



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Трансплантация аутологичных стволовых клеток у пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами

Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин
Н.Е., Дубинина Ю.Н., Самойлова А.А.

Конфликт интересов

- отсутствует

PROLONGED COMPLETE REMISSION FOLLOWING HIGH DOSE CHEMOTHERAPY OF BURKITT'S LYMPHOMA IN RELAPSE

FREDERICK R. APPELBAUM, MD, ALBERT B. DEISSEROTH, MD, PhD,
 ROBERT G. GRAW, JR., MD, GEOFFREY P. HERZIG, MD, ARTHUR S. LEVINE, MD,
 IAN T. MAGRATH, MD, BS, MRCP, PHILLIP A. PIZZO, MD, DAVID G. POPLACK, MD,
 AND JOHN L. ZIEGLER, MD

Fourteen patients with American Burkitt's lymphoma resistant to conventional chemotherapy were treated with high-dose combination chemotherapy and intensive supportive care. Four patients died shortly after chemotherapy, 3 of an acute carditis. All ten remaining patients demonstrated tumor regression and 3 remain in prolonged complete unmaintained remission 29+, 19+, and 9+ months after treatment. These findings demonstrate that high-dose chemo-

Cancer 41:1059-1063, 1978.

tion, and combination chemotherapy (BACT) consisting of bischloroethyl nitrosourea (BCNU) 200 mg/m² i.v. on day 1, cytosine arabinoside 100 mg/m² i.v. q 12 hr on days 2 through 5 (total dose = 800 mg/m²), cyclophosphamide 1600 mg/m² i.v. q 24 hr on days 2 through 5 (total dose = 6400 mg/m²), and 6-thioguanine 100 mg/m² i.v. q 12 hr on days 2 through 5 (total dose = 800 mg/m²) (Fig. 1). Autologous

	Day						
	1	2	3	4	5	6	7
BCNU 200 mg/m ²	■						
Cytosine arabinoside 200 mg/m ²		■	■	■	■		
Cyclophosphamide 1600 mg/m ²		■	■	■	■		
6-thioguanine 200 mg/m ²		■	■	■	■		
Cryopreserved bone marrow							■

FIG. 1. BACT Chemotherapy.



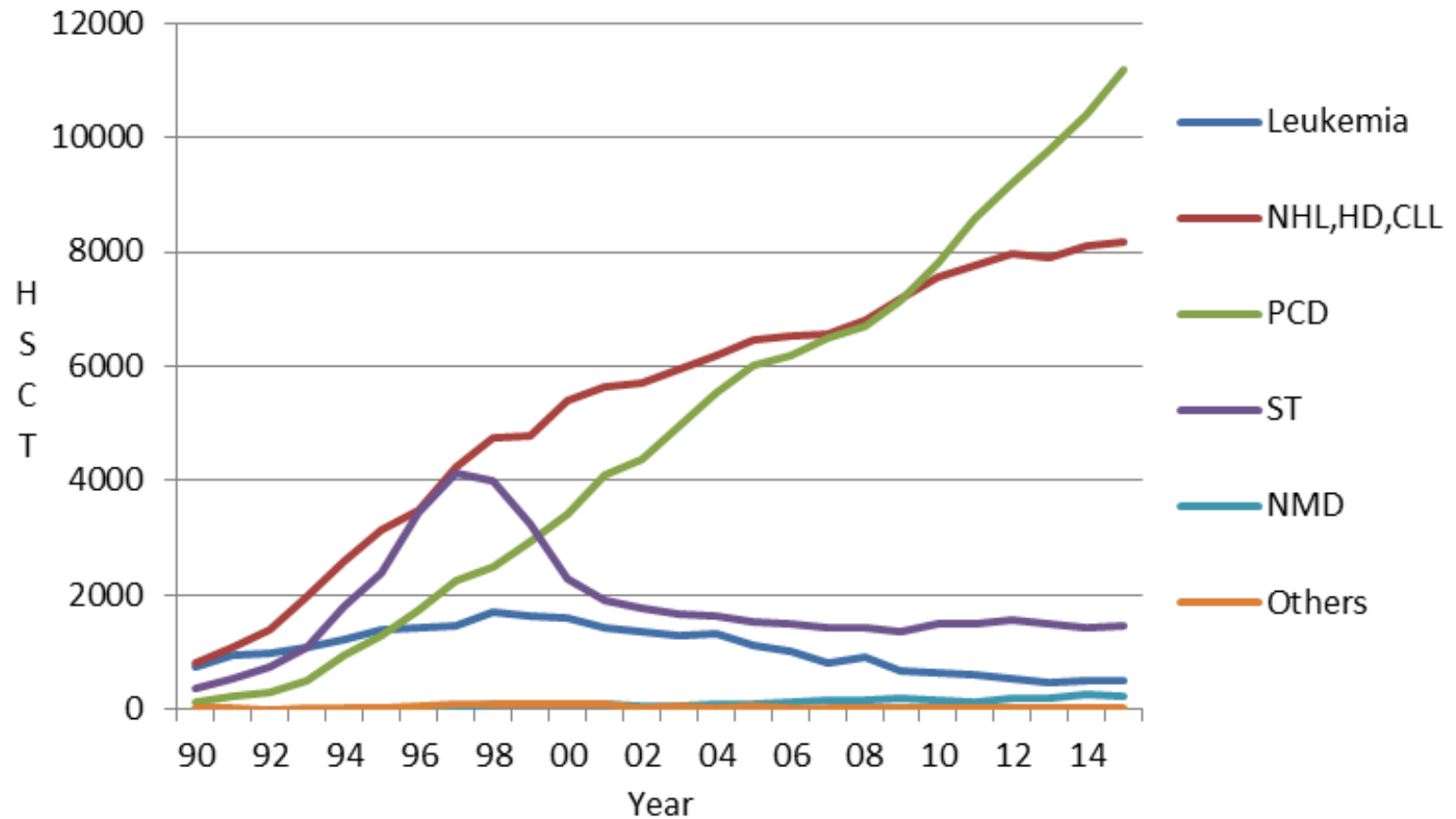
EBMT: данные за 2016 г

- Общее число трансплантаций: 43636
- Алло – 17641, Ауто – **25995**
- **Ауто:**

ММ и др. ЗПН	52,2 %
НЛ	28,5 %
ЛХ	8,9 %
Нейробластома	2,1%
Острый лейкоз	2,0%

HSCT Activity in Europe 1990-2015:

Main Indications: autologous



Ауто-ТГСК при агрессивных НЛ

- Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- Лимфома из клеток мантийной зоны
- Периферические Т-клеточные лимфомы

**Диффузная В-крупноклеточная
лимфома/первичная
медиастинальная В-
крупноклеточная лимфома**

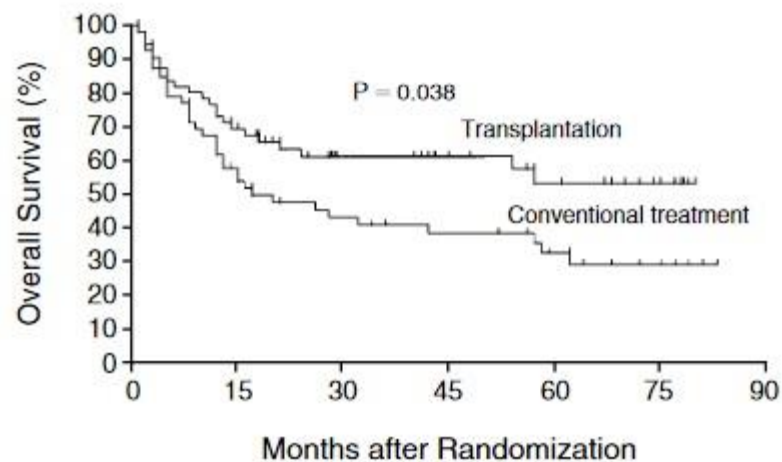
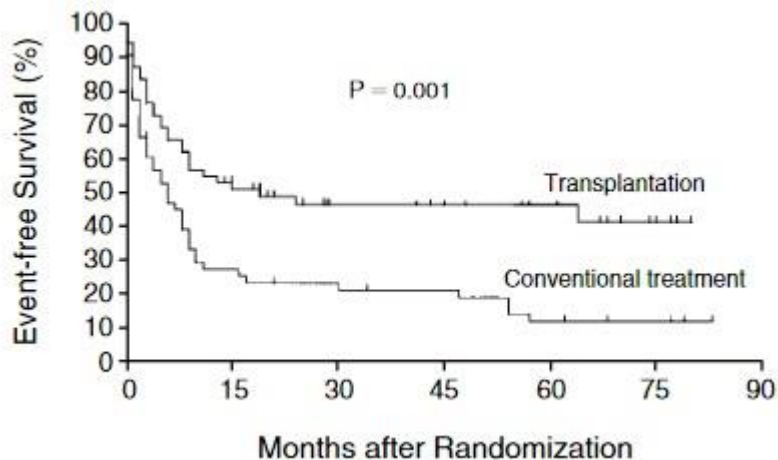
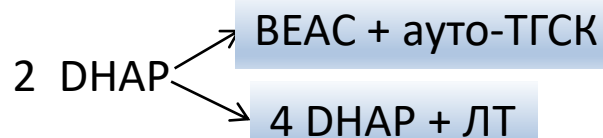
Эволюция ТГСК при ДБКЛ (before R)

1540 THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Dec. 7, 1995

AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION AS COMPARED WITH SALVAGE CHEMOTHERAPY IN RELAPSES OF CHEMOTHERAPY-SENSITIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

THIERRY PHILIP, M.D., CESARE GUGLIELMI, M.D., ANTON HAGENBEEK, M.D., RENIER SOMERS, M.D., HANS VAN DER LELIE, M.D., DOMINIQUE BRON, M.D., PIETER SONNEVELD, M.D., CHRISTIAN GISSELBRECHT, M.D., JEAN-YVES CAHN, M.D., JEAN-LUC HAROUSSEAU, M.D., BERTRAND COIFFIER, M.D., PIERRE BIRON, M.D., FRANCO MANDELLI, M.D., AND FRANCK CHAUVIN, M.D.

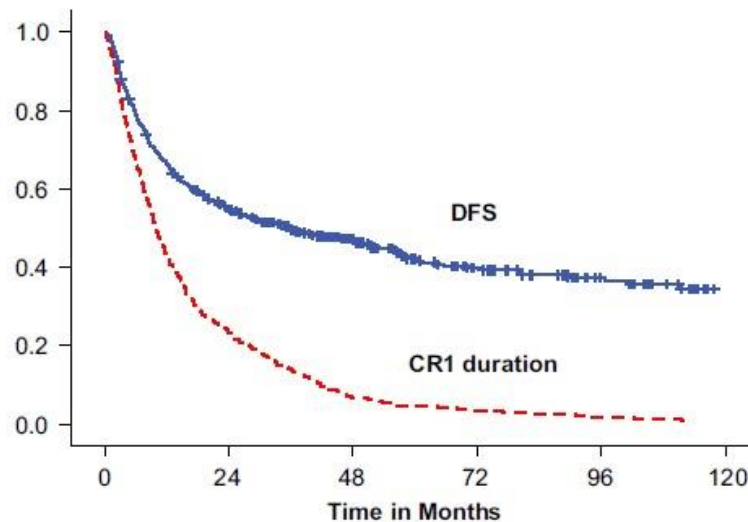
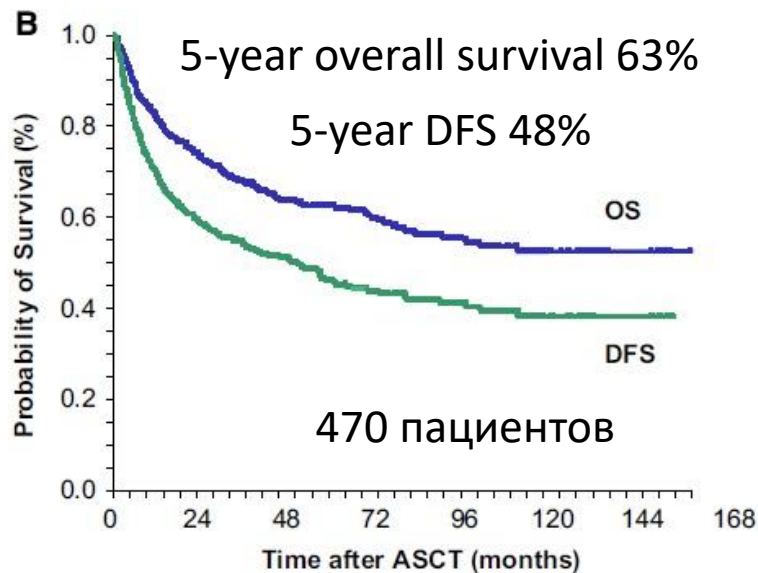
215 больных, период лечения 1987-1994, медиана наблюдения 63 мес.



Эволюция ТГСК при ДБКЛ (R era, 2012)

High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry

Nicolas Mounier,¹ Carmen Canals,² Christian Gisselbrecht,³ Jan Cornelissen,⁴ Roberto Foa,⁵ Eulogio Conde,⁶ John Maertens,⁷ Michel Attal,⁸ Alessandro Rambaldi,⁹ Charles Crowley,¹⁰ Jian-jian Luan,¹¹ Mats Brune,¹² Sebastian Wittnebel,¹³ Gordon Cook,¹⁴ G. W. van Imhoff,¹⁵ Michael Pfreundschuh,¹⁶ Anna Sureda,^{10,17} for the Lymphoma Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Registry (EBMT)



Эволюция ТГСК при ДБКЛ (upfront)

GELA LNH87-2 (before R)

J Clin Oncol, 2000 Aug;18(16):3025-30.

Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study.

Haioun C¹, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Brière J, Gaulard P, Reves F.

SWOG 9704 trial (R era)

N Engl J Med, 2013 Oct 31;369(18):1681-90. doi: 10.1056/NEJMoa1301077.

Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

Stiff PJ¹, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, Shea TC, Porcu P, Winter JN, Kahl BS, Miller TP, Tubbs RR, Marcellus D, Friedberg JW, Barton KP, Mills GM, LeBlanc M, Rimsza LM, Forman SJ, Fisher RI.

DLCL04 trial (R era)

Lancet Oncol, 2017 Aug;18(8):1076-1088. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8. Epub 2017 Jun 28.

Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study.

Chiappella A¹, Martelli M², Angelucci E³, Brusamolino E⁴, Evangelista A⁵, Carella AM⁶, Stelitano C⁷, Rossi G⁸, Balzarotti M⁹, Merli F¹⁰, Gaidano G¹¹, Pavone V¹², Rigacci L¹³, Zaja F¹⁴, D'Arco A¹⁵, Cascavilla N¹⁶, Russo E², Castellino A¹⁷, Gotti M⁴, Congiu AG⁶, Cabras MG³, Tucci A⁸, Agostinelli C¹⁸, Ciccone G⁵, Pileri SA¹⁹, Vitolo U¹⁷.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

показания для ауто-ТГСК

- Первичная химиорезистентность
- Первый химиочувствительный рецидив
- Поздний рецидив
- Консолидация ремиссии после стандартной ХТ первой линии (?) -> ПЭТ+ или aa-IP1 2-3

Лимфома из клеток мантийной зоны

Эволюция ТГСК при ЛКМ (before R, main study)

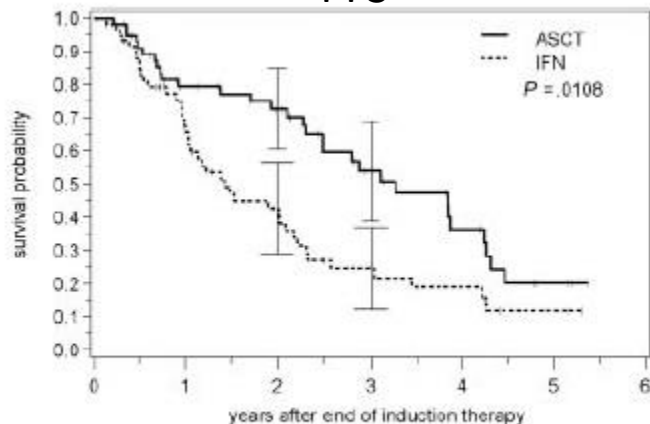
Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network

Martin Dreyling, Georg Lenz, Eva Hoster, Achiel Van Hoof, Christian Gisselbrecht, Rudolf Schmits, Bernd Metzner, Lorenz Truemper, Marcel Reiser, Hjalmar Steinhauer, Jean-Michel Boiron, Marc A. Boogaerts, Ali Aldaoud, Vittorio Silingardi, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Joerg Hasford, Reza Parwaresch, Michael Unterhalt, and Wolfgang Hiddemann

122 пациента, период лечения 1996-2004

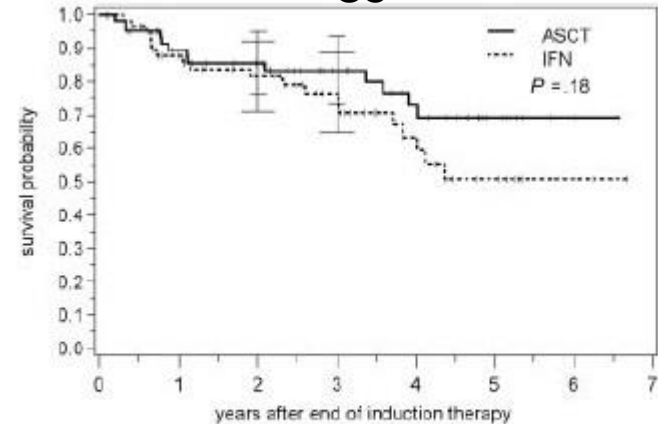
4-6 CHOP-like → Деха-BEAM (мобилизация), TBI (12 Gy), HD cyclophosphamide + аутоТСКК
 2 CHOP-like, поддерживающая терапия интерфероном α

PFS



numbers of patients at risk						
ASCT	62	38	31	17	10	3
IFN	60	33	19	9	6	2

OS



numbers of patients at risk							
ASCT	62	46	39	27	20	9	2
IFN	60	45	36	27	16	7	2

Эволюция ТГСК при ЛКМ (R era)

[Ann Hematol. 2007 Feb;86\(2\):101-5. Epub 2006 Nov 7.](#)

The **hyper-CVAD-rituximab** chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma.

[Ritchie DS¹](#), [Seymour JF](#), [Griqq AP](#), [Roberts AW](#), [Hoyt R](#), [Thompson S](#), [Szer J](#), [Prince HM](#).

hyper-CVAD + R, HD MTX/ARA-C + R → HD Bu/Mel + ауто-ТГСК

3-year EFS - 92%, 3-year OS - 92%

[Br J Haematol. 2009 Feb;144\(4\):524-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07498.x. Epub 2008 Nov 26.](#)

High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in **R-CHOP** responsive mantle cell lymphoma patients.

[van 't Veer MB¹](#), [de Jong D](#), [MacKenzie M](#), [Kluin-Nelemans HC](#), [van Oers MH](#), [Zijlstra J](#), [Hagenbeek A](#), [van Putten WL](#).

R-CHOP → BEAM + ауто-ТГСК

4 years FFS – 46%, 4 years OS – 79%

Эволюция ТГСК при ЛКМ (optima)

Lancet. 2016 Aug 6;388(10044):565-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X. Epub 2016 Jun 14.

Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network.

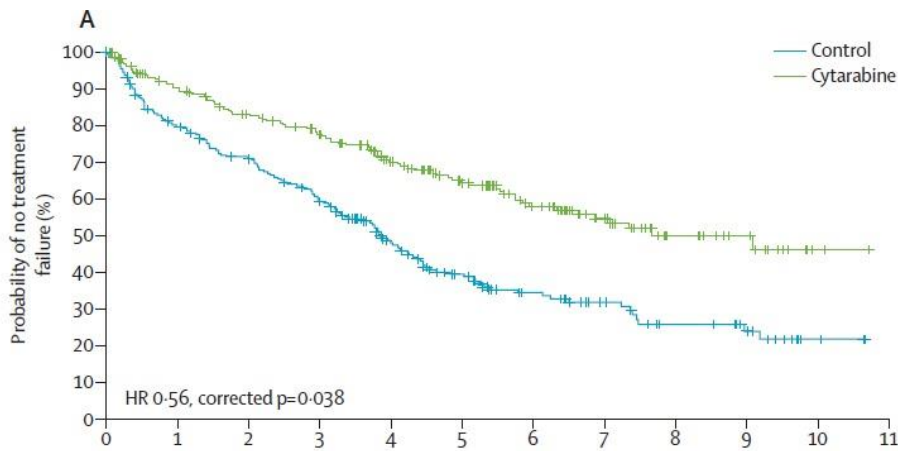
Hermine O¹, Hoster E², Walewski J³, Bosly A⁴, Stilgenbauer S⁵, Thieblemont C⁶, Szymczyk M³, Bouabdallah R⁷, Kneba M⁸, Hallek M⁹, Salles G¹⁰, Feugier P¹¹, Ribrag V¹², Birkmann J¹³, Forstpointner R¹⁴, Haioun C¹⁵, Hänel M¹⁶, Casasnovas RO¹⁷, Finke J¹⁸, Peter N¹⁹, Bouabdallah K²⁰, Sebban C²¹, Fischer T²², Dührsen U²³, Metzner B²⁴, Maschmeyer G²⁵, Kanz L²⁶, Schmidt C¹⁴, Delarue R²⁷, Brousse N²⁸, Klapper W²⁹, Macintyre E³⁰, Delfau-Larue MH³¹, Pott C⁸, Hiddemann W¹⁴, Unterhalt M¹⁴, Dreyling M³², European Mantle Cell Lymphoma Network.

497 пациентов, период лечения 2004-2010, медиана наблюдения 6,1 года

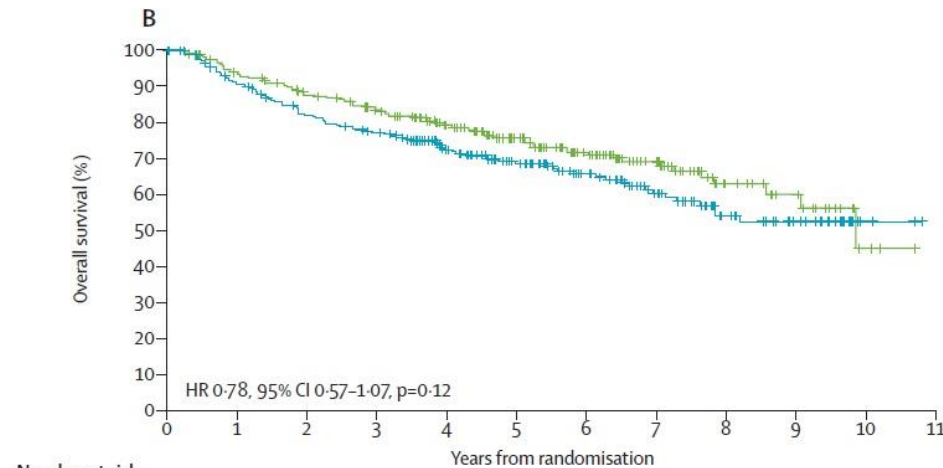
Первичная ЛКМ,
II-IV ст., возраст ≤ 65

6 R-CHOP → ВХТ+ауто-ТГСК (группа контроля)

3 R-CHOP, чередующихся с 3 R-DHAP →
ВХТ+ауто-ТГСК (группа «цитарабина»)



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Control	234	177	154	126	87	61	41	29	18	13	3	0
Cytarabine	232	190	170	151	119	92	67	41	22	14	2	0



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Control	249	217	191	177	142	114	83	59	36	24	4	0
Cytarabine	248	223	203	187	155	121	92	59	28	17	3	0

Лимфома из клеток мантийной зоны

показания для ауто-ТГСК

- Полная/частичная ремиссия после стандартной ХТ первой линии (R-CHOP/R-DHAP)
- Первичная химиорезистентность
- Первый химиочувствительный рецидив
- Поздний рецидив (?)

T-клеточные лимфомы

(периферические)

Эволюция ТСКК при ПТКЛ (upfront)

Leukemia (2006) 20, 1533–1538

© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/06 \$30.00

www.nature.com/leu

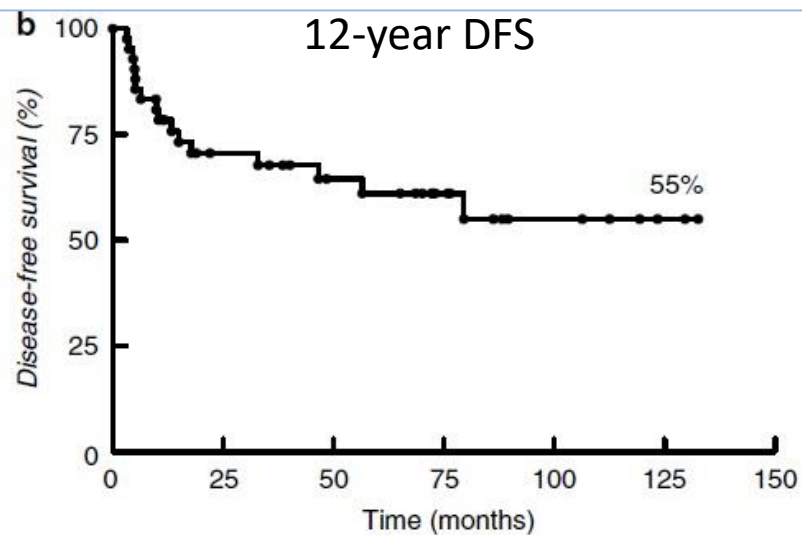
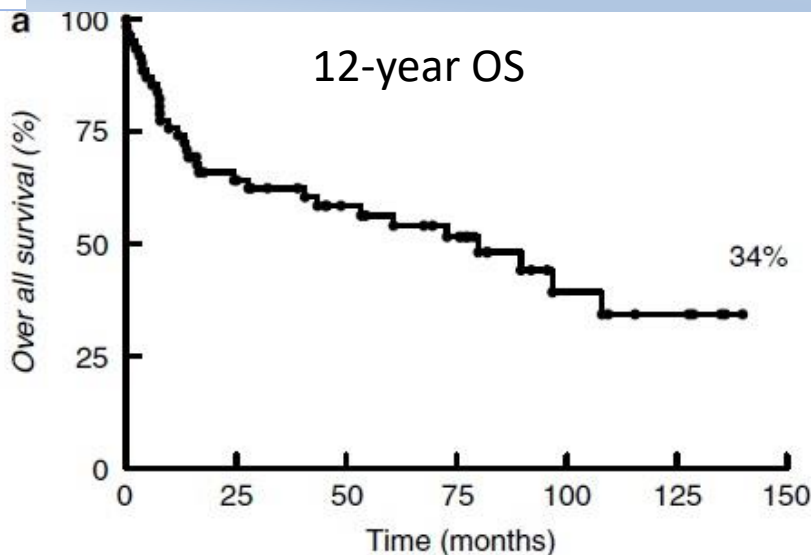
ORIGINAL ARTICLE

Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation

P Corradini¹, C Tarella², F Zallio¹, A Dodero¹, M Zanni², P Valagussa³, AM Gianni⁴, A Rambaldi⁵, T Barbui⁵ and S Cortelazzo⁵

¹Divisione di Ematologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Università di Milano, Milano, Italy; ²Divisione di Ematologia, Università di Torino, Torino, Italy; ³Ufficio Operativo, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy; ⁴Divisione di Oncologia Medica 3, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Università di Milano, Milano, Italy and ⁵Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

62 pts, кондиционирование: mitoxantrone (60 мг/м²) и melphalan (180 мг/м²)
или carmustine, etoposide, Ara-C и melphalan → ауто-ТГСК; медиана набл. – **76 мес.**



Эволюция ТСКК при ПТКЛ (upfront 2)

VOLUME 30 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1 2012

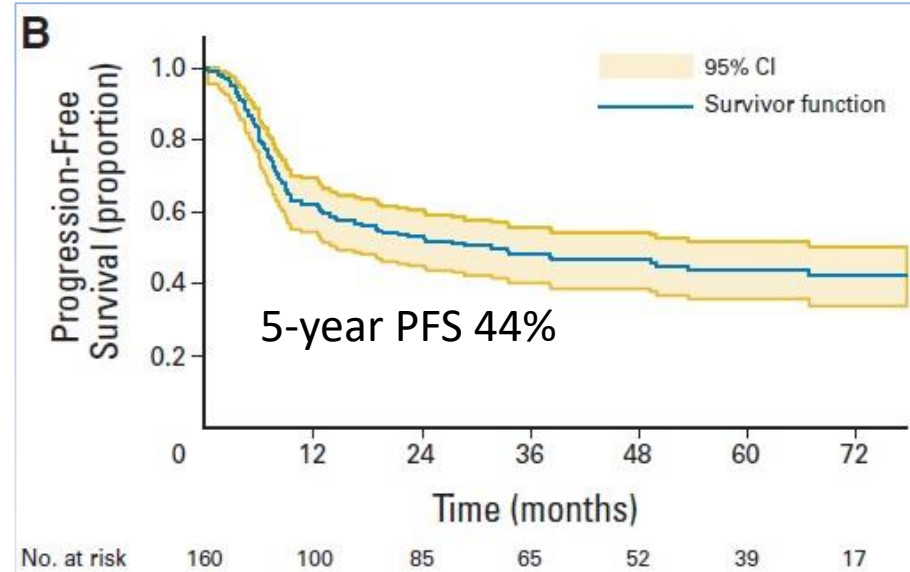
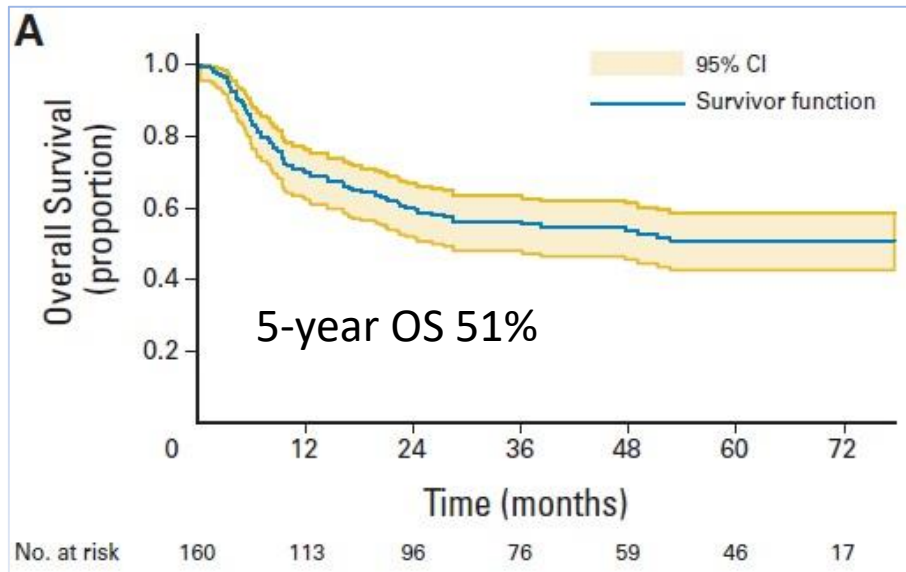
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01

Francesco d'Amore, Thomas Relander, Grete F. Lauritzsen, Esa Jantunen, Hans Hagberg, Harald Anderson, Harald Holte, Anders Österborg, Mats Merup, Peter Brown, Outi Kuittinen, Martin Erlanson, Bjørn Østenstad, Unn-Merete Fagerli, Ole V. Gadeberg, Christer Sundström, Jan Delabie, Elisabeth Ralfkiaer, Martine Vornanen, and Helle E. Toldbod

160 пациентов, CHOEP → ВХТ+ауто-ТГСК; медиана набл. – 76 мес.



Эволюция ТСКК при ПТКЛ (upfront 3)

- Низкие показатели выживаемости при использовании стандартных режимов ПХТ: 5-летняя OS – 49-36%, 5-летняя PFS – 36-13% (за исключением ALK+ ALCL)
- Отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих стандартные режимы с ранней консолидацией ВХТ и ауто-ТГСК (после стандартной ХТ)
- Ранняя консолидация с ВХТ и ауто-ТГСК у больных с ПР/ЧР после стандартной ХТ может улучшить прогноз

Т-клеточные лимфомы

(периферические)
показания для ауто-ТГСК

- Полная/частичная ремиссия после стандартной ХТ первой линии (?)
- Первичная химиорезистентность
- Первый химиочувствительный рецидив
- Поздний рецидив (?)

ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.
Пирогова» Минздрава России

**ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

- **122** пациента, период лечения: декабрь 2006 г. – сентябрь 2017 г.

Число больных в группе	122
Возраст, медиана (интервал), лет	41 (18-67)
Мужчины, абс. (%)	74 (60,1)
Женщины, абс. (%)	48 (39,4)
ДБКЛ, абс. (%)	55 (45,1)
ПМБКЛ, абс. (%)	22 (18,0)
ЛКМ, абс. (%)	20 (16,4)
Периферические Т-кл. л., абс. (%)	17 (13,9)
Др. гист. типы, абс. (%)	8 (6,6)

**ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

Информация по предшествующему лечению

Вид лечения и его особенности		Число больных (%)
Число линий ПХТ перед трансплантацией	1 линия	32 (26,2)
	2 линии	53 (43,4)
	3 линии	28 (23,0)
	4 линии и более	9 (7,4)
Предшествующая ЛТ	Была ЛТ	28 (22,9)
	Не было ЛТ	94 (77,1)

**ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

Опухолевый статус до ТГСК

Эффект лечения до ТСКК	Число больных (%)
Полная ремиссия	56 (45,9)
Частичная ремиссия	55 (45,0)
Стабилизация	9 (7,4)
Прогрессирование/рецидив	2 (1,7)

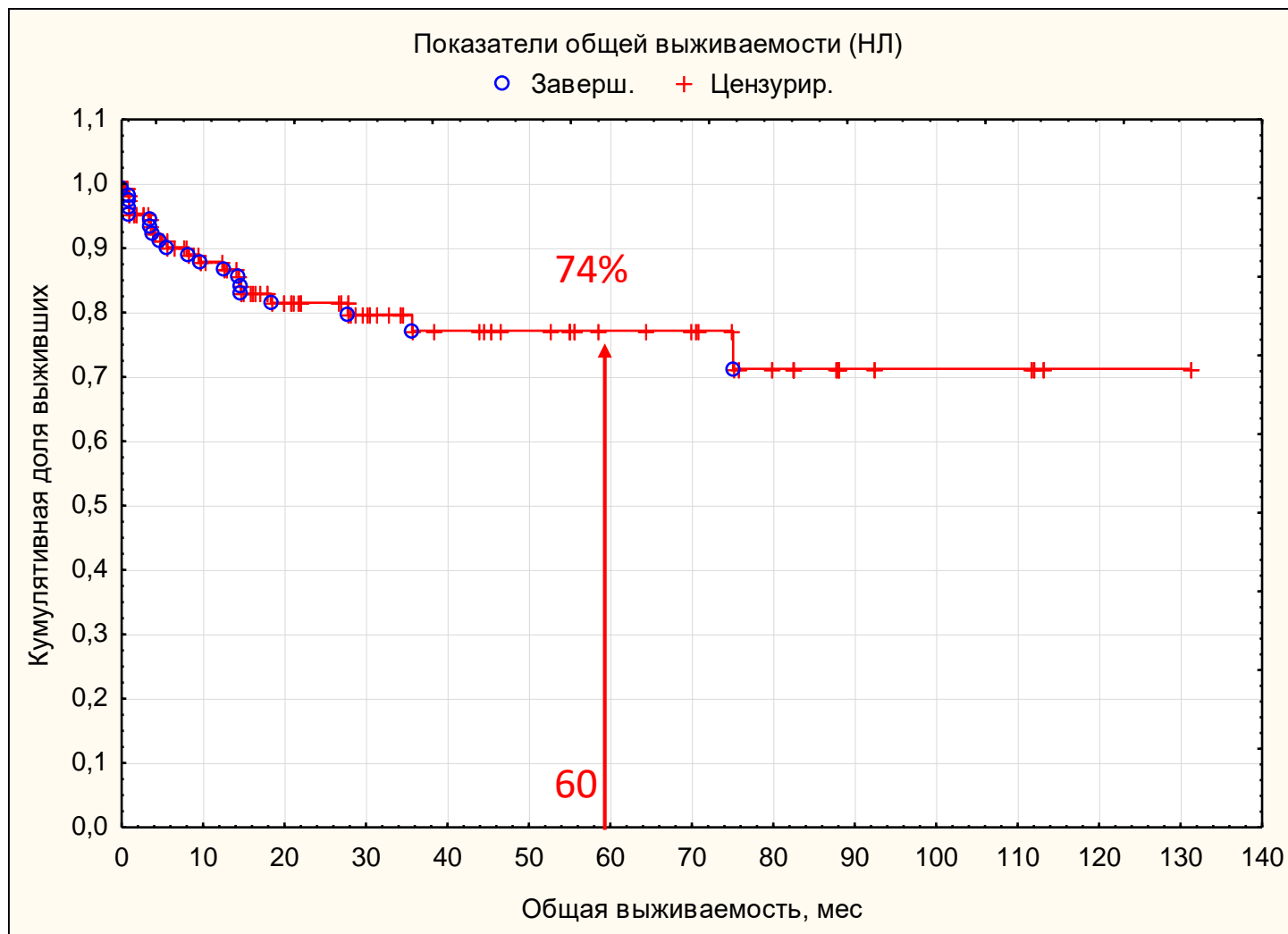
**ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России**

Режимы кондиционирования

- ВЕАМ
- СВУ
- ВеЕАС
- Другие

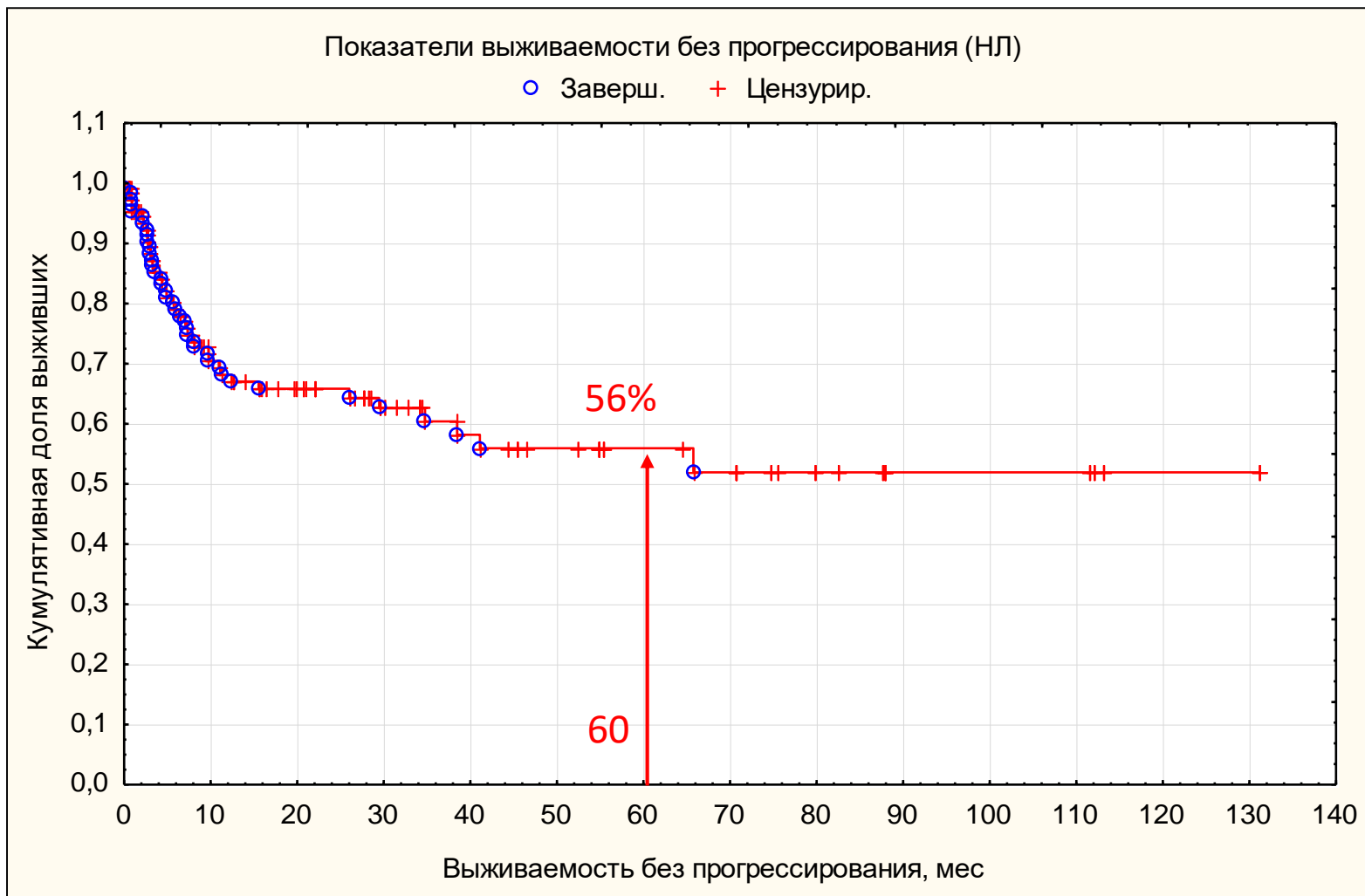
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.
10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Общая выживаемость (OS)



ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ. 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

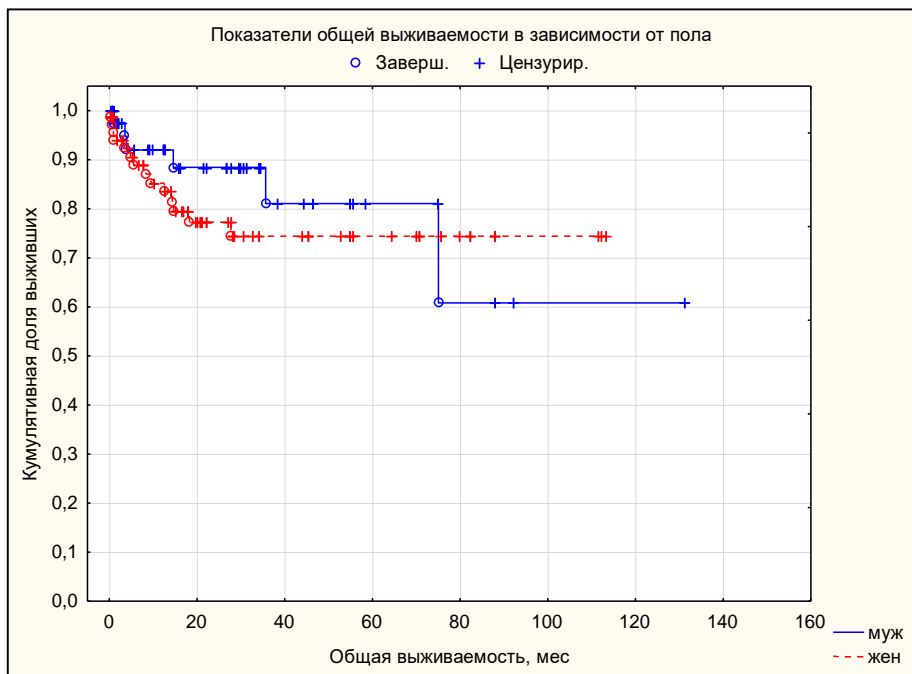
Выживаемость без прогрессирования (PFS)



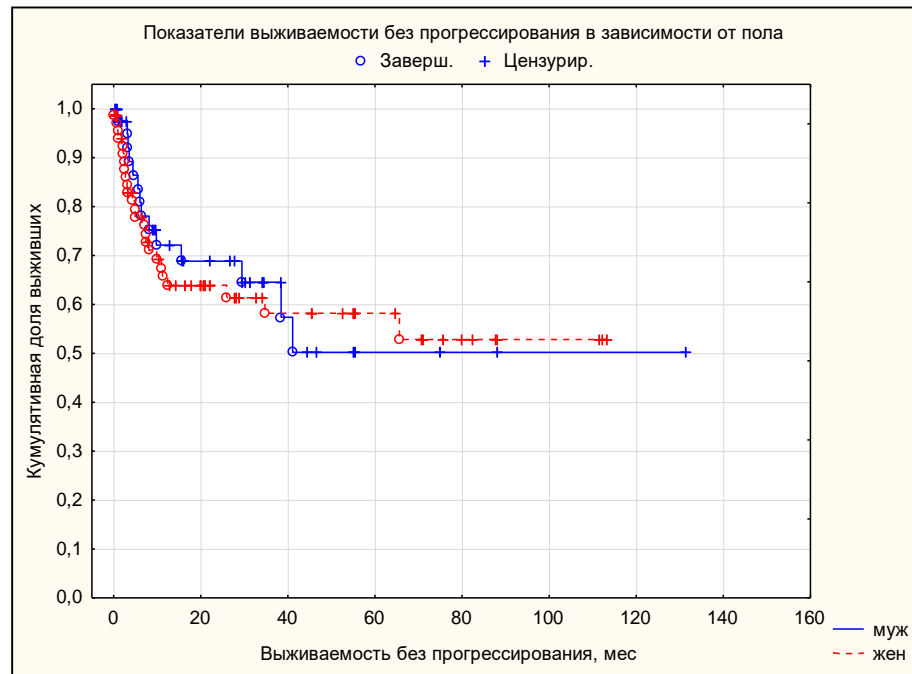
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ. 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – пол пациента

OS



PFS



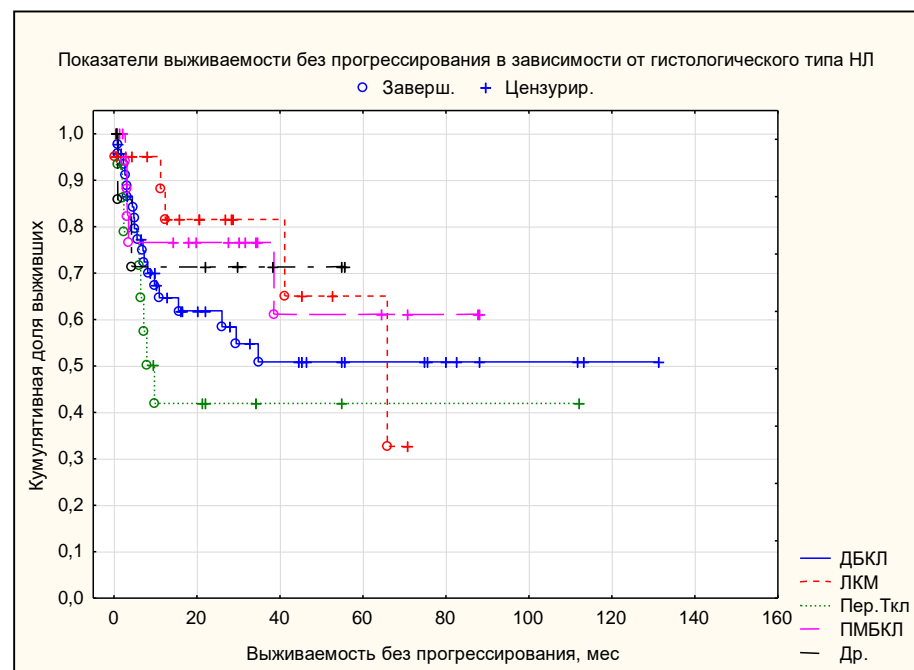
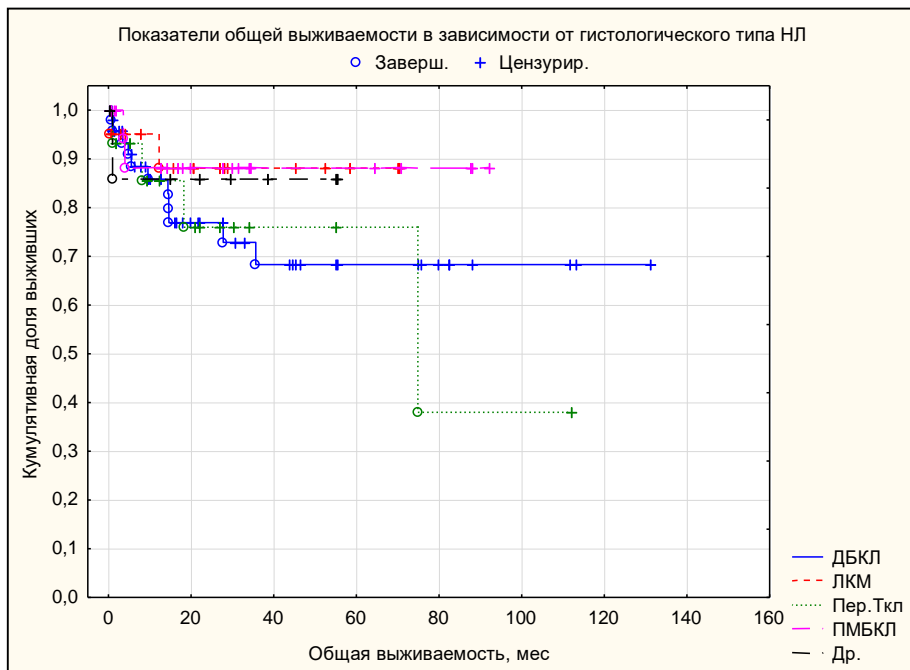
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.

10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – гистологический вариант лимфомы

OS

PFS



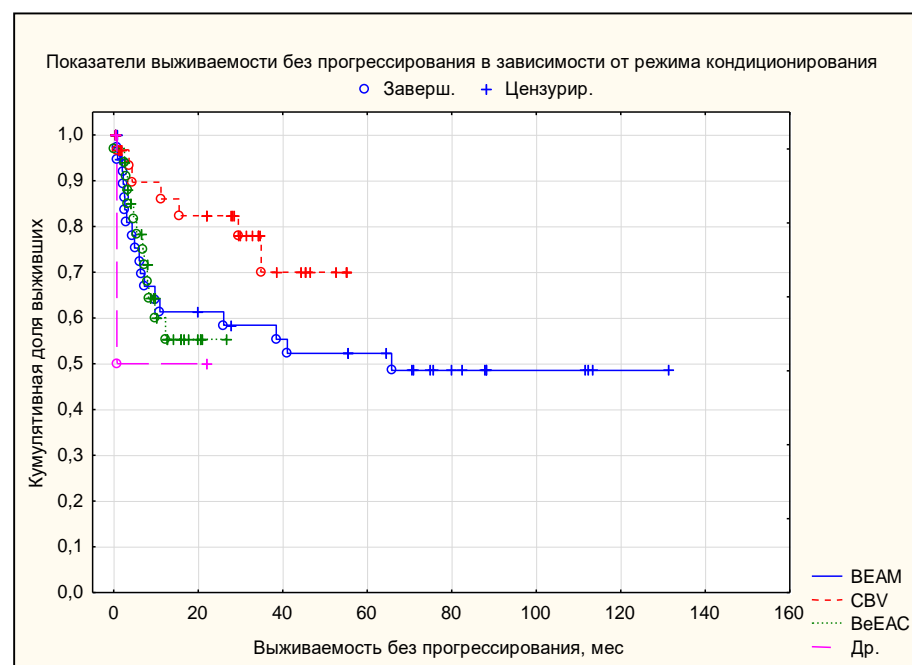
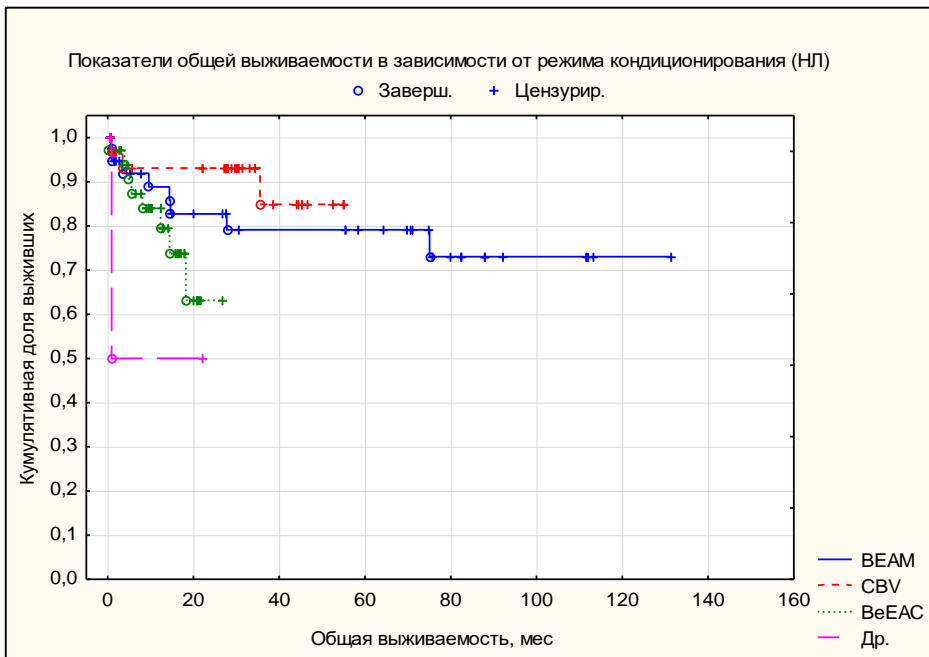
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.

10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – режим кондиционирования

OS

PFS



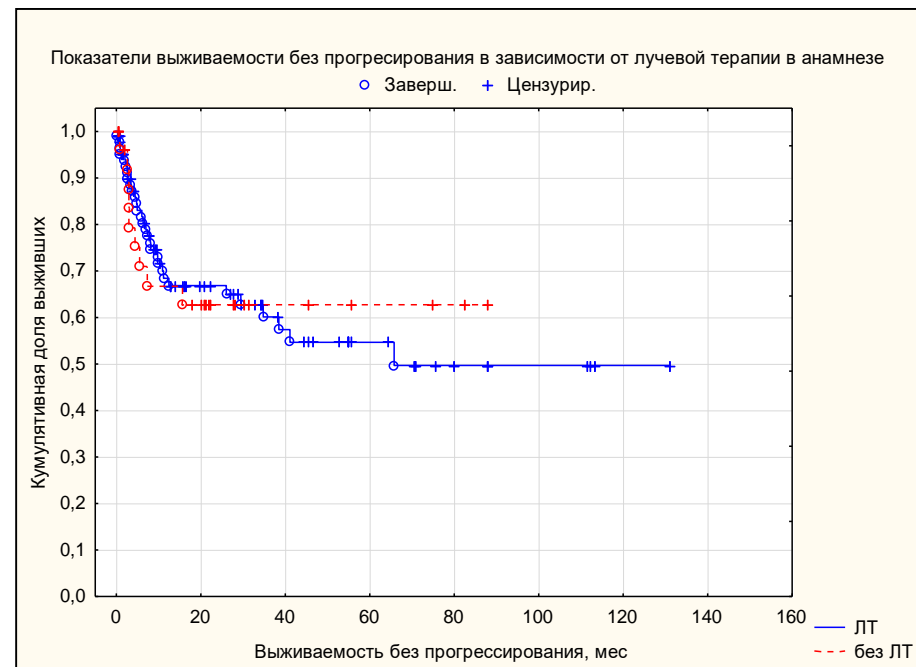
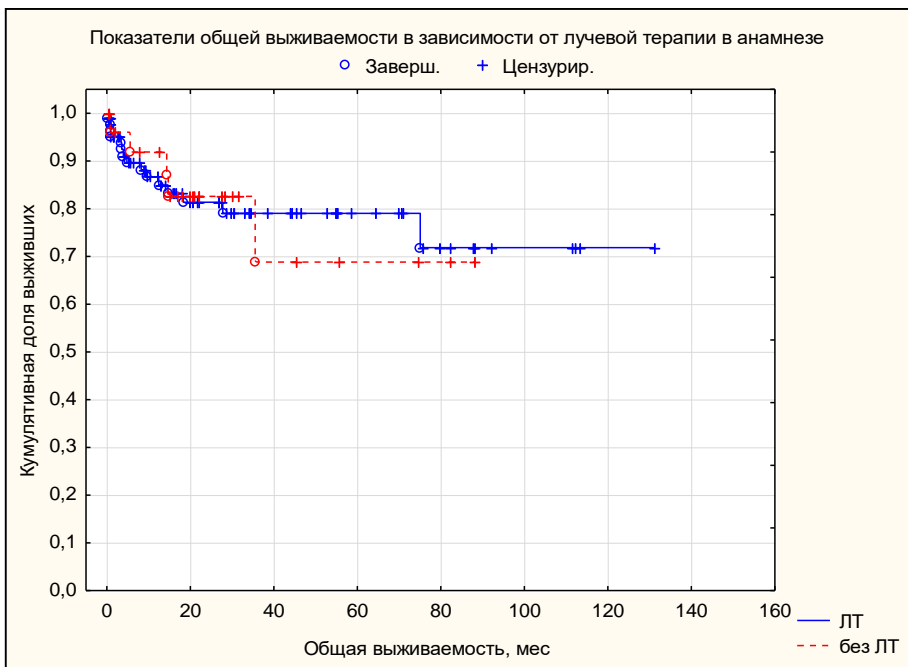
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.

10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – лучевая терапия в анамнезе

OS

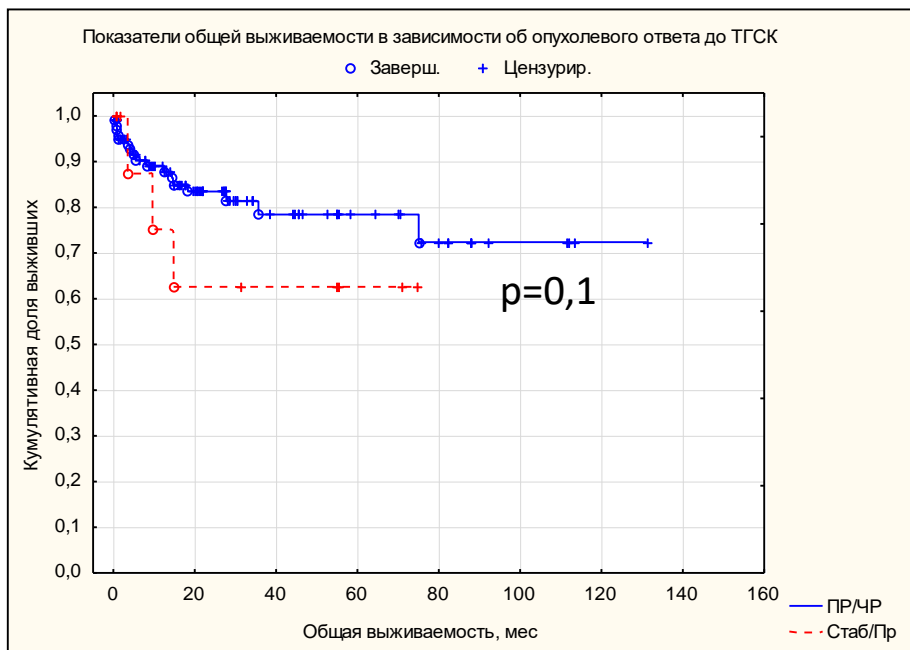
PFS



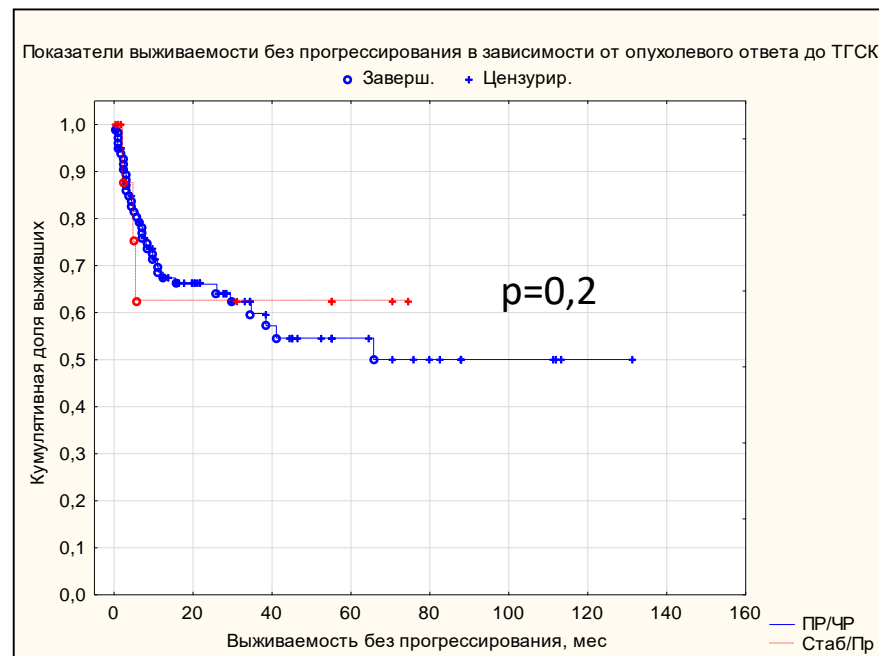
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ. 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – ПР/ЧР или Стабилизация/Прогр.

OS



PFS



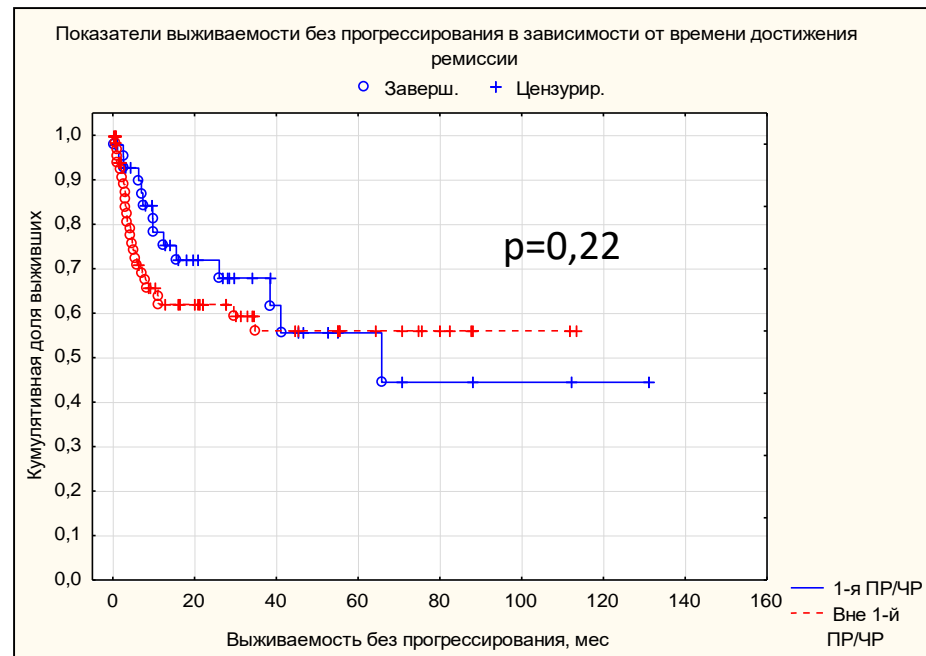
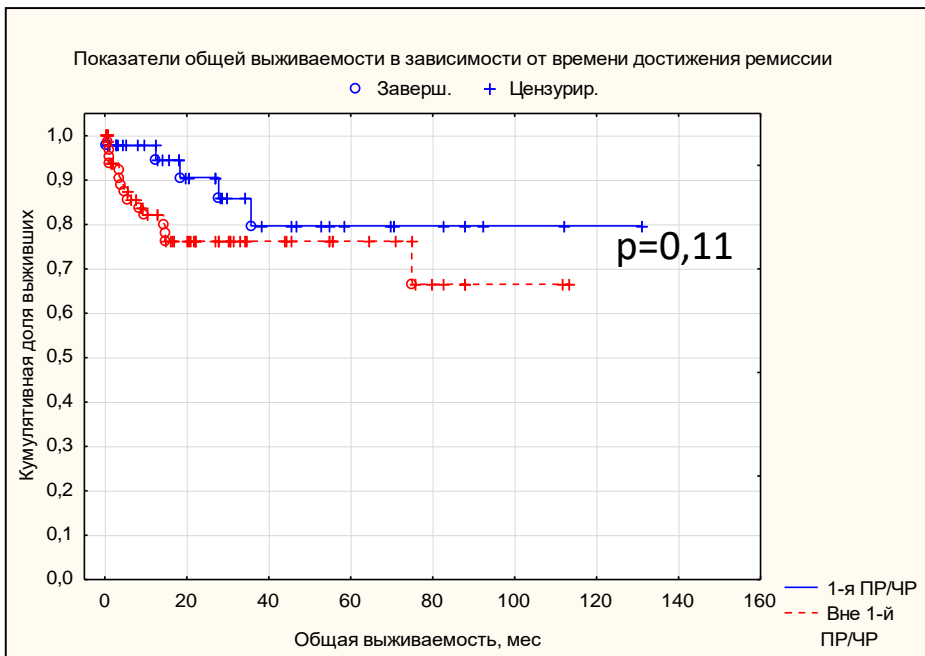
ВДХТ и ауто-ТГСК при агрессивных НЛ.

10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Выживаемость – 1-я ПР/ЧР или вне 1-й ПР/ЧР

OS

PFS



Заключение

- ВДХТ и ауто-ТГСК может использоваться на различных этапах лечения агрессивных НЛ
- ВДХТ и ауто-ТГСК, используемая в соответствии с современными показаниями, может улучшить как показатели выживаемости без прогрессирования (PFS), так и показатели общей выживаемости (OS)
- Химиочувствительность опухоли имеет принципиальное значение: пациенты только с ПР/ЧР до ауто-ТГСК могут рассчитывать на достижение эффекта трансплантации
- Имеет значение время выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК: пациенты, которым трансплантация выполняется в первую ПР/ЧР, имеют лучший прогноз в сравнении с больными, которым трансплантация выполняется после достижения 2 и следующих ПР/ЧР



ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Кафедра гематологии и клеточной терапии

Мельниченко В.Я.

Мочкин Н.Е.

Дубинина Ю.Н.

Самойлова А.А.

Смирнова Е.Г.

Банникова А.А.

Колесникова Д.С.

Иванова Д.Д.

Богатырёв В.С.



www.pirogov-center.ru
vladsar100@gmail.com