

Салеева Е.Р.¹, Усанкин И.С.¹, Демидов Д.А.¹, Демидов С.М.¹

Частота назначения 2 линии терапии при лимфоме Ходжкина в городе Екатеринбурге. Оценка факторов риска раннего прогрессирования и рефрактерности к химиотерапии 1 линии

¹ ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г.Екатеринбург

Saleeva E.R., Usankin I.S., Demidov D.A., Demidov S.M.

The frequency of second-line therapy in Hodgkin lymphoma in Yekaterinburg. Assessment of risk factors for early progression and refractory to chemotherapy 1 line

Резюме

Определение группы риска у пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина – важный этап, необходимый для выбора оптимальной лечебной тактики. Международный прогностический индекс (МПИ), наиболее часто применяемый с этой целью в России, не учитывает некоторые биологические особенности данной опухоли. В статье представлены результаты лечения пациентов с лимфомой Ходжкина на базе городского гематологического центра ГКБ №7 г. Екатеринбурга. Среди пациентов, отнесенных в категорию высокого риска, проведена оценка влияния поло-возрастных и лабораторных признаков, отнесенных к факторам риска раннего прогрессирования/рефрактерности к терапии 1 линии. Кроме того, впервые представлены статистические данные по частоте назначения химиотерапии 2 линии. Установлено, что персистирующий тромбоцитоз, сохраняющееся ускорение скорости оседания эритроцитов, возраст пациента старше 34 лет являются прогностически неблагоприятными факторами и могут оцениваться в дополнение к МПИ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, успех терапии 1 линии, предикторные факторы, тромбоцитоз

Summary

Determination of the risk group in patients suffering from Hodgkin's lymphoma is an important step required to select the optimal treatment tactics. The international prognostic index (IPI), most commonly used for this purpose in Russia, does not take into account some biological features of this tumor. The article presents the results of treatment of patients with Hodgkin's lymphoma on the basis of the city hematological center of clinical hospital No. 7 in Ekaterinburg city. Among the patients included in the high risk category, the influence of sex-age and laboratory signs related to the risk factors of early progression/refractoriness to the therapy of the 1st line was assessed. In addition, statistics on the frequency of chemotherapy 2 lines are presented for the first time. It was found that persistent thrombocytosis, continued acceleration of erythrocyte sedimentation rate, the age of the patient over 34 years are prognostically unfavorable factors and can be evaluated in addition to IPI.

Key words: Hodgkin lymphoma, first line chemotherapy success, predictive factors, thrombocytosis

Введение

На сегодняшний день лимфома Ходжкина – одна из самых распространенных злокачественных опухолей и считается потенциально излечимой. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины [3]. По литературным данным, первая линия терапии позволяет излечить или получить длительные ремиссии в 50-70% случаев. Однако в 10% слу-

чаев опухоль остается резистентной, а в 20-30% случаев возникают рецидивы или прогрессирование опухоли [2]. В таких случаях назначается терапия второй линии. На прогноз и риск раннего прогрессирования влияют факторы, учитываемые при расчете международного прогностического индекса (МПИ): Альбумин < 40 г/л, Гемоглобин < 10,5 г/дл, мужской пол, Возраст ≥ 45 лет, Стадия IV, лейкоцитоз ≥ 15 000/мм³ и лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или < 600/мм³ в общем

анализе крови (ОАК) [5]. МПИ был разработан на основании данных пациентов, получавших первые разработанные схемы полиохиомиотерапии (ПХТ). Однако в настоящий момент появление новых режимов ПХТ, а также открытие некоторых особенностей биологии данной опухоли, могут изменить значение некоторых прогностических факторов. Биологическая особенность лимфомы Ходжкина состоит в том, что клетки, представляющие собой ее морфологический субстрат, способны воздействовать на кроветворение в организме хозяина за счет секреции биологически активных веществ, вызывая характерные изменения в периферической крови. Так, взаимодействие опухолевых клеток с тромбоцитами и клетками эндотелия сосудов, по данным мировых исследований, происходит путем связывания антигена CD15 и Р-селектина, а также через выброс α -фактора некроза опухоли, вызывая повышение уровня тромбоцитов (выявляемое в общем анализе крови) и оказывая влияние на хемотаксис лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов. Результатом вышеуказанных взаимодействий является образование гранул в лимфоидной ткани, угнетение эритропоэза и появление лейкоцитоза и лимфопении в периферической крови. [4]

Учитывая, что в России больные высокого риска являются самой многочисленной группой и составляют почти половину заболевших лимфомой Ходжкина [3], важно изначально оценить риск раннего прогрессирования и неудачи терапии 1 линии для своевременной оценки ответа на проводимое лечение и перехода на схемы резерва в случае рефрактерности. При этом в дополнение к факторам, включенным в МПИ, возможно использование показателей общего анализа крови (скорость оседания эритроцитов и тромбоцитоз периферической крови) ввиду их доступности.

Цель исследования – установка частоты назначения 2 линии терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина в г. Екатеринбурге, выявление прогностически значимых предикторов раннего прогрессирования и резистентности к терапии ЛХ 1 линии.

Материалы и методы

С целью оценки заболеваемости и частоты назначения использовался популяционный регистр пациентов с лимфомой Ходжкина, ведущийся в городском гематологическом центре г. Екатеринбурга (ГКБ№7). Выборка для оценки лабораторных показателей представлена 26 пациентами с III-IV стадией ЛХ или стадией II, имевшими массивное поражение средостения \pm экстранодальное поражение по Ann Arbor, получившими 4 и более цикла химиотерапии по схеме EACOPP-14/BEACOPP-14/BEACOPP-esc в городском гематологическом центре г. Екатеринбурга в 2015-2017 гг. Оценивались возраст пациентов на момент постановки диагноза и данные ОАК (лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, тромбоцитоз) перед началом 1 и 4 курса ПХТ. Критериями исключения из исследования являлись: ранняя смерть (менее, чем после 4 курсов ПХТ), ВИЧ-инфекция (влияние которой на успех терапии ЛХ до

конца не установлено). Под неудачей терапии понималось не достижение частичной ремиссии после 4 курсов ХТ по данным компьютерной томографии и не достижение полной ремиссии после 6 курсов ХТ по данным компьютерной томографии/позитронно-эмиссионной томографии. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel 2007, онлайн-калькулятора «Медицинская статистика».

Результаты и обсуждение

В период с 2014 по 2018 г.г. в г. Екатеринбург по поводу лимфомы Ходжкина пролечено 158 пациентов. Заболеваемость составила 2,4 случая на 100000 населения. Вторая линия терапии была назначена 25 пациентам (15,8% случаев), что не превышает значений, представленных Волгоградским областным клиническим онкодиспансером в 2018 году: 19% [3]. Частота общего ответа составила 60%. Летальность за представленный период составила 3,16%. Представленная выборка распределялась по полу следующим образом: 11 женщин (42%) и 15 мужчин (58%). Группы успеха и неудачи терапии ЛХ по схеме 1 линии составили по 13 человек каждая. Распределение больных по возрасту в 2 группах выглядело следующим образом: медиана возраста в группе неудачи терапии ЛХ составила 34 года (среднее квадратичное отклонение 8,1, в пределах 3 сигм – 100%) и была достоверно выше, чем в группе успеха терапии ЛХ (27 лет, среднее квадратичное отклонение 6 лет, в пределах 3 сигм – 100%) (коэффициент корреляции 0,75). Пациентов в возрасте до 34 лет в группе успеха терапии на 33% больше, чем в группе неудачи (в то время, как в МПИ прогностически неблагоприятным возрастом считается 45 лет и старше). Среднее значение количества тромбоцитов на момент начала терапии в двух группах не различалось и было равно 380×10^9 кл/л, однако выявлено достоверное различие при оценке уровня тромбоцитов перед 4 курсом химиотерапии: в группе неудачи тромбоцитоз вырос в среднем до 424×10^9 /л, в то время, как в группе успеха терапии количество тромбоцитов нормализовалось и составило в среднем 244×10^9 шт/л. $\chi^2_{Эмп} = 223.121$, выше критического значения. Отсюда следует, что нарастание тромбоцитоза в процессе лечения – значимый неблагоприятный прогностический фактор. Медиана скорости оседания эритроцитов (фактор риска, применяемый Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина, GHSG), так же не имевшая достоверных различий на момент начала лечения, существенно отличалась в 2 группах к 4 курсу ХТ: 40 и 18 мм/час, соответственно. $\chi^2_{Эмп} = 80.692$, выше критического значения. Снижение СОЭ в процессе лечения – значимый благоприятный прогностический фактор.

Выводы

1. Заболеваемость лимфомой Ходжкина и частота назначения терапии 2 линии в г. Екатеринбурга не превышает общероссийскую

2. Неблагоприятный прогноз и риск раннего прогрессирования отмечается у пациентов в возрасте >34 лет

3. Нарастание уровня тромбоцитов и СОЭ или сохраняющейся изначальной тромбоцитоз периферической крови на фоне терапии является неблагоприятным прогностическим признаком течения ЛХ, в то время как

нормализация СОЭ к 4 курсу ХТ чаще встречается при успехе лечения ЛХ по схемам 1 линии;■

Салеева Е.Р., Усанкин И.С., Демидов Д.А., Демидов С.М., ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург

Литература:

1. Капланов К.Д. Частота назначения второй линии при лимфоме Ходжкина в реальной практике. XV форум «Злокачественные лимфомы», постер №1. Москва, 2018 год
2. Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы// Клиническая онкогематология. 2015;8(3):255–266.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ под ред. Поддубной И.В., Савченко И.Г.//М.: Медиа Медика, 2016 г – 419с.
4. Ohana OM Hodgkin lymphoma cell lines bind to platelets. Incubation with platelets induces CD15 and P-selectin dependent adhesion of the cell lines to Human Umbilical Vein Endothelial cells (HUVEC) //Cancer Biol Ther. 2015;16 (11).P 1651-1659.
5. Shephard EA. Quantifying the risk of Hodgkin lymphoma in symptomatic primary care patients aged ≥ 40 years: a case-control study using electronic records / Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton WT //Br J Gen Pract. 2015 May; 65(634).P 289-284.
6. ОПТИМИЗАЦИЯ ПОВСЕДНЕВНОЙ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ОНКОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ. Петров С.В., Ахметов Т.Р., Лисина М.Б., Мазитова Ф.М. Уральский медицинский журнал. 2017. № 4 (148). С. 35-41.