

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозе результатов высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме Ходжкина

Role of Positron-Emission Tomography in Prognosis of Outcomes of High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Lymphoma

В.Г. Потапенко^{1,2}, Н.Б. Михайлова¹, Б.И. Смирнов⁴, И.А. Скороход², Д.А. Чагинская², В.В. Рябчикова², И.А. Самородова², Э.И. Подольцева², В.В. Ипатов³, И.В. Бойков³, В.Н. Семелев³, Д.А. Горностаев³, Т.Г. Потапенко⁵, Т.Г. Кулибаба⁵, Н.В. Медведева², Б.В. Афанасьев¹

VG Potapenko^{1,2}, NB Mikhailova¹, BI Smirnov⁴, IA Skorokhod², DA Chaginskaya², VV Ryabchikova², IA Samorodova², EI Podol'tseva², VV Ipatov³, IV Boikov³, VN Semelev³, DA Gornostaev³, TG Potapenko⁵, TG Kulibaba⁵, NV Medvedeva², BV Afanas'ev¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹ Academician IP Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Городской гематологический центр, городская клиническая больница № 31, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

² Municipal Hematological Center, Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

³ SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

⁴ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), ул. Профессора Попова, д. 5, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197376

⁴ VI Ul'yanov (Lenin) St. Petersburg State Electrotechnical University LETI, 5 Professora Popova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁵ St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Сравнительный анализ прогностической ценности результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с другими факторами прогноза эффективности высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у пациентов с лимфомой Ходжкина.

Aim. To perform a comparative analysis of the prognostic significance of positron-emission tomography (PET) with other prognostic factors of the efficacy of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with Hodgkin's lymphoma.

Методы. Проанализированы данные 84 пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших лечение в период с октября 2007 г. по ноябрь 2015 г. Медиана возраста составила 26,6 года (диапазон 10–62 года), медиана наблюдения — 25 мес. (диапазон 1–81 мес.). Исследовано прогностическое значение пола, ответа на первичное лечение, скорости развития рецидивов, варианта химиотерапии второй линии, В-симптомов, размера опухолевых образований (> 5 см при рецидивах и непосредственно перед ВДХТ), уровня альбумина и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), результата КТ, количества линий химиотерапии, режима кондиционирования перед аутоТГСК, метаболической активности опухоли до ВДХТ (ПЭТ1, $n = 82$) и после аутоТГСК (ПЭТ2, $n = 57$).

Methods. Data on 84 patients with Hodgkin's lymphoma receiving treatment over the period from October 2007 till November 2015 were analyzed. The median age was 26.6 years (range: 10–62). The median follow-up was 25 months (range: 1–81 months). The prognostic significance of sex, response to the initial chemotherapy, time to relapse, second-line chemotherapy regimen type, B-symptoms, tumor size (> 5 cm in cases of relapse prior to the HDCT), serum LDH and albumin levels, CT findings, the number of chemotherapy lines, conditioning regimen before the auto-HSCT, and the metabolic activity before the HDCT (PET1, $n = 82$) and after auto-HSCT (PET2, $n = 57$) was analyzed.

Results. The two-year overall (OS) and event-free (EFS) survival rates were 70.6 % and 58.7%, respectively. Prognosis was the worst in patients with CT-confirmed lymphoma pro-

Результаты. За 2 года общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 70,6 и 58,7 %. Прогноз оказался худшим у пациентов с прогрессированием лимфомы по данным КТ ко времени начала ВДХТ. При наличии КТ-ответа ПЭТ-статус лимфомы имел прогностическое значение. ОВ 2-летняя пациентов с ПЭТ1-негативным и ПЭТ1-позитивным статусом составила 82 и 62 % ($p = 0,056$), а 2-летняя БСВ — 74 и 44 % ($p = 0,003$) соответственно. У пациентов с ПЭТ2-позитивным и ПЭТ2-негативным статусом 2-летняя ОВ составила 65 и 90 % ($p = 0,013$), 2-летняя БСВ — 52 и 72 % ($p = 0,014$) соответственно. С точки зрения прогностического значения результаты ПЭТ2 полностью нивелируют значение результатов ПЭТ1. При многофакторном анализе только данные ПЭТ2 имели значение в прогнозировании ОВ.

Заключение. Сохранение чувствительности опухоли к химиотерапии, оцененное с помощью КТ, является самым важным фактором прогноза. При наличии положительной КТ-динамики достижение ПЭТ-негативности до или после ВДХТ/аутоТГСК служит благоприятным прогностическим фактором. Наихудший прогноз имеют пациенты с метаболической активностью опухоли до и после ВДХТ/аутоТГСК.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, аутоТГСК.

Получено: 23 июня 2016 г.

Принято в печать: 29 августа 2016 г.

Для переписки: Всеволод Геннадьевич Потепенко, пр-т. Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(812)230-19-33; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Для цитирования: Потепенко В.Г., Михайлова Н.Б., Смирнов Б.И. и др. Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозе результатов высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):406–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-406-412

gression by the initiation of HDCT. In the presence of a CT-response, the PET status of lymphoma has a prognostic significance. The 2-year OS and EFS rates of PET1-negative and PET1-positive patients were 82 % vs. 62 % ($p = 0.056$) and 74 % vs. 44 % ($p = 0.003$), respectively. In PET2-negative and PET2-positive patients, the OS and EFS rates were 90 % vs. 65 % ($p = 0.013$) and 72 % vs. 52 % ($p = 0.014$), respectively. From the prognostic point of view, PET2 findings prevailed over PET1 findings. The multivariate analysis confirmed only PET2 significance for OS prediction.

Conclusion. The tumor sensitivity to the chemotherapy assessed by the CT is the most important prognostic factor. In case of a positive CT dynamics, the achievement of PET1 or PET2 negativity before or after HDCT/auto-HSCT is a favorable prognostic factor. The worst prognosis was observed in patients with tumor metabolic activity before or after HDCT/auto-HSCT.

Keywords: positron-emission tomography (PET), Hodgkin's lymphoma, high-dose chemotherapy, auto-HSCT.

Received: June 23, 2016

Accepted: August 29, 2016

For correspondence: Vsevolod Gennad'evich Potapenko, 3 Dinamo avenue, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel: +7(812)230-19-33; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

For citation: Potapenko VG, Mikhailova NB, Smirnov BI, et al. Role of Positron-Emission Tomography in Prognosis of Outcomes of High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2016;9(4):406–12 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-406-412

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проводится пациентам при химиорезистентном течении или рецидивах лимфом. Эффективность такого лечения достигает 72 % [1, 2]. Важнейшим фактором успеха является ответ опухоли на лечение, который можно подтвердить с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

ПЭТ в качестве нового метода диагностики стала широко применяться с начала 2000-х годов. Она позволяет более точно определять стадию болезни и оценивать эффект лечения [3, 4]. Применению ПЭТ для оценки результатов ВДХТ/аутоТГСК посвящено довольно много работ, в которых отмечается, что прогностическая значимость ПЭТ превосходит традиционные факторы прогноза. В большинстве исследований число пациентов невелико, отсутствует рандомизация, применяются разные технологии оценки опухолевого метаболизма, поэтому данные нередко противоречивы. В табл. 1 приведены данные 7 наиболее крупных работ.

В большинстве исследований показано, что оценка ПЭТ-статуса перед ВДХТ имеет важное значение как в отношении общей (ОВ), так и бессобытийной выживаемости (БСВ) [5–25].

Цель исследования — сравнить с традиционными факторами прогноза значимость ПЭТ до и после ВДХТ/аутоТГСК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе ретроспективному анализу подвергнуты данные 84 пациентов с лимфомой Ходжкина, установленной в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2008 [26]. ВДХТ/аутоТГСК проводилась в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургской городской клинической больнице № 31 и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2008 по 2015 г. Медиана возраста пациентов составила 26,6 года (диапазон 10–62 года).

Химиорезистентностью считалось недостижение частичной ремиссии или раннее прогрессирование в те-

Таблица 1. ПЭТ-статус перед ВДХТ/аутоТГСК и его значение в прогнозировании результата терапии при лимфомах

Исследование	Число пациентов	Тип анализа	Диагноз	Терапия «спасения»	Режим кондиционирования	Медиана наблюдения, мес.	Общая выживаемость при ПЭТ-/ПЭТ+, %	Бессобытийная выживаемость при ПЭТ-/ПЭТ+, %
C. Bondly et al., 2006 [23]	100	Проспективный	НХЛ	Не указано	BEAM/Zevalin BEAM	11,8	77/61 1-летняя $p = 0,080$	66/34 1-летняя $p = 0,007$
E. Jabbour et al., 2007 [18]	211	Ретроспективный	ЛХ	ESHAPP, ASHAP	BEAM, CBV, BuCy	33,6	87/58 3-летняя $p < 0,0001$	69/23 3-летняя $p < 0,0001$
B.W. Schot et al., 2007 [7]	78	Проспективный	ЛХ/НХЛ	DHAP-VIM-DHAP (ритуксимаб для НХЛ), miniBEAM	BEAM	24	Не указано	72/29 2-летняя $p < 0,001$
A.M. Alousi et al., 2008 [22]	174	Ретроспективный	НХЛ	Не указано	Не указан ± ритуксимаб	66	Влияние не доказано	55/20 6-летняя $p < 0,001$
C.H. Moskowitz, 2010 [5]	94	Проспективный	ЛХ	ICE	ICE в высоких дозах	105	Не указано	77/33 4-летняя $p = 0,00004$
R. Devillier et al., 2012 [12]	111	Ретроспективный	ЛХ	DHAP/ICE/IVA/IGEV	BEAM/NCBV	36	79/23 5-летняя $p = 0,001$	91/55 5-летняя $p < 0,001$
Y. Nieto et al., 2013 [6]	180	Проспективный	ЛХ	ICE/ESHAP/IGEV	BEAM/Bu-Mel/Gem-Bu-Mel	36	78/49 3-летняя $p = 0,0001$	55/32 3-летняя $p = 0,00004$

ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

чение 3 мес. после окончания химиотерапии. Рецидив — появление опухолевого очага в течение более 3 мес. после достижения полного ответа.

Всем пациентам перед началом и после окончания первичной химиотерапии, перед сменой лечения и перед ВДХТ/аутоТГСК была выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а при наличии шейной лимфаденопатии — области шеи.

Всем пациентам до начала ВДХТ/аутоТГСК было также выполнено ПЭТ-исследование всего тела (от мочки уха до средней трети бедра). ПЭТ проводилась дважды, не менее чем через 3 нед. после окончания химиотерапии перед ВДХТ/аутоТГСК (ПЭТ1) и в течение 3 мес. после ВДХТ/аутоТГСК (ПЭТ2). ПЭТ-позитивность определена как фиксация радиофармпрепарата вне зон физиологического накопления.

Исследования уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альбумина входили в стандартный биохимический скрининг пациентов перед ВДХТ/аутоТГСК.

Ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями В.Д. Cheson, включающими ПЭТ [27].

ВДХТ/аутоТГСК проводилась по показаниям (рецидив), а также с целью преодолеть химиорезистентность у пациентов, не достигших частичного ответа после первичной химиотерапии.

Линия терапии рассматривалась как потребность в смене курса при его неэффективности и при наличии показаний к лечению.

В связи с тем, что пациенты получали лечение второй линии вне трансплантационного центра, выбор схем во многом зависел от возможностей конкретного стационара. В качестве терапии второй линии использовались разные схемы с включением высоких доз препаратов платины, метотрексата, этопозиды (DHAP, GemOx, Dexa-BEAM, ICE и др.), а также схемы, повторявшие в той или иной степени первичную терапию (BEACOPP, ChVPP).

Основные режимы кондиционирования включали BEAM и Venbamustine-EAM.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от даты трансфузии стволовых клеток крови до последнего контакта или смерти по любой причине, а БСВ — от даты трансфузии стволовых клеток крови до любого события (прогрессирование, тяжелая инфекция, критические проявления токсичности препаратов и др.). Построение кривых выживаемости выполнялось по методу Каплана—Мейера. В многофакторном регрессионном анализе Кокса использовалось построение простых моделей пропорционального риска. Модели получены как при варианте пошагового включения независимых переменных, так и исключением. При этом получены одни и те же результаты. Модели проверены на выполнение пропорциональности рисков, нарушений не обнаружено [28]. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для создания списка потенциальных предикторов многофакторной регрессии Кокса были выбраны следующие независимые переменные:

- пол;
- ответ на первичное лечение;
- длительность ремиссии;
- применение ВДХТ в качестве лечения второй линии;
- В-симптомы при рецидивах;
- опухоли > 5 см при рецидивах и непосредственно перед ВДХТ/аутоТГСК;
- уровень альбумина, ЛДГ перед ВДХТ/аутоТГСК;
- ответ на лечение по КТ, оцененный перед ВДХТ/аутоТГСК;
- общее число линий химиотерапии;
- режим кондиционирования;
- ПЭТ-статус перед ВДХТ/аутоТГСК (ПЭТ1);
- ПЭТ-статус после ВДХТ/аутоТГСК (ПЭТ2).

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Показатель		абс.	%
Пол	Мужчины	40	48
	Женщины	42	52
Показания к ВДХТ/аутоТГСК	Ранний рецидив	21	25
	Поздний рецидив	23	27
	Первичная резистентность	40	48
В-симптомы при рецидиве	Есть	22	26
	Нет	55	65
	Неизвестно	7	9
Опухоли > 5 см в диаметре при рецидиве	Есть	17	20
	Нет	38	45
	Неизвестно	29	35
Опухоли > 5 см перед ВДХТ/аутоТГСК	Есть	12	14
	Нет	59	70
	Неизвестно	13	16
Своевременность интенсификации терапии перед ВДХТ/аутоТГСК	Своевременно	52	62
	Повторение первичной химиотерапии	25	30
	Курс неизвестен	5	8
ЛДГ	Норма	45	54
	Повышена	19	23
	Неизвестно	18	23
Альбумин	Норма	36	45
	Понижен	15	18
	Неизвестно	31	37
КТ-статус перед ВДХТ/аутоТГСК	Полный ответ	12	15
	Частичный ответ	36	44
	Стабилизация	14	17
	Прогрессирование	19	24
ПЭТ-статус перед ВДХТ/аутоТГСК	Позитивность	46	55
	Негативность	36	44
	Неизвестно	1	1
ПЭТ-статус после ВДХТ/аутоТГСК	Позитивность	17	24
	Негативность	38	45
	Неизвестно	26	31
Количество линий химиотерапии	2	42	50
	3	22	26
	≥ 4	18	24
Режимы кондиционирования	BEAM	48	59
	Vendamusine-EAM	31	37
	CBV	2	2
	Другие (мелфалан в моно-режиме, BEAM с редукцией мелфалана на 75 %)	2	2

Для выявления переменных, влияющих на выживаемость, были использованы методы Каплана—Мейера и однофакторный вариант регрессии Кокса, а также описательная статистика пакета SPSS, версия 19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения составила 25 мес. (диапазон 1–81 мес.). За 2 года ОВ и БСВ были 70,6 и 58,7 % соответственно. Летальность составила 28 % (37 пациентов).

Причины летальности:

- прогрессирование (22 %);
- ранние посттрансплантационные осложнения (3 %);
- не связанные с основным заболеванием (3 %).

ПЭТ1-исследование было выполнено у всех пациентов, а ПЭТ2 — только у 53. У 14 пациентов ПЭТ2 не

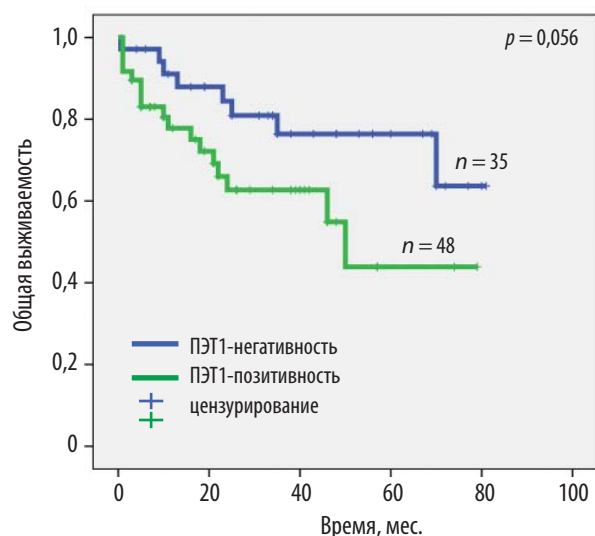


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ1-статусом

Fig. 1. The overall survival rates of patients with different PET1 statuses

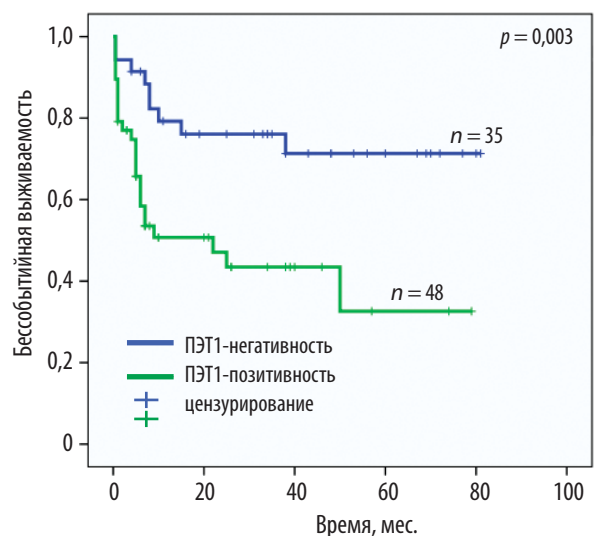


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ1-статусом

Fig. 2. The event-free survival rates of patients with different PET1 statuses

проводилась по причине раннего прогрессирования лимфомы Ходжкина ($n = 8$, ПЭТ1-позитивный статус определялся у 6 пациентов), ранней трансплантационной летальности ($n = 1$), по техническим причинам ($n = 5$). У 14 пациентов с ПЭТ1-позитивным статусом достигнута ПЭТ2-негативность.

Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера. Результаты ПЭТ1 имели статически значимое прогностическое значение. У пациентов с ПЭТ1-негативным и ПЭТ1-позитивным статусом 2-летняя ОВ составила 82 и 62 % ($p = 0,056$), а БСВ — 74 и 44 % соответственно ($p = 0,003$) (рис. 1 и 2).

У пациентов с ПЭТ2-позитивным и ПЭТ2-негативным статусом 2-летняя ОВ составила 65 и 90 % ($p = 0,013$), БСВ — 52 и 72 % ($p = 0,014$) соответственно (рис. 3 и 4).

При сопоставлении результатов ПЭТ1 и ПЭТ2 выявлены статистически значимые различия в ОВ пациентов

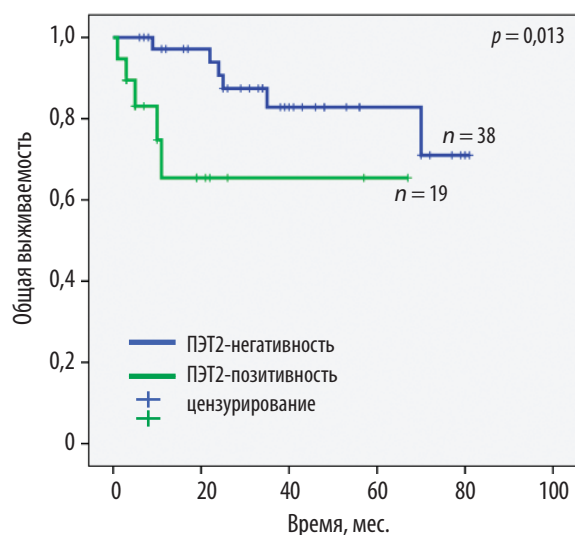


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ2-статусом

Fig. 3. The overall survival rates of patients with different PET2 statuses

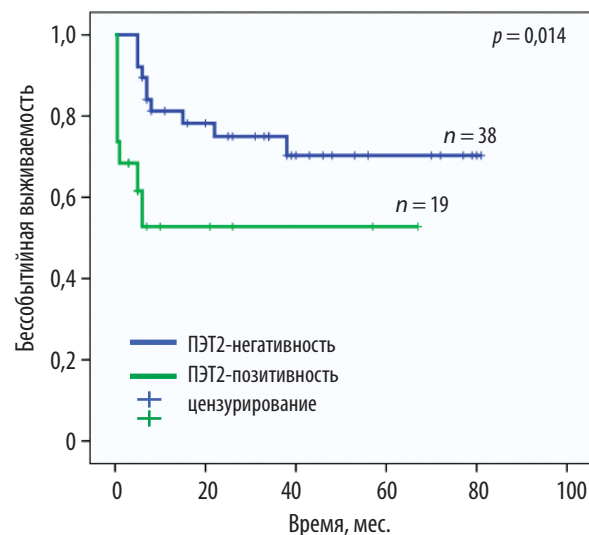


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ2-статусом

Fig. 4. The event-free survival rates of patients with different PET2 statuses

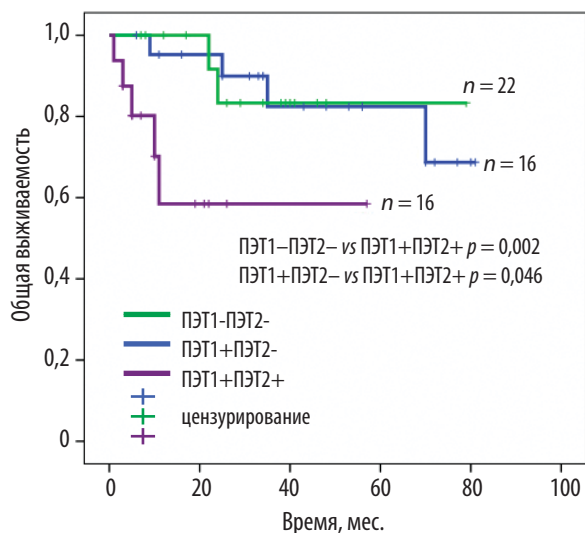


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ1/ПЭТ2-статусом

Fig. 5. The overall survival rates of patients with different PET1/PET2 statuses

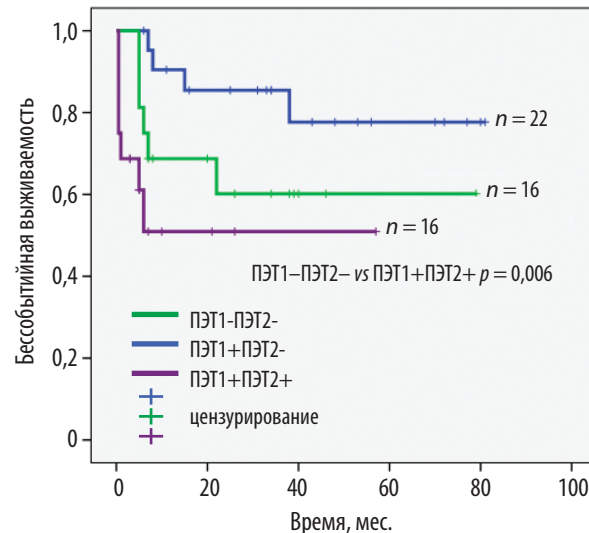


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость пациентов в группах с различным ПЭТ1/ПЭТ2-статусом

Fig. 6. The event-free survival rates of patients with different PET1/PET2 statuses

с ПЭТ1+ПЭТ2+ по сравнению с ПЭТ1-ПЭТ2- ($p = 0,002$) и ПЭТ1+ПЭТ2- ($p = 0,046$). Кривые выживаемости пациентов с достижением ПЭТ-негативности до или после ВДХТ/аутоТГСК повторяют друг друга (рис. 5).

Наибольшее различие в показателях БСВ наблюдалось в группах пациентов ПЭТ1+ПЭТ2+ и ПЭТ1-ПЭТ2- ($p = 0,006$) (рис. 6). Различия ОВ в группах ПЭТ1+ПЭТ2- и ПЭТ1-ПЭТ2- оказались статистически незначимыми.

При анализе БСВ выявлены статистически значимые различия в группах ПЭТ1-ПЭТ2- и ПЭТ1+ПЭТ2+. Других различий не обнаружено.

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса и других параметров прогноза представлены в табл. 3.

В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса с оценкой прогностической значимости

параметров, влияющих на показатели ОВ (табл. 4), было установлено, что наиболее важными оказались:

- уровень альбумина ($p = 0,009$);
- использование режима ВЕАМ ($p = 0,01$).

При повторном многофакторном анализе результатов ПЭТ1, ПЭТ2, КТ и их влияния на показатель ОВ прогностическое значение имели:

- химиочувствительность лимфомы ($p = 0,008$);
- ПЭТ2-позитивность ($p = 0,027$).

Значимым для прогноза БСВ оказался только КТ-ответ перед ВДХТ/аутоТГСК ($p = 0,041$).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Уменьшение опухолевой массы как объективный критерий химиочувствительности — залог успеха ВДХТ/аутоТГСК. В связи с этим ответ, оцененный методом КТ,

Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ Кокса: влияние на бессобытийную выживаемость

Фактор	Число пациентов	ОР	95% ДИ	p
Отсутствие ВЕАМ в режиме кондиционирования	84	5,5	1,6–19,9	0,002
В-симптомы при рецидивах	79	2,54	1,25–5,11	0,009
Использование ≥ 3 линий терапии	82	0,42	0,19–0,81	0,011
ПЭТ1-позитивность	83	0,33	0,15–0,72	0,005
ПЭТ2-позитивность	57	0,32	0,12–0,85	0,022
Отсутствие ответа по данным КТ	83	0,32	0,16–0,65	0,002

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

на сегодня остается главным фактором прогноза [29]. В настоящем исследовании показано, что ПЭТ имеет вспомогательное значение в связи с риском ложноположительного ответа (по некоторым данным, до 46 %) [30]. В то же время результаты ПЭТ до и после ВДХТ/аутоТГСК позволяют выделить группу пациентов с худшим прогнозом. При этом достижение ПЭТ-негативности (вне зависимости до или после ВДХТ/аутоТГСК) делает сопоставимыми шансы пациентов на излечение. При сравнении прогностического значения ПЭТ2 и ПЭТ1 оказалось, что значимость ПЭТ после ВДХТ/аутоТГСК позволяет пренебречь результатами ПЭТ перед ВДХТ/аутоТГСК. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [24, 25].

Прогностическое значение ПЭТ существенно уступает биологическим маркерам агрессивности заболевания: В-симптомам при рецидиве, снижению уровня альбумина перед ВДХТ/аутоТГСК. Причины худших показателей выживаемости у пациентов с гипоальбуминемией и В-симптомами пока неясны; их отрицательная роль показана и в других работах [6, 13, 31, 32].

Потребность в смене химиотерапии может свидетельствовать о химиорезистентности лимфомы. В некоторых работах продемонстрировано ухудшение показателей выживаемости при необходимости перехода на другой вариант лечения второй линии [33, 34]. Согласно нашему наблюдению, прогноз у пациентов с 3 и более линий химиотерапии в анамнезе также ухудшался.

Одним из самых распространенных и эффективных режимов кондиционирования является ВЕАМ [35]. В нашей работе также показано увеличение выживаемости пациентов, получивших режим кондиционирования ВЕАМ или его модификацию Bendamustin-EAM, по сравнению с другими.

Пол, длительность первой ремиссии, объем опухолевой массы, ответ на первичную химиотерапию, своевременность назначения ВДХТ, уровень ЛДГ перед ВДХТ/аутоТГСК, по нашим данным, не имели статистически значимого прогностического значения.

В данной работе показано, что ПЭТ имеет перспективы для оценки химиочувствительности как одного из главных критериев выбора лечения. Дальнейшие исследования желательны проводить с более стандартизированной методикой оценки результатов ПЭТ в больших группах пациентов, с новыми лекарственными противоопухолевыми и радиофармпрепаратами.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ Кокса: влияние на общую выживаемость

Фактор	Число пациентов	ОР	95% ДИ	p
В-симптомы при рецидивах	79	3,78	1,61–8,86	0,002
Гипоальбуминемия	53	2,74	1,03–7,36	0,042
Отсутствие ответа по данным КТ	83	0,34	0,15–0,78	0,011
ПЭТ2-позитивность	57	0,22	0,06–0,80	0,022
Отсутствие ВЕАМ в режиме кондиционирования	84	7,17	2,02–25,50	0,002

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.Г. Потапенко, Н.Б. Михайлова.

Сбор и обработка данных: В.Г. Потапенко.

Предоставление материалов исследования: И.А. Скорород, Д.А. Чагинская, В.В. Рябчикова, И.А. Самородова, Э.И. Подольцева, В.В. Ипатов, И.В. Бойков, В.Н. Семелев, Д.А. Горностаев, Н.Б. Михайлова.

Анализ и интерпретация данных: В.Г. Потапенко, Т.Г. Кулибаба, Н.Б. Михайлова.

Подготовка рукописи: Т.Г. Потапенко, Б.И. Смирнов, Н.Б. Михайлова.

Окончательное одобрение рукописи: Н.В. Медведева, Б.В. Афанасьев, Н.Б. Михайлова.

Административная поддержка: Н.В. Медведева, Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Опыт трансплантационных центров России, Украины и республики Беларусь. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014;13(1): 22–31.
[Zhukov NV, Rumyantsev AG, Uss AL, et al. Efficacy and safety of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with unfavorable course of Hodgkin's lymphoma. Experience of transplantation centers in Russia, Ukraine, and Belarus. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2014;13(1):22–31. (In Russ)]
2. Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., Ионова Т.И. и др. Клиническая оценка эффективности аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток при лимфомах. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013;8(4):62–5.
[Fedorenko DA, Mel'nichenko VYa, Ionova TI, et al. Clinical evaluation of efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphomas. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2013;8(4):62–5. (In Russ)]
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.
4. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах. Клиническая онкогематология. 2010;3(2):119–29.
[Aslanidis IP, Mukhortova OV, Shurupova IV, et al. Positron emission tomography for staging of patients with malignant lymphomas. Klinicheskaya onkogematologiya. 2010;3(2):119–29. (In Russ)]
5. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J Haematol. 2010;148(6):890–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
6. Nieto Y, Popat U, Anderlini P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(3):410–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.029.

7. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007;109(2):486–91. doi: 10.1182/blood-2005-11-006957.
8. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(1):53–9. doi: 10.1182/blood-2002-12-3842.
9. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(3):211–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705416.
10. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia*. 2002;16(2):260–7. doi: 10.1038/sj.leu.2402342.
11. Filmont JE, Czernin J, Yap C, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest*. 2003;124(2):608–13. doi: 10.1378/chest.124.2.608.
12. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97(7):1073–9. doi: 10.3324/haematol.2011.056051.
13. Arai S, Letsinger R, Wong RM, et al. Phase I/II trial of GN-BVC, a gemcitabine and vinorelbine-containing conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplantation in recurrent and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(8):1145–54. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.022.
14. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol*. 2009;145(3):369–72. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07645.x.
15. Akhtar S, Al-Sugair AS, Abouziad M, et al. Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(12):1530–6. doi: 10.1038/bmt.2013.88.
16. Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, et al. Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):727–33. doi: 10.1080/10428190701885545.
17. Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;165(6):793–800. doi: 10.1111/bjh.12824.
18. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;109(12):2481–9. doi: 10.1002/ncr.22714.
19. Cohen JB, Hall NC, Ruppert AS, et al. Association of pre-transplantation positron emission tomography/computed tomography and outcome in mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1212–7. doi: 10.1038/bmt.2013.46.
20. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol*. 2010;150(1):39–45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08162.x.
21. Palmer J, Goggins T, Broadwater G, et al. Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(6):847–51. doi: 10.1038/bmt.2010.203.
22. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(5):786–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07277.x.
23. Bondly C, Johnston PB, Lowe V, et al. Positive positron emission tomography (PET) pre-autologous stem cell transplant (ASCT) in non-Hodgkin lymphoma (NHL) does not preclude successful outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(2):18–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.11.060.
24. Qiao W, Zhao J, Xing Y. Predictive value of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for clinical outcome in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma prior to and after autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):276–82. doi: 10.3109/10428194.2013.797974.
25. Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol*. 2011;90(11):1329–36. doi: 10.1007/s00277-011-1209-0.
26. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
27. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/jco.2006.09.2403.
28. David G, Kleinbaum MK. *Survival Analysis. A Self-Learning Text*. 2nd edition. Springer; 2002. pp. 583. doi: 10.1111/j.1541-0420.2006.00540_18.x.
29. Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З. и др. Первично-рефрактерное течение лимфомы Ходжкина и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский онкологический журнал*. 2015;20(3):4–11.
- [Petrova GD, Melkova KN, Chernyavskaya TZ, et al. Primary refractory Hodgkin's lymphoma and autologous stem cell transplantation: results of the single-center prospective study. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2015;20(3):4–11. (In Russ)]
30. Crocchiolo R, Fallanca F, Giovacchini G, et al. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2009;88(12):1229–36. doi: 10.1007/s00277-009-0752-4.
31. Gupta D, Lis ChG. Pretreatment Serum Albumin as a Predictor of Cancer Survival: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Nutrition J*. 2010;9(1):69–116. doi: 10.1186/1475-2891-9-69.
32. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: прогностические признаки сегодня. *Современная онкология*. 2006;4:4–7.
- [Demina EA. Hodgkin's lymphoma: prognostic factors today. *Sovremennaya onkologiya*. 2006;4:4–7. (In Russ)]
33. Czyz A, Lojko-Dankowska A, Dytfeld D, et al. Prognostic factors and long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation following a uniform-modified BEAM-conditioning regimen for patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: a single-center experience. *Med Oncol*. 2013;30(3):611. doi: 10.1007/s12032-013-0611-y.
34. Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica*. 2012;97(5):751–7. doi: 10.3324/haematol.2011.047670.
35. Colpo A, Hochberg E, Chen YB. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;17(1):80–90. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0177.