 \pm 11,1$  % соответственно. Очевидно, что это больные, опухоль которых оказалась резистентна к конкретным режимам терапии 2-й линии, но при этом сохранила химиочувствительность, достаточную для реализации эффекта ТКПГ. Однако при таком подходе очень большое число пациентов с истинно химиорезистентной опухолью получают ТКПГ без всякой пользы. Проведение альтернативного режима терапии 2-й линии больным, не ответившим на предшествующий вариант, позволяет провести селекцию пациентов. Среди больных, опухоль которых сохранила химиочувствительность, результативность ТКПГ оказывается высока: 5-летняя FFTF больных, ответивших на 2-ю попытку терапии 2-й линии, составила  $70,5 \pm 5,8$  %, на 3-ю –  $45,5 \pm 10,6$  %. При этом неважно, на каком из режимов ХТ 2-й линии был достигнут противоопухолевый эффект, – для успеха ТКПГ важен сам факт его достижения, а шанс на излечение сохраняется и у пациентов, ранее получивших несколько линий ХТ.

Обращают на себя внимание достаточно высокие показатели выживаемости больных, включенных в наше исследование, особенно среди пациентов с неблагоприятным прогнозом – первично-резистентные больные, пациенты, получившие большой объем предшествующего лечения. Так, например, в нашем исследовании 5-летняя FFTF больных с первично-резистентным течением, получивших менее 10 курсов ХТ, составила  $47,1 \pm 6,1$  %, а получивших 10 и более курсов –  $38,3 \pm 7,5$  %. При этом в рандомизированном исследовании N. Schmitz et al. [6] даже у больных с первым ранним химиочувствительным рецидивом 3-летняя FFTF со-

ставила лишь 41 %, а в ряде исследований, посвященных эффективности ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ, FTF не превышает 20–30 % [11, 12]. Одним из возможных объяснений высоких показателей выживаемости, полученных в нашем исследовании у больных с первично-резистентным течением ЛХ, является то, что до недавнего времени выполнение обязательной морфологической верификации жизнеспособности остаточной опухоли и/или ПЭТ при констатации резистентности опухоли к ХТ (первичной резистентности или резистентности к ХТ 2-й линии) не требовалось. В связи с этим часть больных, расцененных как имеющие резистентную опухоль, могли не являться таковыми. Однако подобные высокие результаты не являются редкостью и в исследованиях, соблюдающих эти требования. Так, например, в исследовании С.Н. Moskowitz et al. [13] включались только больные, первичная резистентность ЛХ у которых была подтверждена наличием жизнеспособной опухоли при морфологическом исследовании. Однако, если в результате индукционной терапии удавалось добиться ремиссии, при медиане наблюдения 10 лет бессобытийная выживаемость этих больных составила 60 %, OS – 66 %. Даже среди больных, не ответивших и на индукционную терапию, 10-летняя FTF составила 19 %. Аналогичные данные были получены и в исследовании С. Ferme et al. [14]. Как показывает анализ исследований, посвященных ТКПГ при ЛХ, подобные результаты связаны с особенностями отбора больных на лечение – отказ в проведении ТКПГ пациентам с неудовлетворительным общим состоянием, быстрым прогрессированием заболевания, неудовлетворительным сбором клеток предшественников гемопоэза и т.д. [15]. Отчасти практика отече-

ственных гематологов, предпочитающих проведение множественных курсов терапии 2-й линии перед направлением пациентов на ТКПГ, могла сыграть роль фактора селекции: больные с наиболее агрессивными опухолями, находящиеся в плохом общем состоянии и т.д. за время подобного лечения становились не подлежащими ТКПГ и в трансплантационные центры не направлялись.

### Заключение

Пациенты, получившие 1 и 2 линии терапии перед принятием решения о ТКПГ, имеют сопоставимые результаты: 5-летняя OS –  $67 \pm 3,8$  % и  $71 \pm 5,0$  %, 5-летняя FTF –  $52,6 \pm 3,9$  % и  $61 \pm 5,0$  % соответственно. Результаты больных, получивших более 2 линий терапии, достоверно хуже (OS –  $46 \pm 9,7$  %, FTF –  $38,4 \pm 9,0$  %,  $p < 0,05$ ). Негативное влияние предшествующего лечения на эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза и восстановление кроветворения после ТКПГ также реализуется у больных, получивших более 2 линий терапии. В связи с этим, если отсрочка выполнения ТКПГ у больных, достигших ремиссии на фоне терапии 2-й линии, была вызвана организационными причинами, то для получения оптимальных результатов необходимо проведение ТКПГ не позднее 2-го рецидива заболевания. В случае недостижения ремиссии на фоне исходно выбранного режима терапии 2-й линии необходима смена режима лечения и ТКПГ только при подтверждении химиочувствительности опухоли, так как независимо от количества линий предшествующей терапии применение такого подхода приводит к лучшим результатам, чем более раннее выполнение ТКПГ вне состояния ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальное время для проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. Онкогематол 2014;2:37–44.
2. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(5):589–97.
3. Eichenauer D.A., Engert A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22 Suppl 6: vi55–8.
4. Collins G.P., Parker A.N., Pocock C. et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2014;164(1): 39–52.
5. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised 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's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359(9323):2065–71.
7. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [abstract]. Proc ASCO 2005;23:562S.
8. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. J Clin Oncol 2001;19(5):1395–404.
9. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf).
10. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. Normalization of pre-



ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non – cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(7):1665–70.

11. Constans M., Sureda A., Terol M.J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003;14(5):745–51.

12. Chopra R., McMillan A.K., Linch D.C. et al. The place of high dose BEAM therapy

and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single center 8-year study of 155 patients. *Blood* 1993;81(5):1137–45.

13. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. 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.

14. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose

chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):467–75.

15. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96(4):1280–6.