

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Аутологичная трансплантация гемопозитических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: мнимый цугцванг или промежуточный ход?

Г.Д. Петрова¹, К.Н. Мелкова¹, Т.З. Чернявская¹,
Н.В. Горбунова¹, Б.В. Афанасьев², Е.А. Демина¹,
В.Н. Кострыкина¹, В.А. Доронин¹

¹ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma: Supposed Zugzwang or Zwischenzug?

G.D. Petrova¹, K.N. Melkova¹, T.Z. Chernyavskaya¹,
N.V. Gorbunova¹, B.V. Afanas'ev², E.A. Demina,
V.N. Kostrykina¹, V.A. Doronin¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12 Rentgena str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Роль однократной и двойной трансплантации аутологичных гемопозитических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) сегодня окончательно не определена. Цель исследования — изучить роль однократной и двойной аутоТГСК у больных ЛХ, не достигших полной ремиссии (ПР) после индукционной полихимиотерапии первой линии (результаты одноцентрового проспективного исследования).

Методы. С 2007 по 2014 г. в исследование было включено 62 больных ЛХ. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с поддержкой аутоТГСК выполнена однократно у 53 пациентов, дважды — у 10.

Результаты. Выявлено неблагоприятное прогностическое влияние большого объема предшествующего химиолучевого лечения на показатели общей выживаемости (ОВ) после аутоТГСК ($p = 0,03$). Самостоятельное прогностическое значение для ОВ ($p = 0,004$) имели непосредственные результаты первой аутоТГСК. Частичная ремиссия (ЧР) или стабилизация заболевания (СЗ), достигнутые после первой аутоТГСК, когда выполнение второй ВДХТ с поддержкой аутоТГСК предпочтительнее, чем альтернативное противоопухолевое лечение ($p = 0,004$), служат основным показанием ко второй трансплантации. Прогрессирование заболевания (ПЗ) после первой аутоТГСК может рассматриваться противопоказанием к выполнению второй. Ввиду низкой эффективности и высокой токсичности вторая аутоТГСК не улучшает результаты лечения в сравнении с альтернативными подходами ($p = 0,6$). Показана важность достижения ПР на любом этапе лечения, которая связана с

ABSTRACT

Background & Aims. The role of single and double autologous hematopoietic stem cell transplantations (autoSCT) in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma (HL) has not been determined yet. The aim of the study is to present the results of a one-center prospective study evaluating the role of single and double autoSCT in patients with HL who have not achieved the complete remission (CR) after first line induction polychemotherapy (PCT).

Methods. 62 HL patients were enrolled in the study over the period from 2007 till 2014. High-dose chemotherapy (HDCT) with autoSCT was performed once in 53 patients, and twice in 10 patients.

Results. The study demonstrated an unfavorable prognostic impact of the large volume of previous chemotherapy on the overall survival (OS) rate after the autoSCT ($p = 0.03$). Results of the 1st autoSCT had an independent prognostic value for the OS rate ($p = 0.004$). The study identified the main indication for the 2nd autoSCT, namely, partial remission (PR) or stable disease (SD) achieved after the 1st autoSCT (when the 2nd HDCT with autoSCT should be preferred to the alternative treatment; $p = 0.004$). Progressive disease (PD) after the first autoSCT is a contraindication for the second one. Due to low efficacy and high toxicity, the 2nd autoSCT does not improve outcomes when compared to alternative approaches ($p = 0.6$). The importance of achieving CR at any stage of treatment which is associated with a long life span with no signs of disease and good quality of life has been demonstrated.

Conclusion. AutoSCT is an effective treatment option for patients without complete remission after the first line antitumor

длительной продолжительностью жизни без признаков заболевания и хорошим ее качеством.

Заключение. АутоТГСК — эффективный метод лечения больных при отсутствии полной ремиссии после противоопухолевого лечения первой линии. Проведение второй аутоТГСК целесообразно у пациентов с ЧР/СЗ после первой. Больные с ПЗ после первой аутоТГСК нуждаются в поиске альтернативных вариантов противоопухолевого лечения.

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

Получено: 5 мая 2015 г.

Принято в печать: 2 июня 2015 г.

Для переписки: Галина Дмитриевна Петрова, аспирант, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-13-59; e-mail: galina_petrova@bk.ru

Для цитирования: Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З., Горбунова Н.В., Афанасьев Б.В., Демина Е.А., Кострыкина В.Н., Доронин В.А. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: мнимый цугцванг или промежуточный ход? *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 321–330.

treatment. Carrying out 2nd autoSCT is advisable for patients who have reached the PR/SD after the first one. Patients with PD after the 1st autoSCT require an alternative treatment option.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, primary resistance, double autoSCT.

Received: May 5, 2015

Accepted: June 2, 2015

For correspondence: Galina Dmitrievna Petrova, graduate student, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-13-59; e-mail: galina_petrova@bk.ru

For citation: Petrova G.D., Melkova K.N., Chernyavskaya T.Z., Gorbunova N.V., Afanas'ev B.V., Demina E.A., Kostrykina V.N., Doronin V.A. Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma: Supposed Zugzwang or Zwischenzug? *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 321–330. (In Russ.)

Правильного выбора в реальности не существует — есть только сделанный выбор и его последствия.

Эльчин Сафарли

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время первично-рефрактерное течение лимфомы Ходжкина (ЛХ) не относится к рутинным показаниям к выполнению высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (аутоГСК) в отличие от чувствительного к химиотерапии рецидива ЛХ, при котором трансплантация (аутоТГСК) сегодня является стандартом лечения. Хотя результаты исследований и не продемонстрировали существенного улучшения общей выживаемости (ОВ), показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) оказались значимо лучше у больных после аутоТГСК по сравнению с эффективностью полихимиотерапии (ПХТ) второй линии [1, 2]. Так, при медиане наблюдения 39 мес., показатели 3-летней ОВ у больных с химиочувствительными рецидивами ЛХ после аутоТГСК и химиотерапии первой линии составили 71 % и 65 % ($p = 0,3$), а значения ВБП на аналогичный срок были 55 % и 34 % соответственно ($p = 0,019$). Опубликованные свидетельства в пользу преимущества выполнения аутоТГСК по сравнению с альтернативными вариантами противоопухолевого лечения привели к широкому распространению этого метода в рамках клинических исследований при первично-рефрактерном течении ЛХ (табл. 1).

В целом аутоТГСК позволяет излечить до 30 % пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ. Частота достижения общего ответа (ОО) и полной ремиссии (ПР) составляет до 78 и 50 % соответственно, а ОВ и ВБП на 5 лет достигают 43 и 31 % [6, 7]. По данным литературы, по-

казатели 100-дневной летальности, связанной с трансплантацией (ЛСТ), при ЛХ колеблются в пределах от 1 до 16 %. Основными причинами смерти являются инфекционные и токсические осложнения. Наиболее серьезной клинической проблемой остается лечение пациентов, у которых не удается достичь ПР на фоне стандартной ПХТ первой линии.

Несмотря на хорошие непосредственные результаты после аутоТГСК, у большинства больных отмечается нестабильность и кратковременность эффекта ВДХТ. Показано, что на эффективность аутоТГСК влияют многочисленные факторы, такие как объем предшествующего химиолучевого лечения, чувствительность опухоли к

Таблица 1. Результаты аутоТГСК при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина

Исследование	Число пациентов	ОО, %	ПР, %	ОВ на 5 лет, %	ВБП на 5 лет, %	Ранняя ЛСТ, %
P. Moreau et al., 1998 [3]	28	НД	НД	34	26	3
J.W. Sweetenham et al., 1999 [4]	175	58	30	36	32	14
M. Andre et al., 1999 [5]	86	НД	34	35	25	8
H.M. Lazarus et al., 1999 [6]	122	78	50	50*	38*	12
A. Josting et al., 2000 [7]	70	НД	НД	43	31	9
J. Czyz et al., 2002 [8]	65	74	54	55*	36*	11
M. Constans et al., 2003 [9]	62	52	34	26	15	14
F. Morabito et al., 2006 [10]	27	НД	НД	81**	НД	НД

ОО — общий ответ; ПР — полная ремиссия; ЛСТ — летальность, связанная с трансплантацией; НД — нет данных.

* Данные приведены на 3 года.

** Данные приведены на 4 года.

химиотерапии, исходное общее состояние больного и др. [9]. Многие авторы особо подчеркивают прогностическое значение чувствительности опухоли к химиотерапии и статус заболевания перед выполнением аутоТГСК [11–13] для отдаленных результатов, хотя в некоторых работах эта связь не прослеживается [4, 14]. При анализе факторов, оказывающих влияние на ОВ после однократной аутоТГСК, значимо лучшие результаты были получены при более раннем ее выполнении. Так, показатели ОВ на 5 лет при проведении аутоТГСК в течение 1,5 года после диагностики заболевания и в более поздний срок составили 45 и 20 % соответственно ($p = 0,02$) [4].

В случае неэффективности однократной аутоТГСК с целью преодолеть рефрактерность опухоли изучаются различные варианты интенсификации химиотерапии: последовательная ВДХТ, аллоТГСК и двойная аутоТГСК.

Рядом исследователей изучалась эффективность последовательного введения высоких доз химиопрепаратов в монорежиме у пациентов с рефрактерным течением ЛХ. Интенсификация лечения заключалась в проведении дополнительного курса в составе ПХТ второй линии (винкристина и высокие дозы метотрексата, циклофосфида, этопозида) с последующей аутоТГСК. Однако в ходе единственного рандомизированного проспективного исследования не было выявлено статистически и клинически значимого преимущества этой стратегии перед эффективностью стандартной ПХТ второй линии с аутоТГСК в отношении ОВ или ВБП, поэтому этот вариант терапии более не используется [15].

Аллогенная трансплантация после миелоаблативного кондиционирования у пациентов с ЛХ сегодня практически не применяется по причине высокой ЛСТ и отсутствия преимуществ по отдаленным результатам лечения [16]. Так, показатели ЛСТ и частота развития рецидивов через 3 года после выполнения процедуры достигают 61 и 65 % соответственно [17]. Внедрение аллоТГСК после режима сниженной интенсивности кондиционирования позволило значительно уменьшить показатели ЛСТ как на 100 дней (8 %), так и на 3 года (19 %) [18]. Тем не менее рецидивы и сегодня остаются основной причиной неудачи аллоТГСК. Частота возврата заболевания, как и ранее, высока и достигает 59 % на 5 лет [19]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний режим сниженной интенсивности кондиционирования и аллоТГСК рассматриваются у молодых больных с чувствительными к химиотерапии рецидивами после аутоТГСК. Однако такой подход не является стандартом лечения и может реализовываться в рамках исследовательских клинических протоколов [20].

В продолжение разработки интенсификации химиотерапии с целью повысить частоту и качество противоопухолевого ответа в 1990-е годы была сформулирована концепция «двойной аутоТГСК». Двойная аутоТГСК — это плановое последовательное выполнение второго курса ВДХТ с поддержкой аутоТГСК в интервале от 3 до 6 мес. после первой аутоТГСК. В табл. 2 представлена клиническая эффективность применения второй аутоТГСК при первично-рефрактерном течении и рецидивах ЛХ.

В ряде исследований было показано, что выполнение второй аутоТГСК может значительно улучшить показатели непосредственного ответа по сравнению с однократной. Так, частота ОО может достигать 92 %, а полное исчезновение проявлений болезни на определенный период

Таблица 2. Применение второй аутоТГСК при рефрактерном течении и рецидивах лимфомы Ходжкина

Исследование	Число пациентов	ОО, %	ПР, %	ОВ на	ВБП на	Ранняя
				5 лет, %	5 лет, %	ЛСТ, %
T. Ahmed et al., 1997 [21]	45	46	28	50	40	19
O. Fituossi et al., 1999 [22]	24	67	58	50	НД	8
T. Ahmed et al., 2005 [23]	49	51	31	32	21	16
H.C. Fung et al., 2007 [24]	41	НД	НД	57	49	4
F. Morschhauser et al., 2008 [25]	105	92	76	57	46	4
R. Devillier et al., 2012 [26]	64	НД	НД	58	43	НД
L. Castagna et al., 2015 [14]	19	НД	НД	36	29	12

НД — нет данных.

времени возможно у 76 % больных [25]. Результаты исследований трудно сопоставить между собой корректно ввиду разнородности групп пациентов, интервалов между аутоТГСК, различных сочетаний режимов кондиционирования. Общим соглашением исследователей было признание двойной аутоТГСК эффективным методом лечения больных ЛХ с высоким риском неудачи терапии. Вместе с тем для оценки эффективности подобной тактики доложенные результаты нуждаются в осмыслении, а пациенты — в более продолжительном наблюдении [24]. По данным литературы, выполняемость программы двойной аутоТГСК в зависимости от критериев отбора больных колеблется в диапазоне 43–89 %. Основными причинами отказа от аутоТГСК обычно являются ухудшение общего состояния ввиду быстрого прогрессирования заболевания (ПЗ), недостаточное количество ГСК и отказ пациента. В большинстве исследований авторы отрицают значимое увеличение токсичности второй аутоТГСК. Так, по литературным данным, срок приживления трансплантата, потребность в гемокомпонентной заместительной терапии, органная токсичность, срок госпитализации, частота и спектр инфекционных осложнений, показатели ранней посттрансплантационной летальности (ПТЛ) после первой и второй аутоТГСК существенно не отличаются [14, 24].

Данное исследование было разработано для пациентов, у которых никогда не удавалось достичь ПР. **Цель исследования** — изучить возможности выполнения и потенциальную эффективность программы лечения, включающей запланированное проведение однократной или двойной аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ОРИТ № 3 (отделение интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга) ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». С 2007 по 2014 г. в исследование было включено 62 пациента моложе 60 лет с гистологически подтвержденным диагнозом ЛХ и первично-рефрактерным течением заболевания. Под первичной рефрактерностью понималось отсутствие ПР или неуверенной ПР после завершения адекватной индукционной химиотерапии первой линии, включая ПЗ на фоне лечения или в течение 3 мес. после его окончания. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [27]. Стадию заболевания определяли согласно классификации Ann-Arbor, дополненной в Cotswold [28]. Оценка статуса основного заболевания

и чувствительности к химиотерапии проводилась по стандартизованным критериям ответа для неходжкинских лимфом 1999 г. на предтрансплантационном этапе и через 3 мес. после аутоТГСК, далее — каждые полгода в течение 2 лет, а затем ежегодно [29]. Статус ЛХ стандартно определялся как полная (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ). Чувствительность к химиотерапии подтверждалась при достижении ПР или ЧР после адекватной на момент проведения лечения стандартной ПХТ второй линии. Понятие «контроль над течением заболевания» включало в себя достижение ПР, ЧР и СЗ, т. е. прекращение ПЗ.

Заготовка ГСК для трансплантации проводилась по протоколам отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (заведующая отделением — канд. мед. наук К.Н. Мелкова). Мобилизация выполнялась в стабильной фазе гемопоэза с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10–24 мкг/кг/сут подкожно и последующим сбором стволовых клеток периферической крови (СКПК). В случае неэффективности заготовки СКПК осуществлялась эксфузия костного мозга (КМ). В процессе лечения для повышения эффективности сбора у пациентов с факторами плохой мобилизации в отделении был разработан и внедрен протокол заготовки ГСК за 1 цикл стимуляции гемопоэза: эксфузия стимулированного КМ с последующим сбором СКПК [30, 31]. С 2013 г. для мобилизации также стал использоваться плериксафор. Целевое значение ГСК, необходимое и достаточное для проведения одной аутоТГСК, определялось как не менее 2×10^6 CD34+/кг массы тела пациента для СКПК и не менее 1×10^8 ядросодержащих клеток (ЯСК)/кг массы тела для КМ. Подсчет содержания ГСК в собранном материале выполнялся сотрудниками лаборатории иммунологии гемопоэза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (заведующий лабораторией — проф. Н.Н. Тупицын). Обработка, замораживание и длительное хранение ГСК осуществлялись в отделении криоконсервирования биоматериалов с банком костного мозга ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (заведующий отделением — канд. мед. наук Д.М. Мхеидзе). Для кондиционирования использовалось три эффективных режима ВДХТ с приемлемым профилем токсичности: ВЕАМ [32], МИТО/L-РАМ [33] и ICE [34]. Режимы кондиционирования приведены в табл. 3.

Всем пациентам после завершения режима кондиционирования проводилась инфузия ГСК. Сопроводительная терапия (инфузионная, профилактика и

лечение инфекций, гемокомпонентная заместительная) осуществлялась в соответствии с протоколами отделения [35, 36]. Для оценки побочных эффектов ВДХТ после трансплантации использовалась шкала токсичности для аутоТГСК Национального института рака США (NCI), разработанная в рамках «Программы оценки терапии онкологических заболеваний (СТЕР)», версия 1.0 [34]. Приживление трансплантата оценивалось при стабильном восстановлении показателей нейтрофилов и тромбоцитов после максимального их снижения. Восстановление нейтрофилов определялось в первый из трех последовательных дней, когда их значение достигало $0,5 \times 10^9$ /л и более. Восстановление тромбоцитов определялось в первый из трех последовательных дней, когда их значение достигало 20×10^9 /л и более и прекращалась необходимость в гемокомпонентной заместительной терапии. Вопрос о введении Г-КСФ в посттрансплантационный период рассматривался только при отсутствии восстановления нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л к 21-му дню после введения размороженных ГСК. Ранняя ПТЛ определялась как смерть по любой причине в течение 100 дней после ВДХТ с поддержкой аутоГСК. ЛСТ определялась как смерть по причине, непосредственно связанной с аутоТГСК, за весь период наблюдения в трансплантационном центре. Подвойной аутоТГСК подразумевалось плановое последовательное выполнение второго курса ВДХТ с поддержкой аутоГСК в интервале от 3 до 6 мес. после первой аутоТГСК.

С целью выявить факторы, оказывающие влияние на ОВ, анализировались следующие показатели на момент постановки диагноза ЛХ и непосредственно перед аутоТГСК [9]:

- пол;
- возраст;
- гистологический вариант;
- стадия заболевания;
- симптомы интоксикации (В-симптомы);
- наличие экстранодальных поражений;
- размер остаточных опухолевых образований;
- объем предшествующего аутоТГСК химиолучевого лечения;
- временной интервал между установлением диагноза и выполнением аутоТГСК;
- чувствительность опухоли к химиотерапии;
- статус заболевания на момент аутоТГСК (ПР, ЧР, СЗ, ПЗ);
- эффективность и количество проведенных аутоТГСК.

С 2007 по 2014 г. в исследование было включено 62 больных с гистологически подтвержденным диагнозом классической ЛХ в возрасте 16–52 года (медиана 28 лет) с первично-рефрактерным течением заболевания, среди них было 34 (60 %) женщины.

Гистологические варианты заболевания классической ЛХ распределились следующим образом:

- нодулярный склероз ($n = 55$; 89 %);
- смешанно-клеточный вариант ($n = 5$; 8 %);
- лимфоидное преобладание ($n = 1$; 1,5 %);
- лимфоидное истощение ($n = 1$; 1,5 %).

У всех 62 пациентов, включенных в исследование, ЛХ имела первично-рефрактерное течение. В дебюте заболевания В-симптомы выявлялись у 71 % больных. У 65 % пациентов установлена III–IV стадия распространения

Таблица 3. Режимы кондиционирования перед аутоТГСК

Режим	Препарат
ВЕАМ [32]	Кармустин — 300 мг/м ² в/в в Д-7 Этопозид — 150 мг/м ² в/в в Д-6, -5, -4, -3 Цитарабин — 300 мг/м ² в/в в Д-6, -5, -4, -3 Мелфалан — 140 мг/м ² в/в в Д-2 Инфузия ГСК в ДО
МИТО/L-РАМ [33]	Митоксантрон — 60 мг/м ² в/в в Д-5 Мелфалан — 140 мг/м ² в/в в Д-2 Инфузия ГСК в ДО
ICE [34]	Ифосфамид — 4 г/м ² в/в в Д-6, -5, -4, -3 Карбоплатин — 600 мг/м ² в/в в Д-6, -5, -4 Этопозид — 200 мг/м ² в/в в Д-6, -5, -4 Инфузия ГСК в ДО

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные результаты лечения

опухоли. Большой объем опухоли («bulky») был отмечен в 23 % наблюдений. В рамках индукционной терапии обычно (94 %) использовалась схема ВЕАСОРР или АВВД. В половине наблюдений (52 %) по завершении индукционной химиотерапии выполнялось облучение на остаточные опухолевые образования в дозе 22–40 Гр. Согласно программе лечения, при подтверждении первичной резистентности на первом этапе назначалась стандартная ПХТ второй линии по схеме ICE, ДНАР или IGEV (согласно рекомендациям группы экспертов NCCN). После 2 циклов оценивали эффективность циторедуктивного этапа и решали вопрос о заготовке ГСК для проведения одной или двух аутоТГСК. Фактически схемы ICE, ДНАР и IGEV были использованы в качестве ПХТ второй линии в 89 % случаев ($n = 55$), у остальных пациентов применялись другие режимы ПХТ. По результатам ПХТ второй линии ОО составил 32 %, в т. ч. 5 ПР и 15 ЧР. Таким образом, у большинства пациентов (68 %) была констатирована рефрактерность к химиотерапии. У 19 (31 %) больных отмечена СЗ, а у 23 (37 %) — ПЗ. Далее у 62 пациентов (100 %), независимо от ответа на ПХТ второй линии, были проведены мобилизация и сбор ГСК. По результатам мобилизации у всех 62 больных были заготовлены ГСК в количестве, достаточном для выполнения хотя бы одной аутоТГСК. В 42 % наблюдений ($n = 26$) было собрано количество ГСК, достаточное для выполнения двух аутоТГСК. После заготовки ГСК 9 пациентов были исключены из протокола и анализа ввиду интенсивного ПЗ, сопровождавшегося значительным ухудшением общего состояния и невозможностью выполнения ВДХТ ($n = 4$), отказа пациента от проведения аутоТГСК ($n = 3$) и выполнения аутоТГСК в другом трансплантационном центре ($n = 2$).

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимого обследования, применение цитостатических препаратов, выполнение эксфузии КМ и/или сбора СКПК.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0. Кривые ОВ и ВБП строили методом Каплана—Мейера и сравнивали по Уилкоксоу. Для построения кривой, отражающей ОВ, продолжительность жизни рассчитывали от даты первой аутоТГСК до смерти больного по любой причине или даты последнего визита. При построении кривых ВБП продолжительность жизни рассчитывалась от даты первой аутоТГСК до ПЗ или даты последнего визита. Числовые данные сравнивались с помощью *U*-критерия Манна—Уитни и *T*-критерия Уилкоксона. Сравнение номинативных данных было выполнено с помощью точного критерия Фишера и метода χ^2 . Оценка зависимости признаков проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Факторы прогноза эффективности аутоТГСК определяли с помощью регрессионного анализа Кокса. Ввиду немногочисленности выборки многофакторный регрессионный анализ не проводился.

Медиана наблюдения за группой пациентов составила 3 года (диапазон 1–7 лет), она была определена как медиана временных интервалов от даты первой трансплантации до даты последнего визита пациента.

У 53 (86 %) пациентов был проведен первый курс ВДХТ с поддержкой аутоТГСК. Медиана времени от установления диагноза ЛХ до первой аутоТГСК составила 19 мес. (диапазон 5–124 мес.). Медиана числа циклов и линий ПХТ перед аутоТГСК равнялась 11 (диапазон 6–27) и 3 (диапазон 1–7) соответственно. Чувствительность опухоли к ПХТ второй линии была констатирована только у 1/3 пациентов (3 — ПР, 15 — ЧР). Большинство больных (66 %) на момент выполнения аутоТГСК оказались рефрактерными к химиотерапии (17 — СЗ, 18 — ПЗ). При удовлетворительном общем состоянии ПЗ не было противопоказанием к проведению первой аутоТГСК. Ко времени выполнения аутоТГСК в большинстве наблюдений размер остаточных опухолевых образований превышал 2 см (77 %), у половины больных отмечалось вовлечение экстранодальных областей (53 %), у каждого пятого (21 %) присутствовали В-симптомы.

В абсолютном большинстве наблюдений (96 %) при проведении первой аутоТГСК был использован режим кондиционирования ВЕАМ, только у 2 больных применялся режим МИТО/L-РАМ. Источниками трансплантата служили СКПК (17 аутоТГСК), КМ (17 аутоТГСК) и СКПК + КМ (19 аутоТГСК). Медиана перелитых ГСК на одну трансплантацию составила: при СКПК — $2,65 \times 10^6$ /кг (диапазон $2,09–6,5 \times 10^6$ /кг) клеток CD34+, при КМ — $3,15 \times 10^8$ /кг (диапазон $2,09–4,8 \times 10^8$ /кг) ЯСК. Характеристика пациентов перед первой аутоТГСК представлена в табл. 4.

Поскольку ЛСТ не зафиксирована, оценка непосредственного противоопухолевого эффекта аутоТГСК была проведена у всех 53 больных. ОО составил 43 %, в т. ч. в 25 % наблюдений ($n = 13$) была констатирована ПР. У 3 больных ПР достигнута после ПХТ второй линии, а у

Таблица 4. Характеристика пациентов перед первой аутоТГСК

Показатель	абс.	%
Число аутоТГСК	53	100
Факторы риска прогрессирования ЛХ после аутоТГСК		
В-симптомы	11	21
Вовлечение экстранодальных областей	28	53
Размер остаточных опухолевых образований ≥ 2 см	41	77
Статус заболевания (эффект ПХТ второй линии)		
ПР	3	6
ЧР	15	28
СЗ	17	32
ПЗ	18	34
Число линий ПХТ, медиана (диапазон)		
< 5	6	11
≥ 5	47	89
Количество циклов ПХТ, предшествующих 1-й аутоТГСК, медиана (диапазон)		
> 6	49	92
< 14	38	72
Режим кондиционирования		
ВЕАМ	51	96
МИТО/L-РАМ	2	4
Источник трансплантата		
СКПК	17	32
КМ	17	32
СКПК + КМ	19	36

10 — только после выполнения аутоТГСК. У большинства участников (70 %) был достигнут контроль над течением заболевания (ПР, ЧР, СЗ), у $1/3$ больных отмечено прогрессирование ЛХ.

Противоопухолевый эффект нарастал у 21 (42 %) из 50 больных. Еще в 21 случае ответ сохранялся, а у 8 (16 %) больных отмечено прогрессирование ЛХ. При статистическом анализе непосредственного противоопухолевого эффекта после аутоТГСК была выявлена корреляция со статусом заболевания на момент трансплантации. Так, достижение ПР после ПХТ второй линии было напрямую связано с сохранением полученного результата после аутоТГСК ($p < 0,01$). У пациентов, находящихся в ЧР перед аутоТГСК ($n = 15$), чаще всего ($n = 6$) статус ЛХ сохранялся и после аутоТГСК ($p < 0,01$). У 5 человек получена ПР, а у 4 констатировано ПЗ. У 17 пациентов со СЗ на момент аутоТГСК отмечалось сохранение этого статуса ($n = 7$). У 6 больных противоопухолевый эффект нарастал (4 — ПР, 2 — ЧР), а у 4 зарегистрировано прогрессирование ЛХ. Прогрессирование заболевания перед аутоТГСК с высокой долей вероятности может продолжиться и после аутоТГСК ($p < 0,05$). Так, в группе из 18 пациентов дальнейшее прогрессирование ЛХ наблюдалось у 8. Однако в 10 (56 %) наблюдениях был достигнут контроль над течением заболевания (1 — ПР, 2 — ЧР, 7 — СЗ). В целом выполнение даже одной аутоТГСК позволило повысить частоту достижения ПР до 25 % по сравнению с 6 % после проведения ПХТ второй линии.

При анализе течения ЛХ в посттрансплантационный период ни в одном случае не было зафиксировано развития токсичности III–IV степени. Своевременное и устойчивое приживление трансплантата произошло у всех пациентов. Медиана восстановления числа нейтрофилов составила 14 дней (диапазон 8–30 дней), тромбоцитов — 13 дней (диапазон 8–39 дней). Фебрильная температура во время агранулоцитоза зарегистрирована у 42 (79 %) больных с медианой ее возникновения к Д+5, в т. ч. фебрильная нейтропения у 28 (53 %) пациентов и инфекционные осложнения при нейтропении — у 14 (26 %). Потребность в гемотранфузионной поддержке возникла у абсолютного большинства больных. Переливания тромбоконцентратов проводились в 98 % случаев, медиана количества доз составила 3 (диапазон 1–33). Заместительные трансфузии эритроцитарной взвеси были выполнены в 87 % наблюдений ($n = 46$), медиана количества доз составила 2 (диапазон 1–6).

У большинства пациентов (94 %) развилась гастроинтестинальная токсичность I–II степени: диарея (83 %), тошнота и рвота (58 %), стоматит/эзофагит (43 %). У 20 больных в ранний посттрансплантационный период было выявлено транзиторное повышение активности печеночных ферментов в пределах 2–5 раз от нормальных значений. В 3 наблюдениях отмечалось повышение уровня ферментов печени более чем в 5 раз, что потребовало коррекции базовой интенсивной сопроводительной терапии. У 4 больных развилась клиника острой почечной недостаточности с нарастанием креатинина более 185 мкмоль/л. В 1 наблюдении отмечен цистит с выраженной гематурией. У 5 больных были выявлены нарушения сердечного ритма, в 1 случае возникли симптомы застойной сердечной недостаточности, потребовавшие специального медикаментозного сопровождения. У 2 больных легочная токсичность II степени проявлялась одышкой при обычной физической нагрузке. Со стороны ЦНС могли наблюдаться слабость,

Таблица 5. Характеристика пациентов перед второй аутоТГСК

Показатель	абс.	%
Число больных	10	100
Медиана (диапазон) времени от 1-й до 2-й ТГСК, мес.	6 (3–9)	
Факторы риска прогрессирования ЛХ после аутоТГСК		
В-симптомы перед ТГСК	0	0
Экстранодальные поражения	5	50
Размер остаточных опухолевых образований ≥ 2 см	6	60
Статус заболевания (результаты 1-й аутоТГСК)		
ПР	0	0
ЧР	5	50
СЗ	2	20
ПЗ	3	30
Чувствительность к химиотерапии	5	50
Рефрактерность к химиотерапии	5	50
Режим кондиционирования		
ВЕАМ	1	10
МИТО/L-РАМ	4	40
ICE	5	50
Источник трансплантата		
СКПК	7	70
КМ	3	30

общее недомогание, внутреннее ощущение двигательного беспокойства, умеренная головная боль, купирующаяся ненаркотическими анальгетиками (I степень токсичности). Минимальная симптоматика снижения мышечной силы и сухожильных рефлексов была отмечена у 1 больного. Медиана продолжительности госпитализации составила 35 дней (диапазон 18–71 день). За время госпитализации летальных исходов не было. При оценке ПТЛ на 100 дней был зафиксирован единственный случай фатального исхода у пациентки с ЧР по месту жительства по неустановленной причине.

Вопрос о выполнении второй аутоТГСК решался у 49 больных, находившихся менее чем в ПР на момент первой аутоТГСК (исключены 3 больных с ПР после ПХТ второй линии). Достаточное количество гемопоэтического материала для второй аутоТГСК имели только 20 (41 %) из 49 пациентов. У 29 больных количество собранных ГСК было недостаточным (7 — ПР, 3 — ЧР, 10 — СЗ, 9 — ПЗ). Из 20 больных с достаточным количеством ГСК у 10 вторая аутоТГСК не проводилась из-за бурного прогрессирования ЛХ, сопровождавшегося значительным ухудшением общего состояния ($n = 5$), и отказа пациента от аутоТГСК ($n = 5$). Остальным 10 больным (5 — ЧР, 2 — СЗ, 3 — ПЗ) была выполнена вторая аутоТГСК с альтернативным режимом кондиционирования. Таким образом, в группе двойной аутоТГСК пациентов с ПР не было. Медиана времени между трансплантациями составила 6 мес. (диапазон 3–9 мес.). В большинстве случаев размер остаточных опухолевых образований превышал 2 см ($n = 6$). У половины больных отмечалось вовлечение экстранодальных областей, В-симптомы отсутствовали. В качестве режимов кондиционирования применялись МИТО/L-РАМ ($n = 4$), ВЕАМ ($n = 1$) и ICE ($n = 5$). В качестве источника трансплантата были использованы СКПК ($n = 7$) и КМ ($n = 3$). Количество перелитых ГСК при трансплантации СКПК составило $3,2 \times 10^6$ /кг (диапазон $2,53$ – $8,8 \times 10^6$ /кг) клеток CD34+, при КМ — $4,31 \times 10^8$ /кг (диапазон $3,34$ – $4,56 \times 10^6$ /кг) ЯСК. Характеристика пациентов перед второй аутоТГСК представлена в табл. 5.

Летальность, связанная со второй трансплантацией, составила 20 %: умерло 2 из 3 пациентов с прогрессирующим ЛХ, с многочисленными циклами разнообразной ПХТ в анамнезе от токсических осложнений аутоТГСК на Д+14 и Д+33. В обоих случаях развилась клиника острой почечной недостаточности (токсичность III степени) с последующим присоединением полиорганной недостаточности (печеночная, легочная, сердечная и ЦНС-токсичность III степени). Соответственно, оценка непосредственного противоопухолевого эффекта после второй аутоТГСК проводилась только у 8 пациентов: частота ОО составила 75 %, в т. ч. 5 ПР и 1 ЧР. В остальных 2 наблюдениях болезнь оказалась рефрактерной к проведенному лечению (1 — СЗ, 1 — ПЗ). Таким образом, у большинства больных (88 %) был достигнут контроль над течением заболевания. Стоит еще раз обратить внимание на крайне неутешительные результаты второго курса ВДХТ с поддержкой ГСК у 3 пациентов с прогрессирующим ЛХ на момент выполнения второй аутоТГСК: 2 больных умерли в ранний посттрансплантационный период, а у третьего вскоре произошло дальнейшее ПЗ.

Следует отметить, что при оценке осложнений в ранний посттрансплантационный период у 8 из 10 больных как гематологическая, так и негематологическая токсичность не превышала I–II степени, носила транзиторный характер и не требовала серьезной коррекции базовой сопроводительной терапии. Своевременное устойчивое восстановление уровня нейтрофилов наблюдалось у всех 10 пациентов с медианой на 12-й день (диапазон 8–14 дней). Фебрильная температура в период агранулоцитоза развилась у 9 больных (медиана возникновения Д+4), в т. ч. фебрильная нейтропения была у 5, а инфекционные осложнения — у 4. Инфекционные осложнения были купированы применением антибиотиков широкого спектра действия, и ни в одном наблюдении они не стали причиной смерти. Восстановление тромбоцитов, оцененное у 8 пациентов, произошло к 10-му дню после второй аутоТГСК (диапазон 7–11 дней). Переливания тромбоконцентратов проводились всем 10 пациентам, медиана количества доз составила 2 (диапазон 1–16). Заместительные трансфузии эритроцитарной взвеси были выполнены в 7 случаях, медиана количества доз — 2 (диапазон 1–10). Продолжительность госпитализации составила 36 дней (диапазон 22–45 дней).

Отдаленные результаты лечения

При анализе отдаленных результатов лечения в группе всех включенных в настоящее исследование пациентов, которым выполнена хотя бы одна трансплантация ($n = 53$), ОВ на 5 лет составила 43 %, ВБП — 26 % (рис. 1). Медиана ОВ и ВБП составила 4,7 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,1–5,3 года) и 1,9 года (95% ДИ 0–3,82 года) соответственно.

В группе 43 пациентов с одной аутоТГСК 5-летние показатели ОВ и ВБП составили 52 и 27 % соответственно, медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП 1,5 года (95% ДИ 0,13–2,9 года). В подгруппе из 31 больного, у которого на момент проведения однократной аутоТГСК был достигнут контроль над опухолью (3 — ПР, 12 — ЧР, 16 — СЗ), 5-летние ОВ и ВБП были 58 и 33 % соответственно. Больные, которым первая аутоТГСК была выполнена в ПР, остаются под наблюдением без признаков заболевания в течение длительного периода времени — 46, 87 и 92 мес. после трансплантации соот-

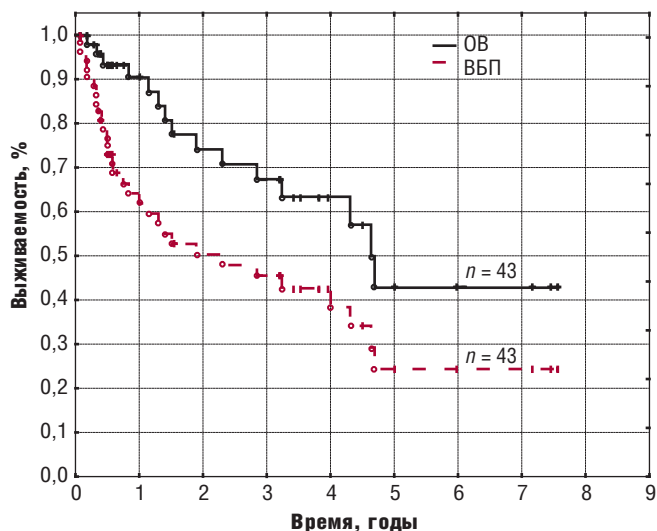


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) после однократной аутоТГСК

Fig. 1. Overall survival rate (ОВ) and relapse-free survival rate (ВБП) after single autoSCT

ветственно. Показатели ОВ пациентов с ЧР ($n = 12$) и СЗ ($n = 16$) перед выполнением первой аутоТГСК составили 33 и 53 % соответственно. В подгруппе 12 больных с прогрессирующим перед первой аутоТГСК показатели 2-летней ОВ и ВБП были весьма неутешительными и составили только 25 и 0 % соответственно. Медиана ОВ 1,4 года (95% ДИ 0,7–2,1 года); 2 года пережила только 1 пациентка, достигшая ПР после первой аутоТГСК, медиана ВБП — 6 мес. При однофакторном анализе нам не удалось выявить значимого влияния статуса заболевания перед первой аутоТГСК на показатели ОВ ($p = 0,3$).

Кроме того, при однофакторном анализе мы не обнаружили значимого влияния на показатели ОВ таких факторов, как пол, возраст, гистологический вариант ЛХ, стадия заболевания, наличие В-симптомов, вовлечение экстранодалных областей, размер остаточных опухолевых образований более 2 см, интервал между выявлением заболевания и выполнением аутоТГСК.

Объем предшествующего химиолучевого лечения и непосредственный эффект аутоТГСК имели прогностическое значение для отдаленных результатов лечения. Большой объем химиолучевого лечения, предшествующего аутоТГСК, оказывал неблагоприятное влияние на показатели ОВ. Так, ОВ на 5 лет у 30 больных, имеющих в анамнезе менее 14 циклов ПХТ (диапазон 6–13 циклов), составила 58 %, медиана не достигнута. В то же время из 13 больных с большим объемом лечения (число циклов предшествующего аутоТГСК противоопухолевого лечения — от 14 до 27) 5 лет не пережил ни один пациент, медиана ОВ — 1,5 года (95% ДИ 0,9–2,1 года). Особенно значимо неблагоприятное влияние большого объема предшествующего химиолучевого лечения (≥ 14 циклов) на показатели ОВ после выполнения трансплантации у больных с рефрактерным к химиотерапии статусом (СЗ/ПЗ по результатам выполнения однократной аутоТГСК). Медиана ОВ составила всего 12 мес. Результаты анализа представлены в табл. 6.

Наиболее важным и самостоятельным прогностическим фактором для ОВ оказался непосредственный ответ на первый курс ВДХТ с поддержкой аутоГСК ($p = 0,0052$). Невозможность преодоления рефрактерности опухоли путем выполнения аутоТГСК и достижения ПР/ЧР было

Таблица 6. Однофакторный анализ отдаленных результатов лечения

Прогностический фактор	ОШ	<i>p</i>
≥ 14 циклов предшествующего аутоТГСК лечения	5,7	0,030
ПР/ЧР или СЗ/ПЗ по результатам аутоТГСК	11,6	0,004

ОШ — отношение шансов.

самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ. В случае чувствительности к ВДХТ и достижения ПР/ЧР 5-летняя ОВ составила 75 %, в то время как при СЗ/ПЗ она не превысила 12 % (рис. 2).

Наиболее устойчивый и продолжительный эффект получен в группе пациентов с ПР после первой аутоТГСК: все 13 пациентов оставались под наблюдением без признаков заболевания в течение 7–92 мес. (медиана 46 мес.). Различия показателей ОВ в сравнении с группой больных, достигших менее чем ПР, было статистически значимо ($p = 0,00002$). Существенных различий в выживаемости между больными вне ПР (ЧР, СЗ, ПЗ) не выявлено ($p = 0,8$), медиана выживаемости составила 1,9 года (95% ДИ 0,6–3,2 года), только 2 больных пережили 4 года. На рис. 3 представлена ОВ 43 пациентов с однократной аутоТГСК с учетом непосредственного ответа на ВДХТ.

Результаты лечения в группе с двойной аутоТГСК

В группе больных, которым курсы ВДХТ с поддержкой аутоТГСК выполнены дважды ($n = 10$), 5-летняя ОВ и ВБП составила 38 и 30 %, медиана ОВ и ВБП — 4,7 (95% ДИ 4,6–4,8 года) и 4,6 года (95% ДИ 0–13,3 года) соответственно. Следует отметить, что в группе 7 пациентов с контролируемой опухолью ко времени проведения второй аутоТГСК (2 — ЧР, 5 — СЗ) 5-летняя ОВ и ВБП была 68 и 49 % соответственно.

Для отдаленных результатов лечения некоторые закономерности можно проследить, даже несмотря на малочисленность группы с двойной аутоТГСК. Степень

резистентности опухоли и вероятность ее преодоления с помощью стандартной, а также высокодозной ПХТ в группе первично-рефрактерных больных различается. На момент выполнения первой аутоТГСК только 3 из 10 пациентов достигли частичного ответа при ПХТ второй линии, 7 оказались рефрактерными, в т. ч. 6 больных имели прогрессирующее течение ЛХ.

Наибольший интерес вызывают результаты лечения именно при прогрессировании резистентной ЛХ как наиболее неблагоприятного варианта течения опухоли. Из 6 больных с ПЗ перед первой аутоТГСК у 4 был достигнут контроль над течением заболевания (2 — ЧР, 2 — СЗ) после первого курса ВДХТ с поддержкой аутоТГСК. Консолидация эффекта с помощью второй аутоТГСК во всех 4 случаях привела к пролонгации эффекта, а в 2 из них позволила достичь длительные ПР (42+ и 49+ мес.). Таким образом, 2 из 6 больных с ПЗ перед первой аутоТГСК остаются под наблюдением без признаков заболевания в течение длительного времени после второй аутоТГСК, тогда как у всех 3 больных с продолжающимся ПЗ после первой аутоТГСК попытка преодолеть рефрактерность ЛХ с помощью второй трансплантации оказалась безрезультатной (2 ПТЛ и 1 ПЗ в течение 1 мес. после второй аутоТГСК). Следовательно, достижение контроля над течением заболевания (ПР, ЧР, СЗ) по результатам первой аутоТГСК было связано 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 года). При сравнении ОВ не было выявлено различий при выполнении ($n = 3$) или невыполнении ($n = 13$) второй аутоТГСК ($p = 0,6$).

С другой стороны, результаты лечения больных, достигших ЧР/СЗ после первой аутоТГСК, оказались значимо лучше при проведении им второй аутоТГСК как

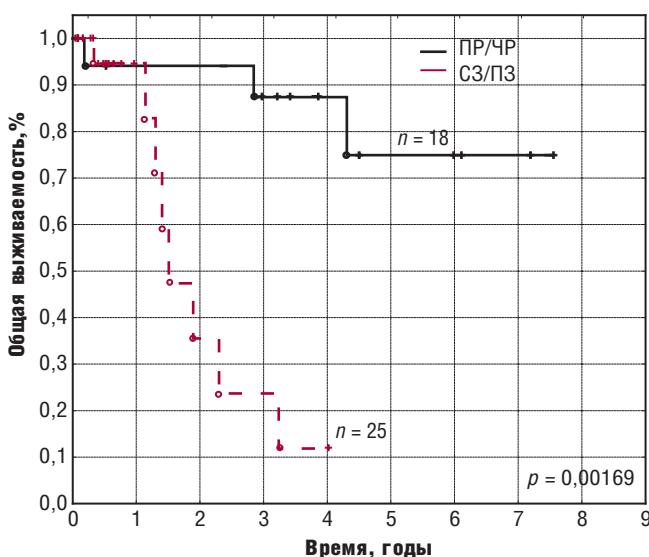


Рис. 2. Общая выживаемость в группах больных с различным (ПР/ЧР vs СЗ/ПЗ) противоопухолевым ответом по результатам однократной аутоТГСК

Fig. 2. Overall survival in patient groups with different antitumor response after single autoSCT (CR/PR vs SD/PD) PR = CR, complete remission; ЧР = PR, partial remission; СЗ = SD, stable disease; ПЗ = PD, progressive disease.

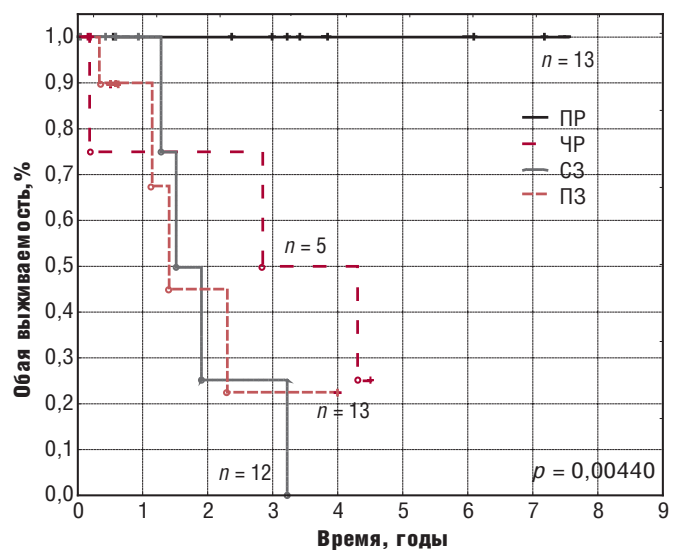


Рис. 3. Общая выживаемость в группах пациентов с однократной ТГСК ($n = 43$) в зависимости от степени противоопухолевого ответа (ПР, ЧР, СЗ, ПЗ)

Fig. 3. Overall survival in patient groups after single autoSCT ($n = 43$) depending on the antitumor response (CR, PR, SD, PD) PR = CR, complete remission; ЧР = PR, partial remission; СЗ = SD, stable disease; ПЗ = PD, progressive disease.

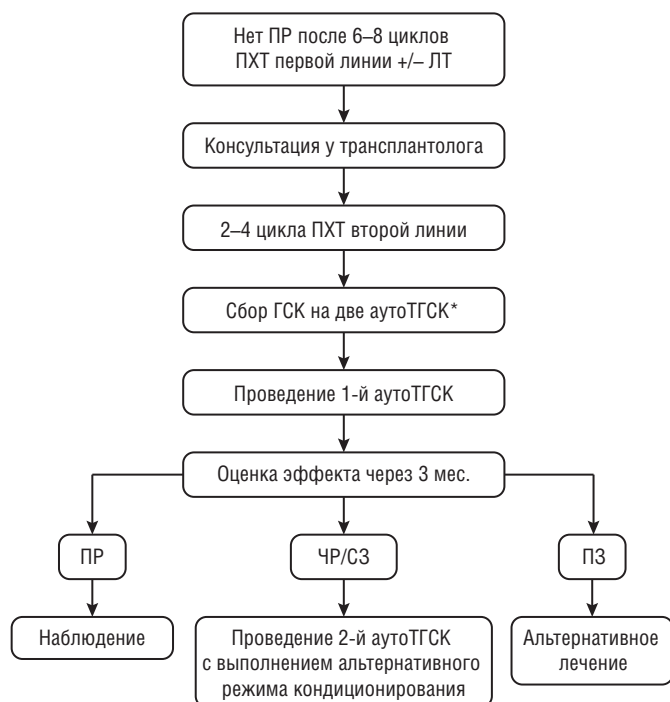


Рис. 4. Алгоритм лечения больных с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

* Возможно, потребуется проведение ремобилизации и/или заготовки ГСК КМ.

Fig. 4. Algorithm for treatment of patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma

* Remobilization and/or purveyance of bone marrow HSCs may be required.

по показателям непосредственного ответа, так и выживаемости. При сравнении отдаленных результатов лечения 24 пациентов, достигших ЧР/СЗ после первой аутоТГСК, 5-летняя ОВ в группе двойной аутоТГСК ($n = 7$) составила 67 vs 12 % в группе с альтернативным противоопухолевым лечением ($n = 17$) ($p = 0,004$). Таким образом, выполнение второй аутоТГСК потенциально может значительно улучшить показатели выживаемости и должно рассматриваться как один из плановых этапов лечения у больных с первично-рефрактерным течением ЛХ.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм лечения больных с первично-рефрактерным течением ЛХ, включающий проведение одной и двойной аутоТГСК (рис. 4).

Обращение за консультацией в трансплантационный центр в кратчайший срок при первично-рефрактерном течении ЛХ обеспечит преемственность терапии, позволит избежать большого объема химиолучевого лечения, увеличить эффективность мобилизации и сбора ГСК, выполнить аутоТГСК в оптимальный срок и реализовать потенциал высокодозной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия с вариантами ее интенсификации остается сегодня основным методом терапии ЛХ. Вопрос о возможности и целесообразности выполнения ВДХТ с поддержкой аутоТГСК решается на том или ином этапе лечения каждого пациента с первично-рефрактерным течением заболевания. При этом ошибочно рассматривать аутоТГСК как вынужденный ход или терапию «отчаяния» в тупиковой ситуации клинического фиаско много-

численных циклов разнообразной ПХТ. Решение о выполнении аутоТГСК непосредственно при установлении неэффективности индукционной ПХТ первой линии дает молодым пациентам объективную возможность преодоления рефрактерности течения ЛХ и расширения спектра последующего терапевтического воздействия, будь то проведение аллоТГСК или двойной аутоТГСК.

В ранних работах двойная аутоТГСК рассматривалась как одна из возможных альтернатив лечения пациентов с рефрактерным течением и/или рецидивом лимфомы Ходжкина, у которых неприемлемы или исчерпаны другие варианты терапии [24]. К настоящему времени место двойной аутоТГСК подвергнуто переоценке, и эта опция по праву может считаться плановым этапом лечения больных при неэффективности индукционной ПХТ первой линии [37, 38].

В сентябре 2013 г. в ходе ежегодной конференции «Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» (г. Киев) в приветственном докладе проф. Volker Diehl подчеркнул наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ. Он также отметил увеличение доказательной базы роли двойной аутоТГСК в преодолении рефрактерности заболевания и особо выделил в этом свете результаты исследования H96 [25]. Однако применение данных небольших неконтролируемых исследований может привести к ошибочному впечатлению о безопасности и эффективности методов лечения. Поэтому особенно необходимым представляется проведение контролируемых исследований и расширение доказательной основы.

Успех однократной и двойной аутоТГСК — это последовательное выполнение логически связанных между собой ходов: своевременное обращение в трансплантационный центр, проведение адекватной по составу и объему ПХТ второй линии, выбор способа мобилизации ГСК с учетом факторов риска неудачи сбора и режима кондиционирования. Только совместная работа лечащего врача, пациента и трансплантолога обеспечивает полноценную консультативную поддержку, оптимизацию срока выполнения аутоТГСК и дает шанс пациенту максимально реализовать противоопухолевый потенциал ВДХТ с минимальным нарушением качества жизни.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. К.Н. Мелкова и Е.А. Демина являются членами редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовали в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова.

Предоставление материалов исследования: Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова.

Сбор и обработка данных: Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова.

Анализ и интерпретация данных: Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Е.А. Демина.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Н.А. Фалалеевой, С.В. Швецовой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 randomized trial. *Lancet*. 1993; 341: 1051–4.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro 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: 2065–3071.
- Moreau P., Fleury J., Brice P. et al. Early intensive therapy with autologous stem cell transplantation in advanced Hodgkin's disease: retrospective analysis of 158 cases from the French Registry. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21: 787–93.
- Sweetenham, J.W., Carella A.M., Taghipour G. et al. 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: 3101–9.
- Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L. et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J. Clin. Oncol*. 1999; 17(1): 222–9.
- Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.J. 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: 534–45.
- Josting A., Reiser M., Rueffer U. et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin lymphoma: is there a chance for cure? *J. Clin. Oncol*. 2000; 18: 332–9.
- Czyz J., Hellmann A., Dziadzusko R. et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is an effective treatment of primary refractory Hodgkin's disease. Retrospective study of the Polish Lymphoma Research Group. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30: 29–34.
- Constans M., Sureda A., Terol M.J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. *Ann. Oncol*. 2003; 14: 745–51.
- Morabito F., Stelitano C., Luminari S. et al. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: a report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISL). *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37(3): 283–8.
- Ferre C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(2): 467–75.
- Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol*. 2004; 124(5): 645–52.
- Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? *Клиническая онкогематология*. 2014; 7(3): 317–26.
[Zhukov N.V., Romyantsev A.G., Uss A.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cells transplantation for primary resistant and relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. Is there an equal right to exist? *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014; 7(3): 317–26. (In Russ.)]
- Castagna L., Crocchiolo R., Giordano L. 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; 50: 499–504. doi: 10.1038/bmt.2014.
- Josting A., Muller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(34): 5074–80.
- Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M. et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1996; 14: 1291–6.
- Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. et al. Bone marrow transplants from HLA identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1996; 14: 572–8.
- Sureda A., Canals C., Arranz R. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012; 97(2): 310–7.
- Sureda A., Robinson S., Canals C. et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26(2): 455–62.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Современная онкология. 2013; Экстравыпуск: 11–5.
[Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., eds. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy*. (Russian clinical recommendations for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) *Sovremennaya onkologiya*. 2013; Extra issue:11–5. (In Russ.)]
- Ahmed T., Lake D.E., Beer M. et al. Single and double autotransplants for relapsing/refractory Hodgkin's disease: results of two consecutive trials. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19(5): 449–54.
- Fitoussi O., Simon D., Brice P. et al. Tandem transplant of peripheral blood stem cells for patients with poor-prognosis Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24: 747–55.
- Ahmed T., Rashid K., Waheed F. et al. Long-term survival of patients with resistant lymphoma treated with tandem stem cell transplant. *Leuk. Lymphoma*. 2005; 46(3): 405–14.
- Fung H.C., Stiff P., Schriber J. et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2007; 13(5): 594–600.
- Morschhauser F., Brice P., Ferme C. et al. GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *Clin. Oncol*. 2008; 26(36): 5980–7.
- Devillier R., Coso D., Castagna L. et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012; 97(7): 1073–9.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
- Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. *J. Clin. Oncol*. 1989; 7(11): 1630–6.
- Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. 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.
- Чернявская Т.З., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. и др. Использование стимулированного костного мозга для трансплантации в онкологии. *Онкология (приложение)*. 2012; 2: 28–33.
[Chernyavskaya T.Z., Melkova K.N., Gorbunova N.V. et al. Use of stimulated bone marrow for transplantation in oncology. *Onkologiya (Supplement)*. 2012; 2: 28–33. (In Russ.)]
- Чернявская Т.З., Мелкова К.Н., Абдусаламов С.Н. и др. Получение гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации при злокачественных новообразованиях у взрослых. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2009; 9: 20–7.
[Chernyavskaya T.Z., Melkova K.N., Abdusalomov S.N. et al. Procurement of hematopoietic stem cells for transplantation in malignancies in adults. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 9: 20–7. (In Russ.)]
- Mills W., Chopra R., McMillan A. et al. 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.
- Ballestrero A., Clavio M., Ferrando F. 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. 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: 1712–22.
- Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З., Афанасенков А.А. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клиническая онкогематология*. 2009; 2(4): 334–42.
[Abdusalomov S.N., Melkova K.N., Chernyavskaya T.Z., Afanasenkov A.A. Intensity grading and approaches to optimization of maintenance therapy in bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009; 2(4): 334–42. (In Russ.)]
- 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.
[Abdusalomov S.N., Melkova K.N., Gorbunova N.V., Chernyavskaya T.Z. Preventive care and approaches to optimization of maintenance therapy in bone marrow transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3(1): 21–9. (In Russ.)]
- Hertzberg M. Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: what is the best salvage therapy and do we need RIC-alloSCT? *Hematol. Oncol. Clin. N. Am*. 2014; 28(1): 123–47.
- Eichenauer D.A., Engert A., Andre M. et al., ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2014; 25(Suppl. 3): iii70–5.