

УДК: 611.018.1:612.419:004

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Максим Игоревич Перегинец¹, Анна Васильевна Севастьянова², Бахтиёр

Баходирович Тураев³, Юлия Сергеевна Китаева⁴

¹⁻⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия.

⁴ГАУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница №1", Екатеринбург, Россия.

¹e-mail: maximus2606@mail.ru

Аннотация

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухоль лимфоидной ткани, заболеваемость которой в России составляет 2,3 на 100000 населения. При современных подходах лечения прогноз на излечение является крайне благоприятным. При рецидивном или рефрактерном течении ЛХ актуальным методом лечения является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). **Цель исследования** - оценка эффективности проводимой высокодозной ПХТ и аутоТГСК, у пациентов, получивших лечение в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1». **Материал и методы.** В данном исследовании проводилась оценка результатов лечения пациентов с рецидивным течением ЛХ после курсов стандартной ПХТ и высокодозной ПХТ с последующей ауТГСК. **Результаты.** В исследуемую группу включено 16 пациентов с рецидивом ЛХ, получивших лечение базе отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга. Пациентам применялись схемы стандартной ПХТ в первую линию (BEACOPP(D), ABVD). При проведении оценки результатов лечения выявлено, что после первой линии ПХТ у 8 пациентов (50%) наблюдалась частичная ремиссия (PR), у 4 пациентов (25%) - стабилизация процесса (SD), у 4 пациентов (25%) констатирована полная ремиссия (CR). Среднее время до развития рецидива 24 месяца. Для достижения наибольшего количества ремиссий пациентам проводились курсы ПХТ второй линии по схемам «DHAP», «escBEACOPP», «DexaBEAM», гемзар-содержащие курсы, «ABVD». При оценке эффективности второй линии ПХТ в полную ремиссию вышли 4 пациента (25%), частичную ремиссию - 7 пациентов (44%), стабилизация процесса наблюдалась у 1 пациента (6%), прогрессирование заболевания констатировано у 4 пациентов (25%). Всей исследуемой популяции пациентов проведена аутоТГСК, по результатам которой полная ремиссия выявлена у 7 пациентов (44%), частичная ремиссия диагностирована у 9 пациентов (56%). **Обсуждение.** По данным литературных источников применение современных схем ПХТ, аутоТГСК повышают общую и безрецидивную выживаемость пациентов с рецидивирующим течением ЛХ. **Выводы.** У пациентов с рецидивом ЛХ после лечения высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК

эффективна общая десятилетняя выживаемость 78%, безрецидивная десятилетняя выживаемость 34%, что сравнимо с результатами других центров, проводящих лечение рецидивов ЛХ.

Ключевые слова: трансплантация, костный мозг, лимфома, химиотерапия, рецидив.

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOTRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE HODGKIN'S LYMPHOMA

Maksim I. Pereginets¹, Anna V. Sevastyanova², Yuliya S. Kitaeva³, Bahtiyer B. Turaev⁴

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

³State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1", Yekaterinburg, Russia.

¹e-mail: maximus2606@mail.ru

Abstract

Introduction. Hodgkin's lymphoma (HL) is a tumor of the lymphoid tissue, the incidence of which in Russia is 2.3 per 100,000 population. With modern approaches to treatment, the prognosis for a cure is extremely favorable. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) is a topical treatment for relapsed or refractory HL. **The aim of the work** - to evaluate the effectiveness of high-dose PCT and autoHSCT in patients treated in the Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation of SOKB No. 1. **Material and methods.** In this study, the results of treatment of patients with recurrent HL after courses of standard PCT and high-dose PCT followed by autoHSCT were evaluated. **Results.** The study group included 16 patients with HL recurrence who received treatment at the Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation of the State Healthcare Institution of Regional Clinical Hospital No. 1 in Yekaterinburg. Patients received standard first-line chemotherapy regimens (BEACOPP(D), ABVD). When evaluating the results of treatment, it was revealed that after the first line of PCT, 8 patients (50%) had a partial remission (PR), 4 patients (25%) had a stabilization of the process (SD), 4 patients (25%) had a complete remission (CR). The median time to relapse was 24 months. To achieve the greatest number of remissions, patients underwent second-line PCT courses according to the schemes "DHAP", "escBEACOPP", "DexaBEAM", gemzar-containing courses, "ABVD". When evaluating the effectiveness of the second line of PCT, 4 patients (25%) went into complete remission, 7 patients (44%) went into partial remission, stabilization of the process was observed in 1 patient (6%), disease progression was noted in 4 patients (25%). The entire study population of patients underwent autoHSCT, according to the results of which complete remission was detected in 7 patients (44%), partial remission was diagnosed in 9 patients (56%). **Discussion.** According to literature sources, the use of modern PCT regimens, autoHSCT increase the overall and relapse-free survival of patients with recurrent HL. **Conclusion.** Patients with HL recurrence after treatment with high-dose PCT followed by autoHSCT have an effective 10-year overall survival of 78%, 10-year

recurrence-free survival of 34%, which is comparable with the results of other centers that treat recurrent HL.

Key words: transplantation, bone marrow, lymphoma, chemotherapy, relapse.

ВВЕДЕНИЕ

В России ежегодно регистрируется около 50000 новых случаев онкогематологических заболеваний. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухоль лимфоидной ткани, заболеваемость которой в России составляет 2,3 на 100000 населения [1]. Заболевают люди любого возраста, чаще всего пик приходится на 15-40 лет. Болезни подвержены оба пола, но мужчины болеют чаще женщин.

В течение последнего времени статистика заболеваемости ЛХ не изменилась. Однако снизилась летальность, увеличилась продолжительность жизни пациентов. При современных подходах лечения прогноз на излечение является крайне благоприятным. У большинства пациентов после применения полихимиотерапии (ПХТ) первой линии возможно выздоровление.

Но несмотря на положительные результаты в лечении данной категории пациентов, существуют и рецидивы заболевания [2]. При рецидивном или рефрактерном течении ЛХ актуальным методом лечения является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В результате проведения данной операции увеличивается количество людей, вылечившихся от заболевания.

Цель исследования - оценка эффективности проводимой аутоТГСК при рецидиве ЛХ, у пациентов, получивших лечение в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании проводилась оценка результатов лечения пациентов с рецидивным течением ЛХ после курсов стандартной ПХТ и высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемую группу включено 16 пациентов с рецидивом ЛХ, получивших лечение базе отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга. Из них: 9 женщин (56%) и 7 мужчин (44%). Средний возраст пациентов составил 29 лет.

По гистологическому типу ЛХ имеет 4 варианта развития. Наибольшее количество пациентов имеет нодулярный склероз – 12 человек (75%), в малом количестве представлен смешанноклеточный вариант – 4 человека (25%). Вариант с преобладанием лимфоидной ткани, а также с лимфоидным истощением встречается крайне редко и в данной группе анализируемых пациентов обнаружен не был.

В зависимости от степени распространённости заболевания выделяют 4 стадии ЛХ. В исследуемой группе количество пациентов со II стадией составило 7 пациентов (44%), с III – 7 пациентов (44%). Количество пациентов с IV стадией составило 12% (2 человека). Во всей группе пациентов В-симптомные формы заболевания выявлены у 10 человек (63%).

Пациентам применялись схемы стандартной полихимиотерапии (ПХТ) в первую линию: «ВЕАСОРР(D)» получили 9 пациентов (56%), «ABVD» – 7 пациентов (44%). В среднем количество проведенных курсов составило 4 (от 2 до 8). При проведении оценки результатов лечения (рис.1) выявлено, что после первой линии ПХТ у 8 пациентов (50%) наблюдалась частичная ремиссия (PR), у 4 пациентов (25%) - стабилизация процесса (SD), у 4 пациентов (25%) констатирована полная ремиссия (CR).

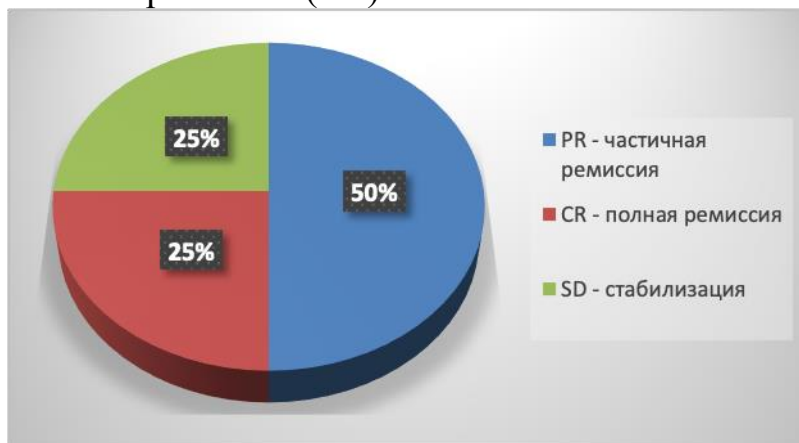


Рис.1. Результаты лечения после 1-й линии ПХТ

Среднее время до развития рецидива 24 месяца (от 3 до 108 месяцев). Ранний рецидив развился у 6 пациентов (38%), поздний рецидив - у 10 пациентов (62%).

Для достижения наибольшего количества ремиссий пациентам проводились курсы ПХТ второй линии по схемам «ДНАР», «escВЕАСОРР», «ДехаВЕАМ», гемзар-содержащие курсы, «ABVD». При оценке эффективности второй линии ПХТ (рис.2) в полную ремиссию вышли 4 пациента (25%), частичную ремиссию - 7 пациентов (44%), стабилизация процесса наблюдалась у 1 пациента (6%), прогрессирование заболевания констатировано у 4 пациентов (25%).

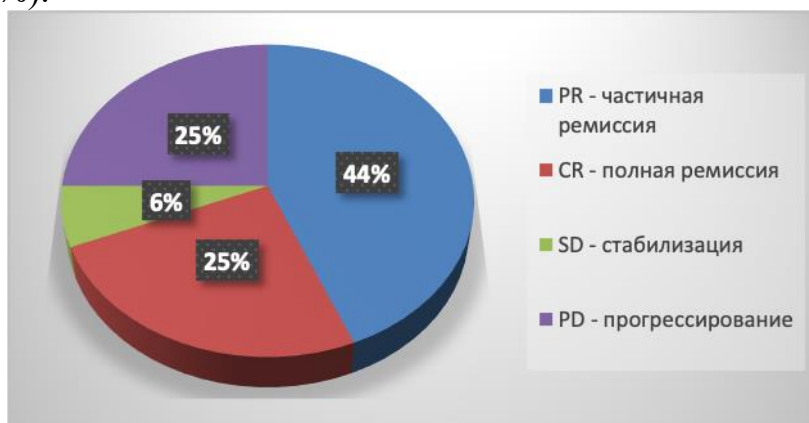


Рис.2. Результаты лечения рецидивов после 2-й линии ПХТ и АутоТГСК

Всей исследуемой популяции пациентов проведена аутоТГСК, по результатам которой полная ремиссия выявлена у 7 пациентов (44%), частичная ремиссия диагностирована у 9 пациентов (56%).

В качестве трансплантата использовались гемопоэтические стволовые клетки крови у 10 пациентов (63%), комбинированный трансплантат (костный мозг + гемопоэтические стволовые клетки крови) у 6 пациентов (37%). Средняя доза периферических стволовых клеток крови (CD34+) $6.9 \pm 1.2 \cdot 10^6/\text{кг}$ (от 3.1 до $13 \cdot 10^6/\text{кг}$). Все пациенты исследуемой группы получили кондиционирование по протоколу BEAM. Трансплантат собран после стимулирования гранулоцитарными колониостимулирующими факторами (10 мкг/кг/сут).

Средние сроки госпитализации при проведении аутоТГСК составили 32 дня (от 21 до 37 дней). Среднее время восстановления гранулоцитов ($>0.5 \cdot 10^9/\text{л}$) – 18 дней (от 11 до 30 дней), восстановление тромбоцитов ($>50 \cdot 10^9/\text{л}$) – 28 дней (от 13 до 68 дней), восстановление лейкоцитов ($>1000 \cdot 10^9/\text{л}$) – 17 дней (от 10 до 30 дней).

Ранняя летальность после аутоТГСК составила – 0%. Общая выживаемость трех-, пяти- и десятилетняя составила 78%. Безрецидивная выживаемость составила: трех- и пятилетняя – 82% (рис.3).

Безрецидивная выживаемость 82%

Общая выживаемость 78%

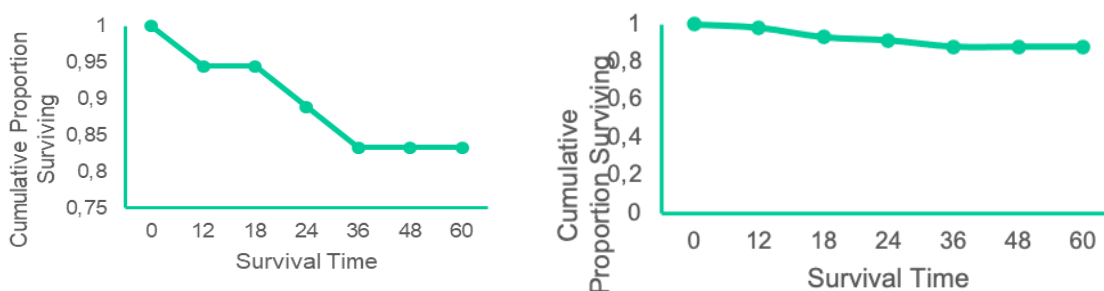


Рис. 3. Выживаемость пациентов после рецидива заболевания с аутоТГСК (n-16)

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование демонстрирует, что эффективность лечения ЛХ заключается в правильном применении схемы ПХТ. В работа показано, что выбор схемы терапии осуществляется согласно действующих национальных клинических рекомендаций и зависит от распространенности опухолевого процесса (стадии заболевания) [3].

При развитии рецидива заболевания применяются схемы 2-ой линии терапии линии высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК, что подтверждено в работе Моисеевой Т.Н. [4].

Статистика результатов лечения пациентов с рецидивирующим течением ЛХ с применением высокодозной ПХТ и аутоТГСК, приведенная в данной работе, сопоставима с исследованием Сингера С. [5].

Таким образом, по данным литературных источников применение современных схем ПХТ, аутоТГСК повышают общую и безрецидивную выживаемость пациентов с рецидивирующим течением ЛХ.

ВЫВОДЫ

У пациентов с рецидивом ЛХ после лечения высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК эффективна общая десятилетняя выживаемость 78%, безрецидивная десятилетняя выживаемость 34%, что сравнимо с результатами других центров, проводящих лечение рецидивов ЛХ. Использование технологии аутоТГСК при лечении ЛХ оправдано и воспроизводимо на уровне регионального гематологического центра.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. - Нижний Новгород: НижГМА, 2013. – С. 324-330.
2. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. - 2018. - Р. 9 – С. 27.
3. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. - 2018. – С. 28 - 42.
4. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. - 2018. – С. 39 - 56.
5. Singer S. et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma//Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc. - 2019. 25 (6) :1107 - 1115.

Сведения об авторах

М.И. Перегинец – студент

А.В. Севастьянова – студент

Б.Б. Тураев - студент

Ю.С. Китаева – ассистент кафедры

Information about the authors

M.I. Pereginets – student

A.V. Sevastyanova – student

B.B. Turaev - student

Yu.S. Kitaeva – assistant of the Department

УДК 615.038

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОДОВОГО КУРСА ТЕРАПИИ АЛИРОКУМАБОМ В АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ДОЗЕ

Елена Сергеевна Приезжева¹, Антон Михайлович Шимкевич²

^{1,2}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹elena_priezjeva@mail.ru