

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-006.442-085.361.4-036.8

Петрова Г.Д.¹, Мелкова К.Н.¹, Чернявская Т.З.¹, Горбунова Н.В.¹, Афанасьев Б.В.², Демина Е.А.¹, Кострыкина В.Н.¹, Доронин В.А.¹

ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНОЕ ТЕЧЕНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», 115478, г. Москва; ²Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, 197022, г.Санкт-Петербург

Лечение пациентов с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) является наиболее трудной клинической проблемой. Показатели выживаемости пациентов в этом случае особенно неутешительны, только около 5% больных, у которых по результатам индукционного лечения не была достигнута полная ремиссия (ПР), переживают 5 лет. Роль однократной и двойной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных с первично-рефрактерным течением ЛХ сегодня не определена.

Цель исследования – в рамках одноцентрового проспективного исследования изучить роль однократной и двойной аутоТГСК у больных ЛХ, не достигших ПР после индукционной полихимиотерапии I линии.

Материал и методы. В исследование были включены 62 больных моложе 60 лет. Первый курс высокодозной химиотерапии (ВХТ) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (аутоГСК) был выполнен у 53 пациентов, у 10 больных аутоТГСК была выполнена дважды.

Результаты. Показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования составили 52 и 27% после однократной и 38 и 30% после двойной аутоТГСК соответственно. Выявлено неблагоприятное прогностическое влияние наличия большого объема предшествующего химиолучевого лечения на ОВ после аутоТГСК ($p=0,03$) и самостоятельное прогностическое значение непосредственного ответа на первую аутоТГСК для ОВ ($p=0,004$). Выделено основное показание для проведения второй аутоТГСК – достижение по результатам первой аутоТГСК частичной ремиссии (ЧР) или стабилизации заболевания (СЗ), когда выполнение второго курса ВХТ с поддержкой аутоГСК предпочтительнее по сравнению с альтернативным лечением ($p=0,004$). Прогрессирование заболевания (ПЗ) после выполнения первой аутоТГСК может рассматриваться в качестве противопоказания к выполнению второго курса ВХТ с поддержкой аутоГСК ввиду низкой эффективности и высокой токсичности лечения, проведение второй аутоТГСК не улучшает результаты лечения по сравнению с альтернативными подходами ($p=0,6$). Показана важность достижения ПР на любом из этапов лечения, которая ассоциируется с длительной продолжительностью жизни без признаков заболевания и хорошим качеством жизни.

Заключение. АутоТГСК – эффективный метод лечения больных, у которых недостижима ПР. Вторая аутоТГСК может быть рассмотрена у пациентов с ЧР/СЗ после первой аутоТГСК. Больные с ПЗ после первой аутоТГСК нуждаются в поиске альтернативных вариантов лечения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; высокодозная химиотерапия; аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК); первичная рефрактерность; двойная аутоТГСК.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (3): 4–11.

PRIMARY REFRACTORY HODGKIN LYMPHOMA AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION: RESULTS OF THE SINGLE-CENTER PROSPECTIVE STUDY

Petrova G.D.¹, Melkova K.N.¹, Chernyavskaya T.Z.¹, Gorbunova N.V.¹, Afanas'ev B.V.², Demina E.A.,¹Kostr'ykina V.N.¹, Doronin V.A.¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation; ²R.M.Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P.Pavlov St.Petersburg State Medical University, 197022, St.Petersburg, Russian Federation

Today the role of single or double Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in patients (pts) with refractory Hodgkin Lymphoma (HL) is still unclear.

Aim. To present the results of a single-center prospective trial which aim was to show the significance of single and double ASCT in patients with HL, who did not achieve complete response after first-line chemotherapy.

Material and Methods. Between 2007 and 2014 62 patients were enrolled in the study. First ASCT was administered to 53 patients, 10 of those 53 patients received second ASCT.

Results. 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PS) were 52 and 27% after single ASCT versus 38 and 30% after double ASCT respectively. According to our study extensive previous treatment (radiotherapy and

chemotherapy) followed by ASCT had a negative prognostic impact on overall survival (OS) ($p=0.03$). Moreover, initial response to the first ASCT was found to be an independent prognostic factor of OS ($p=0.004$). According to our results, achievement of partial response or disease stabilization after the first ASCT was the main indication for double ASCT. In this case second ASCT is preferable to alternative treatment ($p=0.004$). Disease progression (PD) after the first ASCT seems to be a contraindication to the necessity of the second course of ASCT as low effectiveness and high level of toxicity do not improve treatment results in comparison to alternative treatment ($p=0.6$). Achievement of complete remission associated with disease free long-term survival and high quality of life. Achievement of complete remission was crucial at any treatment stage.

Conclusion. ASCT is an effective treatment option for patients who never achieved CR. Second ASCT is a treatment of choice for patients with PR/SD after 1st ASCT. Nevertheless second ASCT does not improve outcome for patients with PD after 1st ASCT. Alternative variants of treatment are needed for this patient group.

Key words: Hodgkin's lymphoma; high-dose chemotherapy; autologous hematopoietic stem cell transplantation; primary resistance; double ASCT.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (3): 4–11. (In Russ.)

Correspondence to: Galina Petrova – MD; e-mail: galina_petrova@bk.ru.

Received 02.04.15

Возможность излечения пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) стала одним из самых больших достижений в онкологии второй половины XX века. Большая часть больных (до 95% с I–II стадией и 70–80% с III–IV стадией) может быть излечена при проведении современных режимов цитостатической терапии. Тем не менее до 30% пациентов с рефрактерным течением или рецидивом заболевания будут нуждаться в продолжении лечения. При первично-рефрактерном течении ЛХ показатели выживаемости пациентов особенно неутешительны, только около 5% больных, у которых по результатам индукционного лечения не была достигнута полная ремиссия (ПР), переживают 5 лет. Разработка новых комбинаций полихимиотерапии (ПХТ) II линии позволила значительно улучшить непосредственный противоопухолевый эффект в этой прогностически крайне неблагоприятной группе больных. Однако продолжительность противоопухолевого ответа при первично-рефрактерном течении ЛХ весьма невелика и, как правило, не превышает полугода. Медиана выживаемости больных колеблется от нескольких месяцев до 4 лет в зависимости от химиочувствительности опухоли. Серьезную клиническую проблему представляет лечение пациентов с прогрессированием ЛХ на фоне проведения ПХТ II линии, прогноз которых наиболее неблагоприятен [1, 2].

В то же время в ходе многочисленных лабораторных опытов была показана прямая зависимость противоопухолевого эффекта от дозы препарата. Так, в рандомизированных исследованиях показано преимущество эскалации доз (высокодозной химиотерапии – ВХТ) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (аутоГСК) по сравнению с обычной ПХТ II линии у больных с рецидивом ЛХ. Благодаря этому в настоящее время ВХТ с поддержкой аутоГСК или, по-другому, аутологичная трансплантация ГСК (аутоТГСК) стала стандартом лечения пациентов с химиочувствительным рецидивом ЛХ [3,4]. Также ВХТ с поддержкой аутоГСК используется в рамках клинических исследований и при рефрактерном течении ЛХ, демонстрируя эффективность на уровне 30% [5]. В насто-

ящее время в Европе при ЛХ ежегодно выполняется около 2,5 тыс. трансплантаций ГСК, из них более 2 тыс. аутологичных [6].

Рандомизированные исследования по сравнению эффективности обычной ПХТ II линии и ВХТ с поддержкой аутоГСК при первичной рефрактерности никогда не проводились. Опубликованные результаты применения аутоТГСК неоднозначны, что может объясняться ретроспективным характером исследований и различием анализируемых групп. Однако были получены данные в пользу преимущества проведения аутоТГСК по сравнению с обычной ПХТ для больных с первично-рефрактерным течением ЛХ. Так, в одном из исследований показатели четырехлетней бессобытийной выживаемости в группе пациентов с аутоТГСК и ПХТ II линии составили 52 и 19% соответственно ($p<0,01$). Хотя сам факт достижения ПР после аутоТГСК является хорошим прогностическим признаком, в трети случаев неизбежно развивается рецидив заболевания с неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости (ОВ) остается достаточно короткой, колеблясь в интервале от 2 лет до 2,5 года [7].

В настоящее время не разработаны стандарты лечения пациентов, у которых не удалось достичь ПР, в том числе после проведения аутоТГСК. В качестве возможных альтернатив рассматривается использование новых препаратов, проведение второй аутоТГСК и/или аллогенной трансплантации (аллоТГСК). Относительно новый препарат адцетрис (брентуксимаб ведотин) обладает хорошей непосредственной эффективностью. Его применение позволяет достичь общий ответ (ОО) в 75% случаев, в том числе 34% ПР [8]. Однако, учитывая непродолжительность противоопухолевого воздействия, применение брентуксимаба ведотина целесообразно рассматривать в качестве промежуточного этапа с последующей консолидацией на пике достигнутого эффекта. Отсутствие регистрации препарата на территории РФ и высокая стоимость также ограничивают его применение. Метод аллоТГСК не относится к стандартным и проводится в рамках исследовательских протоколов, при этом принципиальное значение для показателей выживаемости имеет химиочувствительность опухолевого клона на момент выполнения аллоТГСК [7]. Принцип двойной аутоТГСК базируется на эффекте интенсификации доз двух последовательных курсов ВХТ с поддержкой аутоГСК при использовании препаратов с различным механизмом

Для корреспонденции: Петрова Галина Дмитриевна – аспирант отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга взрослых; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: galina_petrova@bk.ru.

действия без перекрестной устойчивости и односторонней органной токсичности. Тактика повторных аутоТГСК хорошо зарекомендовала себя при разных заболеваниях, таких как множественная миелома [9], герминогенные опухоли, также включается в исследовательские протоколы лечения лимфом [10]. Роль двойной аутоТГСК у больных с ЛХ весьма неоднозначна. Особый интерес вызывает эффективность планового выполнения второго курса ВХТ с поддержкой аутоГСК у пациентов с рефрактерным течением ЛХ с целью консолидации или улучшения ответа, достигнутого после первой трансплантации [11]. Ряд важнейших вопросов применения ВХТ с поддержкой аутоГСК при рефрактерном течении ЛХ остается открытым.

Данное исследование разработано для особенно неблагоприятной прогностической группы пациентов, у которых никогда не удавалось достичь ПР. Ранее выполнение ВХТ с поддержкой аутоГСК у них рассматривалось в качестве «терапии отчаяния». Целью исследования являлось изучить возможность проведения и потенциальную эффективность программы лечения, включающей запланированное проведение однократной или двойной аутоТГСК.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения трансплантации костного мозга взрослых ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина». С 2007 по 2014 г. в исследование были включены 62 пациента, 28 мужчин и 34 женщины в возрасте от 16 до 52 лет (медиана 28 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом ЛХ и первично-рефрактерным течением заболевания. В дебюте заболевания у большинства из них выявлялись В-симптомы (71%), III–IV стадия (65%), большой объем опухоли (bulky mass) был у 23%. В рамках индукционной терапии чаще всего (94%) использовались схемы BEACOPP или ABVD. В половине (52%) случаев по завершении индукционного лечения выполнялась лучевая терапия (ЛТ) на остаточные опухолевые образования. Под первичной рефрактерностью понималась невозможность достижения ПР после завершения адекватной индукционной химиотерапии первой линии, включая прогрессирование заболевания (ПЗ) на фоне лечения и в течение 3 мес от времени его окончания. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2008). Стадия заболевания определялась в соответствии с классификацией Ann-Arbor, дополненной Costwold и соавт. Оценка статуса основного заболевания и химиочувствительности проводилась в соответствии со стандартизованными критериями для неходжкинской лимфомы (НХЛ) от 1999 г. на предтрансплантационном этапе и через 3 мес после аутоТГСК, далее каждые полгода в течение двух лет, затем ежегодно [12]. Статус ЛХ стандартно определялся как ПР, частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания (СЗ) и ПЗ. Химиочувствительность к ПХТ II линии устанавливалась при достижении ПР или ЧР после адекватной на момент проведения лечения стандартной ПХТ II линии. Понятие «контроль над течением заболевания» включало в себя достижение ПР, ЧР и СЗ, т. е. прекращение прогрессирования. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на проведение необходимого обследования, при-

менение химиопрепаратов, выполнение эксфузии костного мозга (КМ) и/или сбора стволовых клеток периферической крови (СКПК). Мобилизация СКПК проводилась в стабильной фазе гемопоэза с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10–24 мкг/кг в сутки подкожно. В случае неэффективности заготовки СКПК проводилась эксфузия КМ. Для повышения эффективности сборов у пациентов с факторами плохой мобилизации был разработан и внедрен протокол заготовки аутоГСК за один цикл стимуляции гемопоэза: эксфузия стимулированного КМ с последующим сбором СКПК [13]. С 2013 г. для мобилизации также стал использоваться плериксафор (мозобил). Целевое значение аутоГСК, необходимое и достаточное для проведения одной аутоТГСК, определялось как не менее $2 \cdot 10^6$ CD34+ на 1 кг массы тела пациента для СКПК и не менее $1 \cdot 10^8$ ядросодержащих клеток (ЯСК) на 1 кг массы тела для КМ. Были использованы режимы ВХТ с хорошими показателями эффективности и приемлемым профилем токсичности: BEAM (суммарные курсовые дозы BCNU 300 мг/м², этопозид 600 мг/м², цитозар 1200 мг/м², алкеран 140 мг/м²) [10], МТО/L-РАМ (митоксантрон 60 мг/м², алкеран 140 мг/м²) [14] и ICE (ифосфамид 16 г/м², карбоплатин 1800 мг/м², этопозид 600 мг/м²) [15]. Сопроводительная терапия проводилась в соответствии с протоколами отделения [16]. Для оценки осложнений использовалась шкала токсичности для аутоТГСК Национального института рака США, разработанная в рамках «Программы оценки терапии онкологических заболеваний (СТЕР)», версия 1.0. [15] Приживление трансплантата оценивалось при стабильном восстановлении показателей нейтрофилов и тромбоцитов после максимального снижения. Приживление нейтрофилов определялось в первый из трех последовательных дней, в который значения нейтрофилов достигало 500 кл/мкл и более, тромбоцитов – 20 тыс/мкл и более без необходимости в гемокомпонентной заместительной терапии. Ранняя посттрансплантационная летальность (ПТЛ) определялась как смерть от любой причины в течение 100 дней после ВХТ с поддержкой аутоГСК. Летальность, связанная с трансплантацией, определялась как смерть от причины, непосредственно связанной с аутоТГСК за все время наблюдения в трансплантационном центре. Под двойной аутоТГСК подразумевалось плановое последовательное выполнение второго курса ВХТ с поддержкой аутоГСК в интервале от 3 до 6 мес после первой аутоТГСК.

Анализировались факторы, потенциально влияющие на показатели ОВ (на момент постановки диагноза ЛХ и непосредственно перед аутоТГСК): пол, возраст, гистологический вариант и стадия ЛХ, В-симптомы, вовлечение экстранодальных областей, размер остаточных опухолевых образований, объем предшествующего химиолучевого лечения, временной интервал между установлением диагноза и аутоТГСК, химиочувствительность опухоли и статус ЛХ на момент выполнения аутоТГСК, эффективность и количество проведенных аутоТГСК [5].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Кривые ОВ и выживаемости без про-

грессирования (ВБП) строились методом Каплана – Майера и сравнивались с помощью теста Вилкоксона. Числовые данные сравнивались с помощью *U*-критерия Манна–Уитни и *T*-критерия Вилкоксона. Сравнение номинативных данных выполнено с помощью точного критерия Фишера и метода χ^2 . Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$. Определение факторов прогноза эффективности аутоТГСК выполнено с помощью регрессионного анализа Кокса. Медиана наблюдения за группой пациентов составила 3 года (от 1 года до 7 лет), она была определена как медиана временных интервалов от даты первой аутоТГСК до даты последнего наблюдения за пациентом.

Результаты и обсуждения

Всем включенным в исследование 62 больным в соответствии с программой лечения на первом этапе назначалась стандартная ПХТ II линии согласно рекомендациям группы экспертов NCCN. В большинстве (89%) случаев были использованы схемы ICE, ДНАР или IGEV. После двух циклов проводилась оценка эффективности циторедукции и решался вопрос о заготовке аутоТГСК для проведения одной/двух аутоТГСК. По результатам лечения ПХТ II линии ОО составил 32%, в том числе 5% ПР и 15% ЧР. Таким образом, у большей части (68%) пациентов констатирована химиорефрактерность ЛХ (19 СЗ, 23 ПЗ), т. е. у 37% наблюдалось дальнейшее ПЗ. Далее у всех пациентов независимо от ответа на ПХТ II линии была проведена заготовка аутоТГСК и в 100% случаев криоконсервированы аутоТГСК в количестве, достаточном для выполнения как минимум одной аутоТГСК, а в 42% случаев (26 больных) – двух аутоТГСК. Далее 9 пациентов были исключены из протокола ввиду интенсивного ПЗ, сопровождающегося серьезным ухудшением соматического статуса и невозможностью выполнения ВХТ (4 человека), отказа больных от проведения аутоТГСК (3 человека) и выполнения аутоТГСК в другом трансплантационном центре (2 человека).

Первый курс ВХТ с поддержкой аутоТГСК проведен у 53 (86%) пациентов. Медиана времени от установления диагноза ЛХ до аутоТГСК составила 19 мес (5–124 мес). У большинства больных был значительный объем предшествующей химиотерапии: медиана циклов ПХТ составила 11 (от 6 до 27), а линий ПХТ – 3 (от 1 до 7). Химиочувствительность к ПХТ II линии констатирована только у трети пациентов (3 ПР, 15 ЧР), большинство больных оказались химиорефрактерны (17 СЗ, 18 ПЗ). К моменту выполнения аутоТГСК в большинстве случаев (77%) размер остаточных опухолевых образований превышал 2 см, у половины (53%) больных отмечалось вовлечение экстранодальных областей, у каждого пятого (21%) присутствовали В-симптомы. Прогрессирование заболевания при сохранном соматическом статусе не было противопоказанием к проведению аутоТГСК.

В абсолютном большинстве (96%) случаев при проведении первой аутоТГСК был использован режим кондиционирования ВЕАМ, у 2 больных выполнялся режим МТО/Л-РАМ. Источниками трансплантата служили: СКПК в 17 случаях, КМ в 17, сочетание СКПК+КМ в 19. Количество перелитых СКПК на одну трансплантацию составило

CD34+клеток $2,65 \cdot 10^6$ /кг (2,09–6,5), КМ – ЯСК $3,15 \cdot 10^8$ /кг (2,09–4,8).

Так как летальности, связанной с трансплантацией, зафиксировано не было, оценка непосредственного противоопухолевого эффекта аутоТГСК была проведена у всех 53 человек. Общий ответ составил 43%, в том числе 13 ПР (25%). У большинства больных (70%) был достигнут контроль над течением заболевания (ПР/ЧР/СЗ), у трети больных отмечено прогрессирование ЛХ. Выполнение даже одной аутоТГСК позволило повысить частоту достижения ПР до 25% по сравнению с 6% после проведения ПХТ II линии.

При анализе течения посттрансплантационного периода ни в одном случае не было зафиксировано развитие тяжелой токсичности (III–IV степени). Своевременное и устойчивое приживление трансплантата произошло у всех пациентов. Медиана приживления нейтрофилов составила 14 дней (от 8 до 30 дней), тромбоцитов – 13 дней (от 8 до 39 дней). Фебрильная температура во время агранулоцитоза развилась у 42 (79%) больных с медианой ее возникновения на 5-е сутки после аутоТГСК. Переливание тромбоцитов проводилось в 98% случаев (медиана 3 дозы, разброс от 1 до 33), эритроцитов – в 87% случаев (медиана 2 дозы, от 1 до 6). Продолжительность госпитализации составила 35 дней (18–71 день). За время госпитализации летальных исходов не было. При оценке посттрансплантационной летальности на 100 дней зафиксирован единственный случай фатального исхода на 67-й день после аутоТГСК по месту жительства по неустановленной причине.

Из 53 больных вторая трансплантация была выполнена только у 10 человек. Отсутствие достаточного количества гемопоэтического материала явилось основным ограничением для проведения второй аутоТГСК. В качестве потенциальных кандидатов на двойную аутоТГСК рассматривались 28 пациентов вне ПР перед первой аутоТГСК с достаточным количеством аутоТГСК. Противопоказаниями к выполнению второй аутоТГСК послужило серьезное ухудшение соматического статуса из-за ПЗ (9 человек) или сопутствующей патологии (2 человека), еще 7 человек отказались от повторной аутоТГСК. На момент выполнения второй аутоТГСК химиочувствительность к первому курсу ВХТ была констатирована у 5 пациентов (5 ЧР), остальные больные оказались химиорефрактерны (2 СЗ, 3 ПЗ). У 6 больных размер остаточных опухолевых образований превышал 2 см, у 5 – отмечалось вовлечение экстранодальных областей. В качестве режимов кондиционирования применялись МТО/Л-РАМ (4 человека), ВЕАМ (1 человек) и ICE (5 человек). В качестве источника трансплантата были использованы СКПК в 7 случаях и КМ – в 3. Количество перелитых аутоТГСК составило для СКПК CD34+клеток $3,2 \cdot 10^6$ /кг (2,53–8,8), для КМ – ЯСК $4,31 \cdot 10^8$ /кг (3,34–4,56).

Обращают на себя внимание крайне неутешительные результаты лечения 3 пациентов с ПЗ на момент выполнения второй аутоТГСК и многочисленными циклами ПХТ в анамнезе: 2 умерли в раннем посттрансплантационном периоде (на 14-е и 33-и сутки) от токсических осложнений аутоТГСК, а у третьего в течение месяца произошло дальнейшее прогрессирование ЛХ. Таким образом, летальность, связанная с трансплантацией, составила 20%. Соответствен-

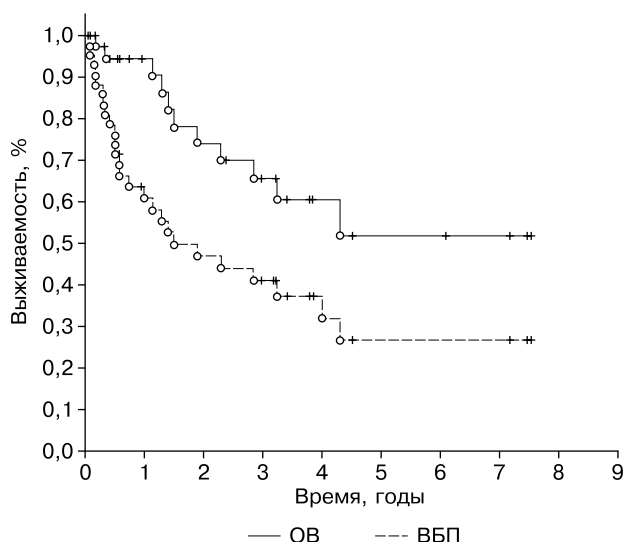


Рис. 1. ОВ и ВБП после однократной аутоТГСК (43 человека).

но оценка непосредственного противоопухолевого эффекта второй аутоТГСК проводилась только у 8 пациентов: частота ОО составила 75%, в том числе 5 ПР и 1 ЧР. Еще в двух случаях болезнь оказалась рефрактерной к проведенному лечению (1 СЗ, 1 ПЗ). У большинства (88%) больных достигнут контроль над течением заболевания.

При оценке осложнений раннего посттрансплантационного периода следует отметить, что в 8 из 10 случаев как гематологическая, так и негематологическая токсичность не превышала I–II степень, носила транзиторный характер и не требовала серьезной коррекции базовой сопроводительной терапии. Своевременное устойчивое приживание нейтрофилов наблюдалось у всех 10 пациентов с медианой на 12-й день (от 8-го до 14-го дня). Фебрильная температура в агранулоцитозе развилась у 9 больных, медиана возникновения 4-е сутки после аутоТГСК. Инфекционные осложнения ни в одном случае не явились причиной смерти. Восстановление тромбоцитов, оцененное у 8 выживших пациентов, произошло к 10-му дню после аутоТГСК (разброс от 7 до 11 дней). Переливания тромбоцитов проводились всем 10 пациентам (медиана 2 дозы, разброс от 1 до 16), эритроцитов – 7 пациентам (медиана 2 дозы, разброс от 1 до 10). Продолжительность госпитализации составила 36 дней (22–45 дней).

При анализе отдаленных результатов лечения в группе 43 пациентов с одной аутоТГСК пятилетние показатели ОВ и ВБП составили 52 и 27% соответственно (рис. 1), медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП 1,5 года (95% ДИ: 0,13–2,9).

В подгруппе из 31 больного, у которого на момент проведения однократной аутоТГСК был достигнут контроль над опухолью (3 ПР, 12 ЧР, 16 СЗ), пятилетние ОВ и ВБП были 58 и 33% соответственно. Больные, у которых аутоТГСК выполнена в ПР, живы без признаков заболевания в течение длительного периода наблюдения (+46, +87 и +92 мес от трансплантации), пятилетняя ОВ 100%. В подгруппе из 12 человек с ПЗ перед аутоТГСК показатели двухлет-

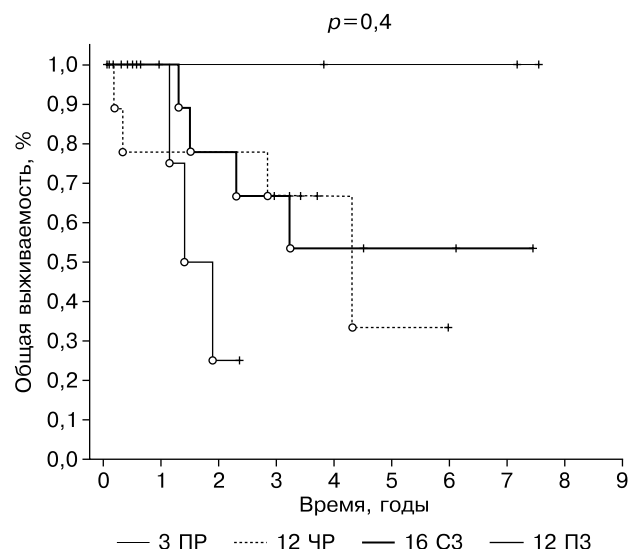


Рис. 2. ОВ в группе пациентов с однократной аутоТГСК в зависимости от статуса заболевания на момент выполнения ВХТ (43 человека).

ней выживаемости были неутешительны: ОВ и ВБП составили только 25 и 0%, соответственно, медиана ОВ составила 1,4 года (95% ДИ 0,7–2,1); медиана ВБП – полгода. Результаты однократной аутоТГСК в зависимости от статуса заболевания перед трансплантацией представлены на рис. 2.

В ходе однофакторного анализа нам не удалось выявить значимого влияния статуса заболевания перед аутоТГСК на показатели ОВ ($p=0,3$). Также не удалось выявить значимого влияния на показатели ОВ таких факторов, как пол, возраст, гистологический вариант ЛХ, стадия заболевания, наличие В-симптомов, вовлечение экстранодальных областей, размер остаточных опухолевых образований более 2 см, интервал между выявлением заболевания и выполнением аутоТГСК.

При проведении статистического анализа выявлена прогностическая значимость таких факторов, как объем предшествующего химиолучевого лечения и непосредственный эффект аутоТГСК для отдаленных результатов лечения. Большой объем химиолучевого лечения (14 циклов и более) до аутоТГСК оказывал неблагоприятное влияние на ОВ (отношение шансов 5,7; $p=0,03$). Пятилетняя ОВ 30 больных, имеющих в анамнезе менее 14 циклов ПХТ (от 6 до 13), составила 58%, медиана ОВ не достигнута, тогда как из 13 больных с большим объемом лечения (число циклов от 14 до 27) 5 лет не пережил ни один пациент, медиана ОВ составила 1,5 года (95% ДИ: 0,9 – 2,1). Особенно велико неблагоприятное влияние большого объема предшествующего химиолучевого лечения на ОВ после аутоТГСК в сочетании с химиорефрактерным статусом (СЗ/ПЗ по результатам 11 аутоТГСК), медиана ОВ составила всего 1 год.

Наиболее весомым прогностическим фактором для ОВ оказался непосредственный ответ на первый курс ВХТ с поддержкой аутоТГСК ($p=0,0052$). Общая выживаемость 43 пациентов с однократной аутоТГСК в зависимости от непосредственного ответа на ВХТ представлена на рис. 3. Наиболее устой-

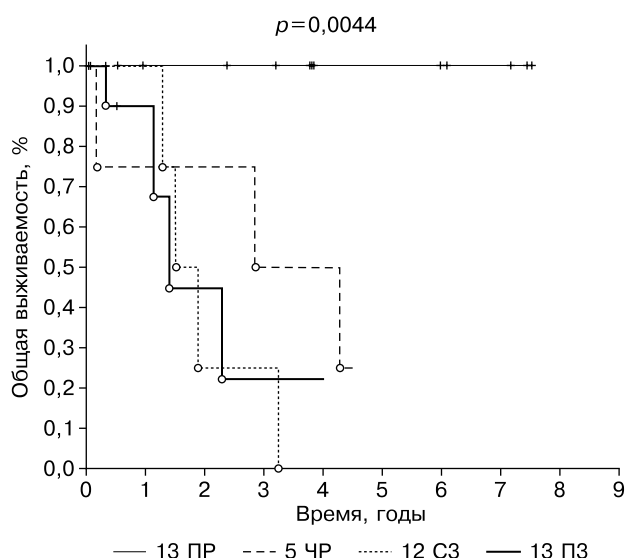


Рис. 3. ОВ в группе пациентов с однократной аутоТГСК в зависимости от противоопухолевого ответа по результатам однократной аутоТГСК (43 человека).

чивый и продолжительный эффект получен в группе пациентов, достигших ПР после аутоТГСК: все 13 пациентов живы без признаков заболевания (от +7 до +92 мес, медиана +46 мес). Различие показателей ОВ с группой больных, достигших менее чем ПР, статистически значимо ($p=0,00002$). Существенных различий ОВ между больными вне ПР не было ($p=0,8$), их медиана выживаемости составила 1,9 года (95% ДИ: 0,6 – 3,2).

В ходе однократного анализа невозможность преодолеть рефрактерность опухолевого клона путем выполнения аутоТГСК и достичь ПР/ЧР являлось самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ (отношение шансов 11,6; $p=0,004$). В случае химиочувствительности к ВХТ (ПР/ЧР) пятилетняя ОВ составила 75%, в то время как при СЗ/ПЗ не превысила 12% (рис. 4).

В группе больных, выполнивших два курса ВХТ с поддержкой аутоТГСК (10 человек), пятилетние ОВ и ВВП составили 38 и 30% соответственно, медиана ОВ и ВВП 4,7 года (95% ДИ: 4,6 – 4,8) и 4,6 года (95% ДИ: 0 – 13,3). Причем в группе из 7 пациентов с контролируемой опухолью на момент проведения второй аутоТГСК (2 ЧР, 5 СЗ), пятилетние ОВ и ВВП были 68 и 49% соответственно.

Для отдаленных результатов лечения некоторые закономерности можно проследить, несмотря на малочисленность группы с двойной аутоТГСК. Степень устойчивости опухолевого клона и вероятность ее преодоления с помощью обычной ПХТ, а также ВХТ в этой группе первично-рефрактерных больных различаются. На момент выполнения первой аутоТГСК только 3 из 10 пациентов достигли ЧР на ПХТ II линии, 7 оказались рефрактерны, в том числе 6 ПЗ. Наибольший интерес вызывают результаты лечения именно при ПЗ как наиболее неблагоприятном варианте течения ЛХ. Из 6 больных с ПЗ перед первой аутоТГСК у 4 был достигнут контроль над течением заболевания (2 ЧР, 2 СЗ) после первого курса ВХТ с поддержкой аутоТГСК. Консолидация эффекта с помощью второй аутоТГСК во

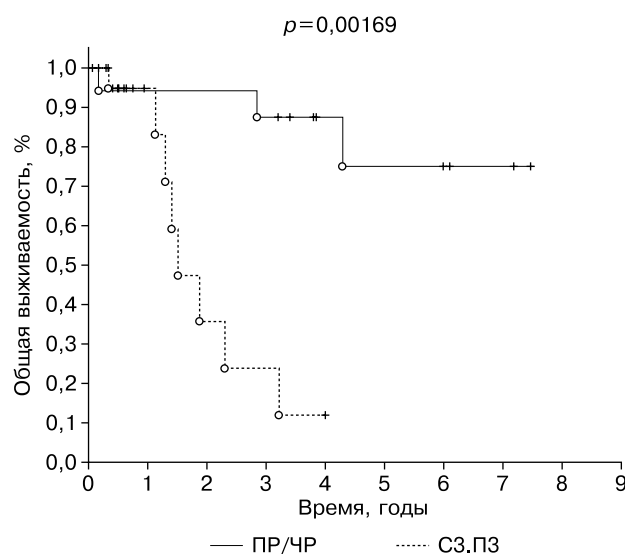


Рис. 4. ОВ в зависимости от противоопухолевого ответа (ПР/ЧР против СЗ/ПЗ) по результатам однократной аутоТГСК (43 человека).

всех 4 случаях привела к пролонгации эффекта, а в двух из них позволила достичь длительные ПР (+42 и +49 мес), т.е. 2 из 6 больных с ПЗ перед первой аутоТГСК живы без признаков заболевания в течение длительного времени после второй аутоТГСК. Тогда как у всех 3 больных с продолжением ПЗ после первой аутоТГСК попытка преодоления рефрактерности ЛХ с помощью второй трансплантации оказалась неэффективной. Таким образом, достижение контроля над течением заболевания по результатам первой аутоТГСК ассоциировано с увеличением вероятности достижения ПР после выполнения второй аутоТГСК. Вместе с тем в общей группе 16 пациентов с ПЗ после первой аутоТГСК независимо от количества трансплантаций и других видов лечения в дальнейшем 5 лет не пережил ни один больной, медиана выживаемости составила 1,4 года (95% ДИ: 0 – 3). Не было выявлено различия ОВ в случае выполнения (3 человека) или невыполнения (13 человек) второй аутоТГСК ($p=0,6$). С другой стороны, результаты лечения больных, достигших ЧР/СЗ после первой аутоТГСК, оказались значимо лучше в случае проведения им второй аутоТГСК как по показателям непосредственного ответа, так и по выживаемости. При сравнении результатов лечения 24 пациентов, достигших ЧР/СЗ после первой аутоТГСК, ОВ на 5 лет в группе двойной аутоТГСК (7 человек) составила 67% против 12% в группе с альтернативным лечением (17 человек) ($p=0,004$). Таким образом, выполнение второй аутоТГСК потенциально может значимо улучшить показатели выживаемости и должна быть рассмотрена как один из плановых этапов лечения в группе больных с первично-рефрактерным течением ЛХ.

При первично-рефрактерном течении ЛХ принципиально важное значение имеет обращение за консультацией в трансплантационный центр максимально рано, что обеспечивает преимущество терапии, позволяет избежать проведения большого объема химиолучевого лечения, увеличивает эффективность заготовки аутоТГСК, позволяет выполнить

аутоТГСК в оптимальные сроки и реализовать потенциал ВХТ.

Заключение

В рамках данного проспективного исследования для больных с крайне неблагоприятным прогнозом – с первично-рефрактерным течением ЛХ, у которых не удается достигнуть ПР, впервые в РФ заложено статистически подкрепленное основание применения двойной аутоТГСК и оценена роль ВХТ с поддержкой аутоГСК. Полученные результаты подтверждают тезис принципиальной выполнимости и эффективности запланированного проведения однократной или двойной аутоТГСК. Действия в рамках активной профилактики неудачи мобилизации аутоГСК, а также оптимизация стандартной ПХТ II линии позволяют повысить показатели выполнимости программы двойной аутоТГСК. Во всех случаях оправдана как можно более ранняя интенсификация программы лечения, что улучшает выполнимость и отдаленные результаты. Показана важность достижения ПР на любом из этапов лечения, которая ассоциируется с длительной продолжительностью жизни без признаков заболевания и хорошим качеством жизни. Собственные результаты в сочетании с данными литературы позволяют сделать вывод об отсутствии необходимости проведения второй аутоТГСК для консолидации ПР. Учитывая недостаточно высокую вероятность достижения ПР как после ПХТ II линии, так и после одной аутоТГСК, заготовку аутоГСК, аналогично с множественной миеломой, имеет смысл производить как можно раньше после констатации первичной рефрактерности и в объеме, достаточном для проведения двух аутоТГСК. Выполнение второй аутоТГСК целесообразно при достижении ЧР/СЗ после первой трансплантации. В случае прогрессирования ЛХ после выполнения первой аутоТГСК проведение второго курса ВХТ с поддержкой аутоГСК не показано и может привести к ухудшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения ввиду низкой эффективности и высокой токсичности данной процедуры.

В дальнейшем только широкая клиническая практика и новые сравнительные исследования позволят получать доступные системному анализу и сопоставлению результаты, а также реализовать все теоретические предпосылки и резервы высокодозной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Eichenauer D.A., Böll B., Diehl V. Pharmacotherapy of Hodgkin lymphoma: standard approaches and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15(8): 1139–51.
- Демина Е.А., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Иванов С.М., Кондратьева Н.Е., Унукова Н.Е. и др. Лимфома Ходжкина: лечение больных неблагоприятной группы. *Практическая онкология.* 2007; 8(2): 82–9.
- Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. Moir D., Hancock B., McMillan A. et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomized trial. *Lancet.* 1993; 341(8852): 1051–4.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic

- stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9323): 2065–71.
- Constans M., Sureda A., Terol M.J., Arranz R., Caballero M.D., Iriondo A. 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.
- Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(6): 744–50.
- Castagna L., Carlo-Stella C., Mazza R., Santoro A. Current role of autologous and allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory hodgkin lymphoma. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7(1): e2015015.
- Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18): 2183–9.
- Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H., Naucke S., Cheson B., Mattox S. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 1997; 89(3): 789–93.
- Mills W., Chopra R., McMillan A., Pearce R., Linch D.C., Goldstone A.H. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(3): 588–95.
- Castagna L., Crocchiolo R., Giordano L., Bramanti S., Carlo-Stella C., Sarina B. et al. High-dose melphalan with autologous stem cell support in refractory Hodgkin lymphoma patients as a bridge to second transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2015; Jan 26. doi: 10.1038/bmt.2014.304. [Epub ahead of print]
- Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Shipp M.A., Fisher R.I., Connors J.M. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(4): 1244–53.
- Melkova K., Chernyavskaya T., Abdusalamov S., Grivtsova L., Tupitsyn N. Application of autologous stimulated bone marrow as a source of hematopoietic material for transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2011; 3(12): 33.
- Ballestrero A., Clavio M., Ferrando F., Gonella R., Garuti A., Sessarego M. et al. High-dose chemotherapy with tandem autologous transplantation as part of the initial therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Oncol.* 2000; 17(5): 1007–13.
- Wilson W.H., Jain V., Bryant G., Cowan K.H., Carter C., Cotler-Fox M. et al. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(11): 1712–22.
- Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В., Чернявская Т.З. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология.* 2010; 3(1): 21–9.

REFERENCES

- Eichenauer D.A., Böll B., Diehl V. Pharmacotherapy of Hodgkin lymphoma: standard approaches and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15(8): 1139–51.
- Demina E.A., Tumyan G.S., Trofimova O.P., Ivanov S.M., Kondrat'eva N.E., Unukova N.E. i dr. Treatment of patients with poor-prognosis Hodgkin Lymphoma. *Prakticheskaya onkologiya.* 2007; 8(2): 82–9. (in Russian)
- Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. Moir D., Hancock B., McMillan A. et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomized trial. *Lancet.* 1993; 341(8852): 1051–4.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic

- nel M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9323): 2065–71.
5. Constans M., Sureda A., Terol M.J., Arranz R., Caballero M.D., Iriando A. 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.
 6. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(6): 744–50.
 7. Castagna L., Carlo-Stella C., Mazza R., Santoro A. Current role of autologous and allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7(1): e2015015.
 8. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18): 2183–9.
 9. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H., Naucke S., Cheson B., Mattox S. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 1997; 89(3): 789–93.
 10. Mills W., Chopra R., McMillan A., Pearce R., Linch D.C., Goldstone A.H. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(3): 588–95.
 11. Castagna L., Crocchiolo R., Giordano L., Bramanti S., Carlo-Stella C., Sarina B. et al. High-dose melphalan with autologous stem cell support in refractory Hodgkin lymphoma patients as a bridge to second transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2015; Jan 26. doi: 10.1038/bmt.2014.304. [Epub ahead of print]
 12. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Shipp M.A., Fisher R.I., Connors J.M. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(4): 1244–53.
 13. Melkova K., Chernyavskaya T., Abdusalamov S., Grivtsova L., Tupitsyn N. Application of autologous stimulated bone marrow as a source of hematopoietic material for transplantation. *Cellular Therapy and Transplant.* 2011; 3(12): 33.
 14. Ballestrero A., Clavio M., Ferrando F., Gonella R., Garuti A., Sessarego M. et al. High-dose chemotherapy with tandem autologous transplantation as part of the initial therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Oncol.* 2000; 17(5): 1007–13.
 15. Wilson W.H., Jain V., Bryant G., Cowan K.H., Carter C., Cottler-Fox M. et al. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(11): 1712–22.
 16. Abdusalamov S.N., Melkova K.N., Gorbunova N.V., Chernyavskaya T.Z. Prophylactic regimens of patient management and optimization approaches of supporting therapy to bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2010; 3(1): 21–9. (in Russian)

Поступила 02.04.15

КАЛЕНДАРЬ КОНГРЕССОВ И КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ОНКОЛОГИИ	
VI Съезд детских онкологов России «Достижения и перспективы детской онкологии».	1–3 октября, 2015, г. Москва; e-mail: gmentkevich@ronc.ru, vgp-04@mail.ru
X Конгресс Российского общества онкоурологов.	1–3 октября, 2015, г. Москва; e-mail: info@abvexpo.ru
Конференция «Актуальные вопросы онкогинекологии».	Октябрь, 2015, г. Москва; e-mail: kiazoz2@yandex.ru
II конференция Общества специалистов по онкологической колопроктологии.	15–16 октября, 2015, г. Москва; e-mail: dr.rasulov@gmail.ru
XIX ежегодный Российский онкологический конгресс.	17–19 ноября, 2015, г. Москва; e-mail: nosov@mail.ru
Симпозиум по опухолям головы и шеи в рамках XIX Российского онкологического конгресса.	17–19 ноября, 2015, г. Москва; e-mail: drkropotov@mail.ru
Конференция Российского общества онкоурологов в Северо-Западном Федеральном округе.	Декабрь, 2015, г. Москва; e-mail: info@abvexpo.ru