

*С.М. Алексеев¹, И.С. Зюзгин¹, И.В. Ишматова¹, М.С. Моталкина¹, П.С. Шило¹,
Е.В. Харченко¹, Ю.А. Чудиновских¹, А.Ю. Субора¹, С.А. Шалаев¹, Ю.А. Олейник¹,
С.А. Кулева¹, Л.В. Филатова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}*

Анализ неблагоприятных прогностических факторов у пациентов, получивших высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток по поводу рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом лечения рецидивов лимфомы Ходжкина (ЛХ), так как позволяет достичь длительной ремиссии практически у половины пациентов. Отсутствие на территории РФ достаточного количества центров, где возможно проведение ВДХТ с аутоТГСК, приводит к нарушению этапности лечения. Целью настоящей работы является оценка своевременности оказания квалифицированной медицинской помощи в качестве потенциально независимого прогностического фактора. Проанализированы данные о 82 пациентах в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст 33±11 лет), проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2013 по 2017 гг. По нашим данным, независимыми неблагоприятными прогностическими факторами являются первично-резистентное течение заболевания (60% vs 94%; ОР 2,1 [95% ДИ 1.20-3.56], $p=0.041$); неоптимальный ответ на первую линию противорецидивной терапии 35% vs 91%; ОР 2,4 [95% ДИ 1.81-3.24], $p=0.022$, нарушение преемственности в лечении пациентов (41% vs 90%; ОР 2,9 [95% ДИ 2.43-4.2], $p=0.029$), а также глубина ответа на лечение непосредственно перед ВДХТ с аутоТГСК менее, чем ПР (29% vs 87%; ОР 3,9 [95% ДИ 2.9-6.1], $p=0.009$). Полученные результаты демонстрируют, что своевременная квалифицированная медицинская помощь является ключевой составляющей, улучшающей выживаемость пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина.

Введение

Применение современной противоопухолевой терапии позволяет добиться полной ремиссии

у 80% пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) [1]. Однако у 5-20% пациентов диагностируется первично-резистентное течение ЛХ и происходят рецидивы после 1 линии лечения [2, 3].

В настоящее время стандартом лечения рецидивов и резистентных форм ЛХ является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ВДХТ с аутоТГСК), которая позволяет достичь длительных ремиссий примерно у половины [4-8].

Отсутствие на территории РФ достаточного количества центров, где возможно проведение ВДХТ с аутоТГСК, приводит к нарушению этапности лечения. Целью настоящей работы является оценка своевременности оказания квалифицированной медицинской помощи в качестве потенциально независимого прогностического фактора. Авторы статьи предполагают, что нарушение преемственности в ведении пациентов, даже при проведении в итоге ВДХТ с аутоТГСК, может значительно снижать выживаемость без прогрессирования.

Пациенты и методы

Пациенты

Проанализированы данные о 82 пациентах в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст 33±11 лет), проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2013 по 2017 гг. Была проведена оценка многочисленных характеристик пациентов и деталей предшествующего ВДХТ с аутоТГСК лечения, включая пол, возраст, стадию заболевания по системе Ann Arbor, уровень международного прогностического индекса (МПИ) в дебюте заболевания, наличие В-симптомов, экстранодального вовлечения, поражения костного мозга, селезенки, наличие образований размерами более 10 см в дебюте заболевания и при рецидиве, режим химиотерапии 1 линии, наличие ответа и продолжительность ремиссии после 1 линии терапии, лучевой терапии в анамнезе, глубина ответа на блок противорецидивной терапии, число курсов/линий противорецидивной химиотерапии и режим «терапии спасения». Также в числе потенциально значимых прогностических факторов оценивалось место проведения первого курса противорецидивной химиотерапии как показателя этапности в оказании медицинской помощи.

Ответ на противорецидивную терапию расценивался с применением стандартизованных критериев [9]. АутоТГСК выполнялась всем пациентам, получившим, по крайней мере, частичный ответ. Прогрессирование заболевания после ВДХТ с аутоТГСК подтверждалось рентгенологически с применением компьютерной томографии (КТ) либо при помощи биопсии. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась от даты начала противорецидивной терапии до дня последнего контакта с медицинскими работниками.

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Первичная рефрактерность была зарегистрирована у 15 (18%) пациентов, рецидив — у 67 (82%) пациентов, из них ранний рецидив — в 44%, поздний — в 56% случаев. Критерием раннего рецидива считалось возобновление заболевания в пределах 12 месяцев после окончания терапии; позднего рецидива — через 1 год после окончания лечения. Первичная резистентность устанавливалась при отсутствии ремиссии после 2 и более линий лечения. В-симптомы были выявлены 39 (48%) пациентов. В качестве режима химиотерапии 1 линии 39 (47%) получили АВВД, 40 (48%) — ВЕАСОРР эскалированный, 5 пациентам (6%) проводились другие режимы ХТ. Подавляющее большинство пациентов (91%) в качестве первой линии противорецидивной терапии получили платиносодержащий режим ДНАР (дексаметазон, цитарабин, цисплатин). В среднем пациентам проводили 2 курса противорецидивной химиотерапии до ВДХТ с аутоТГСК.

Диагностика рецидива заболевания

В 95% случаев рецидив заболевания подтверждался гистологически. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в момент диагностики рецидива была выполнена 65 (79%) пациентам, непосредственно перед проведением ВДХТ — 48 (59%); после ВДХТ с аутоТГСК — 59 (72%) больным.

Противорецидивная терапия

В качестве противорецидивной терапии в 91% случаев применялся режим ДНАР. Данная схема химиотерапии характеризуется высокой эффективностью (частота общих ответов — 89%), низким уровнем токсичности и, по данным исследований, позволяет обеспечить эффективную мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток в 90% случаев [10-12].

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток

Сбор аутологичных стволовых клеточных элементов (СКК) осуществлялся посредством афереза после мобилизации. Мобилизация СКК проводилась при помощи химиотерапии либо циклофосфамидом в дозе 4 г/м² с дополнительным применением Г-КСФ (филграстим). Филграстим применялся в дозировке 5 мг/кг при мобилизации на фоне противорецидивной химиотерапии и 10 мг/кг для мобилизации на стабильном кроветворении. Процедуру афереза выполняли при условии содержания CD34+ клеток в 1 мкл периферической крови более 20. Критерием эффективной мобилизации считалось получение > 2,0 x 10⁶ CD34+ клеток/кг в образце периферической крови. Аферез проводился с помощью аппаратов Cobe Spectra и Spectra Optia. Стволовые клеточные элементы замораживались без каких-либо дальнейших манипуляций. Мобилизация была эффективна в 100% случаев; в 88% случаев для сбора необходимого количества CD34+ клеток было достаточно одной процедуры афереза.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных элементов

Кондиционирование осуществлялось по протоколу ВЕАМ с заменой кармустина на ломустин в отношении 1:1 в связи с отсутствием кармустина на территории

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Параметр	Количество (%)
Общее количество пациентов	82 (100)
Возраст (годы)	
От 18 до 61 (средний возраст 33±11)	
<45 лет	63 (77)
≥45 лет	19 (23)
Пол	
Мужской	46 (56)
Женский	36 (44)
Клиническая стадия в дебюте заболевания	
I-II	24 (29)
III-IV	58 (71)
Статус заболевания	
Рецидив	67 (82)
Первично-рефрактерное течение	15 (18)
Продолжительность ремиссии у пациентов с рецидивом (n=67)	
<12 месяцев	36 (44)
≥12 месяцев	31 (56)
В-симптомы в дебюте заболевания	
Есть	39 (48)
Нет	43 (52)
Режим химиотерапии 1 линии	
АВВД	39 (47)
ВЕАСОРР esc	40 (48)
Другое	3 (5)
Лучевая терапия	
Была	50 (61)
Не было	32 (39)
Режим 1 линии противорецидивной терапии	
ДНАР	77 (94)
Другое	5 (6)

РФ. Результаты сравнительного исследования применения режимов кондиционирования ВЕАМ и LEАМ свидетельствуют в пользу возможности замены кармустина на ломустин без значимого увеличения токсичности между двумя режимами при сохранении непосредственной эффективности [13].

Статистический анализ

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) оценивалась при помощи метода Каплана–Майера. Унивариантный анализ — сравнение ВБП в группах проводилось лог-ранк и Бреслоу тестами. Для оценки влияния различных факторов на БРВ применялась модель пропорциональных рисков Кокса с зависящими от времени ковариатами для унивариантного и мультивариантного анализов. Факторы с p<0.1 при унивариантном анализе были включены в мультивариантный анализ; для моделирования применен метод пошагового исключения переменных. Для финальной оценки статистически значимым считалось значение p<0.05. Для статистического анализа применялся пакет SPSS версия 14.0.

Результаты

Анализ выживаемости

В исследуемой группе 2-летняя ВБП составила 61% [95% ДИ 49-75]. При унивариантном анализе был выявлен ряд неблагоприятных прогностических факторов. Так, ВБП достоверно ниже у пациентов с первично-резистентным течением заболевания (22% vs 88%; ОР 1,57 [95% ДИ 0.93-1.84], $p=0.047$); с наличием В-симптомов в дебюте заболевания (55% vs 89%; ОР 1,36 [95% ДИ 0.88-1.79], $p=0.052$) неоптимальным ответом на первую линию «терапии спасения» (37% vs 71%; ОР 2,4 [95% ДИ 1.9-2.9], $p=0.012$). Также достоверно неблагоприятными факторами прогноза являлась принадлежность к мужскому полу (66% vs 82%; ОР 1,51 [95% ДИ 0,99-2,0], $p=0.036$), проведение 2 и более линий ХТ до ВДХТ с аутоТГСК (31% vs 90%; ОР 3,1 [95% ДИ 1.9-4.7], $p=0.010$), а

также глубина ответа на лечение непосредственно перед ВДХТ с аутоТГСК менее, чем полная ремиссия (ПР) 38% vs 72%; ОР 4,7 [95% ДИ 2.6-7.4], $p=0.009$). Помимо этого, достоверно неблагоприятным прогностическим фактором оказалось проведение первого курса противорецидивной химиотерапии не в трансплантационном центре как показатель нарушения преемственности в оказании медицинской помощи (23% vs 76%; ОР 2,6 [95% ДИ 1.9 — 2.4], $p=0.043$).

Мультивариантный анализ

При проведении мультивариантного анализа ВБП выявлено, что независимыми неблагоприятными прогностическими факторами являются первично-резистентное течение заболевания (60% vs 94%; ОР 2,1 [95% ДИ 1.20-3.56], $p=0.041$); неоптимальный ответ на первую линию противорецидивной терапии 35% vs 91%;

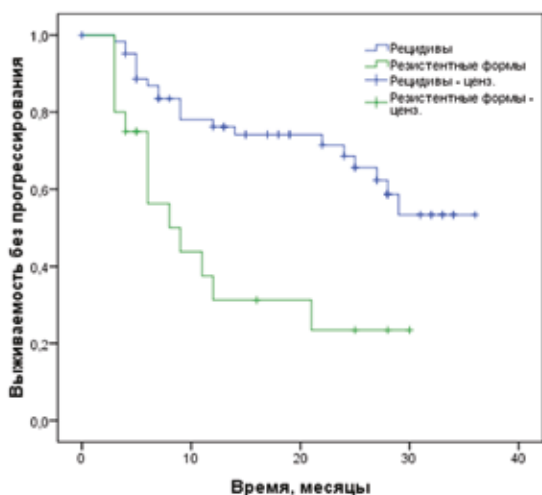


Рис. 1. ВБП в зависимости от рецидивов ЛХ / резистентных форм

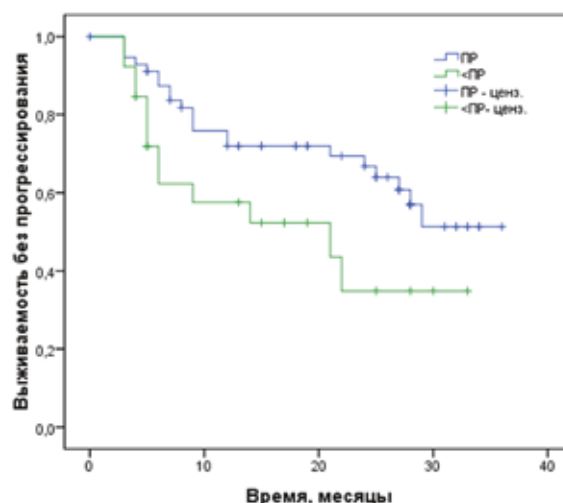


Рис. 2. ВБП в зависимости от глубины ответа (ПР/<ПР) на первую линию противорецидивной терапии

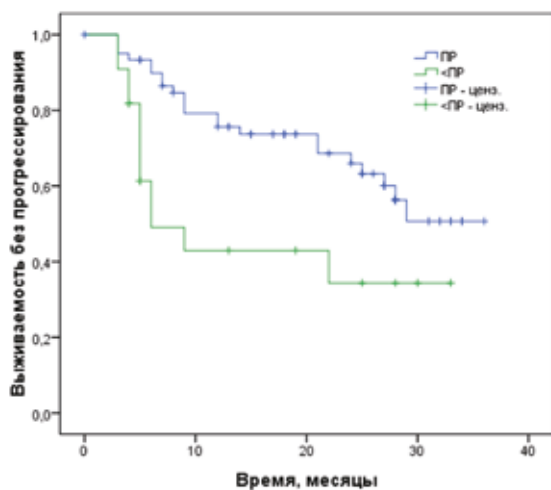


Рис. 3. ВБП в зависимости от глубины ответа (ПР/<ПР) непосредственно перед ВДХТ с аутоТГСК

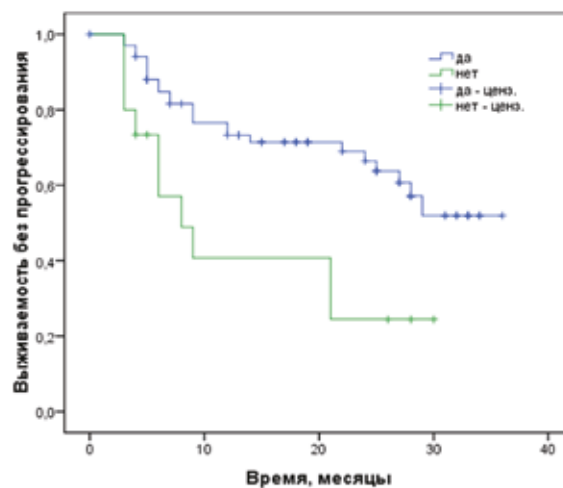


Рис. 4. ВБП в зависимости от места проведения первого курса противорецидивной ХТ (в трансплантационном центре/другое)

Таблица 2. Анализ прогностических факторов, влияющих на ВБП

ОР (95% ДИ)		Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
		p-value	ОР (95% ДИ)	p-value	
Первично-резистентное течение заболевания	-	1	0.047	1	0.041
	+	1.57 (0.93 — 1.84)			
В-симптомы в дебюте	-	1	0.052		
	+	1.36 (0.88 — 1.79)			
Неоптимальный ответ на первую линию «терапии спасения»	-	1	0.012	1	0.022
	+	2.4 (1.9 — 2.9)			
Пол	Жен	1	0.036		
	Муж	1,51 (0.99 — 2.0)			
Наличие экстранодального поражения в рецидиве	-	1	0.055		
	+	1.44 (0.97 — 2.16)			
Количество курсов ХТ до ВДХТ с аутоТГСК	1	1	0.010		
	>2	3.1 (1.9 — 4.7)			
Глубина ответа перед ВДХТ с аутоТГСК	ПР	1	0.009	1	0.009
	>ПР	4.7 (2.6 — 7.4)			
Лечение в трансплантационном центре	-	1	0.043	1	0.029
	+	2.6 (1.9 — 3.4)			

ОР 2,4 [95% ДИ 1.81-3.24], p=0.022, нарушение преэмптентности в лечении пациентов (41% vs 90%; ОР 2,9 [95% ДИ 2.43-4.2], p=0.029), а также глубина ответа на лечение непосредственно перед ВДХТ с аутоТГСК менее, чем ПР (29% vs 87%; ОР 3,9 [95% ДИ 2.9-6.1], p=0.009).

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений значимость ВДХТ с аутоТГСК для пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина. Данная опция позволяет добиться излечения около 50% этой категории пациентов. Однако существует ряд независимых неблагоприятных прогностических факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования, к которым, по нашим данным, относится первично-резистентное течение заболевания, неоптимальный ответ на первую линию «терапии спасения», глубина ответа на лечение непосредственно перед ВДХТ с аутоТГСК менее, чем ПР, а также место проведения первого курса противорецидивной химиотерапии. Полученные результаты демонстрируют, что своевременная квалифицированная медицинская помощь является ключевой составляющей, улучшающей выживаемость пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина.

ЛИТЕРАТУРА

- Moccia A.A., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. International prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era // J. Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 30. — P. 3383-3388.
- Meyer R.M., Hoppe R.T. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy

// Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2012. — Vol. 2012. — P. 313-321.

- Kuruville J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2009. — Vol. 2009. — P. 497-506.
- Smith S.D., Moskowitz C.H., Dean R. et al. Autologous stem cell transplant for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres // Br. J. Haematol. — 2011. — Vol. 153. — P. 358-363.
- Majhail N.S., Weisdorf D.J., Defor T.E. et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2006. — Vol. 12. — P. 1065-1072.
- Sorohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19. — P. 312-319.
- Schmitz N., Pfstner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 2065-2071.
- Rancea M., Monsef I., von Tresckov B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013. — Vol. 6. — CD009411.
- Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17(4). — P. 1244.
- Josting A., Raemakers J.M., Diehl V. et al. New concepts for relapsed Hodgkin's disease // Ann. Oncol. — 2002. — Vol. 13. - suppl 1. — P. 117-121.
- Pavone V., Gaudio F., Console G. et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant. — 2006. — Vol. 37. — P. 719-724.

12. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М. и др. Современные способы улучшения мобилизации стволовых кроветворных клеток: обзор литературы // Medline.ru. — 2015. — Т. 16. — С. 916-933.
13. Sharma A., Kayal S., Iqbal S. et al. Comparison of BEAM vs LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. — Springerplus, 2013. — Vol. 2. — P. 489.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*S.M. Alekseev¹, I.S. Zyuzgin¹, I.V. Ishmatova,
M.S. Motalkina¹, P.S. Shilo¹, E.V. Kharchenko¹,
Yu.A. Chudinovskikh¹, A.Yu. Subora¹, S.A. Shalaev¹,
Yu.A. Oleinik¹, S.A. Kuleva¹, L.V. Filatova¹,
T.Yu. Semiglazova^{1,2}*

Analysis of unfavorable prognostic factors in patients who received high-dose chemotherapy with autologous stem-cell hemopoietic stem cells transplantation for relapses and resistant forms of Hodgkin's lymphoma

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
²I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

High dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell transplantation (ASCT) is suggested as the standard of treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL) providing long-term disease-free survival in over 50% of patients. The insufficient number of Russian medical centers, which can provide HDCT with ASCT, result into a broken chain of treatment. The main goal of this thesis is the evaluation of a timely mannered qualified medical help as potential independent prognosis factor. Our study included data of patients with refractory or relapsed HL who underwent treatment between 2013 and 2017 in our Center. Due to our data the negative prognostic factors affecting progression-free survival are: primary refractory disease (60% vs 94%; HR 2,1 [95% CI 1.20-3.56], p=0.041); response for the 1st line of salvage therapy less than complete remission (CR) (35% vs 91%; HR 2,4 [95% CI 1.81-3.24], p=0.022), presence of chain treatment disruption (41% vs 90%; HR 2,9 [95% CI 2.43-4.2], p=0.029), disease status less than CR prior ASCT (29% vs 87%; HR 4,3 [95% CI 2.9-6.1], p=0.009). Our results demonstrate that timely mannered qualified medical care is a key component that improves the survival of patients with relapses and refractory forms of Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma, high dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation