

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА. РОЛЬ ВЫСОКОДОЗОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Е.В. Кущевой, И.А. Крячок,
А.В. Мартыничук, К.С. Филоненко

Адрес:
Кущевой Евгений Викторович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-21-56
E-mail: hematology@mail.ru

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, первично-рефрактерное течение, сальвадж-химиотерапия, высокодозовая химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

В статье представлен обзор литературы, посвященный проблемам терапии пациентов с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Приведены общие принципы проведения высокодозовой химиотерапии, сравнение ее эффективности со стандартной химиотерапией, роль аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Показана роль высокодозовой химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве терапии выбора данной группы пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) впервые описана в 1832 г. Thomas Hodgkin — ученым, в честь которого она впоследствии и получила свое название. Сегодня, спустя более полтора столетия, успехи в лечении ЛХ являются одной из самых ярких побед современной онкологии. Эффективность терапии этой лимфомы за последние десятилетия существенно повысилась, и в настоящее время более 80% пациентов в возрасте младше 60 лет имеют шанс на излечение.

Результаты терапии ЛХ зависят от ряда факторов, выявлению которых посвящено несколько крупных международных исследований. Влияние факторов риска (ФР) на прогноз заболевания и выбор соответствующей терапии обсуждается практически на каждой конференции по лимфомам. Дело в том, что при общей высокой эффективности терапии для всех случаев ЛХ успех лечения в различных группах пациентов существенно отличается. Французская (GELA) и Германская (GHSG) группы по изучению лимфом, а также Европейская организация исследования и лечения рака (EORTC) предложили разделение больных ЛХ на группы в зависимости от таких ФР, как большая опухолевая масса в средостении, возраст ≥ 50 лет, СОЭ > 50 мм/ч, вовлечение лимфоузлов ≥ 3 (EORTC/GELA) или 4 (GHSG) регионов. В зависимости от стадии и наличия ФР больные стратифицируются на группы низкого, промежуточного и высокого риска.

Другими оцениваемыми ФР могут быть мужской пол, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке

крови или при гистологическом исследовании ткани опухоли, распространение заболевания (поражение верхних шейных лимфоузлов — хороший прогноз; ниже диафрагмы — плохой прогноз), анемия (гемоглобин < 105 г/л), низкий уровень альбумина в сыворотке крови (< 40 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $> 15 \cdot 10^9$ /л), лимфопения (лимфоциты $< 0,6 \cdot 10^9$ /л и/или $< 8\%$) [56].

Соответственно разделению пациентов на группы с учетом ФР проводится «риск-адаптированная» терапия для каждой из них.

При комбинированном лечении ранних стадий ЛХ длительная безрецидивная выживаемость (PFS) составляет до 90% [11].

Наиболее успешная терапевтическая группа — классическая ЛХ I/II стадии без ФР — выявляется на момент диагностики лишь у 30% пациентов. При терапии 2–4 курсами по схеме ABVD и проведении лучевой терапии (ЛТ) 5-летняя выживаемость, свободная от неудач (FFS) составляет $> 90\%$, общая выживаемость (OS) $> 95\%$ [56].

Классическая ЛХ I/II стадии с ≥ 1 ФР (неблагоприятный прогноз). При проведении 6 курсов ABVD + ЛТ 30–36 Гр возможность излечения так же высока: выживаемость без болезни (DFS) составляет $\approx 85\%$, OS $\approx 90\%$ при 5-летнем наблюдении. Однако 5% пациентов оказываются рефрактерными к терапии I линии и около 15% пациентов рецидивируют в течение 5 лет.

При III/IV стадии заболевания, которая отмечается при первичной диагностике ЛХ в 30% случаев, успех терапии ниже и существенно зависит от неблаго-

приятных факторов прогноза. Первый из широко используемых курсов полихимиотерапии (ПХТ) — МОРП, позволял достичь длительной DFS ≈50% [20, 48]. Затем G. Bonnadonna и соавторы продемонстрировали преимущества терапии АВВД — выживаемость, свободная от прогрессирования (PFS) составила 81% против 63% при терапии по схеме МОРП [9].

Однако принципиального улучшения результатов лечения у больных ЛХ группы высокого риска достичь не удалось.

У пациентов с ЛХ III–IV стадии при наличии В-симптомов или большой опухолевой массы при диагностике (размер >10 см) терапия антрациклин-содержащими курсами оказывается неэффективной в 30–40% случаев [40].

Риск развития рецидива или первично-рефрактерного течения (ПРТ) ЛХ составляет <20% у пациентов, имеющих 0–1 ФР (30% общего числа исследованных пациентов с поздними стадиями), но >40% для пациентов, имеющих ≥4 ФР (19% общего числа пациентов).

D. Hasenclever и соавторы [33] при анализе влияния этих факторов на успех терапии у 1618 пациентов получили следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Влияние ФР на прогноз терапии у пациентов с ЛХ [33]

Количество ФР	Доля пациентов, %	5-летняя PFS, %	5-летняя OS, %
0–1 (низкий риск)	29	79	90
2–3 (средний риск)	52	64	80
4–7 (высокий риск)	19	47	59

Примерно 20–25% пациентов с поздними стадиями ЛХ не достигают ремиссии (имеют ПРТ) при терапии по схемам АВВД или МОРП/АВВД [33].

Таким образом, наиболее неблагоприятную группу составляют больные ЛХ на поздних стадиях с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

Лечение распространенных стадий ЛХ стало более успешным в результате ряда проведенных мультицентровых исследований, итогом которых стала разработка новых схем с интенсификацией терапии за счет повышения дозы или частоты введения препаратов. Так, для терапии пациентов ЛХ группы среднего и высокого риска группа исследователей из GHSB предложила схему ВЕАСОРР, которая в дальнейшем была усилена за счет повышения дозы вводимых препаратов (ВЕАСОРР-эскалированный) или уменьшения временного интервала между курсами (ВЕАСОРР-14) [21, 22, 73].

В рамках протокола HD9 сравнивалась терапия по схемам ВЕАСОРР-эскалированный, стандартный ВЕАСОРР и СОРР-АВВД при лечении распространенных стадий ЛХ. Пятилетняя FFS составила 87; 76 и 69% соответственно

независимо от количества ФР, OS — 91; 88 и 83% соответственно [22, 28].

Результаты эффективности различных схем химиотерапии (ХТ) суммированы в табл. 2.

Таким образом, несмотря на существенные успехи терапии ЛХ на разных стадиях, во всех группах риска сохраняется определенное количество терапевтических неудач. 5–10% больных ЛХ оказываются рефрактерными к терапии I линии. От 10 до 30% пациентов имеют рецидив заболевания, причем в 90% случаев он происходит в течение первых 2 лет [56].

Результаты лечения пациентов, не ответивших на инициальную терапию, еще более пессимистичны. Применение стандартной ХТ II линии у этих пациентов позволяет достичь ответа в незначительном количестве случаев, с длительной DFS всего у 10–15% пациентов [10, 47].

В ретроспективном анализе GHSB никто из 513 пациентов с ПРТ болезни при ХТ стандартными дозами не прожил >8 лет. При этом для пациентов с ранним или поздним рецидивом прогнозируемая общая 20-летняя выживаемость составила 11 и 22% соответственно [37].

Таким образом, стандартная ХТ в лечении первично-рефрактерной ЛХ или при ее ранних рецидивах малоэффективна [12, 47]. Продолжение стандартной ХТ у этих больных ассоциировано с небольшой долей достижения ПО и мало влияет на длительность выживания. Поиск новых терапевтических подходов для этой группы пациентов ЛХ является особо актуальным.

ОСНОВЫ МЕТОДА ВЫСОКОДОЗОВОЙ ХТ (ВДХТ) И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГЕМОПОЭЗА

При отсутствии ответа на индукционную терапию теоретически возможно дальнейшее повышение дозы химиопрепаратов, учитывая дозозависимый противоопухолевый эффект ряда из них. Однако дальнейшее наращивание дозы лимитируется тканевой и органной токсичностью («дозолимитирующая токсичность»).

Одной из наиболее чувствительных тканей организма человека к действию цитостатических препаратов является костный мозг. Проведение таких схем стандартной ПХТ, как ВЕАСОРР-эскалированный, сопровождается существенной миелотоксичностью. По данным V. Diehl и соавторов [21, 22], лейкопения III–IV степени при проведении этой схемы терапии развивалась у 78% пациентов, анемия III–IV степени — у 27%, тромбоцитопения III–IV степени — у 36%. Поэтому дальнейшее наращивание доз ХТ может привести к развитию фатальной аплазии костного мозга.

Фундаментальные работы по изучению свойств и методов идентификации стволовых клеток (СК) позволили выявить возможность восстановления кроветворения при их введении в организм и решить эту проблему.

Восстановление нормального трехкостного кроветворения в результате введения гемопоэтических СК в организм позволило пренебречь миелотоксичностью проводимой ХТ и повысить дозы цитостатических препаратов [29, 44, 51, 80].

Трансплантация гемопоэтических СК (ТГСК) предполагает предварительное проведение ВДХТ, то есть ХТ в миелоаблятивных дозах, после чего вводятся СК для восстановления нормального постоянного кроветворения.

В зависимости от происхождения СК трансплантация разделяется на несколько видов.

По иммунологической характеристике СК различают аллогенную трансплантацию, когда СК получены из организма другого человека, и аутологичную, когда СК получают у самого пациента перед ХТ. При аутогенной трансплантации терапевтический эффект имеет только ВДХТ, а введение ранее заготовленных СК, по сути, является методом коррекции гематологической токсичности. Поэтому метод нередко называют «ВДХТ с поддержкой гемопоэтическими СК», предполагая при этом миелоаблятивную ХТ и последующую трансплантацию СК.

При аллогенной трансплантации (алло-ТГСК) введение химиопрепаратов

Таблица 2. Сравнительная эффективность и токсичность различных схем ХТ при лечении ЛХ [41]

Режим	n	ПО, %	FFS, %	OS, %	ГТ, %
МОРП/АВВД	419	80	66 (5 лет)	82	74
АВВД	433	76	63	81	63
СОРР/АВВД	260	85	69 (5 лет)	83	71
ВЕАСОРР	469	88	76	88	73
EscВЕАСОРР	466	96	87	91	98
Mod Stanford V	107	76	54 (5 лет)	82	29
МОРРЕВКАД	106	94	81	89	51
АВВД	122	89	78	90	21
Stanford V	259	н/д	76 (5 лет)	92	н/д
АВВД	261	н/д	74	90	56
МДР	394	67	75 (3 года)	88 (3 года)	65
АВВД	394	68	75	90	56
ВЕАСОРР	102	91	81 (5 лет)	92 (5 лет)	54
СЕС	102	83	78	91	48
АВВД	103	84	68	84	34

ПО — полный ответ; ГТ — гематологическая токсичность; н/д — нет данных.

в высоких дозах не менее важно, но основную роль играет перенесение с чужеродным трансплантатом донорского противопухового иммунитета, который реализуется в реакции «трансплантат против опухоли». Алло-ТГСК может быть родственной или неродственной с разной совместимостью в зависимости от совпадения у донора и реципиента определенных аллелей генов комплекса HLA.

Источником СК может быть костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь.

СК костного мозга получают путем множественных пункций и аспирации из подвздошных костей. Аспират характеризуется, как правило, стабильным содержанием СК, однако процедура его получения требует проведения наркоза или эпидуральной анестезии.

СК периферической крови (СКПК) являются основным источником восстановления кроветворения при проведении трансплантации при ЛХ. В настоящее время этот метод получения СК является основным ввиду его меньшей травматичности, возможности криоконсервации СК, биологических особенностей СКПК. Костный мозг при проведении ауто-ТГСК используется редко (в 2007 г. — только в 1,6% случаев по данным European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

СК — предшественники гемопоэза — содержатся в крови в значительно меньшем количестве, чем в костном мозге — от 0,1 до 1 CD34⁺-клетки в 1 мкл. Их увеличение в периферической крови наблюдается при выходе из аплазии после ХТ и при введении гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ) колоние-стимулирующего фактора.

Наиболее эффективная мобилизация СКПК при ауто-трансплантации достигается путем использования ростовых факторов в комбинации с ХТ, что позволяет повысить концентрацию СКПК до 10 CD34⁺-клеток в 1 мкл. После мобилизации проводится аферез мононуклеарной фракции клеток крови с помощью клеточных сепараторов методом непрерывного цитафереза периферической крови. Минимальной клеточной дозой трансплантата для восстановления полноценного трехросткового кроветворения принято считать 2·10⁶ CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела пациента [40], но практически количество вводимых при ТГСК клеток, как правило, выше [79].

После заготовки аутологичных СКПК или костного мозга проводится их криоконсервация с использованием криопротекторов (например диметилсульфоксида — ДМСО). Применение криопротекторов позволяет предотвратить кристаллизацию льда в клетках и сохраняет их жизнеспособность при длительном хранении трансплантата

в жидком азоте или морозильных камерах глубокой заморозки (−80 °С) до момента трансплантации.

Аллогенный костный мозг или СКПК, как правило, получают у донора и вводят реципиенту в один и тот же день, поэтому процедура криоконсервации не требуется.

Кондиционирование (проведение ВДХТ перед трансплантацией) чаще проводится путем многокомпонентной ХТ. После этого через 24–72 ч вводятся СК. Для их приживления и восстановления нормального кроветворения необходимо длительное время — ≥2 нед. Проведение ВДХТ может сопровождаться различными осложнениями, связанными с цитопенией (инфекции, геморрагический синдром, анемия и др.), непосредственной органной токсичностью цитостатических препаратов, иммунологическим конфликтом между трансплантатом и реципиентом при алло-ТГСК (реакция «трансплантат против хозяина» — РТПХ). Полное восстановление иммунной системы происходит значительно позже, поэтому после реконституции гемопоэза пациенты длительно (несколько месяцев) соблюдают охранительный режим. Данный метод терапии сопровождается более высокой частотой осложнений и летальности, связанных с терапией, и требует проведения в специализированных отделениях обученным персоналом.

ВДХТ с последующей ТГСК позволяет повысить процент излеченных пациентов при ряде заболеваний и является стандартной терапевтической опцией при остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, миелодиспластическом синдроме (МДС), апластической анемии, множественной миеломе, рецидивах и ПРТ лимфом, ряде солидных опухолей. При ЛХ ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, по данным EBMT, в 2007 г. была проведена в Европе 1830 пациентам, что составило 14% всех выполненных ауто-ТГСК.

ПРЕИМУЩЕСТВА ВДХТ ПЕРЕД СТАНДАРТНОЙ ХТ

Ауто-СКПК при рецидиве ЛХ

Сегодня применение ВДХТ с последующей ауто-СКПК является стандартом терапии при рецидиве ЛХ [46].

Первое рандомизированное исследование по изучению роли ВДХТ было проведено в Великобритании BNLI (British National Lymphoma Investigation). Сравнивалась эффективность ВДХТ по схеме BEAM (кармустин/этопозид/цитарабин/мелфалан) с последующей ауто-ТГСК и терапии аналогичными препаратами в немиелоаблятивной дозе, не требовавшей поддержки ауто-ТГСК (схема mini-BEAM) у пациентов с ЛХ, для которой стандартная ХТ оказалась неэффективной. 20 пациентов получили BEAM +

ауто-ТГСК, 20 других — терапию по схеме mini-BEAM. В группе BEAM умерли 5 больных (2 — по причинам, связанным с терапией, 3 — из-за прогрессирующей болезни). В группе mini-BEAM умерли 9 пациентов (все от прогрессии болезни). Различия были статистически недостоверны ($p=0,318$). Однако 3-летняя EFS и PFS были значительно выше в группе BEAM + ауто-ТГСК ($p=0,025$ и $p=0,005$ соответственно) [45].

Исследование было запланировано набрать 66 пациентов, однако после включения 40 больных ЛХ исследование было прекращено ранее намеченного ввиду явного преимущества ветви ВДХТ.

Следующее рандомизированное исследование, опубликованное в 2002 г., было проведено группой GHSG и Lymphoma Working Party, входящей в состав EBMT. Исследовательская группа из университета города Киль, Германия, сравнила ВДХТ с кондиционированием по схеме BEAM (кармустин/этопозид/цитарабин/мелфалан) с последующей ауто-ТГСК с обычной (немиелоаблятивной) агрессивной ХТ, содержащей аналогичные препараты (DexaBEAM). Пациенты с рецидивом ЛХ ($n=161$) были рандомизированы после 2 курсов Dexa-BEAM на две группы: терапию еще 2 курсами Dexa-BEAM или ВДХТ BEAM + ауто-ТГСК. Дальнейшее лечение получали только пациенты, у которых сохранялась химиочувствительность опухоли (диагностировалось достижение полного (ПО) или частичного ответа (ЧО) после 2 курсов Dexa-BEAM). Медиана наблюдения составила 39 (3–78) мес. Из 117 пациентов с химиочувствительным рецидивом частота достижения 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения (FFTF) оказалась значительно выше для группы ВДХТ (55% против 36%; $p=0,019$). Сделан вывод, что проведение ВДХТ по схеме BEAM + ауто-ТГСК улучшает качество жизни до неудачи в лечении пациентов с химиочувствительной опухолью при первом рецидиве ЛХ и независимо от длительности первой ремиссии [72].

Ауто-СКПК при ПРТ ЛХ

На сегодняшний день нет единого определения «ПРТ ЛХ» [54]. Чаще используется критерий EBMT, по которому ПРТ определяют как прогрессию заболевания в течение ХТ I линии или в пределах 3 мес после окончания лечения.

По данным большинства исследовательских центров, результаты которых анализировались ранее, пациенты с ПРТ достигали после ВДХТ длительной DFS в 20–30% случаев. Авторами указывалось, что ни в одном из проведенных ранее исследований эта группа пациентов не исследовалась прицельно. Не проводилось сравнения между пациентами с прогрессией заболевания на фоне

проводимой инициальной терапии и теми, у кого была достигнута стабилизация или минимальный ответ. В исследовании также проводилось изучение и выделение прогностических факторов, влияющих на OS и PFS. В исследование включались пациенты с прогрессией или стабилизацией заболевания согласно критериям Cotswolds по крайней мере после проведения одного режима терапии. По данным EBMТ, в период с ноября 1979 г. по октябрь 1995 г. ВДХТ и ауто-ТГСК после безуспешной инициальной терапии получил 281 пациент с ЛХ. Исследуемую группу составили 175 пациентов, для которых была доступна информация относительно вида индукционной терапии и полученного ответа на данный вид лечения. Медиана возраста исследуемой группы составила 26 лет 6 мес на момент установления диагноза. Медиана времени от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации составила 1 год 1 мес. (1 мес — 12 лет 9 мес). Значительная часть пациентов в качестве индукционной терапии получила ПХТ по схеме MOPP, ABVD или MOPP/ABVD.

Оценку ответа на индукционную терапию проводили на разных этапах лечения в зависимости от протоколов, используемых в разных клиниках. Пациентам сразу после установления прогрессии меняли лечение на альтернативные терапевтические режимы. В некоторых центрах оценку ответа на терапию проводили после 2–3 курсов ХТ. При недостижении ПО, неподтвержденного ПО или ЧО начиналась терапия II линии. В других центрах пациенты были планово оценены через 1 мес после завершения ХТ (с или без проведения ЛТ), когда и было констатировано отсутствие ПО или ЧО.

Среднее количество циклов проведенной терапии I линии составило 6 (от 1 до 12). У 54 (42%) пациентов проведены 6 курсов ХТ I линии, у 27 (15%) — 8 курсов. У 53 (29%) пациентов проведено <6 курсов ХТ I линии, у 9 (5%) — >8 курсов. Ответ на терапию I линии был оценен как прогрессия заболевания у 88 (50%), и как стабилизация заболевания у 87 (50%) пациентов.

ЕВМТ был выполнен анализ эффективности терапии 175 пациентов с ПРТ ЛХ после индукционной ХТ, после чего им была проведена ВДХТ и ауто-ТГСК в различных центрах [77].

Из 175 пациентов 75 получили ВДХТ сразу после неудачи индукционных режимов (без попытки достижения ремиссии другими курсами ПХТ в стандартных дозах). Остальные 100 пациентов перед ВДХТ получили индукционную терапию II линии в обычных дозах по разным схемам ПХТ. Однако больные включались в данное исследование только при отсутствии ПО или ЧО после проведенной ХТ II линии. Из 100 пациентов,

получивших ХТ II линии перед ВДХТ, у 34 отмечалась прогрессия заболевания и у 66 — стабилизация заболевания или минимальный ответ.

На момент проведения ВДХТ, у 97 (56%) пациентов отмечалось наличие резидуальной медиастинальной массы. У 139 пациентов была опухолевая масса >5 см перед началом ВДХТ. Источником СК был костный мозг у 136 (79%), периферическая кровь — у 32 (18%) и оба источника — у 5 (3%) пациентов.

В рамках данного исследования проанализированы различные характеристики пациентов для оценки их влияния на исход ВДХТ. Оценивались: пол, стадия по шкале Ann Arbor (стадия I/II против III/IV), возраст (<40 лет против ≥40 лет), опухолевая масса при установлении диагноза (<5 см/5–10 см/>10 см), опухолевая масса на момент проведения ВДХТ (<5 см/5–10 см/>10 см), режимы кондиционирования (ХТ против ХТ + тотальное облучение тела), источник СК (костный мозг против СКПК), количество режимов ПХТ (один против двух, то есть была ПХТ II линии или нет), ответ на последнюю индукционную ХТ перед ВДХТ, интервал между установлением диагноза и ВДХТ (<550 дней против ≥ 550 дней).

После проведения ВДХТ ПО был достигнут у 30% пациентов, ЧО — у 28%, не получено ответа — у 14%, прогрессия заболевания наблюдалась у 14%. Медиана наблюдения составила 73 мес, 5-летняя OS и PFS, составили 36 и 32% соответственно. В мультивариантном анализе статистически значимым фактором, влияющим на OS, оказался интервал времени до ВДХТ. Ответ на ХТ, проведенную непосредственно перед ВДХТ, не влиял на результаты терапии. PFS и OS значительно не отличались среди пациентов с прогрессированием заболевания и теми, у кого получена стабилизация или минимальный ответ.

По данным регистра АВМТR выполнена оценка 122 пациентов с ЛХ, не достигших ПО после проведения ≥1 режимов стандартной ХТ, которым была проведена ВДХТ + ауто-ТГСК в период между 1989 и 1995 г. Медиана возраста составила 27 (от 7 до 57) лет. Медиана времени от момента установления диагноза до проведения ВДХТ — 14 (5 до 38) мес. Большинство пациентов получили кондиционирование без ЛТ (n=107). Чаще использовался режим кондиционирования с циклофосфамидом, кармустином и этопозидом (n=47). СК получали из костного мозга (n=86), периферической крови (n=25) или из обеих источников (n=11). Определенные пациенты, не достигших ремиссии, отличались от такового в других исследованиях и включало только пациентов с зарегистрированной прогрессией или подтверждением заболевания по результатам биопсии в остаточной опухоли

по данным радиологических исследований. Медиана наблюдения составила 28 мес от даты ауто-ТГСК, 3-летняя PFS и OS составили 38 и 50% соответственно. Смертность на «день 100» составила 12%. По завершении терапии ПО был достигнут у 50% (n=60) больных, 22% пациентов не имели ответа на терапию или прогрессировали. При мультивариантном анализе неблагоприятными факторами оказались наличие В-симптомов при диагностике и статус II–IV по шкале ECOG перед ВДХТ [43].

В исследовании, проведенном A.R. Yuen, 60 пациентов с первым рецидивом или рефрактерным течением ЛХ после циторедуктивной ХТ получили высокодозовые этопозид и циклофосфамид, после чего был введен кармустин или проведено тотальное облучение тела. Группу сравнения составили 107 пациентов, получивших стандартную ХТ с 1976 по 1989 г. (медиана наблюдения составила 10,3 года). При 4-летнем наблюдении OS, EFS и PFS оказались лучше у пациентов, получивших ВДХТ. OS составила 54% против 47%; p=0,25; EFS 53% против 27%; p<0,01; PFS 62% против 32%; p<0,01). Значимо влияющими на OS оказались ответ на циторедуктивную ХТ и В-симптомы в ремиссии. Длительность ремиссии, проведение ВДХТ, хороший ответ на циторедуктивную ХТ существенно влияли на увеличение EFS и PFS [82].

Несмотря на то что результаты этих исследований доказали эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК при лечении химиочувствительного рецидива ЛХ, роль такой терапии у пациентов с ПРТ ЛХ оставалась спорной по ряду причин.

Во-первых, существуют различные определения ПРТ ЛХ, однако все они включают пациентов с прогрессией в течение терапии I линии. Кроме того, многие исследователи включали в эту группу прогрессию заболевания на протяжении 90 дней после завершения индукционной ХТ или пациентов, не достигших ЧО при терапии I линии.

Во-вторых, биопсия с гистологическим подтверждением рефрактерного течения ЛХ в опубликованных ранее исследованиях проводилась редко (от 0 до 57%). В них, возможно, были включены и те пациенты, у которых при рентгенологических находках в остаточной опухолевой массе не было активной ЛХ, а также пациенты с неходжкинскими лимфомами. Преимущество ВДХТ + ауто-ТГСК у пациентов с неудачей индукционной терапии оставалось неубедительным [45, 72].

Данные, опубликованные по этому поводу тремя исследовательскими группами — Североамериканским регистром АВМТR, немецкой группой GHSg и французской группой GELA, — имели некоторые противоречия. Так, в исследовании АВМТR химиочувствительность опухоли была неизвестна у 1/3 пациентов,

однако были сделаны выводы, что только В-симптомы на момент диагностики ЛХ и статус II–IV по шкале ECOG были прогностическими факторами плохого исхода ВДХТ [43].

В исследование, проводимое GELA, включались пациенты с неудачей первичной терапии. В эту категорию были отнесены пациенты с прогрессией на терапии или имевшие ответ <50%, а также те, у кого сохранялось поражение костного мозга после 4 курсов индукционной терапии. ВДХТ у этих пациентов дала низкие результаты: 5-летняя выживаемость, свободная от 2-й неудачи (FF2F), составила всего 23%, несмотря на то что большинство пациентов (62%) продемонстрировали химиочувствительность опухоли к ХТ II линии [38].

Большинство пациентов с ПРТ ЛХ по данным ранее опубликованных исследований не получали ЛТ как часть терапевтической программы ВДХТ [81].

Проанализировав все опубликованные ранее исследования, в Центре рака Sloan Kettering (MSKCC) инициировали терапевтический протокол для оценки долгосрочных результатов ВДХТ. В нем всем пациентам проводили гистологическую верификацию рецидива, были четко определены критерии понятия ПРТ. Пациентам в рамках данного исследования проводили ЛТ во всех случаях, когда это было возможно, основываясь на том, что при прогрессии после ВДХТ вовлекаются первично-пораженные лимфоузлы, и большинство пациентов с ПРТ ЛХ не получали ЛТ при индукционной терапии.

В MSKCC применяли облучение на вовлеченные зоны (IFRT) с/без дальнейшего проведения тотального облучения лимфоузлов (TLI). В исследовании был включен 91 пациент с ПРТ ЛХ, что объединяло группы: прогрессия на терапии, не достижение ПО (или неподтвержденного ПО) после 6–8 курсов стандартной ХТ. Пациенты оценивались мультидисциплинарной комиссией, были стабильны по системе Ann Arbor в модификации Cotswold. Всем пациентам, включенным в протокол, была проведена биопсия для подтверждения наличия ЛХ. Критерием включения в протокол также являлось: нормальное состояние сердечной деятельности (фракция изгнания левого желудочка >50%), диффузионная способность легких >50%, креатинин в сыворотке крови $\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$ (или клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин). В анализ были включены 75 пациентов, из которых 59 получили только ХТ и 16 — комбинированную ХТ + ЛТ. Индукционная ХТ проводилась по схеме MOPP/ABVD и подобным.

Терапия пациентов с ПРТ ЛХ была существенно изменена в 1994 г., поэтому описание этапов приведено раздельно.

В период 1985–1993 гг. общепринятых подходов к терапии II линии

не существовало. Пациенты, которые вначале получили ПХТ MOPP, затем были переведены на терапию ABVD и наоборот. Стадирование с использованием компьютерной томографии проводилось перед ВДХТ, но при этом химиочувствительность или химиорезистентность опухоли не влияла на решение о проведении последующей ВДХТ. Повторная биопсия костного мозга проводилась при клинических показаниях. Сканирование с галлием проводилось при наличии клинических показаний на усмотрение исследователей. ВДХТ с ауто-ТГСК была предложена всем пациентам с сохраненной функцией сердца, почек, легких. В качестве источника СК все пациенты получили моноклеары костного мозга. IFRT проводилась на остаточные опухолевые участки через 2 нед с момента успешной коллекции костного мозга. Пациенты, у которых ранее облучались очаги поражения, получали ЛТ в более низких дозах или не получили ее вообще в зависимости от радиочувствительности ткани. Суммарная доза ЛТ составляла 15–36 Гр, которая фракционировалась либо по 3 Гр ежедневно, либо по 1,5 Гр 2 раза в сутки. Пациенты, ранее не получавшие ЛТ как часть индукционной терапии, получали TLI в дозе 20,4 Гр (1,67 Гр 3 раза в сутки в течение 4 дней). Затем вводили этопозид внутривенно 250–350 мг/м² поверхности тела в сутки в течение 3 дней, циклофосфамид — внутривенно 60 мг/кг массы тела в сутки в течение 2 дней. Пациенты, ранее облучавшиеся, не получали TLI. Вместо этого применяли кармустин внутривенно 250 мг/м². Через 48 ч после окончания ХТ проводили реинфузию ТГСК.

Этап исследования с 1994 по 1998 г. имел ряд отличий. По накопившимся результатам стало ясно, что пациенты с прогрессией на терапии II линии имели неудовлетворительные результаты после ВДХТ. Исследователями были изменены критерии оценки и терапевтическая тактика. Все пациенты в качестве II линии терапии получили ПХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Компьютерная томография грудной, брюшной полости и малого таза проводилась перед началом терапии II линии и через 2–4 нед после 2-го курса ICE для оценки распространенности опухоли и ответа на терапию. Сканирование с галлием и биопсия костного мозга проводились перед началом терапии ICE и повторялись после 2 курсов, если изначально результаты этих исследований были позитивными. Пациентам, которые прогрессировали на ICE, ВДХТ не проводилась. Однако она проводилась тем, кто расценивался как химиорезистентный (редукция опухоли <25%), но при этом по данным компьютерной томографии не выявлено прогрессии после 2 курсов ICE. Все пациенты

в качестве источника восстановления кроветворения получили СКПК.

С целью снижения легочной токсичности, которая наблюдалась в первой фазе исследования, IFRT была изменена. ЛТ проводилась на остаточные вовлеченные зоны поражения через 2 нед после успешной коллекции СКПК по схеме 1,8 Гр 2 раза в сутки до суммарной дозы 18–36 Гр. TLI проводилась пациентам, ранее не получавшим ЛТ, в дозе 18 Гр за 10 сеансов облучения (2 раза в сутки по 1,8 Гр). Этопозид вводился 96-часовой продленной инфузией, доза кармустина пациентам без TLI была повышена до 300 мг/м².

Все продукты крови облучались с целью профилактики РТПХ. Уровень тромбоцитов контролировался ежедневно, профилактические трансфузии тромбоконцентрата проводились при их уровне <20·10⁹/л. После 1994 г. у всех пациентов, получивших перед ВДХТ IFRT/TLI на область средостения, уровень тромбоцитов контролировался 2 раза в сутки, профилактические трансфузии тромбоконцентрата проводились при их уровне <50·10⁹/л для профилактики геморрагического альвеолита. Эритроцитарная масса вводилась для поддержания уровня Hb >80 г/л.

Из 91 участника исследования 16 впоследствии были исключены из него. У 8 пациентов при повторной биопсии выявлена неходжкинская диффузная В-крупноклеточная лимфома, они продолжали лечение по соответствующей программе терапии. У 7 пациентов была быстрая прогрессия после 1-го курса ICE, поэтому в соответствии с условиями исследования они не были взяты на ВДХТ. У 1 пациента была выявлена сниженная дыхательная функция легких.

При медиане наблюдения 10 лет EFS, PFS и OS составили 45; 49 и 48% соответственно.

На PFS статистически значимо ($p=0,001$) влияла химиочувствительность ЛХ к сальвадж-терапии, имелась тенденция влияния количества курсов ПХТ перед ВДХТ ($p=0,06$). Однако на EFS и OS статистически значимо влияла только химиочувствительность лимфомы. Десятилетняя EFS, PFS и OS у пациентов с химиочувствительной ЛХ составили, соответственно 60; 62 и 66% против 19; 23 и 17% в группе плохого ответа на стандартнодозовую ХТ ($p<0,001$). Был сделан вывод, что для пациентов с ПРТ ЛХ, чувствительной к ХТ II линии, последующая ВДХТ с ауто-ТГСК является лучшей терапевтической опцией. В то же время для пациентов, не ответивших на терапию II линии, необходим поиск новых терапевтических подходов [54].

Французское контролируемое исследование, проведенное French Transplant Registry, определяло прогностические

факторы и результаты терапии у пациентов, которые при неэффективности ХТ I линии получали сальвадж-режимы ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Эти результаты сравнивались с результатами терапии пациентов, получавших стандартную ХТ.

М. André, М. Henry-Amar и соавторы из госпиталя Saint-Louis, Париж, ретроспективно проанализировали данные 86 пациентов с ЛХ, получивших ауто-ТГСК после неэффективной ХТ I линии. К неудаче индукционной терапии были отнесены: отсутствие ПО, прогрессия заболевания на фоне терапии I линии или в первые 3 мес после ее окончания. Группу сравнения составили 258 пациентов, которые получали стандартную ХТ. Они были сопоставимы по возрасту, полу, клинической стадии, наличию В-симптомов и группе риска. Среди 86 пациентов, получивших ауто-ТГСК, средний возраст при установлении диагноза составил 29 лет (14–57 лет). У 39% пациентов установлена II стадия, у 23% — III стадия и у 38% — IV стадия ЛХ. 70% пациентов получали только ХТ, 30% — комбинированное лечение; из тех, кто получал ПХТ, у 60% пациентов она состояла из 7–8 химиопрепаратов. После терапии I линии у 91% отмечалась прогрессия заболевания, у 9% — короткий ЧО. У 80 пациентов проводили ХТ II линии. Предтрансплантационный статус заболевания был следующим: 24% достигли ПО, 38% — ЧО, у 14% — стабилизации заболевания, у 24% — прогрессии заболевания. Медиана наблюдения составила 22 (4–105) мес от момента установления диагноза, 5-летняя EFS и OS после трансплантации составили 25 и 35% соответственно. При мультивариантном анализе предтрансплантационный статус после сальвадж-терапии был единственным значимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость (ЧО; $p=0,017$; прогрессирование заболевания; $p<0,001$). От момента установления диагноза 6-летняя OS пациентов после ауто-ТГСК и 258 пациентов группы сравнения, получивших стандартную терапию, составила 38 и 29% соответственно ($p=0,058$). Исследование продемонстрировало, что ответ на терапию II линии перед ВДХТ является единственным прогностическим фактором, коррелирующим с выживаемостью [6].

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ХТ

Существует множество публикаций, сообщающих о результатах сальвадж-терапии пациентов с рецидивом или ПРТ ЛХ, однако пока нет консенсуса по поводу того, какой режим является лучшим для терапии II линии и не сообщено о проведении такого исследования.

Стандартная ХТ II линии может быть использована как терапия выбора для пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть проведена ВДХТ.

В ситуации, когда конечной целью ПХТ II линии является проведение пациенту ВДХТ с ауто-ТГСК, идеальный курс ХТ должен демонстрировать высокую частоту ответа (оптимально — ПО), иметь приемлемую гематологическую и негематологическую токсичность и позволять хорошо мобилизовать аутологичные СК периферической крови [17].

Ранее использовались различные предтрансплантационные режимы ПХТ, от которых в дальнейшем отказались, например от dеха-ВЕАМ [60] и mini-ВЕАМ [19]. Использование этих режимов позволяет достичь хорошего общего ответа ($>50\%$), однако они имеют высокую токсичность и летальность, связанную с терапией. Кроме того, кармустин и мелфалан, входящие в их состав, обладают выраженной миелотоксичностью и ухудшают эффективность мобилизации и коллекции СКПК. Поэтому сейчас такие схемы не используются у пациентов с ЛХ, являющихся кандидатами на ВДХТ.

Курсы ПХТ II линии на основе плазмы ASHAP [66], ICE [55], DHAP [39] оказались более эффективными как по степени ответа опухоли на терапию, так и по эффективности мобилизации СКПК. В частности, курс ICE, проводимый каждые 14 дней, позволил достичь общего ответа у 88% пациентов и выполнить им успешную коллекцию СКПК.

Новый антиметаболит пиримидина гемцитабин, который впервые был применен при ЛХ в качестве монотерапии, продемонстрировал общий ответ у более чем 40% пациентов при более низкой токсичности в сравнении с другими цитостатическими препаратами [69, 83]. А. Santoro и соавторы применяли гемцитабин в комбинации с ифосфамидом и винорельбином (IGEV) у 91 пациента при терапии первично-рефрактерных форм (40% пациентов) и рецидиве ЛХ. После 4 курсов количество пациентов, имевших ПО, было значительно выше (54%) в сравнении с другими режимами при низком уровне токсичности. У крайне неблагоприятной группы пациентов с ПРТ заболевания ПО был достигнут в 33% случаев. Также курс IGEV продемонстрировал хороший мобилизационный потенциал [70].

Е. Brusamolino и соавторы из Италии использовали ХТ по схеме IGEV с целью достижения максимального ответа перед ВДХТ для мобилизации СКПК. Предтрансплантационный статус болезни оценивали с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)-сканирования с фтордезоксиглюкозой после четвертого цикла IGEV. Пациентам, которые ПЭТ-положительны после IGEV, проводили дальнейшую ХТ (два

цикла ВЕАСОРР-эскалированный или стандартный), для достижения минимальной остаточной болезни или ПЭТ-негативных результатов перед ВДХТ [26].

Ввиду того, что доля неудач при ВДХТ все еще достаточно велика, были предприняты попытки выявления прогностических факторов, влияющих на ее результаты.

Установлено, что длительность ремиссии после ХТ I линии значительно влияет на успех последующей спасательной (сальвадж) терапии. В мультивариантном анализе German Hodgkin's Lymphoma Study Group у пациентов с рецидивом ЛХ определялись факторы плохого прогноза, влияющие на общую выживаемость [37]. Факторами, статистически достоверно влияющими на общую выживаемость, были определены: время до рецидива <12 мес, поздние стадии заболевания и анемия (при диагностике рецидива).

Крупные исследования по ауто-ТГСК при ЛХ [18, 64, 75] проводили анализ факторов прогноза, влияющих на эффективность ВДХТ и ТГСК у пациентов с первым и множественными рецидивами. Они показали, что неблагоприятным фактором прогноза является предлеченность (≥ 2 линии терапии) перед трансплантацией. Исходя из этого, авторами был сделан вывод о том, что у пациентов — кандидатов на ВДХТ — данный метод терапии должен проводиться после развития первого рецидива, вне зависимости от продолжительности первой ремиссии. Критериями возможности проведения ВДХТ в этих исследованиях были: возраст младше 65 лет, отсутствие сопутствующих заболеваний, которые могут усугубиться после ВДХТ (например дыхательная, сердечная, почечная недостаточность). Результаты ВДХТ при первом рецидиве ЛХ показали, что выживаемость без прогрессии (FPP) составляла от 39 до 50,5%, общая выживаемость — до 60,6% при медиане наблюдения 30–36 мес [64, 75]. Результаты были значительно лучше, если перед ВДХТ был достигнут ПО или ЧО. При данном подходе более половины пациентов могут быть излечены с помощью ВДХТ при первом химиочувствительном рецидиве.

Следующую категорию больных ЛХ, у которых проведение ВДХТ является перспективным, составляют пациенты, не достигшие ремиссии после терапии I линии. В частности, это касается пациентов без большой остаточной опухолевой массы, без прогрессии перед проведением ВДХТ. Исследование, сравнившее ВДХТ со стандартной, показало, что ВДХТ является лучшей терапевтической опцией для этой группы пациентов при приемлемом уровне токсичности [6].

Известен ряд агрессивных предтрансплантационных подходов ХТ для достижения ремиссии или минимальной остаточной болезни перед ВДХТ, например двухступенчатый протокол MSKCC [55].

В протоколе MSKCC у пациентов, рефрактерных к ХТ II линии, 10-летняя EFS составила 17%, а при достижении ответа на терапию II линии — 60%.

Другой подход заключается в проведении «последовательной ВДХТ». В Италии были проанализированы результаты лечения 102 пациентов с ЛХ, которые получали режим «последовательной ВДХТ» в 14 центрах, связанных с Intergruppo Italiano Linfomi [78]. У 24 пациентов была первично-рефрактерная форма ЛХ, у 59 пациентов — первый рецидив (ранний — у 32 пациентов, поздний — у 27 пациентов), у 19 пациентов были многократные рецидивы болезни. Последовательная терапия заключалась в проведении высокодозового циклофосфида с последующей коллекцией СКПК, введением метотрексата, этопозиды, проведением ВДХТ + ауто-ТГСК. Частота достижения ПО у больных с ПРТ ЛХ составила 42%, а 5-летняя EFS — 33%, что является лучшим результатом из тех, что были выявлены при обзоре публикаций [26].

Группа ученых из Кельнского университета провела оригинальное исследование с целью определить разницу в прогнозе между ПРТ ЛХ и ПРТ агрессивной НХЛ. Ретроспективно были проанализированы пациенты с прогрессирующими лимфомами, которые получали лечение разными режимами сальвадж-ХТ, включая ВДХТ с ауто-ТГСК. В исследовании был включен 131 пациент с ПРТ лимфом (ЛХ, n=67; НХЛ, n=64). ПРТ лимфомы было определено как прогрессия во время проведения I линии терапии или кратковременный ответ после нее (полная или частичная ремиссия, которые длились ≤ 90 дней). Общий ответ после сальвадж-режимов ХТ составил для пациентов с ПРТ ЛХ 33% и НХЛ — 15%. У 25 (37%) больных с ЛХ проведена ВДХТ. Большинство пациентов с НХЛ прогрессировали во время выполнения сальвадж-терапии, только 6 (10%) пациентов получили ВДХТ. Ни один пациент с НХЛ не прожил более 26 мес после установления диагноза. 5-летняя OS составила 19% для всех больных с ЛХ; 53% — для больных ЛХ, получивших ВДХТ, и 0% — для всех больных, не получивших ВДХТ. Мультивариантный анализ, проведенный у пациентов с ЛХ, выявил, что чувствительность к предтрансплантационной сальвадж-терапии ($p=0,0001$) и проведение ВДХТ ($p=0,031$) являются достоверным прогностическим фактором успеха терапии. Прогностическим фактором для показателя OS оказалась химиочувствительность опухоли ($p=0,0005$), проведение ВДХТ ($p=0,039$), и В-симптомы до прогрессии ($p=0,046$). Таким образом, была выявлена существенная разница в прогнозе для пациентов с ПРТ ЛХ и НХЛ. Прогноз для пациентов с агрессивными НХЛ оказался

крайне пессимистичным. Большинство из них быстро прогрессировали после сальвадж-терапии и исключались из программ проведения ВДХТ. Пациенты с ЛХ, наоборот, могут иметь длительную выживаемость после ВДХТ [38].

РОЛЬ ЛТ В ПРОГРАММАХ ВДХТ

Ретроспективный анализ, проведенный рядом центров, демонстрировал существенный вклад ЛТ в программы ВДХТ, но длительное время не было данных по проспективным исследованиям, посвященным этой проблеме. Большинство центров не проводит ЛТ после ВДХТ [81]. Многим пациентам ЛТ не проводится при индукционной терапии или из-за выявления ранней рефрактерности к ХТ или вследствие имеющегося подхода лечить пациентов только ХТ [14, 23, 24].

Исследование, проведенное С.Н. Moskowitz и соавторами, показало необходимость применения ЛТ при проведении сальвадж-терапии всем пациентам, не получившим ее при терапии I линии. В MSKCC внедрили в практику проведение ЛТ на вовлеченные зоны в рамках сальвадж-терапии (для усиления циторедуктивного эффекта), а также включили ТЛ в режим кондиционирования для тех пациентов, которым ранее облучение не проводилось. По мнению исследователей этого центра, включение ЛТ в программу ВДХТ для ранее не облученных пациентов оправдано, этот подход требует дальнейшего исследования в рамках кооперативных групп [54].

КОНСОЛИДАЦИЯ ПОЛУЧЕННОГО ОТВЕТА

Альтернативная стратегия лечения распространенных стадий ЛХ теоретически может состоять в консолидации ответа, полученного после индукционной терапии. Целесообразность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве консолидации ХТ I линии пациентов группы высокого риска ЛХ была оценена в двух рандомизированных исследованиях. Исследователи из Scotland and Newcastle Lymphoma Group в рамках исследования «HD-3» сравнивали эффект 3 курсов ПХТ с последующей ВДХТ против 5 курсов стандартной ПХТ [62]. Из 126 пациентов группы высокого риска 65 (52%) человек достигли ПО и были рандомизированы в исследование. В обеих группах были получены сопоставимые результаты по времени до неудачи в лечении (79% — для ветви ВДХТ, 85% — для ветви ПХТ; $p=0,35$) без статистически значимой разницы в общей выживаемости. Группа риска оценивалась по шкале SNLГ (Scotland and Newcastle Lymphoma Group), в которой учитывались возраст, стадия, уровень лимфоцитов и гемоглобина.

В другом крупном европейском исследовании, проведенном М. Federico и соавторами, пациенты с любыми двумя неблагоприятными факторами

(оценивались: высокий уровень ЛДГ, большая медиастинальная опухолевая масса, >1 экстранадального очага поражения, низкий гематокрит, поражение паховых лимфоузлов), которые достигли ПО или ЧО после 4 курсов по схеме АВВД или подобных им, были рандомизированы на две ветви: ВДХТ или еще 4 цикла предшествующей ХТ. При медиане наблюдения 48 мес 5-летняя FFS, OS и безрецидивная выживаемость были сходными [27]. Таким образом, ВДХТ не давала никаких преимуществ пациентам, ответившим на антрациклинсодержащие режимы.

РОЛЬ АЛЛО-ТГСК ПРИ ЛХ

Рецидив — основная причина неудачи терапии и смертности пациентов, перенесших ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Большинство рецидивов случается в 1-й год после трансплантации, однако описаны и поздние рецидивы — через 8 лет после проведения трансплантации [7]. Медиана выживаемости при рецидиве после ВДХТ не превышает 2 года.

Для лечения этой группы больных были предприняты попытки проведения алло-ТГСК, где противоопухолевые механизмы ХТ дополняются эффектом «трансплантат против опухоли».

Первое сообщение о проведении алло-ТГСК пациентам с ЛХ было сделано в середине 90-х годов XX ст. J.L. Gajewski и соавторы опубликовали результаты 100 алло-ТГСК, проведенных пациентам от HLA-идентичных родственных доноров. Трехлетняя общая выживаемость, DFS составили соответственно 21 и 15%, вероятность рецидива — 65%. Основной проблемой после трансплантации были рецидивы и пневмонит, которые стали причиной смерти в половине случаев [31]. РТПХ не влияла на риск рецидива. Анализ проведенных 45 алло-ТГСК и 45 ауто-ТГСК, по данным EBMT, не продемонстрировал достоверных различий между ними по OS, PFS и частоте рецидивов. Смертность, связанная с терапией, при 4-летнем наблюдении была достоверно выше при алло-ТГСК (48 против 27%; $p=0,04$). РТПХ \geq II степени достоверно снижала риск рецидива, но также снижала общую выживаемость пациентов [53].

Количество алло-ТГСК, проведенных в мире пациентам с ЛХ, остается все еще незначительным (по данным EBMT в 2007 г. в Европе при ЛХ было выполнено 278 алло-ТГСК). Результаты этого метода терапии при рецидивах ЛХ после ауто-ТГСК пока остаются неутешительными. Традиционная миелоаблятивная алло-ТГСК при неблагоприятном течении ЛХ может быть рассмотрена как терапевтическая опция у большинства пациентов молодого возраста, однако смертность, связан-

ная с терапией, составляет, по разным данным, от 22 до 61% при очень низкой безрецидивной выживаемости, а частота рецидивов после нее достаточно высока [5, 30, 53, 59].

Причины столь высокой смертности при алло-ТГСК могут быть объяснены отбором пациентов крайне неблагоприятного прогноза и предшествующим облучением средостения.

Таким образом, роль миелоаблятивной ТГСК при ЛХ сегодня остается ограниченной. Метод позволяет достичь существенной эскалации доз химиопрепаратов, донорские СК не контаминированы опухолевыми клетками, однако наличие клинически значимого эффекта «трансплантат против лимфомы» четко продемонстрировать так и не удалось.

НЕМИЕЛОАБЛЯТИВНАЯ АЛЛО-ТГСК (МИНИ-АЛЛО-ТГСК)

Интерес к алло-ТГСК возрос после начала использования немиелоаблятивных режимов кондиционирования (RIC алло-ТГСК), обеспечивающих миелосупрессию, достаточную для приживления трансплантата, и выраженный эффект «трансплантат против лимфомы». Снижение доз ХТ позволило снизить смертность по сравнению с миелоаблятивными режимами при сохранении эффективности [16]. В ряде публикаций, описывающих методику RIC алло-ТГСК, приводятся сведения о решающей роли эффекта «трансплантат против лимфомы» [4, 15, 57, 61].

RIC алло-ТГСК может стать альтернативной опцией классической ВДХТ при ЛХ.

S. Robinson и соавторы опубликовали данные EBMT о проведении RIC алло-ТГСК у 374 пациентов с ПРТ ЛХ или имевших рецидив после одной или двух ВДХТ (77%). На момент проведения алло-ТГСК 21% (79) пациентов имели ПО, 39% (146) пациентов — химиочувствительный рецидив и 40% (149) — химиорезистентный рецидив. Большинство (63%) пациентов имели совместимого родственного донора, 30% — совместимого неродственного донора и 7% — не полностью совместимого донора. Смертность, связанная с трансплантацией, на «день 100» составила 12%, но возросла до 20% на момент 12 мес после ТГСК. Этот показатель достоверно хуже в группе химиорезистентных пациентов. Двухлетняя PFS составила 29% и также была хуже в группе химиорезистентных пациентов. Результаты в зависимости от статуса болезни (который оказался главным прогностическим фактором, влияющим на выживание) на момент трансплантации были достоверно хуже при химиорезистентной болезни [65].

A.M. Carella и соавторы из Генуи предложили проведение ауто-ТГСК

с последующей RIC алло-ТГСК для усиления противоопухолевого эффекта за счет реакции «трансплантат против лимфомы». В оригинальном исследовании 17 пациентов с ЛХ распространенных стадий, у которых были HLA-идентичные доноры, после ауто-ТГСК получили немиелоаблятивный режим кондиционирования, состоявший из флударабина 30 мг/м² и циклофосфана 300 мг/м² в течение 3 дней. Затем производилась инфузия свежих, не очищенных от Т-лимфоцитов, клеток-предшественниц гемопоэза, мобилизованных из периферической крови HLA-идентичных сиблингов. У 11 пациентов достигли ПО. Такая тандемная трансплантация на сегодняшний день была воспроизведена уже у более чем 90 пациентов с ЛХ [15].

Количество выполненных при ЛХ RIC алло-ТГСК, по данным EBMT, в последние годы увеличивается, составляя большую часть всех проведенных алло-ТГСК. После ряда исследований с небольшим количеством пациентов и коротким периодом наблюдения [2, 4, 13] регистром EBMT проведено сравнение групп пациентов с ЛХ, которым была выполнена алло-ТГСК после традиционного миелоаблятивного кондиционирования (n=93) и после немиелоаблятивного кондиционирования (n=97). Исследование показало достоверно более низкую смертность, не связанную с рецидивом, в группе RIC алло-ТГСК. Показатели PFS и OS в этой группе также были лучше. Развитие хронической РТПХ достоверно снижало риск развития пострасплатационных рецидивов, и в то же время ассоциировалось с лучшей беспрогрессивной выживаемостью [76].

C. Martínez и соавторы (Lymphoma Working Party of EBMT, Italy) представили работу, посвященную оценке эффективности терапии пациентов с рецидивом ЛХ после ВДХТ + ауто-ТГСК и выявлению прогностических факторов. Были оценены 462 взрослых пациента, которые получили ВДХТ в период с 1996 по 2005 г. по данным EBMT. Медиана от ВДХТ до прогрессии составила 7 (интервал — 1–78 мес) мес. Лечение после неудачи ВДХТ: ХТ стандартными дозами и/или ЛТ — у 294 (64%); вторая ВДХТ — у 35 (8%); алло-ТГСК — у 133 (29%) пациентов. При мультивариантном анализе независимыми ФР были ранний рецидив, стадия IV, большая опухолевая масса, статус ECOG II–IV, возраст старше 50 лет при рецидиве. Для пациентов без ФР 5-летняя общая выживаемость составила 62%, а для пациентов с ≥1 ФР — 37 и 12% соответственно. Данная шкала была применима для всех групп терапии после неудачи ВДХТ [50].

Германской кооперативной трансплантационной группой (GCTSG) был

проведен ретроспективный анализ всех алло-ТГСК при ЛХ по данным Немецкого регистра трансплантации (DRST). В период между 1995 и 2009 г. было выполнено 245 алло-ТГСК, из которых 110 были от совместимого родственного донора и 135 — от неродственного. 165 (67%) пациентов ранее получили ауто-ТГСК с медианой 11,6 мес до алло-ТГСК. Статус заболевания перед алло-ТГСК был следующим: ПО — 13,5%, ЧО — 25,3%, химиочувствительный рецидив — 13,9%, прогрессия или рефрактерное течение — 33,9%. Медиана возраста на момент трансплантации составила 31 (11–64) год, медиана наблюдения для выживших пациентов — 21 мес, медиана OS для всех пациентов — 16,9 мес. Выявлена значительная разница в OS по периодам проведения алло-ТГСК: медиана OS составила 7,2 мес для пациентов, которым трансплантация была выполнена до 2000 г., 9,1 мес — 2001–2003 гг., 38,5 мес — 2004–2006 г. и 25,3 мес — 2007–2009 гг. Выявлена тенденция к лучшей выживаемости в зависимости от ответа до трансплантации: 28 мес — для пациентов, достигших ПО против 8,4 мес при рефрактерном течении, хотя различия оказались статистически недостоверными [71].

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВДХТ С АУТО-ТГСК

Общепринято считать, что пациенты, которым была проведена ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, имеют более высокий риск вторичных опухолей, особенно вторичного МДС или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [42, 52, 75]. Однако на сегодняшний день опубликовано немного исследований с длительным периодом наблюдения, подтверждающих этот факт. Данные Французского реестра [6] указывают на более высокий риск (9% за 5 лет) вторичных опухолей после ВДХТ в сравнении с пациентами, получившими стандартную ХТ. Однако риск развития МДС/ОМЛ одинаков в этих двух группах больных, что свидетельствует о том, что сама по себе ВДХТ не является причиной МДС/ОМЛ. Вероятнее, МДС/ОМЛ развивается вследствие предшествующей терапии потенциально лейкемогенными препаратами перед ВДХТ. Опубликованные Vancouver group данные длительного наблюдения свидетельствуют, что кумулятивный риск вторичных опухолей составил 9% за 15 лет после ВДХТ [42].

После проведения ВДХТ среди прочих отдаленных осложнений чаще наблюдается поражение сердца, легких и эндокринной системы, однако частота этих поражений не отличается статистически значимо от пациентов, которые лечились стандартной ПХТ. Имеющиеся на сегодняшний день данные по пораже-

нию половых желез и бесплодию после ВДХТ очень ограничены, поэтому необходимо дальнейшее изучение данной проблемы относительно основных функций органов. Для выявления поздних осложнений ВДХТ и их коррекции необходимо постоянное систематическое наблюдение пациентов в посттрансплантационный период.

ДИСКУССИЯ

Роль ВДХТ в лечении пациентов с рецидивом или ПРТ ЛХ доказана в нескольких рандомизированных исследованиях и на сегодняшний день является терапией, позволяющей достичь наилучших результатов лечения у пациентов этой группы с неблагоприятным прогнозом.

При сравнении различных групп пациентов с неудачей терапии I линии в ряде крупных исследований показано, что при проведении ВДХТ пациенты с ПРТ ЛХ имеют худший прогноз, нежели больные с рецидивом ЛХ. Выживаемость без прогрессии (ФРР) у первых колеблется от 25 до 40%, а общая выживаемость не превышает 30–40% [6, 42, 43, 75, 77, 78].

Однако следует отметить, что эти данные могут не отражать истинной эффективности ВДХТ у пациентов с ПРТ ЛХ вследствие ряда причин.

Пациентам с быстро прогрессирующей ЛХ ВДХТ проводится редко. Основная проблема интерпретации публикуемых данных о лечении ПРТ ЛХ заключается в отсутствии единого определения понятия ПРТ.

Оценка ответа на индукционную ХТ при ЛХ может быть проблематичной, особенно при резидуальной массе в средостении после ХТ. В остаточной опухолевой массе может быть как активная опухолевая ткань, так и фиброзная без лимфомы [36, 63]. Согласно результатам некоторых исследований наличие резидуальной опухоли в средостении после ХТ ассоциируется с более высокой вероятностью развития рецидивов по сравнению с больными без резидуальной массы. Тем не менее, у 60–70% пациентов с резидуальной массой в средостении рецидивы не отмечаются.

Таким образом, если пациентам с остаточной медиастинальной опухолью (количество таких пациентов на момент ВДХТ достигает 56%) классифицировать как не ответивших на индукционную терапию на основании компьютерной томографии, многие из них получают ВДХТ при остаточной опухолевой массе, не содержащей активной опухолевой ткани.

Применение более новых методов визуализации, например сцинтиграфии с галлием [35, 68], магнитно-резонансной томографии [34] и ПЭТ [67] продемонстрировало улучшение дифференциальной диагностики между

резидуальной фиброзной тканью и массой, содержащей активную опухоль.

Более того, ответ опухоли на ПХТ, проведенную непосредственно перед трансплантацией, во многих опубликованных исследованиях не являлся фактором, влияющим на исход терапии.

На результаты исследования может влиять включение пациентов с не подтвержденным гистологически рецидивом ЛХ: с неходжкинскими лимфомами, незлокачественными образованиями (инфекция, саркоидоподобные реакции). Причем ряд таких образований является позитивным при сканировании с галлием или ПЭТ, поэтому гистологическое подтверждение рецидива или ПРТ ЛХ является особо важным [8, 25, 32, 74].

В исследовании, проведенном С.Н. Moskowitz и соавторами в 2004 г. [54] в MSKCC, при повторной биопсии у 8 (9%) пациентов с ПРТ ЛХ была выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома, при пересмотре первичного материала биопсии этот диагноз был подтвержден.

В этом же исследовании оценивали эффект терапии II линии по результатам рентгенографических исследований, проводимых до начала терапии II линии и на промежуточном этапе. Показано, что пациенты с химиочувствительным (к терапии II линии) течением ПРТ ЛХ при проведении терапии II линии и ВДХТ имеют сходный прогноз с рецидивом ЛХ. И напротив, прогноз пациентов с химиорезистентным рецидивом остается крайне неблагоприятным.

Летальность, связанная с ВДХТ, в последнее десятилетие существенно снизилась и в ряде центров не превышает 1% [54]. Это может быть связано с рядом факторов: переходом на использование СКПК вместо костного мозга, уменьшением резидуальной опухоли перед ВДХТ за счет более эффективной сальваж-терапии, исключением прогрессирующих пациентов из программы ВДХТ, внедрением усовершенствованных методов облучения, улучшением сопроводительной терапии. Снижение летальности, связанной с терапией, улучшило результаты ВДХТ, однако существенного повышения результатов ВДХТ достичь не удалось.

Проведен ряд исследований, ставивших своей целью выявить предикторы неблагоприятного прогноза проведения ВДХТ. В результате выявлено влияние на PFS, OS, EFS таких факторов, как опухоль больших размеров, тяжелое общее состояние, наличие В-симптомов, повышенный уровень ЛДГ, вовлечение костного мозга, экстранодальное поражение и рецидив в облученной области. Согласно результатам многих исследований большое значение имеет объем терапии до ВДХТ. Пациенты, получившие только одну линию (режим ХТ II линии, имели существенное пре-

имущество по сравнению с теми, кто получал более одного режима. Данная закономерность может быть связана с тем, что пациенты, для которых несколько режимов оказались неэффективными, относятся к группе неблагоприятного прогноза. Пациенты, ответившие на стандартнодозовую терапию II линии, исключались из исследования эффективности ВДХТ. Однако эти результаты не свидетельствуют о том, что пациентам с ЛХ следует немедленно проводить ВДХТ после неэффективности одного режима терапии II линии.

Анализ данных, полученных в нескольких исследованиях, также зафиксировал прогностическое значение времени от момента установки диагноза до проведения ВДХТ. Так, общая выживаемость была выше среди пациентов, получивших ВДХТ в течение до 18 мес от установления диагноза по сравнению с теми, кто получил трансплантацию позже.

Поскольку статус ЛХ перед ВДХТ — самый важный фактор, влияющий на успех лечения, основной целью предтрансплантационной терапии является достижение ПО. В этой связи большое внимание уделяется интенсификации стандартнодозовой терапии II линии и применению новых препаратов, таких как SGN-35 (антитела к CD30+), бендамустин, HDAC-ингибиторы.

Роль алло-ТГСК в лечении ЛХ все еще не определена. Более высокая токсичность метода и летальность, связанная с терапией, не позволяют рассматривать алло-ТГСК как стандартную терапию больных в рецидиве или с ПРТ ЛХ. Однако этот вид лечения требует дальнейшего изучения. На сегодняшний день большинство пациентов, которым проведена алло-ТГСК, составляют те, кто имел рецидив после предшествующей ауто-ТГСК. Течение ЛХ у этих пациентов крайне неблагоприятное, с большой «предлеченностью»/кумулятивной токсичностью, что не может не сказываться на результатах.

У пациентов молодого возраста с ЛХ очень высокого риска, которые имеют HLA-идентичного донора, проведение алло-ТГСК в ряде случаев может иметь очевидные преимущества перед ауто-ТГСК. Опыт госпиталя имени Джона Хопкинса, где проводились традиционные алло-ТГСК больным, у которых не было предшествующей ауто-трансплантации, продемонстрировал более низкую частоту рецидива в сравнении с теми пациентами, которым ранее была проведена ауто-ТГСК. За 3 года наблюдения не отмечено рецидивов ЛХ или развития МДС, ОМЛ, связанных с трансплантацией [1].

Несмотря на положительные результаты ранних исследований по проведению RIC алло-ТГСК, более поздние данные, доступные в литературе, свиде-

тельствуют о недостаточно длительном ответе ЛХ на лечение, с PFS примерно 25–30% и общая выживаемость 35–60% через 2 года после ТГСК [3, 41, 49, 58, 76].

Вопрос о преимуществах RIC алло-ТГСК для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированных исследований. Тем не менее, изучение эффективности алло-ТГСК при ЛХ остается в центре внимания большинства исследовательских групп мира. На прошедшем в Кельне в октябре 2010 г. 8-м Международном симпозиуме «Лимфома Ходжкина» представлены результаты ряда исследований по проблеме рефрактерной ЛХ и ее рецидивов, в том числе посвященные проведению алло-ТГСК.

Выводы

Стандартная ХТ в лечении первично-рефрактерной формы ЛХ или при ее ранних рецидивах имеет низкий терапевтический эффект. На сегодняшний день для этой группы пациентов наиболее эффективна ВДХТ с поддержкой ауто-ТГСК. Значительно лучшие результаты имеют пациенты, ответившие на ПХТ II линии и имеющие ПО или ЧО на момент проведения ВДХТ.

Количество линий стандартнодозовой терапии до ВДХТ, а также время от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации являются значимыми факторами прогноза эффективности терапии. Поэтому при выявлении рецидива или диагностировании ПРТ ЛХ при проведении инициальной терапии пациент должен быть рассмотрен как кандидат на проведение сальваж-терапии по схемам ПХТ II линии и дальнейшей ВДХТ с ауто-ТГСК.

При планировании ВДХТ обязательной является повторная биопсия и последующее гистологическое исследование для подтверждения рецидива или ПРТ ЛХ (в том числе трансаракальная, лапароскопическая биопсия, толстоигольная биопсия). Трактовка результатов ПЭТ должна проводиться в комплексе с другими диагностическими данными и уступает по точности гистологическому исследованию.

Поскольку ответ ЛХ на терапию до ВДХТ — самый важный прогностический фактор, необходим поиск новых возможностей интенсификации стандартнодозовой терапии II линии, в том числе — применение новых препаратов (например антитела к CD30+, бендамустин, HDAC-ингибиторы и др.).

Алло-ТГСК на сегодняшний день не является стандартной процедурой при ПРТ и рецидиве ЛХ. Однако ряд работ, посвященных роли традиционной и немиелоаблятивной алло-ТГСК демонстрирует потенциал этих видов терапии. Необходимы дальнейшие ис-

следования, направленные на изучение эффективности алло-ТГСК как спасательной терапии после неудачи ВДХТ с ауто-ТГСК, так и в качестве первичной терапии ПРТ и рецидива ЛХ.

Кроме этого, дальнейшее изучение биологических механизмов развития рефрактерности ЛХ к ВДХТ, сравнение течения химиорефрактерной ЛХ с более благоприятной, которая отвечает на терапию I линии, может помочь выявить основные патогенетические механизмы, формирующие рефрактерный фенотип ЛХ и найти пути его преодоления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akpek G., Ambinder R.F., Piantadosi S. et al. (2001) Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 19: 4314–4321.
2. Alvarez I., Sureda A., Caballero M.D. et al. (2006) Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 12: 172–183.
3. Anderlini P., Saibla R., Acholonu S. et al. (2008) Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica*, 93: 257–264.
4. Anderlini P., Saibla R., Acholonu S. et al. (2005) Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.*, 35: 943–951.
5. Anderson J.E., Litzow M.R., Appelbaum F.R. et al. (1993) Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: The 21-year Seattle experience. *J. Clin. Oncol.*, 11: 2342–2350.
6. André M., Henry-Amar M., Pico J.L. et al. (1999) Comparison of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 17: 222–229.
7. Armitage J.O., Goldstone A.H., Carella A.M. et al. (1999) Role of bone marrow transplantation in Hodgkin's Disease. *Hodgkin's Disease (Ed.)*, Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V. (Eds) Lippincott Williams and Wilkins, p. 521–530.
8. Bakheet, S.M., Powe J., Ezzat A. et al. (1998) 18-FDG uptake in tuberculosis. *Clin. Nucl. Med.*, 23: 739–742.
9. Bonadonna G., Santoro A., Bonfante V. et al. (1982) ABVD chemotherapy in the treatment Hodgkin's disease. *Cancer Treatm. Rev.*, 9: 21–35.
10. Bonfante V., Santoro A., Devizzi L. et al. (1993) Outcome of patients with Hodgkin's disease relapsing after alternating MOPP/ABVD. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 12: 364.
11. Brusamolino E., Baio A., Orlandi E. et al. (2006) Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin. Cancer Res.*, 12: 6487–6493.
12. Brusamolino E., Orlandi E., Canevari A. et al. (1994) Results of CAV regimen (CCNU, melphalan, and VP-16) as third-line salvage therapy for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 5: 427–432.
13. Burroughs L.M., Maris M.B., Sandmaier B.M. et al. (2004) HLA-matched related (MRD) or unrelated donor (URD) nonmyeloablative conditioning and hematopoietic cell transplantation (HCT) for patients with advanced Hodgkin disease (HD). *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 10(Suppl. 1): 73–74.
14. Canellos G.P. (2002) Primary treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 13(Suppl. 4): 153–158.
15. Carella A.M., Cavaliere M., Lerma E. et al. (2000) Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 18: 3918–3924.
16. Carella A.M., Champlin R., Slavin S. et al. (2000) Mini-allografts: Ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant.*, 25: 345–350.
17. Carella A.M., Congiu A., Nati S. et al. Treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and new frontiers in Hodgkin's lymphoma therapy. *Clinical Malignant Hematology*. Sekeres M.A (Editor)-McGraw-Hill (in press).
18. Carella A.M., Congiu A.M., Gaozza E. et al. (1988) High dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 advanced resistant Hodgkin's disease patients: An Italian study group report. *J. Clin. Oncol.*, 6: 1411–1416.

19. Colwill R., Crump M., Couture F. et al. (1995) Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 13: 396–402.

20. De Vita V.T., Serpick A., Carbone P.P. (1970) Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, 73: 891–895.

21. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. (1998) BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 16(12): 3810–3821.

22. Diehl Volker, Franklin Jeremy, Pfreundschuh Michael et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 348(24): 2386–2395.

23. Diehl V., Josting A. (2000) Hodgkin's disease. *Cancer J.*, 6 (Suppl. 2): S150–S158.

24. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. (1997) The German Hodgkin's Lymphoma Study Group BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 8: 143–148.

25. Epeibaum R., Ben-Arie Y., Bar-Shalom R. et al. (1997) Benign proliferative lesions mimicking recurrence of Hodgkin's disease. *Med. Pediatr. Oncol.*, 28: 187–190.

26. Ercole Brusamolino, Angelo Michele Carella (2007) Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*, 92(01): 6–10.

27. Federico M., Bellei M., Brice P. et al. (2003) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J. Clin. Oncol.*, 21: 2320–2325.

28. Franklin J., Diehl V. (2002) Current clinical trials for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: BEACOPP. *Ann. Oncol.*, 13(Suppl. 1): 98–101.

29. Frei E. (1995) III pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy. In: Armitage J.O., Antman K.H. (Eds) High-dose cancer therapy. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 3–17.

30. Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. et al. (1996) Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 14: 572–578.

31. Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. et al. (1996) Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 14: 572–578.

32. Gargot D., Algayres J.P., Brunet C. et al. (1990) Sarcoidosis and sarcoid reaction associated with Hodgkin's disease. *Rev. Med. Intern.*, 11: 157–160.

33. Hasenclever D., Diehl V., Armitage J.O. et al. (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 339: 1506–1514.

34. Hill M., Cunningham D.C., MacVicar D. et al. (1993) Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 11: 2273–2278.

35. Janicek M., Kaplan W., Neuberger D. et al. (1997) Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high dose CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 15: 1631–1637.

36. Jochelson M., Mauch P., Balikian J. et al. (1995) The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 3: 637–640.

37. Josting A., Franklin J., May M. et al. (2002) New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J. Clin. Oncol.*, 20: 221–230.

38. Josting A., Reiser M., Rueffer U. et al. (2000) Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J. Clin. Oncol.*, 18(2): 332–339.

39. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. (2002) Time-intensified dexamethasone/cis-platin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 13: 1628–1635.

40. Kuruvilla J. (2009) Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, p. 497–506.

41. Lauri M.B., Paul V.O.D., Brenda M.S. et al. (2008) Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. biology of blood and marrow transplantation. *J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, 14: 1279–1287.

42. Lavoie J.C., Connors J.M., Phillips G.L. et al. (2005) High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*, 106: 1473–1478.

43. Lazarus H.M., Rowings P.A., Zhang M.J. et al. (1999) Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: A report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.*, 17: 534–545.
44. Leitman S.T., Read E.L. (1996) Hematopoietic progenitor cells. *Semin. Hematol.*, 33: 341–358.
45. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. (1993) Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI trial. *Lancet*, 341: 1051–1054.
46. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al. (2006) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.*, 37: 439–449. Special Report.
47. Longo L., Duffey P.L., Young R.C. et al. (1992) Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J. Clin. Oncol.*, 10: 210–218.
48. Longo D.L., Young R.C., Wesley M. et al. (1986) Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 4: 1295–1306.
49. Marcel P.D., Parameswaran N.H., Jeanette C. et al. (2009) Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, 15: 109–117.
50. Martínez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. (2010) A relapse of Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation (asct): identification of prognostic factors predicting outcome. 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 23–26, 2010. Abstract Book. *Haematologica*, 95: S1–S52.
51. McCredie K., Herch E.M., Freireich E.J. (1971) Cells capable of colong formation in the peripheral blood of man. *Science*, 171: 293–294.
52. Metayer C., Curtis R.E., Vose J. et al. (2003) Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia after autotransplantation for lymphoma: A multicenter case-control study. *Blood*, 101: 2015–2023.
53. Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M. et al. (1996) Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. J. Clin. Oncol.*, 14: 1291–1296.
54. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. (2004) Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.*, 124(5): 645–652.
55. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. (2001) A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*, 97: 616–623.
56. Oxford Handbook of Clinical Haematology. Drew Provan, Charles R.J., Singer, Trevor Baglin, Sir John Lilleyman. Oxford University Press. ISBN: 0198526520.
57. Peggs K.S., Hunter A., Chopra R. et al. (2005) Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*, 365: 1934–1941.
58. Peggs K.S., Sureda A., Qian W. et al. (2007) Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br. J. Haematol.*, 139: 70–80.
59. Peniket A.J., Ruiz de Elvira M.C., Taghipour G. et al. (2003) An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 31: 667–678.
60. Pfreundschuh M.G., Rueffer U., Lathan B. et al. (1994) Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 12: 580–586.
61. Porter D.L., Stadtmauer E.A., Lazarus H.M. (2003) GvHD: Graft-versus-host disease or graft-versus-Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone Marrow Transplant.*, 31: 739–746.
62. Proctor S.J., Mackie M., Dawson A. et al. (2002) A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur. J. Cancer.*, 38: 795–806.
63. Radford J.A., Cowan R.A., Flanagan M. et al. (1988) The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment of Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 6: 940–946.
64. Reece D.E., Connors J.M., Spinelli J.J. et al. (1994) Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide±cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood*, 83: 1193–1199.
65. Robinson S., Taghipour G., Sureda A. et al. (2004) Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease. Outcome depends primarily on disease status at the time of transplantation. *Blood*, 104: 639a.
66. Rodriguez J., Rodriguez M.A., Fayad L. et al. (1999) ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood*, 93: 3632–3636.
67. Romer W., Hanauske A.R., Ziegler S. et al. (1998) Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*, 91: 4464–4471.
68. Salloum E., Brandt D.S., Caride V.J. et al. (1997) Gallium scans in the management of patients with Hodgkin's disease: A study of 101 patients. *J. Clin. Oncol.*, 15: 518–527.
69. Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. et al. (2000) Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 18: 2615–2619.
70. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. (2007) Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine (IGEV): a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 92: 35–41.
71. Scheid C., Topp M., Bornhäuser M. et al. (2010) Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease: a retrospective analysis of data from the German stem cell transplantation registry (DRST). 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 23–26, 2010. Abstract Book. *Haematologica*, 95: S1–S52.
72. Schmitz N., Pfister B., Sextro M. et al. (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359: 2065–2071.
73. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. (2003) 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 21(9): 1734–1739.
74. Simsek S., van Leuven F., Bronsveld W. et al. (2002) Unusual association of Hodgkin's disease and sarcoidosis. *Netherl. J. Med.*, 60: 438–440.
75. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. et al. (2001) Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: Results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 19: 1395–1404.
76. Sureda A., Robinson S., Canals C. et al. (2008) 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.*, 26: 455–462.
77. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. et al. (1999) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: Results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 17: 3101–3109.
78. Tarella C., Cuttita A., Vitolo U. et al. (2003) High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 97: 2748–2759.
79. The EBMT Handbook (2008) Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2008, 5th ed. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman et al. (Eds).
80. Thomas E.D., Storb R. (1970) Technique for human marrow grafting. *Blood*, 36: 507–515.
81. Yahalom J. (1995) Integrating radiotherapy into bone marrow transplantation programs for Hodgkin's disease. *International J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 33: 525–528.
82. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. et al. (1997) Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*, 89: 814–822.
83. Zinzani P.L., Bendandi M., Stefoni V. et al. (2000) Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica*, 85: 926–929.

Лікування пацієнтів з рецидивами та рефрактерним перебігом лімфоми Ходжкіна. Роль високодозової хіміотерапії та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Є.В. Кушчевий, І.А. Крячок, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко
Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті наведено огляд літератури, присвяченої проблемам терапії пацієнтів із несприятливим перебігом лімфоми Ходжкіна. Представлено загальні принципи проведення високодозової хіміотерапії, порівняння її ефективності зі стандартною хіміотерапією, роль аутологічної та аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Продемонстровано роль високодозової хіміотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин як терапії вибору для цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: лімфома Ходжкіна, рецидив, первинно-рефрактерний перебіг, рятувальна хіміотерапія, високодозова хіміотерапія, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Treatment of patients with relapse or refractory Hodgkin's disease. Role of high dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation

E.V. Kushcheyvyi, I.A. Kriachok, A.V. Martinchik, K.S. Filonenko
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. A review of the literature dedicated to the problems of therapy in patients with unfavorable course of Hodgkin's lymphoma (HL) was presented in the article. General principles of high dose chemotherapy, comparison of the efficacy of HDCT with standart chemotherapy, role of the radiation therapy, autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are described. There are the role of HDCT with HSCT as a treatment of choice for this group of patients.

Key words: Hodgkin's lymphoma, relapse, primary refractory course of disease, salvage chemotherapy, high dose chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation.