



Самойлова А.А.✉, Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е., Богатырев В.С.,
Смирнова Е.Г., Рукавицын А.А., Мамедова А.А., Банникова А.Е.
Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сравнение режимов кондиционирования (BeEAC, CLV, LEAM) перед ауто-ТГСК у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной лимфомой Ходжкина

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Самойлова А.А., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я.; сбор и обработка данных – Самойлова А.А., анализ и интерпретация данных – Самойлова А.А., Саржевский В.О.; предоставление материалов исследования – все авторы; подготовка рукописи – Самойлова А.А.; редактирование – Саржевский В.О., Мельниченко В.Я.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 01.10.2023

Принята: 04.11.2023

Контакты: samoylove03@gmail.com

Резюме

Введение. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ и ауто-ТГСК) остается стандартом лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (ЛХ). Основополагающую роль в ауто-ТГСК играет режим кондиционирования, целью проведения которого является эрадикация опухоли и увеличение глубины ремиссии. В отсутствие рандомизированных исследований актуальными остаются ретроспективные сравнения различных режимов кондиционирования перед ауто-ТГСК для оценки эффективности и их токсичности, оптимизации подходов к проведению ауто-ТГСК.

Цель. Сравнение токсичности и эффективности режимов кондиционирования (BeEAC, CLV, LEAM) перед ауто-ТГСК у пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ в условиях одного центра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 279 пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ. Все пациенты получили высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в период с 2006 по 2018 г. Проводимые режимы кондиционирования: CLV (циклофосфамид, ломустин, этопозид), LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), BeEAC (бендамустин, цитарабин, этопозид, циклофосфамид).

Результаты. У всех пациентов отмечалось приживление трансплантата. Продолжительность нейтропении ($Neu < 0,5$ тыс/мкл) была одинаковой (8 дней). Продолжительность тромбоцитопении ($PLT < 20$ тыс/мкл): CLV – 9 дней, при использовании режимов BeEAC и LEAM – 11 дней ($p = 0,03$). Развитие анемии II степени преимущественно наблюдалось при режиме CLV, III – степени при LEAM и BeEAC ($p > 0,05$). Развитие тяжелых мукозитов ротовой полости и других локализаций преобладало в группе LEAM. Кардиотоксичность превалировала в группе BeEAC. Значимых различий по печеночной токсичности, пульмотоксичности, нефротоксичности и инфекционным



осложнениям зарегистрировано не было. Наибольшая частота полных ответов после ВДХТ и ауто-ТГСК была в группе BeEAC ($p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования была сопоставимой во всех группах. Наиболее низкая общая выживаемость отмечалась в группе LEAM, что, вероятнее всего, связано с более ранним использованием этого режима в нашей клинике и отсутствием возможности проведения таргетной или иммунотерапии в случае рецидива после ВДХТ и ауто-ТГСК.

Заключение. В качестве режима кондиционирования перед ауто-ТГСК могут быть использованы BeEAC, LEAM или CLV. Различия в профиле негематологической токсичности этих режимов могут послужить критерием для персонализированного выбора режима кондиционирования у пациентов с различной коморбидностью.

Ключевые слова: ВДХТ, ауто-ТГСК, BeEAC, лимфома Ходжкина, режим кондиционирования, токсичность, трансплантация

Samoylova A., Sarzhevskiy V., Melnichenko V., Mochkin N., Bogatyrev V., Smirnova E., Rukavitsyn A., Mamedova A., Bannikova A.

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Comparison of Conditioning Regimens (BeEAC, CLV, LEAM) before Auto-HSCT in Patients with Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Samoylova A., Sarzhevskiy V., Melnichenko V.; data collection and processing – Samoylova A.; data analysis and interpretation – Samoylova A., Sarzhevskiy V.; submission of study materials – all authors; manuscript preparation – Samoylova A.; editing – Sarzhevskiy V., Melnichenko V.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 01.10.2023

Accepted: 04.11.2023

Contacts: samoylove03@gmail.com

Abstract

Introduction. High-dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) remains the standard of care for patients with primary refractory and relapsed Hodgkin lymphoma (HL). Conditioning regimen plays a main role in auto-HSCT. The aims of conditioning regimen are to eradicate the tumor and increase the depth of remission. Retrospective comparisons of different conditioning regimens before auto-HSCT remain relevant for assessing efficacy and toxicity and optimizing approaches to auto-HSCT in the absence of randomized studies.

Purpose. Comparison conditioning regimens (CLV, LEAM, BeEAC) before auto-HSCT for patients with primary refractory and relapsed HL in single center.

Materials and methods. In retrospective study were included 279 patients with HL. All patients received HDCT and auto-HSCT in National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (2006–2018). Conditioning regimens: CLV (cyclophosphamide, lomustine, etoposide), LEAM (lomustine, etoposide, cytarabine, melphalan), BeEAC (bendamustine, cytarabine, etoposide, cyclophosphamide).

Results. All patients had engraftment. Duration of neutropenia was the same – 8 days. Duration of thrombocytopenia in CLV regimen – 9 days, LEAM and BeEAC – 11 days ($p=0,03$). Anemia Grade II (median) was identified in CLV, Grade III (median) in LEAM and BeEAC regimens ($p>0,05$). The development of severe mucositis of the oral cavity and other localizations dominated in LEAM. Cardiotoxicity was more prevalent in BeEAC. There were no significant differences in liver toxicity, pulmonary toxicity, nephrotoxicity, or infectious complications in different regimens. The highest rate of complete response after HDCT and auto-HSCT was in BeEAC ($p<0.001$). Progression-free survival was comparable in all groups. The lowest overall survival was observed in the LEAM group, most likely due to the earlier use of this regimen in our clinic and the lack of availability of targeted or immunotherapy in cases of relapse after HDCT and auto-HSCT.

Conclusion. BeEAC, LEAM or CLV can be used as a conditioning regimen before auto-HSCT. Differences in the non-hematological toxicity profile of these regimens may serve as a criterion for personalized choice of conditioning regimen in patients with different comorbidities.

Keywords: HDCT, auto-HSCT, BeEAC, Hodgkin's Lymphoma, conditioning regimen, toxicity, transplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные лимфомы являются одними из наиболее часто встречаемых опухолевых заболеваний системы крови [1]. Лимфома Ходжкина (ЛХ) составляет около 30–40% от общего числа лимфопролиферативных заболеваний. Социальную значимость заболевания определяет молодой возраст пациентов (пик заболеваемости приходится на 18–35 лет). Несмотря на достигнутые успехи в лечении ЛХ, примерно в 5–10% случаев отмечается рефрактерность к проводимой первой линии терапии, а в 10–30% развиваются рецидивы после завершения инициальной терапии. Высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация костного мозга (ВДХТ и ауто-ТГСК) в настоящее время остаются «золотым стандартом» лечения пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина. В странах Европы (52 страны, включая Россию) в 2021 г. было выполнено 2295 ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ [2].

Основополагающую роль в аутологичной трансплантации играет кондиционирование – режим высокодозной химиотерапии, целью которого являются эрадикация опухоли и увеличение глубины ремиссии [3] с помощью цитостатической (химио- и/или лучевой) терапии перед трансфузией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Решение о выборе протокола ВДХТ перед ауто-ТГСК основывается на многих факторах: возрасте пациента, наличии хронических заболеваний, общесоматическом статусе, оценке индекса коморбидности (НСТ-Cl), типе заболевания, опухолевом статусе на момент ТГСК и информации о предшествующем лечении. Несмотря на индивидуальный подход, до сих пор не разработан идеальный режим кондиционирования, который бы сочетал в себе минимальную токсичность для пациента и максимальную эффективность в отношении противоопухолевого эффекта.



Одним из первых и наиболее популярных режимов кондиционирования для лимфом является BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) (Mills et al. 1995). Вторым по частоте использования длительное время оставался CBV (циклофосфамид, кармустин, этопозид). В связи с получением информации о токсических эффектах режимов кондиционирования и отсутствием возможности использования в ряде стран химиопрепаратов, входящих в вышеуказанные режимы (кармустин, мелфалан), стали разрабатываться новые протоколы. В клинической практике появились новые режимы кондиционирования, в которых уже были заменены кармустин или мелфалан (или оба препарата): CLV (циклофосфамид, ломустин, этопозид), LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), LEAC (ломустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид), BuCyE (бусульфан, этопозид, цитарабин), BeEAM (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), TEAM (тиотепа, этопозид, цитарабин, мелфалан) и прочие. С 2008 г. в режимы кондиционирования стали включать бендамустин. Были опубликованы многообещающие результаты итальянского исследования под руководством G. Visani и французского исследования под эгидой Lymphoma Study Association (LYSA) с включением бендамустина в протоколы ВДХТ перед ауто-ТГСК. В результатах исследований отмечалась приемлемая токсичность и высокая эффективность [4, 5]. С учетом опыта зарубежных коллег, в 2016 г. в ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» был разработан новый режим кондиционирования BeEAC (бендамустин, цитарабин, этопозид, циклофосфамид) для злокачественных лимфом в рамках исследования (BeEAC Conditioning Regimen in Malignant Lymphoma Subjects With Indications to Autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation (BeEAC-1). ClinicalTrials.gov, № NCT03315520). Полученные результаты исследования показали эффективность и относительную безопасность протокола BeEAC, в настоящее время данный режим внедрен в клиническую практику в трансплантационных центрах [6].

Несмотря на более чем 35-летний опыт аутологичной трансплантации при злокачественных лимфомах, до сих пор отсутствуют данные о проведении рандомизированных исследований, которые бы сравнивали эффективность различных режимов кондиционирования, так же как и их токсичность [7]. В отсутствие рандомизированных исследований актуальными остаются ретроспективные сравнения различных режимов кондиционирования перед ауто-ТГСК для оценки эффективности и их токсичности, оптимизации подходов к проведению ауто-ТГСК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение токсичности и эффективности режимов кондиционирования (BeEAC, CLV, LEAM) перед ауто-ТГСК у пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ в условиях одного центра.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 279 пациентов с лимфомой Ходжкина. Все пациенты получили ВДХТ и ауто-ТГСК в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в период с 2006 по 2018 г. Общая клиническая характеристика пациентов и данные по предшествующему лечению представлены в табл. 1.

В качестве режимов кондиционирования использовались: BeEAC (бендамустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид) – 72 пациента, CLV (циклофосфамид, ломустин, этопозид) – 78 пациентов, LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) –

Таблица 1
Общая клиническая характеристика пациентов в группах, получивших режимы кондиционирования BeEAC, LEAM и CLV
Table 1
General clinical characteristics of patients in groups who received Beam, BEAM and CLV conditioning regimens

Параметр	Режим кондиционирования		
	BeEAC	CLV	LEAM
Количество пациентов:	72	78	129
■ женщин	35 (48,6%)	48 (61,5%)	75 (58,1%)
■ мужчин	37 (51,4%)	30 (38,5%)	54 (41,9%)
Медиана возраста	30,5 года (19–62 года)	30 лет (18–50 лет)	28 лет (18–59 лет)
Лечение до ТГСК:			
■ ХТ	32 (44,4%)	22 (28,2%)	65 (50,4%)
■ ХТ и лучевая терапия	40 (55,6%)	56 (71,8%)	64 (49,6%)
Количество линий терапии до ТГСК:			
■ 1 линия	1 (1,4%)	1 (1,3%)	2 (1,6%)
■ 2 линии	28 (38,9%)	27 (34,6%)	43 (33,3%)
■ 3 линии	17 (23,6%)	29 (37,2%)	45 (34,9%)
■ ≥4 линий	26 (36,1%)	21 (26,9%)	39 (30,2%)
Опухолевый статус до ТГСК:			
■ полная ремиссия	18 (14%)	31 (39,8%)	18 (14%)
■ частичная ремиссия	71 (55%)	37 (47,4%)	71 (55%)
■ стабилизация	23 (17,8%)	9 (11,5%)	23 (17,8%)
■ прогрессия	17 (13,2%)	1 (1,3%)	17 (13,2%)
■ не оценивался	0	0	0

Таблица 2
Протоколы кондиционирования и режим введения цитостатических препаратов
Table 2
Conditioning protocols and the mode of administration of cytostatic drugs
■ BeEAC

Препарат / дни до ауто-ТГСК	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д 0
Бендамустин 200 мг/м ²	+	+						День реинфузии ПСКК
Цитарабин 200 мг/м ² каждые 12 часов			+	+	+	+		
Этопозид 200 мг/м ²			+	+	+	+		
Циклофосфамид 140 мг/кг			+	+	+	+		

■ CLV

Препарат / дни до ауто-ТГСК	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д 0
Ломустин 200 мг/м ² перорально	+						День реинфузии ПСКК
Этопозид 125 мг/м ² каждые 12 часов		+	+	+			
Циклофосфамид 1500 мг/м ²		+	+	+	+		

■ LEAM

Препарат / дни до ауто-ТГСК	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д 0
Ломустин 200 мг/м ² перорально	+							День реинфузии ПСКК
Цитарабин 200 мг/м ² каждые 12 часов		+	+	+	+			
Этопозид 200 мг/м ²		+	+	+	+			
Мелфалан 140 мг/м ²						+		



129 пациентов. Протоколы кондиционирования и режим введения цитостатических препаратов указаны в табл. 2.

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).

Критерии ответа

Оценка опухолевого статуса после ВДХТ и ауто-ТГСК 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) описательной статистики (среднее, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение, доверительный интервал стандартного отклонения 95%, доверительный интервал стандартного отклонения +95%);
- 2) оценки 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) анализа выживаемости, который выполнялся с помощью построения таблиц дожития и кривых Каплана – Мейера. Расчеты осуществлялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013) и Statistica 10 for Windows.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Токсические эффекты

Гематологическая токсичность. У пациентов во всех 3 группах отмечалось развитие нейтропении 4-й степени, анемии 2-й степени и тяжелой тромбоцитопении 4-й степени, требующей проведения заместительных гемотрансфузий. Продолжительность агранулоцитоза (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) при всех режимах была одинаковой и составила 8 дней. Продолжительность тромбоцитопении (тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$) при использовании схем BeEAC и LEAM – 11 дней, а при использовании протокола CLV – 9 дней ($p = 0,03$). Развитие анемии 2-й степени преимущественно наблюдалось при режиме CLV, 3-й степени – при режимах LEAM и BeEAC ($p > 0,05$).

Негематологическая токсичность. В табл. 3 представлена сводная информация по негематологической токсичности в группах BeEAC, CLV, LEAM.

Развитие мукозитов слизистых ротовой полости и других локализаций встречалось чаще при использовании режимов кондиционирования LEAM и BeEAC, реже всего повреждение слизистых было при использовании CLV.

Таблица 3
Негематологическая токсичность режимов кондиционирования BeEAC, CLV, LEAM
Table 3
Non-hematological toxicity of conditioning modes BeEAC, CLV, LEAM

Характеристика	Режим кондиционирования		
	BeEAC, % (n) (вся группа 72 пациента)	CLV, % (n) (вся группа 78 пациентов)	LEAM, % (n) (вся группа 129 пациентов)
Мукозит ротовой полости (критерии ВОЗ), степени: ■ не было ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4	44,4% (n=32) 25% (n=18) 20,8% (n=15) 8,4% (n=6) 1,4% (n=1)	65,4% (n=51) 17,9% (n=14) 14,1% (n=11) 2,6% (n=2) 0 (n=0)	44,2% (n=57) 13,2% (n=17) 34,9% (n=45) 4,6% (n=6) 3,1% (n=4)
Мукозит другой локализации (СТCAE 4.03), степени: ■ не было ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4	59,7% (n=43) 19,5% (n=14) 6,9 % (n=5) 13,9% (n=10) 0 (n=0)	83,3% (n=65) 10,3% (n=8) 3,8% (n=3) 2,6% (n=2) 0 (n=0)	39,5% (n=51) 12,4% (n=16) 34,1% (n=44) 10,1% (n=13) 3, 9% (n=5)
Кардиотоксичность	6,9% (n=5)	1,3% (n=1)	2,3% (n=3)
Легочная токсичность	2,3% (n=2)	1,3% (n=1)	0% (n=0)
Почечная токсичность: ■ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3	88,9% (n=64) 4,2% (n=3) 4,2% (n=3) 2,8% (n=2)	66,7% (n=52) 20,5% (n=16) 11,5% (n=9) 1,3% (n=1)	69% (n=89) 22,5% (n=29) 8,5% (n=11) 0 (n=0)
Печеночная токсичность (СТCAE 4.03): ■ не было ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4	69,4% (n=50) 16,7% (n=12) 11,1% (n=8) 2,8% (n=2) 0 (n=0)	84,6% (n=66) 7,7% (n=6) 6,4% (n=5) 1,3% (n=1) 0 (n=0)	82,9% (n=107) 6,2% (n=8) 7,8% (n=10) 3,1% (n=4) 0 (n=0)
Инфекция	72,2% (n=52)	67,9% (n=53)	75,9% (n=98)

Кардиотоксичность имела место при всех режимах кондиционирования, но пре-валировала в группе пациентов, получивших режим кондиционирования BeEAC, – 6,9% (n=5) пациентов и проявлялась в виде гидроперикарда, сухого перикардита, пароксизма трепетания предсердий, острой бивентрикулярной недостаточности и острой постцитостатической кардиомиопатии. Кардиотоксичность была зарегистрирована у 3 пациентов (2,3%), которые получили режим кондиционирования LEAM, и проявлялась в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения ритма (пароксизм фибрилляции предсердий) и миокардита. В группе пациентов, получивших CLV, был 1 случай кардиотоксичности, клиническим проявлением которого был перикардит.

Ни одного случая легочной токсичности не было зарегистрировано в группе пациентов, получивших режим кондиционирования LEAM, в группах CLV и BeEAC пуль-мотоксичность составила 1,3 и 2,3% соответственно и проявилась в виде постцито-статического пульмонита.



Нефротоксичность 3-й степени встречалась в группах CLV и BeEAC. Частота встречаемости нефротоксичности во всех 3 группах была сопоставимой, у подавляющего большинства пациентов была 1-й степени и носила обратимый характер.

Ни в одной из групп не было зарегистрировано развития печеночной токсичности выше 3-й степени. Частота встречаемости печеночной токсичности была незначительно выше в группе BeEAC.

Инфекционные осложнения имели место во всех группах, наиболее частым клиническим проявлением инфекции была фебрильная нейтропения. Частота развития инфекции была несколько выше в группе пациентов, получивших LEAM, – 76%, тогда как в группах CLV и BeEAC встречалась у 68 и 69,4% пациентов соответственно.

Оценка противоопухолевого эффекта

Наибольшее число полных ответов после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК было констатировано в группе пациентов, получивших режим кондиционирования BeEAC (рис. 1) ($p < 0,001$).

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при разных режимах кондиционирования представлены в сводной табл. 4.

Кривые общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при разных режимах кондиционирования представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

Летальность

Посттрансплантационная летальность, связанная с ТГСК (до Д+30), составила: CLV – 1,3%, BeEAC – 2,8%, LEAM – 3,1% ($p > 0,05$).

Летальность, связанная с трансплантацией до Д+30, в группе BeEAC составила 2,8% ($n=2$). Причиной послужила острая кардиотоксичность, которая развилась у

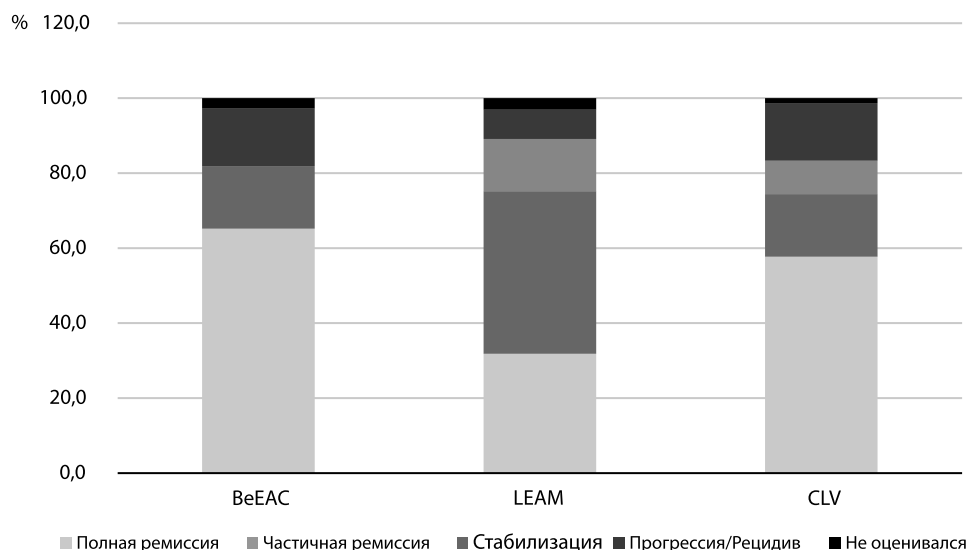


Рис. 1. Опухолевый статус после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК
Fig. 1. Tumor status after HDCT and auto-HDCT

Таблица 4
Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования на 12, 24, 36 месяцев при разных режимах кондиционирования
Table 4
Overall survival and progression-free survival for 12, 24, 36 months under different conditioning regimes

Показатель	Режим кондиционирования	12 мес.	24 мес.	36 мес.	p
Общая выживаемость, %	BeEAC	91,7%	83,3%	80%	0,04
	LEAM	85,8%	77,6%	73,6%	
	CLV	95,9%	89,7%	84,6%	
Выживаемость до прогрессирования, %	BeEAC	58,9%	52,5%	48,2%	0,66
	LEAM	69%	62,2%	56,9%	
	CLV	68,0%	56,9%	53,5%	

пациента на Д+3 после трансплантации. Другой летальный случай произошел на Д+22 и был связан с инфекционными осложнениями. У пациента диагностированы нозокомиальная двухсторонняя пневмония, сепсис, осложнившиеся развитием ишемического инсульта с геморрагической трансформацией с отеком головного мозга. В группе пациентов, получивших режим кондиционирования LEAM, летальность, связанная с трансплантацией, составила 3,1% (n=4). Причинами послужили: развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности (n=2), инфекция (сепсис – 1, системный микоз – 1). Летальность, связанная с трансплантацией до Д+30, составила 1,3% (n=1) в группе пациентов, которые получили режим кондиционирования CLV. Причина летального исхода на Д+8 – септический шок.

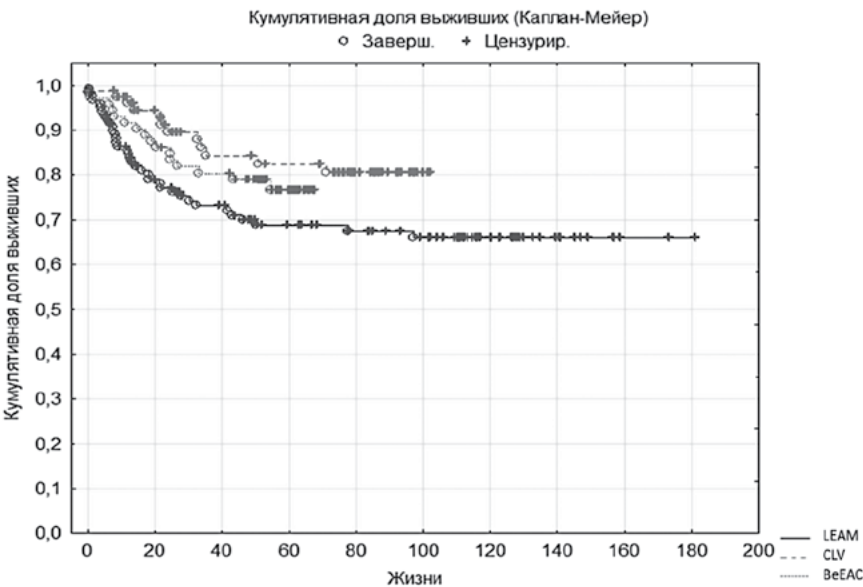


Рис. 2. Общая выживаемость при разных режимах кондиционирования в месяцах (p=0,04)
Fig. 2. Overall survival under different conditioning regimes in months (p=0.04)

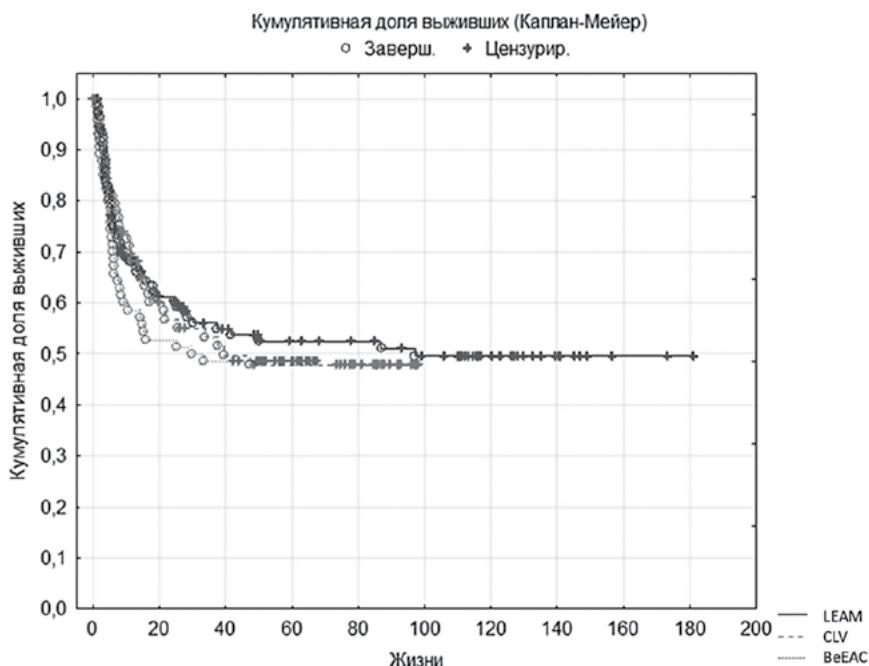


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования при разных режимах кондиционирования в месяцах ($p=0,66$)

Fig. 3. Progression-free survival under different conditioning regimes in months ($p=0.66$)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании были выявлены особенности в эффективности и профиле токсичности режимов кондиционирования BeEAC, CLV, LEAM.

При исследовании гематологической токсичности режимов полученные медианы показателей гемограммы соответствуют международным данным [8]. В группе CLV продолжительность тромбоцитопении была на 2 дня короче, чем в LEAM и BeEAC ($p=0,03$).

При сравнении негематологической токсичности отмечено более частое развитие кардиотоксичности у пациентов, получивших режим кондиционирования BeEAC, что, наиболее вероятно, связано с использованием в режиме кондиционирования суммарной дозы циклофосфида в дозе 140 мг/кг. Кардиотоксичность, ассоциированная с циклофосфидом, является серьезной проблемой и может быть дозозависимой: встречается у 8,5, 1,2 и 0% пациентов, получивших суммарную дозу циклофосфида 200, 120 и 100 мг/кг соответственно [9]. Относительно низкая для режима кондиционирования доза циклофосфида 100 мг/кг также может быть кардиотоксичной. В недавно опубликованном исследовании среди пациентов с апластической анемией ($n=294$), получивших алло-ТГСК с включением в протокол кондиционирования циклофосфида в дозе 100 мг/кг, также отмечалось развитие сердечной недостаточности у 1,4% пациентов [10].

В группе пациентов, получивших LEAM, встречаемость мукозита тяжелой степени (3–4-я ст.) ротовой полости и других локализаций была выше по сравнению с другими режимами, что было связано с включением мелфалана в режим LEAM. В исследованиях зарубежных коллег было доказано, что если доза мелфалана в режиме кондиционирования BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) превышает 3,6 мг/кг, то значительно увеличивается вероятность развития мукозита 3–4-й степени. Причем расчет дозы мелфалана на килограмм массы тела более четко прогнозировал тяжесть мукозита, чем расчет на площадь поверхности тела (140 мг/м²) [11].

При оценке противоопухолевой эффективности изучаемых режимов кондиционирования было отмечено значимое достижение наибольшего количества полных ответов при использовании режима BeEAC – 65,2%; доля полных ответов на режимах LEAM и CLV составила 31,8 и 57,7% соответственно ($p < 0,001$). Относительно низкие показатели по достижении полного ответа в группах связаны с тем, что части пациентов трансплантация выполнялась не в «оптимальных» условиях (не была достигнута полная ремиссия после предтрансплантационной полихимиотерапии). А именно достижение полного ответа перед выполнением кондиционирования является ключевым фактором эффективности трансплантации. Этот тезис был неоднократно доказан, в том числе и в наших исследованиях [12, 13].

Различия в выживаемости без прогрессирования во всех группах были незначимыми. Выживаемость без прогрессирования на 36 месяцев после ВДХТ и ауто-ТГСК

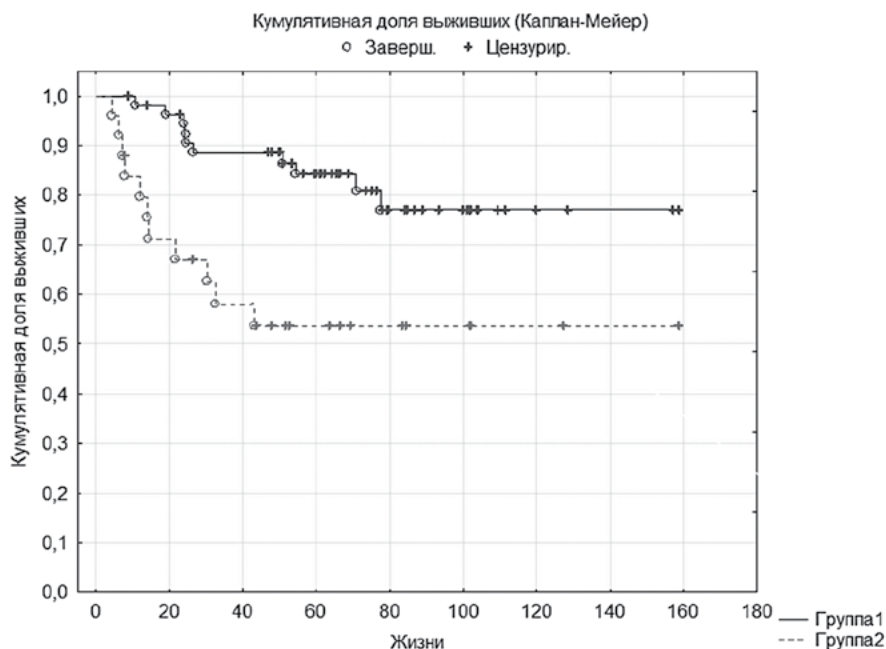


Рис. 4. Общая выживаемость в месяцах в зависимости от проводимой терапии рецидива после ВДХТ и ауто-ТГСК ($p=0,001$)

Fig. 4. Overall survival in months depending on the treatment of relapse after HDCT and auto-HDCT ($p=0,001$)



составила: при использовании BeEAC – 48,2%, CLV – 53,5% и LEAM – 56,9% ($p=0,66$). Общая выживаемость на 36 месяцев у пациентов в группах BeEAC (80%) и CLV (84,6%) была значимо выше в сравнении с группой пациентов, получивших LEAM (73,6%) ($p=0,04$). Для понимания возможных причин более низких показателей общей выживаемости после LEAM был проведен анализ того, какая терапия назначалась в случае развития рецидива после трансплантации. Пациенты с рецидивом после ВДХТ и ауто-ТГСК были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты, которые получили иммунотерапию или таргетную терапию, 2-я группа – пациентам проводилась стандартная химиотерапия. На рис. 4 представлены кривые выживаемости этих 2 групп.

Были получены значимые отличия по общей выживаемости в пользу использования иммунотерапии или таргетной терапии. Исходя из полученных данных были сделаны выводы, что более низкие показатели общей выживаемости при режиме кондиционирования LEAM могут быть объяснены тем, что этот протокол использовался в нашем центре раньше других и тогда, когда пациентам еще не были доступны такие препараты, как брентуксимаб ведотин и ингибиторы контрольных точек.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК является методом выбора для лечения первично-рефрактерных и рецидивирующих форм ЛХ. В качестве режима кондиционирования перед ауто-ТГСК могут быть использованы BeEAC, LEAM или CLV. Различия в профиле негематологической токсичности BeEAC, CLV, LEAM могут послужить критерием для выбора режима кондиционирования у пациента с той или иной сопутствующей патологией. Например, в группе пациентов, получивших кондиционирование BeEAC, отмечался более высокий уровень кардиотоксичности, поэтому проведение этого предтрансплантационного протокола следует рассматривать у молодых пациентов, не имеющих кардиальной патологии. Развитие мукозитов тяжелой степени было выше при применении схемы LEAM, поэтому необходима осторожность при использовании режима у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты выживаемости без прогрессирования у пациентов с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ, получивших ВДХТ и ауто-ТГСК, свидетельствуют в целом о сопоставимой эффективности режимов кондиционирования BeEAC, LEAM и CLV. Отсутствие возможности проведения иммунотерапии и таргетной терапии в случае рецидива после ВДХТ и ауто-ТГСК приводит к снижению общей выживаемости, как было показано на примере группы пациентов, получивших LEAM, которой была выполнена трансплантация в нашем центре в более ранний период. Для достижения наилучших результатов ВДХТ и ауто-ТГСК необходим персонализированный подход в выборе режима кондиционирования с учетом данных о предшествующей химиотерапевтической токсичности и коморбидности пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2019;69.
2. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, McLornan DP, Neven B, de Latour RP, Perić Z, Ruggeri A, Snowden JA, Sureda A. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplantation.* 2023;58(6):647–658.
3. Vriesendorp HM. Aims of the conditioning. *Exp Hematol.* 2003;31(10).

4. 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
5. 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
6. Sarzhevskij V.O., Samojlova A.A., Mel'nichenko V.Ya., Dubinina YU.N., Mochkin N.E., Kolesnikova D.S., Fedorenko D.A., Smirnova E.G., Bannikova A.E., Bogatyrev V.S. Safety and effectiveness of the BeEAC scheme as a conditioning regimen before transplantation of autologous hematopoietic stem cells in relapses and refractory forms of lymphomas. *Clinical oncohematology*. 2020;(2).
7. 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-cncr2820541203>3.0.co;2-r
8. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, Craciun OG, Soare D, Ghimici C, Manolache R, Gelatu I, Vladareanu AM, Pasca S, Teodorescu P, Dima D, Lupu A, Coriu D, Tomuleasa C, Tanase A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol*. 2019 Sep 10;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892. PMID: 31552193. PMCID: PMC6746965
9. Ishida S., Doki N., Shingai N., Yoshioka K., Kakihana K., Sakamaki H., Ohashi K. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Ann. Hemat.* 2016;95.
10. Marumo A., Omori I., Tara S., et al. Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity at conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation would occur among the patients treated with 120 mg/kg or less. *Asia Pac. J. Clin. Oncol*. 2022;18.
11. Costa L.J., Micallef I.N., Inwards D.J., et al. Effect of the dose per body weight of conditioning chemotherapy on severity of mucositis and risk of relapse after autologous haematopoietic stem cell transplantation in relapsed diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2008;143(2).
12. Mochkin Nikita Evgen'evich, Sarzhevskij V.O., Dubinina YU.N., Smirnova E.G., Fedorenko D.A., Bannikova A.E., Kolesnikova D.S., Bogatyrev V.S., Faddeev N.M., Mel'nichenko V.Ya. Results of treatment of classical Hodgkin's lymphoma, including high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, at the N. I. Pirogov NMSC. *Clinical oncohematology*. 2018;(3).
13. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312–9. doi: 10.1093/annonc/mdn052