

Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика

Н.В. Жуков^{1,2}, А.Л. Усс³, Н.Ф. Миланович³, В.В. Птушкин^{1,2}, Б.В. Афанасьев⁴, Н.Б. Михайлова⁴, В.Б. Ларионова⁵, Е.А. Демина⁵, Н.Г. Тюрина⁶, М.А. Вернюк⁶, Е.Е. Караманешт⁷, А.Г. Румянцев^{1,2}

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

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

³Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга, Минск, Республика Беларусь;

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

⁵ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

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

⁷Киевский центр трансплантации костного мозга, Украина

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

Аутологичная трансплантация клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ) является стандартным методом лечения больных с рецидивами и первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ). Согласно существующим рекомендациям, ТКПГ должна выполняться в первом рецидиве или по факту констатации первичной резистентности. Однако мощности отечественных трансплантационных центров недостаточны для проведения ТКПГ в оптимальное время всем имеющим показания больным ЛХ.

Анализ результатов ТКПГ у 369 больных ЛХ, получивших лечение в клиниках РФ и стран СНГ, показал, что проведение до ТКПГ большого объема стандартной химиотерапии (ХТ) является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности мобилизации, сроков восстановления кроветворения и отдаленных результатов ТКПГ. В связи с этим для получения оптимальных результатов ТКПГ должна выполняться не позднее 2-го рецидива заболевания или сразу после констатации первичной резистентности болезни. Результаты лечения пациентов, получивших больший объем терапии до принятия решения о ТКПГ, хуже. Но и они сохраняют шанс на излечение, и должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для выполнения ТКПГ при условии получения достаточного количества гемопоэтического материала и достижения ответа на индукционную ХТ.

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

The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and russian experience

N. V. Zhukov^{1,2}, A. L. Uss³, N. F. Milanovich³, V. V. Ptushkin^{1,2}, B. V. Afanasiev⁴, N. B. Mikhaylova⁴, V. B. Larionova⁵, E. A. Demina⁵, N. G. Tyurina⁶, M. A. Vernyuk⁶, E. E. Karamanesh⁷, A. G. Rumyantsev^{1,2}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Republic Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Minsk, Belarus;

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

⁵Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

⁶Gertsen Moscow Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia; ⁷Kiev Center of Bone Marrow Transplantation, Ukraine

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the standard treatment for patients with relapsed and primary refractory Hodgkin's lymphoma (HL). According to current recommendations HSCT must be performed in first relapse or after registration of primary resistance disease. However, the HSCT in optimal time for all patients with HL who need it is impossible, due to insufficient capacity of national transplant centers.

Analysis of the HSCT results from 369 HL patients treated in Russia and other CIS countries clinics showed that intensive long-term standard chemotherapy prior to transplantation is a poor prognostic factor regarding to mobilization efficacy, hematopoiesis recovery and late HSCT results. In this regard, to achieve best results HSCT must be performed no later than the second relapse or immediately after registration of primary resistance disease. Treatment results in patients received a lot of chemotherapy before transplantation are worse. But they still have a chance for a cure and should be considered as potential candidates to HSCT if obtained sufficient graft quality and hematopoietic response to induction chemotherapy is achieved.

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

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одной из наиболее благоприятных по прогнозу злокачественных опухолей у взрослых: благодаря современным режимам терапии 1-й линии удается добиться излечения более 80 % пациентов [1]. При развитии рецидива или наличии первичной резистентности прогноз менее благоприятен. Однако при условии проведения адекватной терапии и эти пациенты сохраняют шанс на излечение, который достаточно высок. Общая высокая эффективность терапии ЛХ в развитых странах обеспечивается как использованием эффективных программ 1-й линии лечения, так и применением адекватной терапии спасения. Например, в США в 2013 г. было зарегистрировано около 9000 новых случаев ЛХ, а погибло за этот период чуть больше 1000 больных (соотношение умерших и заболевших составило 1:9) [2].

Стандартно рекомендуемым методом лечения больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ в большинстве развитых стран мира является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ). У больных с химиочувствительными рецидивами ЛХ эффективность данного метода лечения была подтверждена в 2 рандомизированных исследованиях. Несмотря на то, что в обоих исследованиях не было показано увеличения общей выживаемости (ОВ), в них было выявлено статистически и клинически значимое преимущество ТКПГ над стандартной терапией 2-й линии в отношении бессобытийной выживаемости (53 % против 10 % [3] и 55 % против 34 % [4]).

Не так однозначно выглядят доказательства эффективности ТКПГ у больных с первично-резистентным течением заболевания и рецидивами ЛХ, не чувствительными к терапии 2-й линии. Однако результаты ряда нерандомизированных исследований свидетельствуют, что ТКПГ позволяет добиться длительной ремиссии у многих таких больных (от 20 до 50 %, по данным различных источников) [5–7]. Принимая во внимание неудовлетворительные результаты использования у этих больных стандартных режимов терапии 2-й линии (долговременная ОВ ~ 10 %, выживаемость, свободная от неудач лечения, ~ 5 %) [8, 9], большинство зарубежных экспертов придерживаются мнения о необходимости попытки выполнения ТКПГ этим больным в случае ответа на индукционную химиотерапию (ХТ).

Оптимальным временем для выполнения ТКПГ в большинстве зарубежных рекомендаций [10–12] и по мнению экспертов [13] считается первая неудача лечения (развитие первого рецидива или констатация первичной резистентности к терапии 1-й линии). По данным регистра Европейской организации по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в странах Евросоюза выполняется около 2500 ТКПГ при ЛХ в год [14]. Однако необходимо признать, что выполнение такого коли-

чества ТКПГ при ЛХ обеспечивается высокой общей трансплантационной активностью в большинстве стран, вошедших в регистр ЕВМТ. По данным за 2011 г., в Италии, например, выполнялось 519 ТКПГ на 10 млн жителей. Даже для достижения среднего показателя по странам, вошедшим в регистр ЕВМТ (151 ТКПГ на 10 млн населения), в РФ необходимо было бы осуществлять более 2100 ТКПГ в год. К сожалению, подобная трансплантационная активность в нашей стране пока недостижима в связи с недостаточным количеством и мощностью имеющихся трансплантационных центров, которых вряд ли хватит даже для того, чтобы провести ТКПГ всем нуждающимся в ней больным ЛХ.

Детальная статистика в РФ отсутствует, однако и существующие цифры позволяют косвенно оценить размер проблемы. Так, в 2009 г. диагноз «лимфома Ходжкина» был впервые установлен у 3149 человек, а погибло 1044 больных ЛХ [15]. Наиболее вероятно, что причиной смерти большинства из них явилась именно ЛХ, не ответившая на терапию 1-й линии, или рецидивы заболевания. Исходя из этого, можно предположить, что суммарная потребность в ТКПГ при ЛХ в РФ составляет около 500 в год с учетом того, что часть пациентов не подлежат ТКПГ в связи с возрастом, тяжелым общим состоянием, абсолютной резистентностью заболевания и т. д. В реальности же за год больным ЛХ выполняется менее 50 ТКПГ [14].

При этом формирование контингента больных ЛХ, получающих ТКПГ, часто идет под влиянием неоднозначных критериев отбора, существующих у онкогематологов общей практики и в трансплантационных центрах. Трансплантационные центры заинтересованы в лечении пациентов с наиболее благоприятным прогнозом: больных, не получавших терапии 2-й линии, с высокой чувствительностью опухоли к индукционной ХТ, больных с рецидивами, но не с первично-резистентным течением заболевания. В связи с этим, пациентам, получавшим в рамках обычных гематологических отделений терапию 2-й линии (и уж тем более не ответившим на нее), больным с первично-резистентным течением ЛХ отказывают в выполнении ТКПГ. С другой стороны, онкогематологи на местах часто относятся к ЛХ как к относительно благоприятному заболеванию даже в случае развития рецидива или отсутствия ответа на ХТ 1-й линии, что приводит к многочисленным попыткам длительного использования стандартной терапии 2-й линии для лечения этой группы больных [16, 17]. Врачи начинают рассматривать ТКПГ как вариант лечения (терапия «последнего шанса») с опозданием.

На первый взгляд, в стране, испытывающей дефицит трансплантационных мощностей, оптимальным является отбор больных с максимальным шансом на достижение длительной ремиссии после ТКПГ. Чем чувствительнее опухоль к предшествующей терапии, тем меньше объем ранее полученного лечения, тем выше ожидаемые результаты ТКПГ. Однако в обоих

исследованиях, послуживших поводом для широкого использования ТКПГ в лечении больных ЛХ, не было показано увеличения ОВ, а в одном из них [4] при медиане наблюдения 39 мес 34 % больных контрольной группы, получивших только терапию 2-й линии, сохраняли достигнутую на ее фоне ремиссию. Таким образом, у части больных, имеющих благоприятный прогноз и ответивших на терапию 2-й линии полной ремиссией, выполнение ТКПГ потенциально может быть отсрочено до развития следующего рецидива.

С другой стороны, проведение множественных курсов ХТ 2-й линии и отсрочка выполнения ТКПГ потенциально может приводить к накоплению органной токсичности и снижать резервы кроветворения, повышая шанс на гибель в раннем посттрансплантационном периоде и/или на длительное восстановление гемопоэза. Предшествующая терапия, не приводящая к излечению, также может привести к увеличению резистентности опухоли на этапе ТКПГ. Не стоит забывать и о риске развития фатальной токсичности агрессивной терапии 2-й линии.

Таким образом, вопрос о том, какие пациенты являются предпочтительными кандидатами для выполнения ТКПГ в условиях дефицита трансплантационных мощностей, остается открытым. Стоит ли в первую очередь трансплантировать пациентов с первым химиочувствительным рецидивом (как максимум — только больных с полной ремиссией заболевания), имеющих наилучшие результаты ТКПГ, но одновременно имеющих и определенный шанс на излечение в результате терапии 2-й линии. Или отдавать предпочтение больным, шансов на излечение при терапии 2-й линии не имеющим, — больные с первично-резистентным течением, больные, не достигшие полной ремиссии после предшествующей терапии 2-й линии или больные со вторым и последующим рецидивом заболевания.

Целью данного исследования является оценка влияния факторов, связанных с объемом ранее проведенного лечения (количество курсов и линий ХТ, лучевой терапии (ЛТ), полученных до проведения ТКПГ), на эффективность и безопасность ТКПГ. Результатом такого анализа может быть разработка соответствующих тактических рекомендаций с учетом имеющихся конкретных национальных возможностей.

Материалы и методы

Критерии отбора

В исследовании проведен анализ клинических данных больных ЛХ, получивших ТКПГ в период с января 1990 по июнь 2013 г. в 5 следующих трансплантационных центрах РФ и стран бывшего СССР: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга, Минск, Республика Беларусь; НИИ дет-

ской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев, Украина; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Российская Федерация.

Процедура сбора данных включала обработку первичной медицинской документации (истории болезни), результаты которой заносили в разработанные электронные формы MS Excel. Информацию об этапах лечения, проходивших вне трансплантационных центров, получали из сопроводительной документации (выписки из истории болезни, эпикризы). Информацию о катамнезе больных получали при обследовании пациентов (если пациент оставался под наблюдением учреждения, выполнявшего ТКПГ) или из других источников (паспортные столы, онкологические регистры, учреждения, в которых наблюдается пациент, телефонный контроль).

Определения

Непосредственный эффект проведенного лечения (достижение ремиссии, стабилизации, прогрессирование) оценивали в соответствии с критериями, принятыми в данном центре на момент проведения терапии, и переоценке перед внесением в базу не подвергали.

Первичная резистентность: отсутствие полной или частичной ремиссии после проведения адекватной (на момент проведения лечения) ХТ 1-й линии, либо прогрессирование заболевания в процессе терапии и в течение 3 мес с момента ее окончания.

Рецидив: возврат заболевания после достижения полной или частичной ремиссии в результате проведенной ХТ 1-й линии, возникший в сроки более 3 мес с момента ее окончания: ранний рецидив — рецидив, возникший в течение менее 12 мес после завершения ХТ 1-й линии, поздний — в сроки 12 мес и более. Под множественными рецидивами понимали наличие 2 и более рецидивов заболевания у 1 больного.

Под линией лечения понималось применение нового режима ХТ (или повторное использование ранее применявшегося режима) в связи с изменением клинической ситуации — рецидив, отсутствие ответа на предыдущий режим лечения.

Под терапией 2-й линии понималось химиотерапевтическое лечение, назначенное в связи с неэффективностью ХТ 1-й линии (развитие рецидива или констатация первичной резистентности) как самостоятельный метод противоопухолевого воздействия (не в контексте подготовки к проведению ТКПГ).

Под индукционной ХТ подразумевалось использование одного из режимов 2-й линии с целью циторедукции и оценки химиочувствительности опухоли в целях подготовки к ТКПГ пациентам, у которых уже было принято решение о ее проведении.

Под режимом кондиционирования (ВДХТ) понималось введение больному химиопрепаратов (с или без тотального терапевтического облучения тела) в дозах, требующих последующего выполнения ТКПГ.

Индукционная и высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Большинству больных перед проведением ТКПГ проводилась индукционная ХТ. Необходимость ее выполнения, режим, критерии оценки ответа на лечение, так же как и показания к ТКПГ и выбор режима кондиционирования, определялись каждой из клиник самостоятельно и не подвергались переоценке в процессе исследования.

В качестве кондиционирования использовали один из нижеперечисленных режимов ВДХТ: BEAM (BCNU, мелфалан, цитарабин, этопозид), CBV (циклофосфамид, BCNU, этопозид), CBV + митоксантрон, ТАСС (CCNU, циклофосфамид, цитарабин, 6-тиогуанин), ВЕТСАМ (BCNU, мелфалан, цитарабин, этопозид, циклофосфамид, тиоТЭФ), тотальное терапевтическое облучение тела + циклофосфамид. После проведения ВДХТ, в сроки, оговоренные стандартным протоколом, специфичным для каждого из режимов, осуществляли ТКПГ, источником которых был костный мозг (КМ), периферическая кровь (ПК) или комбинация клеток предшественников гемопоэза (КПГ) из КМ и ПК.

Сопроводительная терапия

Противоинфекционная, противорвотная, обезболивающая и заместительная терапия проводилась в соответствии со стандартами клиник при проведении ТКПГ и отдельно не оценивалась.

Статистика

ОВ оценивалась как время, прошедшее с момента выполнения ТКПГ до смерти больного от любых причин или до момента последнего наблюдения за больным.

Выживаемость, свободная от неудач лечения, оценивалась как время, прошедшее с момента выполнения ТКПГ до неблагоприятного события (недостижение полной или частичной ремиссии в результате ТКПГ, смерть от любых причин, рецидив) или даты последнего наблюдения за больным.

Для хранения и первичной обработки данных использовали базу данных MS Excel. Статистический анализ проводили при помощи программы SPSS for Windows 13-й версии. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера, кривые сравнивались с использованием log-rank теста. Для анализа непараметрических данных использовали метод χ^2 или точный критерий Фишера (в соответствии с требованиями тестов). Средние и процентные величины указаны со стандартной ошибкой. Статистически

значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двусторонний тест).

Результаты

Характеристики больных, включенных в исследование

В исследование было включено 369 пациентов, медиана возраста которых на момент ТКПГ составила 28 (11–57) лет. 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. Подробные характеристики больных приведены в табл. 1–5.

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики заболевания

Характеристика		Абс. (%)
Пол	Мужчина	180 (48,8)
	Женщина	189 (51,2)
Возраст	< 16	11 (3,0)
	16–39	318 (86,2)
	40–49	32 (8,7)
	> 49	8 (2,1)
Гистологический тип	Лимфоидное истощение	17 (6,4)
	Нодулярный склероз	161 (60,5)
	Смешанно-клеточный	81 (30,5)
	Лимфоидное преобладание	7 (2,6)
	Нет данных	103
Стадия на момент первичного диагноза	I	5 (1,6)
	II	143 (46,9)
	III	91 (29,8)
	IV	66 (21,6)
	Нет данных	64
Наличие В-симптомов на момент первичного диагноза	Отсутствовали	142 (46,6)
	Присутствовали	163 (53,4)
	Не оценены	64

Получение гемопоэтического материала и восстановление кроветворения после трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза

В исследование включались пациенты, получившие ТКПГ из различных источников (КМ, КПГ из ПК и комбинированный трансплантат). Однако в настоящее время у подавляющего большинства больных используется ТКПГ из ПК (с или без добавления КМ),

Таблица 2. Лечение, предшествовавшее принятию решения о выполнении ТКПГ, и его результаты

Характеристика		Абс. (%)
ЛТ в анамнезе	Проводилась	160 (68,4)
	Не проводилась	74 (31,6)
	Нет данных	135
Количество циклов ХТ, полученных до принятия решения о выполнении ТКПГ*	< 10	255 (69,3)
	10–19	100 (27,2)
	> 19	13 (3,5)
	Неизвестно	1
Количество линий ХТ, полученных перед принятием решения о выполнении ТКПГ*	1	200 (57,8)
	2	115 (33,2)
	> 2	31 (9)
	Неизвестно	23
Максимальная длительность ремиссии**	Никогда не достигалась	127 (34,4)
	< 3 мес	5 (1,1)
	3–5,9 мес	20 (5,7)
	6–11,9 мес	94 (25,5)
	12–23,9 мес	64 (17,3)
	24 и более мес	59 (16,0)

Примечание. * — до индукционной ХТ (если проводилась) или непосредственно перед ТКПГ, если индукционная ХТ не проводилась; ** — за весь период заболевания, включая множественные рецидивы.

Таблица 3. Характеристики заболевания перед принятием решения о проведении ТКПГ

Характеристика		Абс. (%)
Статус болезни	Первичная резистентность	132 (35,8)
	Ранний рецидив	114 (30,9)
	Поздний рецидив (ы)	123 (33,3)
Стадия перед принятием решения о выполнении ТКПГ*	I	8 (2,6)
	II	117 (38,5)
	III	67 (22)
	IV	112 (30,4)
	Нет данных	65
В-симптомы перед принятием решения о выполнении ТКПГ*	Отсутствовали	154 (51,3)
	Присутствовали	146 (48,7)
	Не оценены	65

Примечание. * — перед индукционной терапией (если проводилась) или непосредственно перед ВДХТ (если индукционная терапия не проводилась).

Таблица 4. Индукционная ХТ и ее результаты

Характеристика		Абс. (%)
Режим индукционной ХТ	Деха-BEAM/mini-BEAM	111 (36,6)
	Платиносодержащие	38 (12,5)
	Деха-BEAM/mini-BEAM + платиносодержащие	119 (39,3)
	Другие режимы	10 (3,3)
	Не проводилась	25 (8,3)
	Нет данных	66
Количество курсов индукционной ХТ	0	25 (8,3)
	1	64 (21,1)
	2	174 (57,4)
	3	22 (7,3)
	> 3	18 (5,9)
	Нет данных	66
Суммарное количество циклов ХТ, полученных до ТКПГ*	< 10	158 (52,1)
	10–19	127 (41,9)
	> 19	18 (5,9)
	Нет данных	66
Статус болезни перед ТКПГ**	Полная ремиссия	42 (13,5)
	Выраженная частичная ремиссия	17 (55)
	Частичная ремиссия	175 (56,5)
	Стабилизация	10,2 (12,3)
	Прогрессирование	42 (13,5)
	Нет данных	62

Примечание. * — с учетом курсов индукционной ХТ (если проводилась); ** — после индукционной ХТ (если проводилась) или предшествующей терапии, если ТКПГ осуществлялась без предшествующей индукционной ХТ.

в связи с чем влияние предшествующего лечения на возможность получения гемопоэтического материала и восстановление кроветворения в рамках исследования оценена только у этих пациентов.

Данные о количестве полученных CD34⁺-клеток имелись у 253 больных, включенных в анализ.

Количество циклов стандартной ХТ, проведенных до принятия решения о ТКПГ, оказало статистически значимое влияние на среднее количество полученных CD34⁺-клеток ($p = 0,045$). У 168 больных, получивших до принятия решения о ТКПГ менее 10 циклов стандартной ХТ, в среднем было получено $8,87 \pm 0,62 \times 10^6$ CD34⁺/кг, у 72 больных, получивших от 10 до 19 циклов, $8,36 \pm 1,15 \times 10^6$ CD34⁺/кг, а у 13 больных, получивших 20 и более циклов, — $5,3 \pm 1,1 \times 10^6$ CD34⁺/кг.

Количество циклов ХТ, полученных до принятия решения о выполнении ТКПГ, оказывало влияние

Таблица 5. ВДХТ и ТКПГ

Характеристика		Абс. (%)
Режим кондиционирования	BEAM	336 (91,1)
	CBV	20 (5,4)
	Другие	13 (3,5)
Источник КПП	КМ	54 (14,6)
	КПП из ПК	283 (76,7)
	Комбинированный трансплантат	32 (8,7)
Трансплантировано $CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$	< 2	34 (13,6)
	2–4,9	77 (30,8)
	5–9,9	61 (24,4)
	> 9,9	78 (31,2)
Годы осуществления ТКПГ	1990–1995	31 (8,3)
	1996–2000	95 (25,5)
	2001–2005	88 (23,7)
	2006–2013	158 (42,5)

и на вероятность получения $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ $CD34^+$ -клеток. Среди больных, которым было проведено менее 10 и от 10 до 19 циклов ХТ, $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ $CD34^+$ -клеток было получено в 89,1 и 89,3 % случаев соответственно, а у больных, получивших 20 циклов ХТ и более, — лишь в 76,9 % ($p = 0,043$). В отношении возможности получить в результате сбора $\geq 5 \times 10^6/\text{кг}$ $CD34^+$ -клеток влияние количества ранее полученных курсов ХТ оказалось еще более значимым ($p = 0,03$). Вероятность получения требуемого количества клеток составила 60,1; 50,0 и 38,5 % соответственно. Статистически значимого влияния количества линий ранее проведенного лечения, а также выполнения ЛТ в анамнезе на среднее количество полученных $CD34^+$ -клеток и вероятность получения $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ и $\geq 5 \times 10^6/\text{кг}$ $CD34^+$ -клеток выявлено не было ($p > 0,05$).

Большое количество курсов и линий ранее проведенной ХТ оказывало негативное влияние и на динамику восстановления кроветворения у больных, получивших КПП из ПК или комбинированный трансплантат (табл. 6).

Проведение ЛТ в процессе предшествующего лечения на динамику восстановления кроветворения статистически значимого влияния не оказывало ($p = 0,45$ и $p = 0,19$ для восстановления нейтрофилов и тромбоцитов соответственно).

Количество курсов ХТ, полученных до принятия решения о выполнении ТКПГ, оказало влияние на вероятность длительного восстановления кроветворения (более 21 дня после ТКПГ). Среди больных с известным количеством трансплантированных $CD34^+$ -клеток, получивших 20 и более циклов ХТ, отсроченное вос-

становление уровня нейтрофилов отмечено в 16,7 % случаев (2 из 12), в то время как при проведении менее 10 циклов, больных с отсроченным восстановлением нейтрофилов было 2,7 % (4 из 149), среди получивших от 10 до 19 циклов — 2,9 % (2 из 69), $p = 0,038$. Количество линий ХТ, полученных до ТКПГ, и факт проведения ЛТ в анамнезе на вероятность отсроченного восстановления уровня нейтрофилов не влияли. На вероятность отсроченного восстановления безопасного уровня тромбоцитов факторы, связанные с объемом ранее проведенного лечения, статистически значимого влияния не оказали.

Непосредственная переносимость трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза и ранняя летальность

В течение первых 100 дней с момента выполнения ТКПГ умерли 14 (3,8 %) пациентов, в срок от 100 дней до года после ТКПГ — 17 (4,6 %). Таким образом, в течение года после ТКПГ суммарно умер 31 (8,4 %) больной, включенный в анализ. Основной причиной 100-дневной летальности являлась токсичность лечения, обусловившая смерть 10 из 14 больных, погибших в этот срок. Смерть 9 из 10 пациентов, погибших от токсичности в течение 100 дней после ТКПГ, была обусловлена инфекционно-геморрагическими осложнениями. Одна пациентка погибла от анафилактического шока. Смерть остальных 4 пациентов, погибших в течение 100 дней после ТКПГ, наступила от быстрого прогрессирования ЛХ.

В более поздние сроки (от 100 до 365 дней после ТКПГ) преобладающей причиной смерти пациентов являлось прогрессирование заболевания, от которого погибли 12 из 17 больных. От осложнений проведенного лечения в этот период умерло лишь 5 пациентов. У 4 из них причиной смерти явились инфекционные осложнения, 1 пациентка погибла от лучевого пневмонита.

Таким образом, смерть от токсичности проводимого лечения в течение первого года с момента выполнения ТКПГ была отмечена у 15 (4 %) больных, из них в течение первых 100 дней после ТКПГ у 10 (2,7 %). Непосредственной причиной смерти 13 из 15 больных, погибших в течение первого года после ТКПГ от токсичности проведенного лечения, являлись инфекционно-геморрагические осложнения.

Несмотря на то, что в числовом выражении в отношении 100-дневной летальности отмечалась тенденция к увеличению количества ранних смертей среди пациентов, получивших большой объем предшествующего лечения, различия ни по одному из показателей не достигли статистической значимости. Летальность в интервале между 100 и 365 днями не имела выраженной связи с объемом предшествующего лечения (табл. 7).

При анализе одногодичной летальности также было отмечено большее число ранних смертей среди больных, получивших больший объем ХТ перед принятием

Таблица 6. Влияние лечения, предшествующего ТКПГ, на динамику восстановления кроветворения

Фактор		Медиана времени до восстановления, дни (95 % ДИ)			
		Нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$	<i>p</i>	Тромбоциты $> 20 \times 10^9/\text{л}$	<i>p</i>
Количество циклов ХТ, полученных до ТКПГ	< 10	10 (9,6–10,4)	0,248	10 (9,5–10,5)	0,03
	10–19	10 (9,5–10,5)		10 (9,0–11,0)	
	> 19	10 (7,7–12,3)		13 (11,3–14,7)	
Количество линий ХТ, полученных перед ТКПГ	1	10 (9,6–10,4)	0,049	9 (8,5–9,5)	0,02
	2	10 (9,5–10,5)		10 (7,7–11,6)	
	> 2	11 (10,4–11,6)		11 (10,0–12,0)	

решения о выполнении ТКПГ, однако различия не достигли статистической значимости. Среди пациентов, получивших менее 10 курсов ХТ до принятия решения о проведении ТКПГ, годовичная летальность составила 8,6 % (22 из 255), среди получивших 10–19 курсов – 7,0 % (7 из 100), у больных, получивших большее количество курсов, – 15,4 % (2 из 13), $p = 0,580$. У больных, получивших 1, 2 и более 2 линий ХТ перед ТКПГ, годовичная летальность составила 9,5 % (19 из 200), 4,3 % (5 из 115) и 12,9 % (4 из 31), $p = 0,160$. Среди больных, не получивших ранее ЛТ, годовичная летальность составила 9,5 % (7 из 74), среди получивших – 5,6 % (9 из 160), $p = 0,306$.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что выполнение большого объема лечения перед принятием решения о ТКПГ негативно влияет на эффективность сбора КПП из ПК. Негативным влиянием на эффективность аферезов обладает количество циклов ХТ, полученных до принятия решения о ТКПГ, но не количество линий или проведение ЛТ в анамнезе. При этом как в отношении среднего количества полу-

ченных $\text{CD}34^+$ -клеток, так и в отношении вероятности получения ≥ 2 и $\geq 5 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ -клеток значимо худшие результаты афереза отмечаются только у больных, получивших ранее ≥ 20 циклов стандартной ХТ. У больных, получивших < 10 и от 10 до 19 циклов ХТ, эти показатели существенно не различаются. Проведение большого количества курсов стандартной ХТ оказывает негативное влияние и на восстановление кроветворения после ТКПГ. У больных, получивших 20 и более циклов ХТ перед принятием решения о ТКПГ, отмечается статистически значимое увеличение среднего времени до восстановления тромбоцитов и значимо больший шанс на отсроченное восстановление уровня нейтрофилов. Стодневная летальность тоже имеет тенденцию к увеличению у больных, получивших 20 и более циклов ХТ, а также у пациентов, получивших более 2 линий лечения, однако различия не достигают статистической значимости (возможно, из-за малого числа больных, получивших ≥ 20 циклов и/или ≥ 2 линий лечения). Таким образом, для обеспечения большей эффективности сбора КПП из ПК, быстрого восстановления гемопоэза и снижения шансов на гибель в раннем посттрансплантационном пе-

Таблица 7. Влияние предшествующего лечения на раннюю летальность после ТКПГ

Фактор*	Значение (n)	Летальность			
		100-дневная, % (n)	<i>p</i>	> 100–365 дней, % (n)	<i>p</i>
Количество циклов ХТ, полученных до выполнения ТКПГ	< 10 (255)	3,5 (9)	0,733	5,0 (13)	0,612
	10–19 (100)	4,0 (4)		3,3 (3)	
	> 19 (13)	7,7 (1)		7,7 (1)	
Количество линий ХТ, полученных перед выполнением ТКПГ	1 (200)	3,0 (6)	0,609	6,4 (13)	0,07
	2 (115)	3,5 (4)		0,9 (1)	
	> 2 (31)	6,5 (2)		6,5 (2)	
ЛТ в анамнезе	Проводилась (160)	3,1 (3)	0,744	2,5 (4)	0,273
	Не проводилась (74)	4,1 (5)		5,4 (4)	

Примечание. * – несовпадение абсолютного числа больных обусловлено наличием пациентов, у которых было неизвестно наличие одного или нескольких из анализируемых признаков.

рию необходимо ограничение объема стандартной терапии, проводимой до ТКПГ. Анализ влияния пред-

шествующей терапии на отдаленные результаты ТКПГ будет представлен в следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

- Franklin J., Diehl V. Current clinical trials for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: BEACOPP. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl. 1):98–101.
- American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Доступно онлайн: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>.
- 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.
- 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;359:2065–71.
- Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who fail to enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the EBMT. *J Clin Oncol* 1999;17:3101.
- Lazarus H., Rowlings P., Zhang M. et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999;17:534.
- Reece D., Barnett M., Shepherd J. et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995;86:451.
- Longo D., Duffey P., Young R. et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992;10:210.
- Bonfante V., Santoro A., Viviani S. et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997;15:528.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
- 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.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. (Под ред. акад. М.И. Давыдова и д.б.н. Е.М. Аксель). *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011;22(3). Приложение 1.
- Филатова Л.В., Тарасенкова А.А., Гершанович М.Л., Семглазова Т.Ю. Первично-рефрактерные формы лимфомы Ходжкина. *Вопр онкол* 2012;58(5):627–38.
- Богатырева Т., Павлов В., Шкляев С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач* 2012;11:5–8.