

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Безопасность и эффективность схемы BeEAC в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерных формах лимфом

### Safety and Efficacy of BeEAC as a Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Lymphomas

*В.О. Саржевский, А.А. Самойлова, В.Я. Мельниченко,  
Ю.Н. Дубинина, Н.Е. Мочкин, Д.С. Колесникова,  
Д.А. Федоренко, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова,  
В.С. Богатырев*

*VO Sarzhevskii, AA Samoilova, VYa Melnichenko,  
YuN Dubinina, NE Mochkin, DS Kolesnikova,  
DA Fedorenko, EG Smirnova, AE Bannikova,  
VS Bogatyrev*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка безопасности и эффективности схемы BeEAC как режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при лечении рецидивов и первично-резистентных лимфом (ClinicalTrials.gov, N° NCT03315520).

**Материалы и методы.** В исследование включено 113 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Включение пациентов в протокол проходило в период с февраля 2016 г. по июнь 2018 г. Медиана наблюдения составила 26 мес. Среди больных было 58 мужчин и 55 женщин. Медиана возраста пациентов составила 33 года (диапазон 18–65 лет). ЛХ была у 72 пациентов, НХЛ — у 41 (диффузная В-крупноклеточная лимфома — 15, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома — 8, лимфома из клеток зоны мантии — 10, периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная — 4, фолликулярная лимфома — 4). Режим кондиционирования BeEAC: повышающиеся дозы бендамустина 160–200 мг/м<sup>2</sup>, вводимые в Д–6 и Д–5, комбинированные с фиксированными дозами цитарабина 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, этопозида 200 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфида 140 мг/кг с Д–4 по Д–1.

**Результаты.** В I фазе исследования, когда доза бендамустина повышалась со 160 до 200 мг/м<sup>2</sup>, проявлений дозолимитирующей токсичности не выявлено. В последующем пациенты получали бендамустин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>. При оценке статуса опухоли через 2–3 мес. после аутоТГСК были получены следующие результаты: полная ремиссия — 62,9 % ( $n = 71$ ), частичная — 16,8 % ( $n = 19$ ), стабилизация — 0,9 % ( $n = 1$ ), прогрессирование — 15 % ( $n = 17$ ). У 5 пациентов эффект не оценивался. Ранняя посттрансплантационная летальность (до Д+30)

#### ABSTRACT

**Aim.** To assess the safety and efficacy of BeEAC as a conditioning regimen prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in relapsed and primary resistant lymphomas (ClinicalTrials.gov NCT03315520).

**Materials & Methods.** The trial included 113 patients with Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL). The patients were included into the protocol during the period from February 2016 to June 2018. Median follow-up was 26 months. Among the patients there were 58 men and 55 women. Median age was 33 years (range 18–65 years). In 72 patients HL and in 41 patients NHL (in 15 diffuse large B-cell lymphoma, in 8 primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, in 10 mantle cell lymphoma, in 4 peripheral T-cell lymphoma unspecified, and in 4 patients follicular lymphoma) were diagnosed. BeEAC conditioning regimen consisted of administering 160–200 mg/m<sup>2</sup> bendamustine in increasing doses on Day –6 and Day –5 combined with fixed doses of 200 mg/m<sup>2</sup> cytarabine every 12 hours, 200 mg/m<sup>2</sup> etoposide, and 140 mg/kg cyclophosphamide from Day –4 to Day –1.

**Results.** In phase 1, when bendamustine dose was increased from 160 mg/m<sup>2</sup> to 200 mg/m<sup>2</sup>, no dose-limiting toxicity was observed. Afterwards patients received 200 mg/m<sup>2</sup> of bendamustine. The assessment of tumor status in 2–3 months after auto-HSCT showed that complete remission was achieved in 62.9 % ( $n = 71$ ) of patients, partial remission in 16.8 % ( $n = 19$ ) of patients, stabilization in 0.9 % ( $n = 1$ ) of patients and progression in 15 % ( $n = 17$ ) of patients. In 5 patients the treatment effect was not assessed. Early post-transplant mortality (up to Day +30) was 3.6 % ( $n = 4$ ) and overall mortality within the follow-up period (median 26 months) was 23 % ( $n = 26$ ). Overall survival in the whole co-

составила 3,6 % ( $n = 4$ ), общая летальность за период наблюдения (медиана 26 мес.) — 23 % ( $n = 26$ ). Показатели общей выживаемости для всей когорты больных на 12, 18, 24 и 36 мес. составили 88, 82, 78 и 64 % соответственно, а выживаемости без прогрессирования — 61, 57, 54 и 40 % соответственно.

**Заключение.** Схема BeEAC продемонстрировала относительную безопасность в качестве режима кондиционирования перед аутоТГСК при ЛХ и НХЛ. Необходимо дальнейшее накопление данных для окончательной оценки эффективности режима и проведения ретроспективного сравнительного анализа с другими режимами кондиционирования при лимфомах.

**Ключевые слова:** высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, режимы кондиционирования, бендамустин, токсичность.

**Получено:** 6 сентября 2019 г.

**Принято в печать:** 3 марта 2020 г.

*Для переписки:* Анастасия Александровна Самойлова, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-17; e-mail: samoylove03@gmail.com

*Для цитирования:* Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я. и др. Безопасность и эффективность схемы BeEAC в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерных формах лимфом. Клиническая онкогематология. 2020;13(2):185–92.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-185-192

hort of patients for 12, 18, 24, and 36 months was 88 %, 82 %, 78 %, and 64 %, respectively, and progression-free survival was 61 %, 57 %, 54 %, and 40 %, respectively.

**Conclusion.** BeEAC proved to be relatively safe when applied as a conditioning regimen prior to auto-HSCT in HL and NHL patients. Further data need to be collected to finally assess the efficacy of this regimen and to conduct a retrospective comparative analysis of it and other conditioning regimens in lymphomas.

**Keywords:** high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimens, bendamustine, toxicity.

**Received:** September 6, 2019

**Accepted:** March 3, 2020

*For correspondence:* Anastasiya Aleksandrovna Samoilova, 70 Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(495)603-72-17; e-mail: samoylove03@gmail.com

*For citation:* Sarzhenskii VO, Samoilova AA, Melnichenko VYa, et al. Safety and Efficacy of BeEAC as a Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Lymphomas. Clinical oncohematology. 2020;13(2):185–92 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-185-192

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы относятся к одним из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей системы крови [1]. В течение последних десятилетий отмечены значительные успехи в диагностике и лечении этого вида онкогематологических заболеваний. Имеющиеся успехи во многом связаны с широким использованием высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), позволяющих достигать наилучших показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных с химиочувствительным рецидивом или в случае неэффективности стандартной химиотерапии при первично-рефрактерном течении опухоли [2]. Несмотря на все большее использование таргетной и иммунотерапии, ВДХТ и аутоТГСК продолжают оставаться стандартом или опцией в лечении при рецидивах и первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, в т. ч. первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, периферических Т-клеточных лимфом. При лимфоме из клеток зоны мантии ВДХТ с последующей аутоТГСК можно выполнять после завершения полихимиотерапии первой линии для консолидации ремиссии у пациентов, которые с учетом возраста и сопутствующей патологии могут изначально рас-

сматриваться как кандидаты на трансплантацию [3]. ВДХТ и аутоТГСК можно также рассматривать как вариант консолидации ремиссии после химиотерапии второй линии при фолликулярной лимфоме [4].

Существует несколько наиболее часто используемых режимов кондиционирования для лечения пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, например, такие как ВЕАМ (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), СВВ (кармустин, циклофосфамид, этопозид), ВЕАС (кармустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид) [5–7].

Начиная с 2008 г. в режимы кондиционирования при лимфомах начали включать бендамустин. Предпосылкой для использования бендамустина стало итальянское исследование под руководством профессора G. Visani, результаты которого были опубликованы в 2011 г. [8]. В исследовании было включено 43 пациента: 28 с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 15 с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Режим кондиционирования ВЕАМ включал бендамустин, этопозид, цитарабин и мелфалан. Доза бендамустина составляла 160–200 мг/м<sup>2</sup>, препарат вводился в Д–7 и Д–6. Дозы и дни введения этопозида, цитарабина и мелфалана в схеме ВЕАМ совпадают с таковыми в режиме ВЕАМ. Приживление аутотрансплантата отмечено у всех больных, включенных в исследование. Летальность, связанная с ТГСК, на Д+100 составила 0 %. При медиане наблюдения 18 мес. общая выживаемость достигла 81 %.

В 2018 г. был обобщен опыт использования режима BeEAM в клинической практике. Проанализированы данные 474 пациентов (медиана возраста 56 лет), проходивших лечение во Франции под эгидой Lymphoma Study Association (LYSA) [9]. Медиана дозы используемого бендамустина составила 197 мг/м<sup>2</sup>/сут (диапазон 50–250 мг/м<sup>2</sup>/сут) в Д-7 и Д-6. Токсические эффекты I–IV степени были следующими: мукозит (83,5 %), гастроэнтерит (53 %), кожная токсичность (34 %), колит (29 %), печеночная токсичность (19 %), пневмонит (5 %), нарушения сердечного ритма (4 %). Почечная токсичность отмечалась у 132 (27,9 %) больных ( $\geq$  II степени у 12,3 %). Летальность, не связанная с прогрессированием заболевания, составила 3,3 %.

Однако, несмотря на более чем 35-летний опыт аутоТГСК при лимфомах [10], в настоящее время отсутствуют данные о проведении рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали эффективность различных режимов кондиционирования, так же как и их токсичность. В этой связи нами было запланировано и реализовано исследование эффективности и безопасности схемы BeEAC (бендамустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид) как режима кондиционирования перед аутоТГСК для лечения первично-резистентных форм и рецидивов злокачественных лимфом (BeEAC Conditioning Regimen in Malignant Lymphoma Subjects With Indications to Autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation (BeEAC-1). ClinicalTrials.gov, № NCT03315520).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Задачи

Основной задачей исследования была оценка безопасности режима BeEAC, второстепенной — оценка общей и выживаемости без прогрессирования.

### Режим кондиционирования

Режим кондиционирования включал повышающиеся дозы бендамустина 160, 180 и 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимые в Д-6 и Д-5, комбинированные с фиксированными дозами:

- цитарабина 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч с Д-4 по Д-1;
- этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> с Д-4 по Д-1;
- циклофосфамида 140 мг/кг с Д-4 по Д-1.

I фаза исследования предполагала 3 когорты по 3 пациента (модифицированное правило инкремента Фибоначчи). Доза бендамустина должна была повышаться до появления тяжелой дозозависимой токсичности, но не более 200 мг/м<sup>2</sup>.

Во II фазе предполагался анализ общей и выживаемости без прогрессирования у больных, получавших режим BeEAC.

### Оценка токсических эффектов

Оценка токсических эффектов проводилась согласно критериям токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (v4.03, 2010) и критериям, разработанным экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; оценка степени тяжести мукозита ротовой полости).

Дозолимитирующая токсичность в данном протоколе трактовалась как любая негематологическая токсичность IV степени и выше по критериям CTCAE v4.03.

Для целей протокола была разработана индивидуальная регистрационная карта пациента, в которую вносились основные его данные на различных этапах лечения и наблюдения.

### Критерии ответа

Оценка опухолевого статуса после ВДХТ и аутоТГСК проводилась через 2–3 мес. после трансплантации с помощью ПЭТ/КТ или КТ на основании критериев Lugano Treatment Response Criteria.

### Статистический анализ

Полученная в исследовании информация подвергалась обработке с помощью следующих статистических методов:

- 1) описательная статистика (среднее, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение, доверительный интервал стандартного отклонения  $-95\%$ , доверительный интервал стандартного отклонения  $+95\%$ );
- 2) оценка значимости различий доли в несвязанных и связанных выборках по *t*-критерию с использованием вспомогательной переменной Фишера и, при необходимости (доля 0 или 100 %), поправки Йетса. Различие считалось статистически значимым при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости при  $p < 0,05$ );
- 3) анализ выживаемости выполнялся с помощью построения таблиц дожития и кривых Каплана—Мейера.

Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013) и STATISTICA 10 for Windows.

### Характеристика пациентов

В исследование включено 113 пациентов. Включение пациентов в протокол проходило в период с февраля 2016 г. по июнь 2018 г. Медиана наблюдения составила 26 мес.

Общая клиническая характеристика участников представлена в табл. 1.

Иммуногистохимические типы НХЛ больных, включенных в исследование, в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. были следующими: диффузная В-крупноклеточная лимфома ( $n = 15$ ), первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома ( $n = 8$ ), лимфома из клеток зоны мантии ( $n = 10$ ), периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная ( $n = 4$ ), фолликулярная лимфома ( $n = 4$ ).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число больных, $n$ (%)	113 (100,0)
Медиана (диапазон) возраста, лет	33 (18–65)
Мужской пол, $n$ (%)	58 (51,3)
Женский пол, $n$ (%)	55 (48,7)
Неходжкинские лимфомы, $n$ (%)	41 (35,7)
Лимфома Ходжкина, $n$ (%)	72 (64,3)

**Таблица 2.** Данные по предшествующему лечению

Вид лечения и его особенности	Число больных, n (%)
Число линий химиотерапии перед аутоТГСК	
1	14 (12,4)
2	39 (34,5)
3	26 (23,0)
≥ 4	34 (30,1)
Предшествующая лучевая терапия	
Есть	49 (43,4)
Нет	64 (56,6)
Предшествующая аутоТГСК	
Есть	0 (0,0)
Нет	113 (100,0)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**Таблица 3.** Гематологическая токсичность

Показатель	Медиана
День максимального снижения уровня нейтрофилов	+5
Длительность агранулоцитоза (нейтрофилы $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), дни	8
Максимальное снижение уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5
Длительность тромбоцитопении (тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), дни	11
День максимального снижения уровня гемоглобина	+9
Максимальное снижение уровня гемоглобина, г/л	82

**Таблица 4.** Распределение мукозита полости рта по степени тяжести (шкала ВОЗ) ( $n = 64$ )

Тяжесть мукозита полости рта	Число пациентов
I степень	23 (35,9 %)
II степень	27 (42,2 %)
III степень	11 (17,2 %)
IV степень	3 (4,7 %)

**Таблица 5.** Распределение энтеропатии по степени тяжести (шкала СТСАЕ) ( $n = 46$ )

Тяжесть диареи	Число пациентов
I степень	18 (39,1 %)
II степень	11 (23,9 %)
III степень	16 (34,8 %)
IV степень	1 (2,2 %)

**Таблица 6.** Уровень креатинина по дням исследования

День исследования	Медиана уровня креатинина, мкмоль/л
Поступление в стационар	84,4
Д+1	84,4
Д+3	80,1
Д+7	75,8
Д+13	77,2

Информация по предшествующему лечению представлена в табл. 2.

Опухолевый статус до аутоТГСК: полная ремиссия у 51,3 % ( $n = 58$ ) пациентов, частичная ремиссия — у 46 % ( $n = 52$ ), стабилизация — у 2,7 % ( $n = 3$ ) соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка безопасности режима ВеЕАС (I фаза исследования)

В I фазе исследования, предполагавшей 3 когорты по 3 пациента, когда доза бендамустина повышалась со 160 до 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимая в Д-6 и Д-5, проявлений дозолимитирующей токсичности не выявлено.

У всех больных констатировано приживание аутотрансплантата.

В последующем все больные получали бендамустин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимой в Д-6 и Д-5.

### Токсические эффекты

Ниже рассматриваются данные о токсических эффектах режима ВеЕАС, наблюдаемых в период пребывания пациентов в стационаре (ранняя токсичность).

Гематологическая токсичность представлена в табл. 3.

В работе использовали критерии оценки тяжести мукозита полости рта, разработанные экспертами ВОЗ: I степень — болезненность, гиперемия слизистой оболочки; II степень — наличие язв, возможность приема твердой пищи; III степень — возможность приема только жидкой пищи; IV степень — питание невозможно.

Развитие мукозита отмечалось у 56,6 % ( $n = 64$ ); распределение по степени тяжести представлено в табл. 4. Преимущественно диагностировался мукозит II степени — 42,2 % ( $n = 27$ ). Мукозит III и IV степени выявлен у 21,9 % ( $n = 14$ ) пациентов.

Тяжесть повреждения слизистой (мукозита) тонкой и толстой кишки в исследовании оценивалась по наличию диареи. Использовали критерии тяжести диареи, изданные Национальными институтами здоровья и Национальным институтом рака США (СТСАЕ). Развитие энтеропатии отмечено у 46 (40,7 %) пациентов. Результаты представлены в табл. 5. Энтеропатия III–IV степени составила 36,9 % ( $n = 17$ ).

Печеночная токсичность оценивалась по уровню печеночных трансаминаз (аланин- и аспаратамино-трансфераз) и билирубина. Она имела место у 30,1 % ( $n = 34$ ) пациентов, преимущественно I степени ( $n = 19$ ; 56 %); токсичность II и III степени отмечалась у 32,3 % ( $n = 11$ ) и 11,7 % ( $n = 4$ ) пациентов соответственно.

Кардиотоксические эффекты были выявлены у 8,9 % ( $n = 10$ ) пациентов и проявлялись в виде гидроперикарда, сухого перикардита, пароксизма трепетания предсердий, острой бивентрикулярной недостаточности и острой постцитостатической кардиомиопатии.

Легочная токсичность (постцитостатический пульмонит) имела место у 2 (1,8 %) больных.

Нефротоксичность оценивалась по уровню креатинина (табл. 6). У 13 (11,5 %) пациентов отмечалось



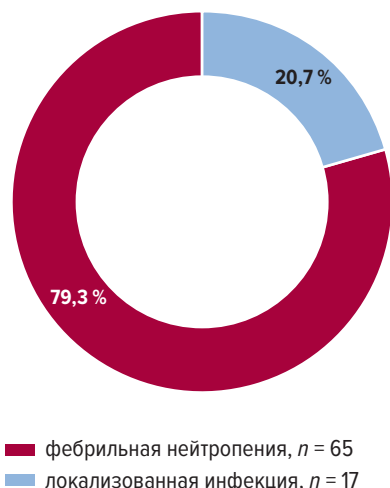


Рис. 1. Инфекционные осложнения (n = 82)

Fig. 1. Infectious complications (n = 82)

Таблица 7. Сравнительный анализ статуса опухоли до и после аутоТГСК

Эффект лечения	Число больных, n (%)	
	До аутоТГСК	После аутоТГСК
Полная ремиссия	58 (51,3)	71 (62,9)
Частичная ремиссия	52 (46,0)	19 (16,8)
Стабилизация	3 (2,7)	1 (0,9)
Прогрессирование/рецидив	0 (0,0)	17 (15,0)
Не оценивался*	0 (0,0)	5 (4,4)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

\* 4 летальных исхода (1 — сепсис, 3 — острая кардиотоксичность во II фазе исследования); у 1 пациента почечная недостаточность, требующая гемодиализа.

обратимое повышение уровня креатинина. Острая почечная недостаточность, не требующая проведения гемодиализа, имела место у 2 (1,8 %) пациентов. У 1 (0,89 %) пациента развилась острая почечная недостаточность спустя 4 мес. после аутоТГСК, потребовавшая проведения гемодиализа, который выполняется по настоящее время (1,5 года).

Инфекционные осложнения имели место у 82 (72,6 %) из 113 пациентов. Фебрильная нейтропения была выявлена у 65 (79,3 %) из 82 пациентов, локализованная инфекция — у 20,7 % (n = 17) больных: пневмония — у 41,2 % (n = 7), катетер-ассоциированная инфекция — у 23,5 % (n = 4), герпесвирусная инфекция слизистых — у 29,4 % (n = 5), гайморит — у 5,9 % (n = 1) (рис. 1 и 2).

#### Оценка противоопухолевой эффективности режима кондиционирования ВeEAC

Опухолевый статус заболевания оценивался спустя 2–3 мес. после аутоТГСК. Были получены следующие результаты: полная ремиссия — 62,9 % (n = 71), частичная ремиссия — 16,8 % (n = 19), стабилизация — 0,9 % (n = 1), прогрессирование — 15 % (n = 17). У 5 пациентов эффект не оценивался: 4 — ранняя посттрансплантационная летальность, 1 — почечная недостаточность, требующая гемодиализа (невоз-

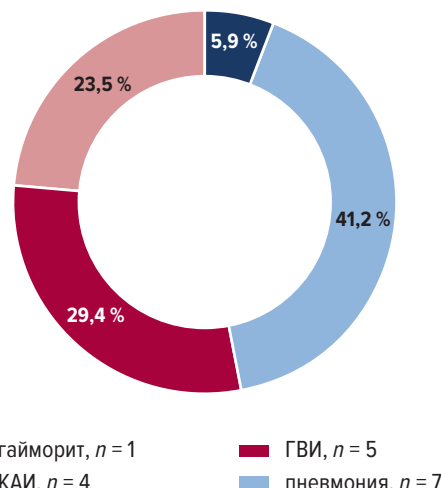


Рис. 2. Локализованная инфекция (n = 17)

ГВИ — герпесвирусная инфекция; КАИ — катетер-ассоциированная инфекция.

Fig. 2. Localized infection (n = 17)

ГВИ — herpes virus infection; КАИ — catheter-associated infection.

Таблица 8. Взаимосвязь числа линий химиотерапии и противоопухолевого эффекта ВДХТ и аутоТГСК

Число линий химиотерапии перед аутоТГСК	Число больных	Число больных с рецидивами или прогрессированием после аутоТГСК, n (%)
1	14	3 (21,4)
2	39	15 (38,5)
3	26	12 (46,2)
≥ 4	34	17 (50,0)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

можность выполнения КТ с/в контрастированием в период оценки эффекта). Сравнение опухолевого статуса до и после аутоТГСК представлено в табл. 7.

При дальнейшем наблюдении у 30 пациентов выявлен рецидив заболевания. Медиана времени до рецидива у этих 30 пациентов составила 8,2 мес. (диапазон 3,5–25,3 мес.) после выполнения аутоТГСК.

У 2 (1,8 %) пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой развились рецидивы в ЦНС.

Суммарно у 41,6 % (n = 47) больных были выявлены прогрессирование или рецидив заболевания. При изучении этой группы проведен анализ взаимосвязи числа линий химиотерапии с противоопухолевым эффектом, достигнутым после аутоТГСК (табл. 8).

Самая большая доля пациентов с прогрессированием или рецидивами заболевания была отмечена в подгруппе «4 линии противоопухолевой терапии и более» — 50 %. При сравнении с подгруппой «1 линия», в которой доля прогрессирования и рецидивов составила 21,4 %, получены статистически значимые различия (p < 0,05).

#### Летальность

Ранняя посттрансплантационная летальность (до D+30) составила 3,6 % (n = 4; причины: 1 — ос-

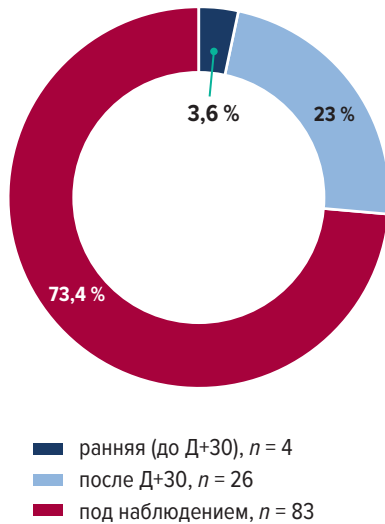


Рис. 3. Летальность пациентов, получавших режим ВеЕАС ( $n = 113$ )

Fig. 3. Mortality of BeEAC recipients ( $n = 113$ )

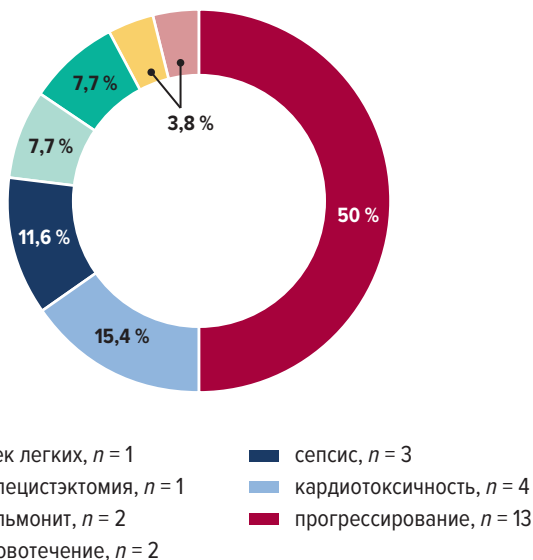


Рис. 4. Причины летальности за период наблюдения ( $n = 26$ )

Fig. 4. Causes of mortality during the follow-up period ( $n = 26$ )

ложнение сепсиса, 3 — острая кардиотоксичность). Общий показатель летальности за период наблюдения составил 23 % ( $n = 26$ ). Причины летальных исходов: 13 (50 %) пациентов — прогрессирование основного заболевания, 4 (15,4 %) — кардиотоксичность, 3 (11,6 %) — сепсис, 2 (7,7 %) — кровотечение, 1 (3,8 %) — отек легких в период проведения лучевой терапии, 2 (7,7 %) — пульмонит во время проведения иммунотерапии и 1 (3,8 %) — послеоперационные осложнения, не связанные с основным заболеванием (холецистэктомия) (рис. 3 и 4).

#### Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

Были проанализированы показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в общей группе больных, так и в группах с ЛХ и НХЛ. Показатели ОВ для всей когорты

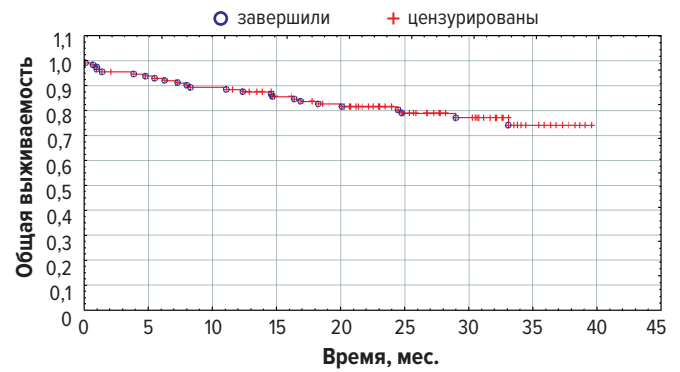


Рис. 5. Общая выживаемость в общей группе больных ( $n = 113$ )

Fig. 5. Overall survival in the total group of patients ( $n = 113$ )

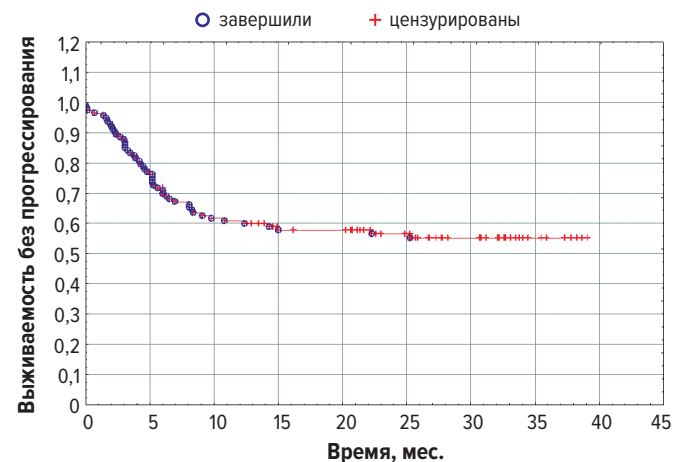


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в общей группе больных ( $n = 113$ )

Fig. 6. Progression-free survival in the total group of patients ( $n = 113$ )

больных на 12, 18, 24 и 36 мес. составили 88, 82, 78 и 64 % соответственно, а показатели ВБП — 61, 57, 54 и 40 % соответственно (рис. 5 и 6).

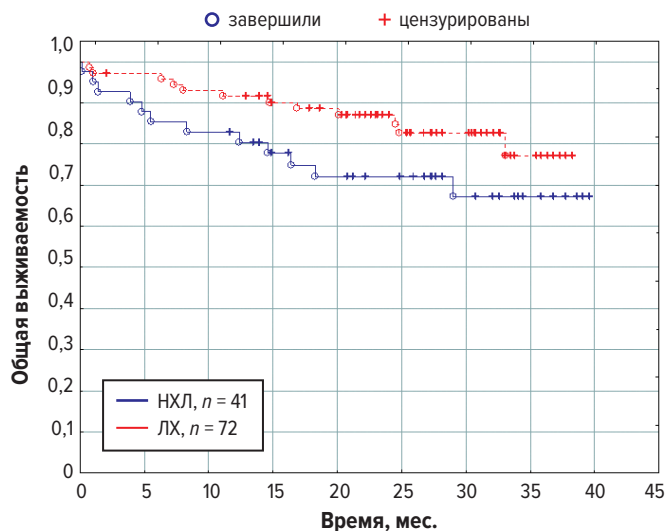
При сравнении данных по ОВ и ВБП в группах ЛХ и НХЛ была выявлена тенденция к улучшению показателя ОВ в группе ЛХ и показателя ВБП в группе НХЛ (рис. 7 и 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные в работе результаты представляют первый российский опыт по использованию оригинального режима кондиционирования перед аутоТГСК.

При анализе результатов I фазы исследования не было выявлено проявлений дозолимитирующей токсичности, у всех больных отмечено приживление аутотрансплантата. Это позволило зафиксировать дозу бендамустина 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимую в Д-6 и Д-5. Ранняя посттрансплантационная летальность (до Д+30) составила 3,6 %. Таким образом, можно сделать заключение об относительной безопасности схемы ВеЕАС как режима кондиционирования перед аутоТГСК.

При оценке гематологической токсичности полученные медианы показателей гемограммы соответствуют международным данным других, наиболее



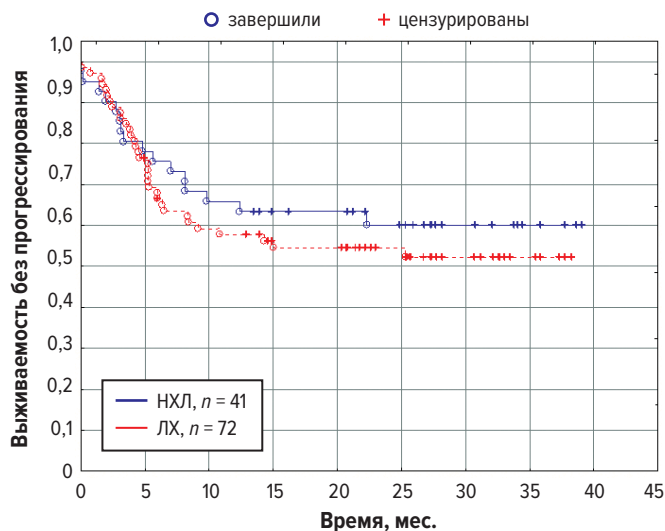
**Рис. 7.** Общая выживаемость в группах больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (F-критерий Кокса,  $p = 0,053$ )

**Fig. 7.** Overall survival in the groups of patients with Hodgkin's (ЛХ) and non-Hodgkin's (НХЛ) lymphomas (Cox F-test,  $p = 0.053$ )

часто используемых режимов кондиционирования, таких как ВЕАМ и СВВ [4, 6, 11–13]. Результаты анализа негематологических осложнений в целом показали относительно низкую частоту III–IV степени токсичности. Однако отдельного внимания заслуживает острая кардиотоксичность, послужившая причиной летального исхода у 3 пациентов. Не исключено, что это результат использования циклофосфида в составе режима.

Рассматривая противоопухолевую эффективность режима кондиционирования ВеЕАС, следует отметить, что частота полных ответов после аутоТГСК возросла с 51,3 до 62,9 % в течение 100 дней после трансплантации. Общая частота прогрессирования и рецидивов за период наблюдения (медиана 26 мес.) составила 41,6 % ( $n = 47$ ). При анализе данной группы пациентов выявлена взаимосвязь числа линий химиотерапии с эффектом после аутоТГСК. Частота прогрессирования и рецидивов заболевания была значимо выше у пациентов с максимальным числом линий ( $\geq 4$ ) предшествующей терапии (см. табл. 8). Доля больных с прогрессированием или рецидивами заболевания в этой подгруппе составила 50 %. Важно также отметить, что большинство рецидивов возникало в ранние сроки после выполнения трансплантации: медиана времени до рецидива/прогрессирования составляла всего 6 мес. Выявленная в нашем исследовании корреляция количества линий химиотерапии перед аутоТГСК с частотой достижения полных ответов после трансплантации и продолжительностью ремиссии подтверждается и литературными данными [14–17].

Показатели 1-, 2- и 3-летней ОВ составили 88, 78 и 64 % соответственно. Как уже отмечалось, у большинства больных рецидивы или прогрессирование возникали в течение 1-го года после выполнения трансплантации. Соответственно показатель 1-летней ВВП составил 61 %. В последующем темп рецидивирования снижался, достигая к концу 2-го года 54 %, а к концу 3-го года — 40 % с выходом на плато.



**Рис. 8.** Выживаемость без прогрессирования в группах больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (F-критерий Кокса,  $p = 0,4$ )

**Fig. 8.** Progression-free survival in the groups of patients with Hodgkin's (ЛХ) and non-Hodgkin's (НХЛ) lymphomas (Cox F-test,  $p = 0.4$ )

Сравнение показателей выживаемости в зависимости от гистологического диагноза (ЛХ или НХЛ) выявило разнонаправленные тенденции. Отмечена тенденция к улучшению показателя ОВ в группе ЛХ и показателя ВВП в группе НХЛ. Интересно, что данные G. Visani и соавт. свидетельствовали о значимо лучшем показателе безрецидивной выживаемости в подгруппе НХЛ в сравнении с подгруппой ЛХ. Итальянские коллеги объясняли этот факт малым числом пациентов с ЛХ ( $n = 15$ ), включенных в исследование [8]. В нашей ситуации объяснение, скорее всего, в разном объеме предшествующей терапии у пациентов с ЛХ и НХЛ. Пациенты с первично-рефрактерным течением или рецидивами НХЛ в России, как правило, быстрее получают ВДХТ и аутоТГСК. Соответственно доля рецидивов после трансплантации в группе НХЛ оказалась ниже (но статистически незначимой). Что касается тенденции к улучшению ОВ в группе ЛХ, то ее можно объяснить общеизвестным фактом о том, что пациенты с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ живут в целом дольше, чем пациенты с рефрактерными/рецидивирующими агрессивными НХЛ. И даже более высокая частота рецидивов после трансплантации при ЛХ может в итоге не оказывать существенного влияния на показатель ОВ ввиду «менее агрессивного» течения ЛХ в сравнении с НХЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДХТ и аутоТГСК остаются методом выбора при ряде онкогематологических заболеваний. Однако в настоящее время отсутствуют данные о том, какой из режимов является наиболее эффективным и безопасным при ЛХ и НХЛ. Схема ВеЕАС продемонстрировала относительную безопасность при ее использовании в качестве режима кондиционирования при злокачественных лимфопролиферативных

заболеваниях. Необходимо дальнейшее накопление данных для окончательной оценки эффективности режима и проведения ретроспективного сравнительного анализа с другими режимами кондиционирования при лимфомах.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, А.А. Самойлова.

**Сбор и обработка данных:** А.А. Самойлова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин, Ю.Н. Дубинина, В.С. Богатырев.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, А.А. Самойлова.

**Подготовка рукописи:** А.А. Самойлова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
2. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540–5. doi: 10.1056/nejm199512073332305.
3. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6101–8. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2554.
4. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3918–27. doi: 10.1200/JCO.2003.10.023.

5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 155 с.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. 155 p. (In Russ)]

6. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012;158(3):355–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.

7. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. (eds.) *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Springer International Publishing; 2019. 702 p. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.

8. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011;118(12):3419–25. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.

9. Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, et al. Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Am J Hematol.* 2018;93(6):729–35. doi: 10.1002/ajh.25077.

10. Carella AM, Santini G, Giordano D, et al. High-Dose Chemotherapy and Non-Frozen Autologous Bone Marrow transplantation in Relapsed Advanced Lymphomas or Those Resistant to Conventional Chemotherapy. *Cancer.* 1984;54(12):2836–9. doi: 10.1002/1097-0142(19841215)54:12<2836::aid-cnrcr2820541203>3.0.co;2-r.

11. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(6):451–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700913.

12. Jo JC, Kang BW, Jang G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. *Ann Hematol.* 2008;87(1):43–8. doi: 10.1007/s00277-007-0360-0.

13. Shi Y, Liu P, Zhou S, et al. Comparison of CBV, BEAM and BEAC high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: Efficacy and toxicity. *Asia-Pacific J Clin Oncol.* 2017;13(5):e423–e429. doi: 10.1111/ajco.12610.

14. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16(4):625–33. doi: 10.1093/annonc/mdi119.

15. Rauf MS, Maghfoor I, Elhassan TAM, Akhtar S. High-dose chemotherapy and auto-SCT for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma patients refractory to first-line salvage chemotherapy but responsive to second-line salvage chemotherapy. *Med Oncol.* 2015;32(1):388. doi: 10.1007/s12032-014-0388-7.

16. Vose JM, Rizzo DJ, Tao-Wu J, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(2):116–27. doi: 10.1016/j.bbmt.2003.09.015.

17. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous Transplantation for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):406–13. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.406.