

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

Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко,
А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 105043, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
Контактные данные: Никита Евгеньевич Мочкин nickmed@yandex.ru

В статье представлен современный взгляд на место и значение аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток в лечении лимфомы Ходжкина, а также 10-летние результаты использования аутологичной трансплантации в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Пятилетняя общая выживаемость составила 63 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 84 %, что соответствует данным ряда международных исследований. Было показано, что достижение полного ответа является основным прогностическим фактором эффективности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90

High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. 10 years' experience of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Ministry of Health of Russia

N.E. Mochkin, V.O. Sarzhevskiy, Yu.N. Dubinina, E.G. Smirnova, D.A. Fedorenko,
A.E. Bannikova, D.S. Kolesnikova, V.Ya. Melnichenko
N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Ministry of Health of Russia;
70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105043, Russia

The article represents the role of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma and summarizes the results of 10-years' experience of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem transplantation cell for Hodgkin lymphoma in N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 5-year overall survival was 63 %, 5-year progressive-free survival — 84 % that corresponds with international data. Complete response before high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell was the main independent prognostic factor of transplantation efficacy. transplantation

Key words: Hodgkin lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов. Данное заболевание является относительно редким (2,1 случая на 100 000 населения и 3149 впервые выявленных случаев в 2015 г.) [1]. Несмотря на относительную редкость, ЛХ является одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий у молодых пациентов в возрасте 20–30 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Современные методы лечения позволяют достичь более чем 95 % 5-летней выживаемости даже при распространенных стадиях заболевания [2]. Несмотря на это, у 15 % пациентов отсутствует ответ на стандартное лечение (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после терапии 1-й линии [2–4]. В этом случае методом выбора становится высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток (ауто-ТКСК) [5–7].

Эффективность ауто-ТКСК при рецидивах ЛХ была доказана в двух рандомизированных исследова-

ниях. В исследовании BNLI, опубликованном в 1993 г., пациенты с рецидивом и рефрактерной формой ЛХ были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала лечение по схеме miniBEAM, а другая — по протоколу BEAM с последующей ауто-ТКСК. Анализ результатов показал, что 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) была достоверно выше в группе ауто-ТКСК (53 % по сравнению с 10 % в группе без ауто-ТКСК) [5], при этом различий в общей выживаемости (ОВ) не было. В другом исследовании, выполненном совместно GHSG и EBMT и опубликованном в 2002 г., пациенты с рецидивом ЛХ после стандартной химиотерапии (ХТ) были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получила 4 курса по протоколу Dеха-VEAM, а другая — 2 курса Dеха-VEAM с последующей ауто-ТКСК. Выживаемость свободная от неудач лечения в группе ауто-ТКСК была достоверно выше, чем в группе ВДХТ (55 % и 34 % соответственно). Различий в ОВ также не зарегистрировано [6].

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

Таблица 1. Показания для ауто-ТКСК при ЛХ

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

ВДХТ + ауто-ТКСК в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах ЛХ в настоящее время представляется нецелесообразной [11, 12]. Так, в исследовании, выполненном под руководством С. Moscowitz и опубликованном в 2004 г., у пациентов с химиочувствительной к терапии 2-й линии ЛХ 10-летняя ОВ и БРВ составили 62 % и 66 % соответственно, в то время как при химиорезистентности к терапии 2-й линии 10-летняя ОВ и БРВ составили 23 % и 17 % соответственно ($p < 0,001$) [11]. По данным В. Sirohi (2008), 10-летняя ОВ у пациентов с полной ремиссией

ЛХ на момент выполнения ауто-ТКСК составила 72 % против 54 % у пациентов с частичной ремиссией и 11 % — у пациентов с прогрессирующей формой ЛХ на момент ауто-ТКСК ($p < 0,0001$) [12].

В качестве «терапии спасения» пациентов, которым ауто-ТКСК не может быть выполнена в связи с химиорезистентностью, применяются различные препараты новой генерации (антиCD30-антитела — брентуксимаб ведотин; PD-1-блокаторы — ниволумаб, пембролизумаб; ингибиторы гистоновой деацетилазы — панобиностат, энтиностат, вориностат, моцетиностат; алкилирующие препараты — бендамустин; иммуномодулирующие препараты — леналидомид; ингибиторы серин-треониновой киназы mTOR — эверолимус; мультикиназные ингибиторы — лестауритиниб и др.) [13]. Данные препараты в перспективе могут повлиять на роль и место ауто-ТКСК в лечении ЛХ.

Так, в исследовании А.К. Gopal et al. оценивалась эффективность брентуксимаба ведотина у пациентов с рефрактерными формами ЛХ. Медиана наблюдения составила 3 года. Медиана ОВ и БРВ составила 40,5 и 9,3 мес соответственно. При достижении полного ответа на терапию брентуксимаб ведотином 3-летняя ОВ и БРВ равнялись 73 % и 58 % соответственно [14].

P. Armand et al. сообщают об эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерными формами ЛХ, у которых ранее также применялся брентуксимаб ведотин. Общий ответ на терапию в группе из 31 пациента составил 65 % [15].

Таким образом, противоопухолевая активность новых препаратов может открывать перспективу для последующего выполнения ауто-ТКСК с целью консолидации.

Интересным представляется также исследование II фазы, выполненное А. Younes A. et al., в котором оценивалась эффективность ниволумаба у пациентов с рефрактерными формами ЛХ, которым была ранее выполнена ауто-ТКСК [16].

В качестве предтрансплантационной подготовки большинство авторов рекомендуют схемы DНАР, IGEV, ICE, ASHAP, ESHAP, GDP, DехаBEAM, miniBEAM и др., обладающие сопоставимой эффективностью [17–25].

В странах Европы (включая Россию) в 2015 г. выполнено 2070 ауто-ТКСК при ЛХ [26]. В России ежегодно выполняется около 50 ауто-ТКСК [27] при ЛХ, потребность же в данном лечении в нашей стране, по данным ряда авторов, составляет около 500 операций в год [27, 28]. Таким образом, несмотря на интенсивное развитие отечественного здравоохранения в последние годы, обеспеченность трансплантационными койками в России остается крайне низкой, что обуславливает длительный периода ожидания для пациентов (3–6 мес, по данным авторов).

Цель исследования – оценить долгосрочные результаты ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

Пациенты и методы

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

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ($n = 224$)

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

Кондиционирование осуществлялось по стандартным протоколам: BEAM (BCNU 300 мг/м² – Д-6; этопозид 200 мг/м² – Д-5–Д-2; цитарабин 200 мг/м² 2 раза в день – Д-5–Д-2 и мелфалан 140 мг/м² – Д-1) и CBV (BCNU 300 мг/м² – Д-5; циклофосфамид 1500 мг/м² – Д-4–Д-1; этопозид 125 мг/м² 2 раза в день – Д-4–Д-1).

Учитывая эффективность бендамустина у пациентов с ЛХ, получивших несколько линий предшествующей ХТ, в том числе ВДХТ и трансплантацию периферических стволовых кроветворных клеток [29], а также имеющийся опыт использования бендамустина в режимах кондиционирования [30], у 8 больных с целью кондиционирования был использован новый режим BeEAC (бендамустин 200 мг/м² – Д-6, Д-5; цитарабин 200 мг/м² 2 раза в день – Д-4–Д-1; этопозид 200 мг/м² – Д-4–Д-1; циклофосфамид 140 мг/кг, разделенные на 4 дня, – Д-4–Д-1).

Показанием для ВДХТ + ауто-ТКСК был химиочувствительный рецидив или рефрактерность на фоне стандартного лечения (если после 2 курсов высокодозной противорецидивной терапии до транс-

плантации была достигнута полная или частичная ремиссия).

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в группе больных ЛХ, а также влияния на величины ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК пола, ОС ECOG, опухолевого ответа на момент трансплантации (полная или частичная ремиссия) и режима кондиционирования.

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

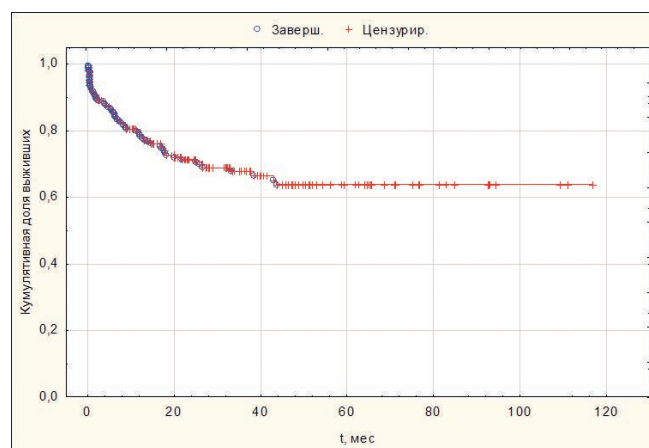


Рис. 1. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$)

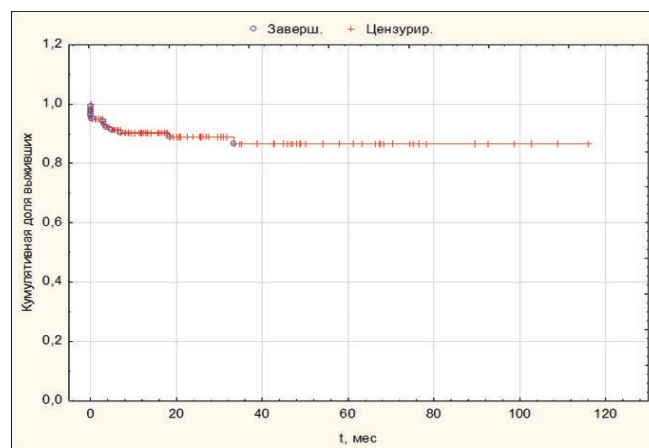


Рис. 2. Кривая БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 121$)

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

Показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК значи-мо зависели от режима кондиционирования (рис. 3). Значимых различий в БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в зависимости от режима кондиционирования заре-гистровано не было.

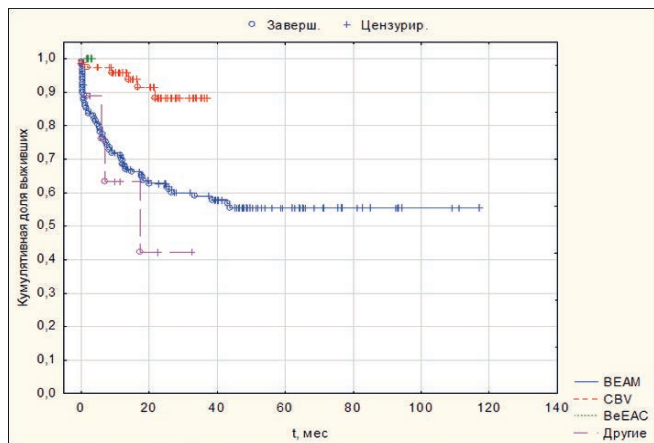


Рис. 3. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от режима кондиционирования

У больных, получавших в качестве кондициони-рования режим ВЕАМ, 5-летняя ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК составила 55 %, при применении режима СВВ – 92 % ($p < 0,05$). Полученные данные являются предварительными ввиду того, что сроки наблюде-ния в группе ВЕАМ ($n = 129$) были значимо больше, чем аналогичные сроки в группе СВВ ($n = 78$).

Делать однозначный вывод о влиянии на величины выживаемости режима кондиционирования ВеЕАС в настоящее время преждевременно ввиду малого чис-ла пациентов и небольшого срока наблюдения.

Показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК также значимо (критерий Кокса–Ментела, $p = 0,005$) зави-сели от опухолевого ответа до их проведения (рис. 4).

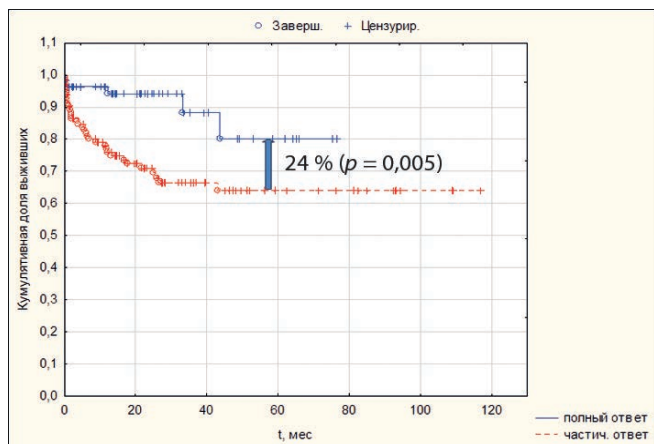


Рис. 4. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от опухолевого ответа их проведения

Пятилетняя ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в груп-пе с полным ответом до их проведения составила 85 %, в группе с частичным ответом – 61 % ($p = 0,005$).

При сравнении показателей БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в зависимости от опухолевого от-вета до их проведения значимых различий не получено ($p = 0,4$). Пятилетняя БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в группе с полным ответом до их выполнения состави-ла 86 %, в группе с частичным ответом – 84 % (рис. 5).

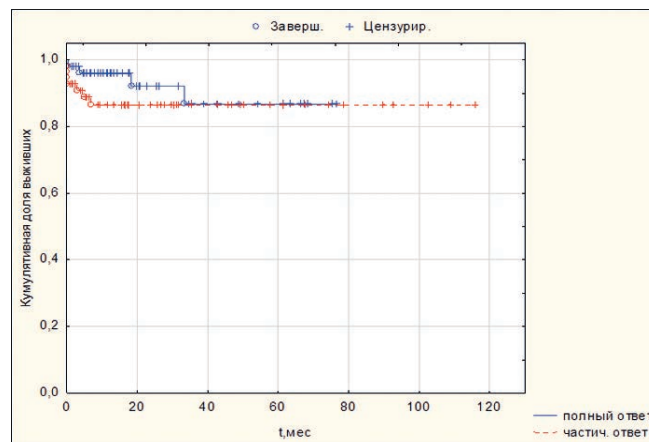


Рис. 5. Кривая БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 121$) в зависимости от опухолевого ответа до их проведения

Было также показано, что пол (рис. 6) и ОС ЕСОГ (рис. 7) на момент трансплантации не оказы-вают значимого влияния на величины ОВ и БРВ по-сле ВДХТ + ауто-ТКСК (пол, $p = 0,8$; ЕСОГ, $p = 0,2$ соответственно).

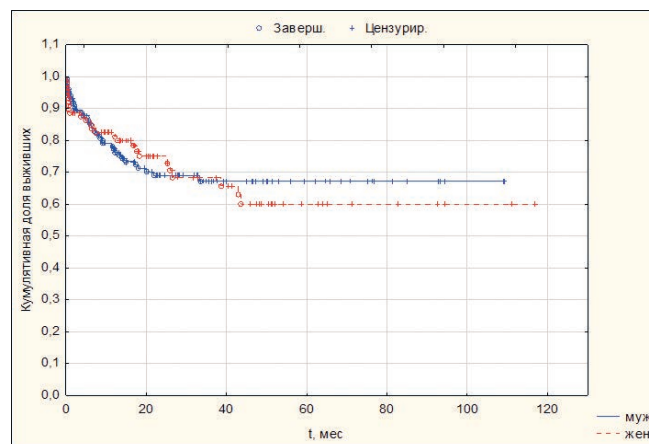


Рис. 6. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от пола

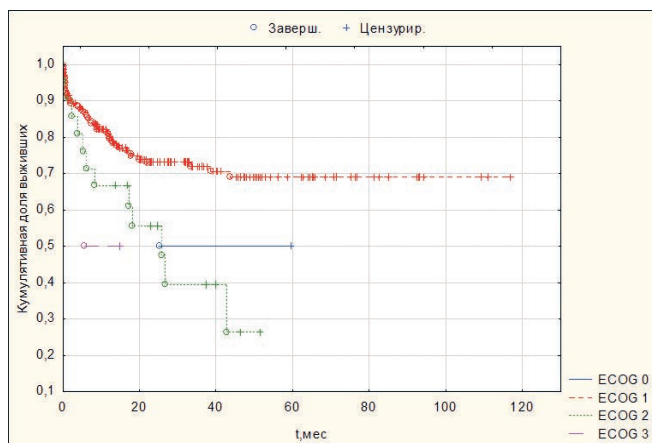


Рис. 7. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от ОС ECOG до их проведения

Заключение

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Аль-Ради Л.С. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной и проф. В.Г. Савченко. М.: Типография ООО «Буки Веди», 2016. 324 с. [Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Al-Radi L.S. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Edited by prof. I.V. Poddubnaya and prof. V.G. Savchenko. M.: Tipografiya Buki Vedi, 2016. 324 p. (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.
3. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
4. Thomas R.K., Re D., Zander T. et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(Supl.4):147–52.
5. Linch D., Winfield D., Goldstone A. et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341:1051–4.
6. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71.
7. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30.
8. Ljungman P., Bregni M., Brune M. et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological disease, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219–34.
9. Perales M.A., Ceberio I., Armand P. 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):971–83.
10. NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017.
11. Moscovitz 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;124:645–52.
12. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312–9.
13. Provencio M., Sánchez A., Sánchez-Beato M. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):457–64.
14. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125(8):1236–43.
15. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016. pii: JCO673467. [Epub ahead of print].
16. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94.
17. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenets A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616–23.
18. Phillips J.K., Spearing R.L., Davies J.M. et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27:161–3.
19. ChIVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChIVPP Treatment Group. *Ann Oncol* 1995;6:167–72.
20. Colwill R., Crump M., Couture F. et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:396–402.
21. Rodriguez M.A., Cabanillas F.C., Hagemester F.B. et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6:609–11.
22. Aparicio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593–5.
23. Martin A., Fernandez-Jimenez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113:161–71.
24. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628–35.
25. Abali H., Ürün Y., Oksüzoğlu 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.
26. European Society for Blood and Marrow Transplantation Annual Report, 2016.
27. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1161–7.
28. 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;9(2):37–44. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and russian experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):37–44. (In Russ.).]
29. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Perales M.A. et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60.
30. Visani G., Malerba L., Stefani P.M. 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.