

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

СТЕПАНІШИНА ЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616–006.44–085.277.3

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕХОДЖКІНСЬКОЇ ПЕРВИННОЇ
МЕДІАСТИНАЛЬНОЇ В-ВЕЛИКОКЛІТИННОЇ ЛІМФОМИ
З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Крячок Ірина Анатоліївна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії
гемобластозів та ад'ювантних методів лікування

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Глузман Даніїл Фішелевич,
Інститут експериментальної патології, онкології,
і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України,
завідувач відділу онкогематології

доктор медичних наук
Дягіль Ірина Сергіївна,
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України»,
завідувач відділення радіаційної гематології та
трансплантації стовбурових клітин

Захист відбудеться «14» березня 2018 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «13» лютого 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзасєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Первинна медіастинальна (тимічна) В-великоклітинна лімфома (ПМВКЛ) складає 2–4 % в структурі захворюваності неходжкінськими лімфомами (Li K. et al., 2015). Це окремий клініко-патологічний та молекулярний підтип дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ) (Steidl C. et al., 2011; Savage K. et al., 2003), що складає 10 % (Rosenwald A. et al., 2003) усіх її випадків. ПМВКЛ вважають прогностично сприятливішим варіантом порівняно з іншими підтипами ДВВКЛ (з гермінального центру – GCB та з активованих В-клітин – ABC), з огляду на кращий показник 5-річної загальної виживаності (ЗВ) – 64 % проти 59 % і 30 % відповідно (Savage K. et al., 2003).

В останні роки досягнуто прогресу в лікуванні усіх варіантів ДВВКЛ шляхом приєднання анти-CD20 моноклонального антитіла (ритуксимабу) до антрациклін-вмісних режимів хіміотерапії (Vassilakopoulos D. et al., 2012; Rieger M. et al., 2011; Xu L. 2013; Soumerai J. et al., 2013). Однак, результати лікування хворих на ПМВКЛ значно варіюють – від отримання повної відповіді у переважній більшості хворих (Dunleavy K. et al., 2013) до прогресії на терапії та розвитку рефрактерних рецидивів упродовж 2 років після лікування (Johnson P. et al., 2008). Стандартної терапії 1-ї лінії для лікування ПМВКЛ не існує (Dabrowska-Iwanicka A. et al., 2014).

На сьогодні застосовують різні антрациклін-вмісні режими в комбінації з ритуксимабом (Rieger M. et al., 2011; Soumerai J. et al., 2013; Dunleavy K. et al., 2013; Zinzani P. et al., 2009). Ефективність традиційного для ДВВКЛ режиму R-СНОР при ПМВКЛ варіює від 79 % до 89 % (Soumerai J. et al., 2014; Vassilakopoulos D. et al., 2012).

Американські дослідники отримали високі результати застосування схеми R-DA-EPOCH у хворих з ПМВКЛ за даними ретроспективного аналізу: 3-річна безпрогресивна виживаність (БПВ) досягла 100 % (Dunleavy K. et al., 2013) та 94 % (Wilson W. et al., 2016) відповідно. Автори (Johnson P. et al., 2008; Petković J. et al., 2016) підкреслюють необхідність рандомізованих досліджень для визначення найбільш ефективного режиму полі хіміотерапії (ПХТ) для даного варіанта лімфоми.

Визначення найефективнішого режиму 1-ї лінії ПХТ при ПМВКЛ є цілком виправданими ще й через невтішні результати терапії 2-ї лінії: загальна відповідь на протирецидивну терапію не перевищує 25 %, 2-річна ЗВ при прогресуванні ПМВКЛ складає лише 15 % (Kuruvilla J. et al., 2008).

Дискутабельним є питання щодо прогностичних факторів при ПМВКЛ. Використання Міжнародного прогностичного індексу (МПІ) при ПМВКЛ досить обмежене, що, ймовірно, пояснюється переважною локалізацією пухлини в межах грудної клітки та молодим віком більшості хворих (Wilson W. et al., 2015; Vitolo U. et al., 2016).

Багато авторів вивчали складові МПІ та зв'язок їх з перебігом захворювання (Hamlin P. et al., 2005; Savage K. 2006), однак отримані дані суперечливі. Zinzani P. et al., 2009 та Aoki T. et al., 2013 довели прогностичну цінність інших факторів ризику (пухлинний плеврит, перикардит, чоловіча стать), які не є складовими МПІ.

В контексті прогностичних факторів активно обговорюється значення позитронно-емісійної томографії-комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) (Zinzani P. et al., 2013; Martelli M. et al., 2014; Ceriani L. et al., 2015). Виділено три основних функціональних показники ПЕТ-КТ: метаболічний об'єм пухлини (Metabolic tumor volume – MTV), загальний гліколіз пухлини (Total lesion glycolysis – TLG), які асоціюються з різними показниками виживаності (Ceriani L. et al., 2015). Однак, це допоки попередні дані лише однієї групи авторів.

Неоднорідність перебігу ПМВКЛ деякі автори пов'язують з особливостями біології пухлини. На сьогодні доведено прогностично несприятливий вплив експресії маркера с-тус та наявності перебудови гена с-тус у хворих з ДВВКЛ (Dunleavy K., 2015). Роль с-тус як окремого прогностичного фактора при ПМВКЛ не з'ясована. За сучасними літературними даними (Scarpa A. et al., 1999; Li P. et al., 2015), чіткого висновку про частоту перебудови гена с-тус у хворих з ПМВКЛ та зв'язку з перебігом захворювання даної аномалії, зробити неможливо. В роботі Li P. et al., 2015 проаналізовано частоту позитивного с-тус статусу серед хворих з ПМВКЛ, однак через втрату контакту з великою частиною хворих пов'язати це з прогнозом захворювання авторам не вдалося.

Отже, аналізуючи дані літератури, можна стверджувати, що лікування пацієнтів з ПМВКЛ потребує застосування ритуксимаб- та антрациклін-вмісних режимів. Однак, не визначений найбільш ефективний режим та фактори, що впливають на перебіг захворювання та прогноз ефективності терапії, що обґрунтовує актуальність даного дослідження.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Удосконалити лікування хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів» (шифр теми ВН.14.01.07.157–15; номер державної реєстрації 0115U000813; 2015–2017 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування пацієнтів з первинною медіастинальною (тимічною) В-великоклітинною лімфомою за рахунок визначення оптимального режиму імуно-поліхіміотерапії з урахуванням факторів прогнозу перебігу захворювання.

Завдання дослідження

1. Визначити оптимальний режим терапії першої лінії на основі аналізу ефективності лікування хворих на ПМВКЛ за схемами R-DA-EPOCH або R-CHOP шляхом проведення рандомізованого дослідження.

2. Дослідити токсичність обох схем імунно-поліхіміотерапії на основі порівняльного аналізу.

3. Оцінити зв'язок клініко-лабораторних факторів з прогнозом перебігу ПМВКЛ.

4. Визначити прогностичну роль вихідних параметрів ПЕТ-КТ у пацієнтів з ПМВКЛ, які отримують ритуксимаб-вмісні режими.

5. Визначити вплив імуногістохімічного фактора с-тус та молекулярно-генетичної аномалії (транслокації t 8;14) с-тус на перебіг ПМВКЛ.

6. Розробити алгоритм прогнозування перебігу захворювання у хворих на ПМВКЛ та оптимізувати вибір терапії.

Об'єкт дослідження: первинна медіастинальна (тимічна) В-великоклітинна лімфома.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні особливості перебігу, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні маркери, вихідні функціональні параметри ПЕТ-КТ та безпосередні і віддалені результати двох режимів ПХТ (R-DA-EPOCH та R-CHOP).

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, морфологічні, молекулярно-генетичні, імуногістохімічні, радіологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі рандомізованого дослідження доведено вищу ефективність режиму імунно-ПХТ R-DA-EPOCH порівняно з R-CHOP та оцінено їх токсичність.

Вперше науково доведено відсутність прогностичного значення експресії с-тус та наявності транслокації t (8;14) у хворих на ПМВКЛ.

Вперше визначено функціональні параметри ПЕТ-КТ до початку лікування, за допомогою яких можна прогнозувати перебіг первинної медіастинальної (тимічної) В-великоклітинної лімфоми.

Вперше науково обгрунтовано доцільність визначення прогностичного комплексу клінічних маркерів несприятливого перебігу первинної медіастинальної (тимічної) В-великоклітинної лімфоми.

Практичне значення отриманих результатів. На основі проведеного дослідження запропоновано оптимальну схему ПХТ для застосування в 1-й лінії терапії хворих на первинну медіастинальну (тимічну) В-великоклітинну лімфому та доведено, що схема R-DA-EPOCH має вищу ефективність.

Визначено функціональні параметри ПЕТ-КТ (метаболічний об'єм та загальний гліколіз пухлини) до початку лікування, які асоційовані з прогнозом перебігу первинної медіастинальної (тимічної) В-великоклітинної лімфоми.

Розроблено модель прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих на ПМВКЛ, що базується на визначенні клінічних та лабораторних факторів.

Особистий внесок здобувача. Дисертант сформулювала мету, завдання дослідження, здійснила пошук та аналіз джерел літератури. Самостійно проводила залучення пацієнтів у дослідження, регулювання процесу рандомізації, подальше спостереження пацієнтів у динаміці лікування.

Для аналізу факторів ризику несприятливого перебігу захворювання хворих на ПМВКЛ, створила комп'ютерну базу даних, яка включає спектр факторів ризику несприятливого перебігу та схеми лікування, безпосередні та віддалені результати лікування.

Провела статистичну обробку отриманих даних, проаналізувала безпосередні та віддалені результати лікування, підготувала до публікації матеріали дисертаційного дослідження, сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: з'їздах European Society for Medical Oncology ESMO (Мадрид, 2014), ESMO (Копенгаген, 2016), European Hematology Association (ЕНА) (Відень, 2015); з'їздах онкологів та радіологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування злоякісних пухлин» у рамках VI Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації» (Київ, 2015); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин» (для молодих вчених) (Київ 2014, 2015, 2017), VIII Міжнародному семінарі для студентів та молодих вчених, присвяченому The world cancer day (Київ, 2017).

Публікації. Основний зміст дисертації викладений у 17 публікаціях: 5 статтях у провідних вітчизняних наукових виданнях, 2 – у міжнародних виданнях; 6 – матеріали і тези наукових конференцій та з'їздів; опубліковано інформаційний лист, отримано 3 патенти України на корисну модель.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дослідження впроваджено в практику хіміотерапевтичних відділень ДУ «ННЦРМ НАМН України», Одеського та Черкаського обласних онкологічних диспансерів, Хмельницької обласної лікарні.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 155 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 28 рисунками. Список використаної літератури включає 133 джерела, з яких 120 латиницею та 13 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали дослідження. В основу дослідження покладено оцінку та порівняння ефективності і токсичності двох режимів ПХТ (R-DA-EPOCH та R-CHOP) у 84 хворих на ПМВКЛ, які перебували на лікуванні в 7 онкологічних центрах України, з метою встановлення найбільш важливих факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання з урахуванням клініко-лабораторних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних, радіологічних факторів.

Діагноз був установлений за допомогою патогістологічного та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження пухлини середостіння або, рідше, лімфатичних вузлів. Після встановлення діагнозу проводилося стадіювання згідно з Ann-Arbor за даними ПЕТ-КТ або КТ шиї, органів грудної, черевної порожнин, малого таза, із визначенням факторів прогнозу. Враховували показники гемопоезу, радіонуклідних, біохімічних та інших методів. Обов'язково досліджували показники кістково-мозкового кровотворення. У хворих визначали фактори ризику за МПІ, адаптованим за віком (вік понад 40 років, порушений загальний стан хворого (ECOG \geq 2), III–IV стадія хвороби, \geq 2 екстранодальних вогнищ ураження, підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також додаткові, описані в літературі (велика (понад 10 см) пухлинна маса середостіння, В-симптоми, плеврит, перикардит, чоловіча стать). Крім того, визначали наявність експресії с-тус (ІГХ методом) та перебудови гена с-тус (транслокація t 8;14 FISH-методом). У пацієнтів, яким до початку лікування було виконано ПЕТ-КТ (37 хворих), окрім SUV max, фіксували додаткові функціональні параметри: MTV, TLG.

Згідно із дизайном дослідження (рис. 1), усіх хворих на ПМВКЛ шляхом блокової рандомізації було розподілено на 2 основні групи. Першу основну групу склали 44 хворих, які отримували лікування за режимом R-DA-EPOCH \pm променева терапія (ПТ) на ділянку середостіння в сумарній вогнищевій дозі (СВД) 30–36 Гр; другу – 40 хворих, які отримували лікування за режимом R-CHOP \pm променева терапія на ділянку середостіння (СВД 30–36 Гр).



Рис. 1. Дизайн дослідження

Оцінку відповіді на терапію проводили за критеріями Cheson (2007) та/або Deauville.

При статистичному аналізі даних використані методи біостатистики. Узагальнено результати дослідження з використанням пакета статистичного аналізу MedCalc v.17.2 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 2017 р.).

Для представлення кількісних показників розраховували середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$), для якісних показників – частоту у відсотках (%).

При порівнянні значень показників використано непараметричний критерій W-Вілкоксона, при порівнянні двох груп – непараметричний критерій Крускала-Уолліса і критерій Данна для множинних порівнянь.

Критичний рівень значимості у всіх випадках прийнято 0,05.

Для аналізу факторів, пов'язаних із ризиком несприятливого перебігу захворювання, використано метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії, відбір значущих факторів ризику проводили методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise method).

Для оцінки якості моделей використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve, ROC-кривих).

Оцінку якості прогнозування проводили за показниками площі під ROC-кривою (Area Under Curve) AUC, чутливості, специфічності, прогностичністю позитивного (PPV) та прогностичністю негативного (NPV) результатів тесту та відповідні 95 % вірогідні інтервали (95 % VI).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз безпосередньої ефективності режимів R-СНОР та R-DA-ЕРОСН. Було доведено, що лікування хворих на ПМВКЛ з використанням режиму R-DA-ЕРОСН дозволяє досягти загального рівня відповіді у 97,7 % випадків проти 85,0 % ($p < 0,05$) у хворих, які отримували режим R-СНОР; повної відповіді – у 81,8 % хворих проти 50 % ($p < 0,01$) відповідно. Серед хворих, які отримували імуно-ПХТ за схемою R-СНОР, прогресія на терапії чи ранній рецидив захворювання відбулися у 15 % випадків, що статистично значуще ($p < 0,05$) перевищувало даний показник у групі лікування за режимом R-DA-ЕРОСН, де він складав 2,3 %. Середній період до прогресії захворювання в обох групах склав – ($14 \pm 3,6$) місяців.

При аналізі віддалених результатів 3-річна БПВ в групі хворих, які отримували режим R-DA-ЕРОСН, склала 96 % проти 60 % ($p = 0,03$) у групі хворих, які отримували лікування за схемою R-СНОР (рис. 2). 3-річна ЗВ в групі хворих, які отримували R-DA-ЕРОСН, склала 97,7 % проти 70 % ($p = 0,05$) відповідно (рис. 3). Серед пацієнтів, які отримували та не отримували консолідуєчу ПТ на зону середостіння після завершення імуно-ПХТ за схемою R-DA-ЕРОСН, 3-річна ЗВ не відрізнялась та складала 97,2 % проти 100,0 % ($p > 0,05$) відповідно.

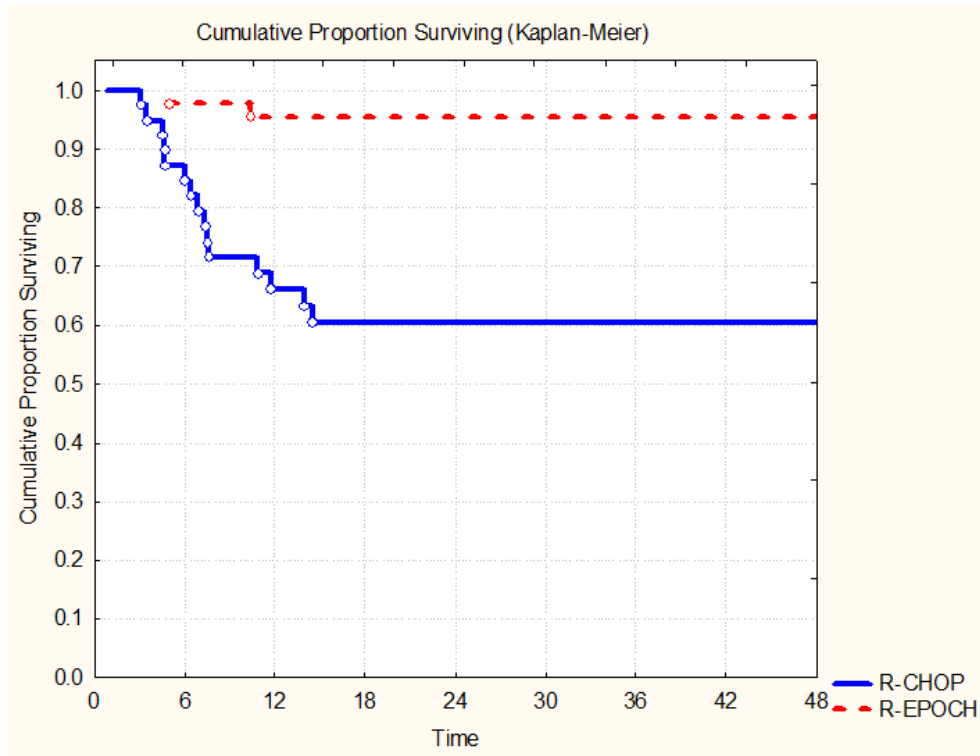


Рис. 2. Безпрогресивна виживаність у групах хворих залежно від режиму лікування. Log-Rank Test, $p = 0,034$

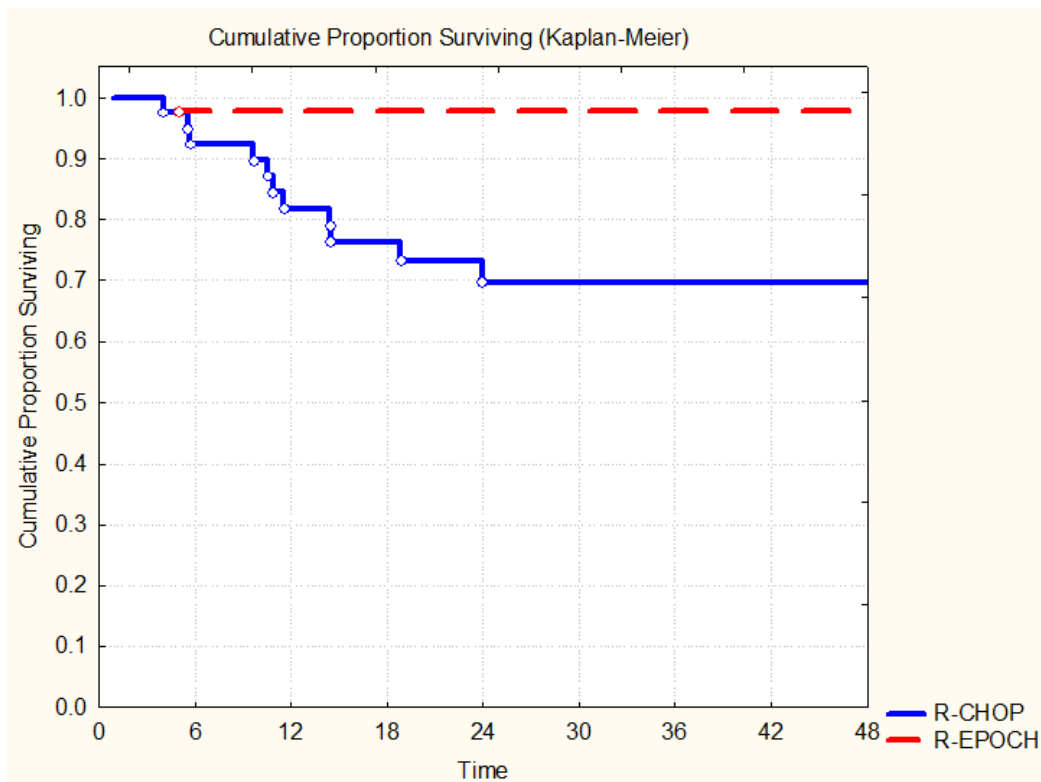


Рис. 3. Загальна виживаність у групах хворих залежно від режиму ПХТ. Log-Rank Test, $p = 0,052$

Порівняльна оцінка гематологічної токсичності у хворих, які отримували терапію за схемами R-CHOP та R-DA-EPOCH. Проаналізовано токсичність терапії 264 курсів R-DA-EPOCH та 235 курсів R-CHOP. Гематологічна токсичність в обох групах була прийнятною та порівнянною. Аналіз профілю токсичності показав, що при лікуванні за схемою R-DA-EPOCH гематологічна токсичність вища, ніж при лікуванні за режимом R-CHOP: рівень нейтропенії 3–4 ступенів та загальний рівень анемії в даній групі пацієнтів склав 36,4 % проти 20,4 % ($p < 0,05$) та 65,5 % проти 47,9 % ($p < 0,05$) відповідно. Однак, рівень фебрильної нейтропенії та частота інфекційних ускладнень були однаковими (10,9 % проти 12,5 % ($p > 0,05$) та 9 % проти 15 % ($p > 0,05$)). Частота розвитку тромбоцитопенії 1–2 ступенів (23,1 % проти 12,5 % ($p > 0,05$)) та анемії 3–4 ступенів (12,1 % проти 8,8 % ($p > 0,05$)) також суттєво не відрізнялися. Тромбоцитопенії 3–4 ступенів в жодній з груп не спостерігали. Подібною була динаміка розвитку гематологічних ускладнень: в обох групах відсоток курсів ПХТ, які ускладнились анемією 3–4 ступенів або нейтропенією 3–4 ступенів, після 4 курсу поступово зростав з кожним наступним курсом ПХТ.

Оцінка негематологічної токсичності у хворих, які отримували терапію за схемами R-CHOP та R-DA-EPOCH. Серед негематологічної токсичності частіше спостерігали симптоми 1–2 (рідше 3) ступенів тяжкості. Так, частота гастроінтестинальної токсичності 1–3 ступенів суттєво не відрізнялась у хворих, які отримували R-DA-EPOCH та R-CHOP, 18,2 % та 15 % курсів відповідно ускладнились нудотою та блюванням 1–2 ступенів ($p > 0,05$). Мукозит зафіксовано після 20,1 % курсів R-DA-EPOCH та 17 % курсів R-CHOP.

Серед неврологічних проявів сенсорна нейропатія 1–3 ступенів частіше спостерігалась у групі хворих, які отримували лікування за схемою R-DA-EPOCH, ніж при лікуванні за схемою R-CHOP (50,5 % проти 25 %) ($p < 0,05$).

Оцінка функціональних кількісних параметрів ПЕТ-КТ у хворих на ПМВКЛ. Стандартизована величина накопичення радіофармпрепарата (SUV max) у хворих з різним перебігом ПМВКЛ не відрізнялась та не мала прогностичної цінності. При моноваріантному аналізі встановлено зв'язок показників MTV та TLG з прогнозом перебігу захворювання, а саме: встановлено, що зі зростанням даних показників погіршується прогноз перебігу захворювання. Однак, при мультифакторному аналізі з врахуванням і стандартних клінічних факторів ризику) прогностично значущим виявився лише метаболічний об'єм пухлини (MTV) до початку лікування: прогностично сприятливим був показник до 1156 мл, а значення MTV вище вказаного рівня асоціювалось із частим розвитком рефрактерності та прогресії захворювання, незважаючи на проведення ритуксимаб-вмісної терапії.

Вибір оптимального порогу для тесту проводили за Younden Index: якщо MTV склав 1156 мл прогнозували високий ризик прогресії захворювання. Для обраного порогу чутливість тесту склала 100 % (95 % ВІ 59–100 %), специфічність – 90 % (95 % ВІ 73,5–97,9 %), позитивне прогностичне значення (PPV)=70 % (95 % ВІ 44,4–87,2 %) і негативне прогностичне значення (NPV) – 100 %.

У 27 пацієнтів вихідний показник MTV коливався в межах від 119 до 1155 мл, усі вони після завершення терапії досягли повної (ПВ) або часткової виживаності (ЧВ). Найдовший термін спостереження в цій групі становив 59 міс., найменший – 36 міс. Протягом 36,2 міс. ознак захворювання в цій групі не спостерігали. З 10 хворих, у яких при ініціальной ПЕТ-КТ MTV досягав та перевищував 1562,7 мл³, у 7 (70 %) було зафіксовано прогресію під час терапії або ранній рецидив захворювання (рис. 4).

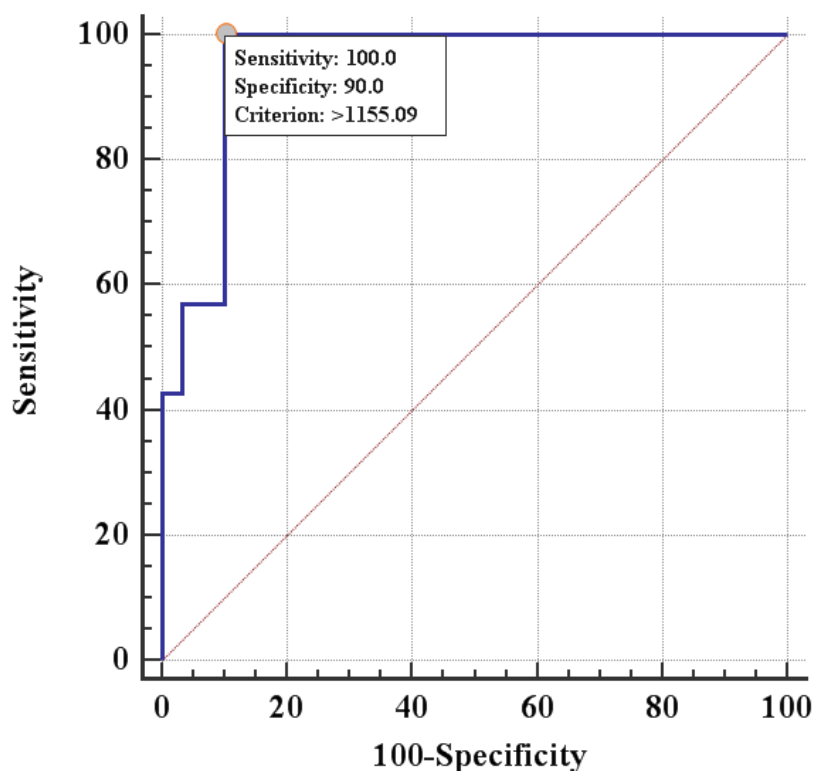


Рис. 4. Крива операційних характеристик тесту прогнозування ризику прогресії. Вказано оптимальний поріг тесту, відповідну чутливість та специфічність

Вплив імуногістохімічного фактора с-тус та молекулярно-генетичної аномалії (транслокації $t(8;14)$ с-тус на перебіг ПМВКЛ. У 48,4 % хворих обох груп експресія маркера с-тус, визначена ІГХ методом, була позитивною, і майже третина з них мали транслокацію ($t(8;14)$). В нашій роботі не підтвердилось прогностичне значення с-тус, визначеного як імуногістохімічним, так і молекулярно-генетичним методом.

Проведено аналіз 3-річної загальної виживаності пацієнтів залежно від наявності/відсутності експресії с-тус ІГХ методом. Даний показник у цих двох групах практично не відрізнявся (87,2 % – у групі зі с-тус негативним проти 93,3 % – у групі з с-тус позитивним статусом ($p > 0,05$) (рис. 5).

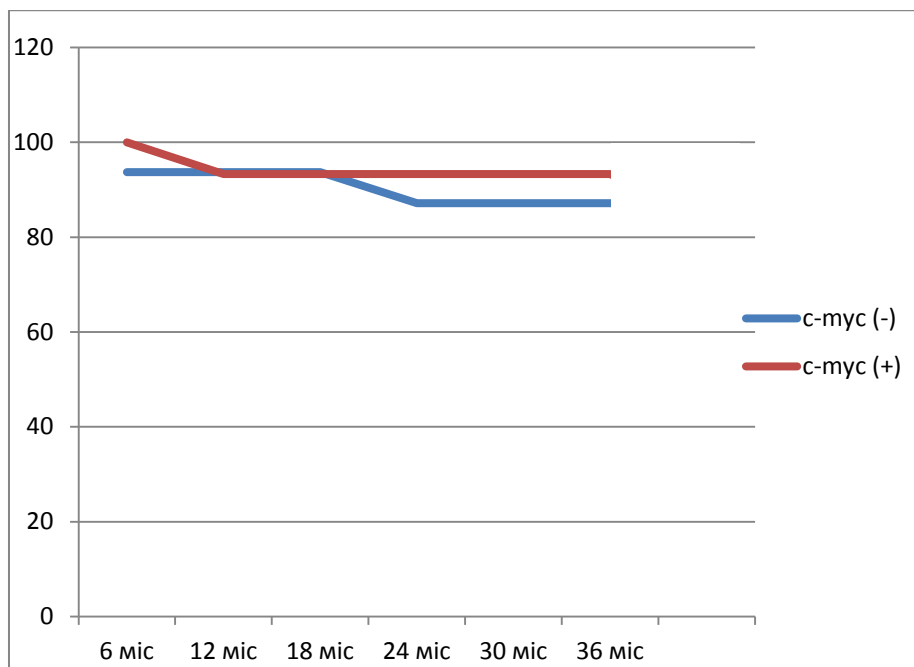


Рис. 5. 3-річна загальна виживаність пацієнтів з ПМВКЛ залежно від наявності/відсутності експресії с-тус методом ІГХ

Зв'язок клініко-лабораторних факторів з прогнозом перебігу захворювання. При проведенні аналізу клініко-лабораторних факторів не виявлено впливу: віку понад 40 років, ECOG \geq 2, ЛДГ, чоловічої статі, В-симптомів, плевриту, перикардиту, «bulky» >10 см ні на БПВ, ні на ЗВ. Було відмічено підвищення ризику розвитку рецидиву ($p = 0,01$) у перші 16 міс. після лікування в пацієнтів з III–IV стадіями захворювання, а також ризику розвитку рецидиву ПМВКЛ та смерті унаслідок прогресії у хворих з наявністю 2 і більше екстранодальних уражень (HR = 2,9 (95 % ВІ 1,3–6,7) і HR = 4,9 (95 % ВІ 1,9–12,9) відповідно) ($p = 0,001$) з урахуванням стандартизації за режимом ПХТ.

Фактором, який впливав і на ЗВ, і на БПВ, виявився режим імуні-ПХТ. Ризик розвитку первинно-рефрактерного перебігу/раннього рецидиву ($p=0,03$) і смерті через прогресування захворювання ($p=0,01$) у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP, був вищий порівняно з тими, які отримували більш інтенсивний режим R-DA-EPOCH.

Вибір оптимального порогу прийняття рішення проводили за розрахунком Youden Index. Встановлено, що при критичному порогові $Y_{crit} = 5$ чутливість моделі складає 100 % (95 % ВІ 80,5–100 %), специфічність моделі – 76,7 % (95 % ВІ 64,0–86,6 %) (рис. 6).

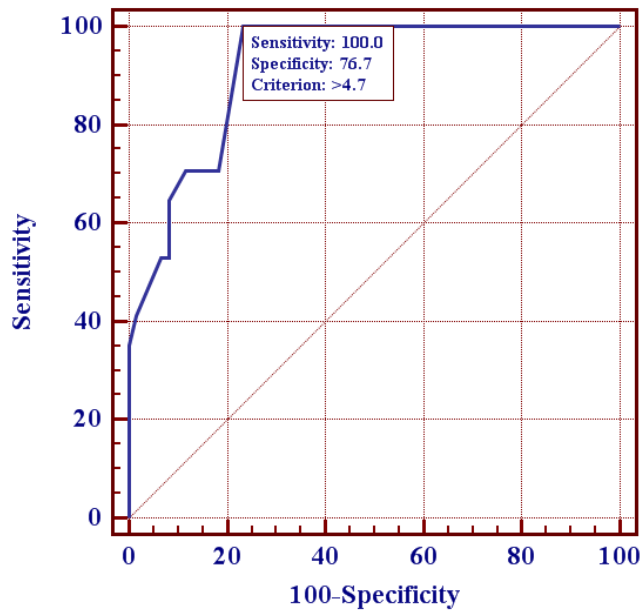


Рис. 6. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування ризику розвитку рецидиву у перші 14 міс. після завершення терапії

На основі отриманих даних створено модель прогнозування ризику розвитку рецидиву або первинної рефрактерності до терапії, яка описується за формулою 1.

$$Y = -3,2 \cdot X_1 + 1,9 \cdot X_2 + 0,7 \cdot X_3 + 3,2 \quad (1)$$

де Y – індекс прогнозу (в результаті розрахунку може мати значення від 0 до 10);

X_1 дорівнює 0 – у випадку лікування за режимом R-CHOP і 1 – у випадку лікування за схемою R-DA-EPOCH;

X_2 дорівнює одиниці – у випадку наявності 2 чи більше екстранодальних уражень і 0 – при відсутності цього фактора ризику;

X_3 – кількість наявних у пацієнта факторів ризику (від 0 до 7).

Для зручності розрахунку ризику система прогнозування реалізована в середовищі табличного процесора Excel (рис. 7).

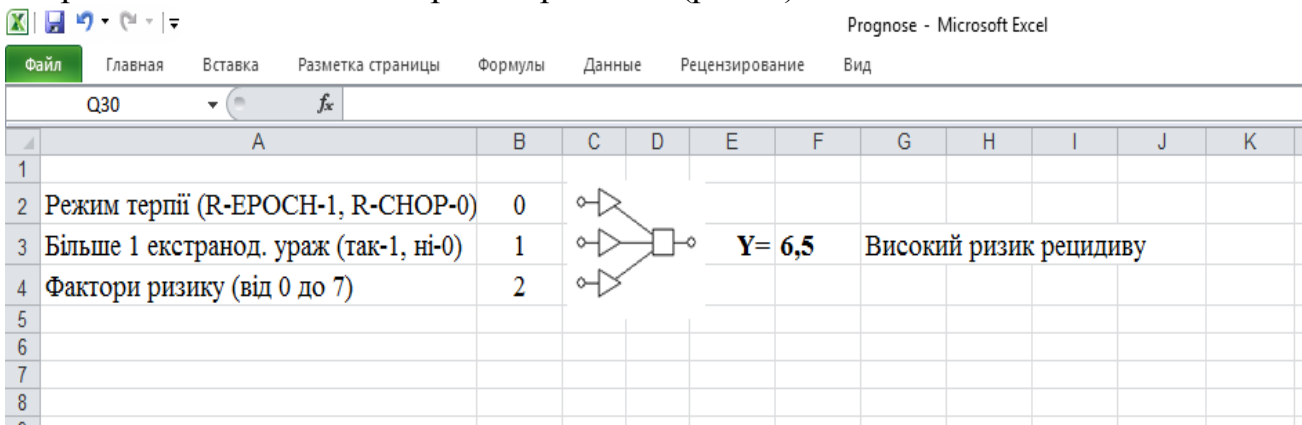


Рис. 7. Інтерфейс системи прогнозування ризику рецидиву в перші 14 міс. після завершення терапії

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене важливе наукове завдання клінічної онкології – поліпшення ефективності лікування пацієнтів з первинною медіастинальною (тимічною) В-великоклітинною лімфомою за рахунок визначення оптимального режиму імуні-поліхіміотерапії з урахуванням факторів прогнозу перебігу захворювання.

1. Шляхом рандомізованого дослідження доведено, що режим ПХТ R-DA-EPOCH має значні переваги порівняно з R-CHOP за показниками загальної відповіді (97,7 % проти 85,0 % ($p < 0,05$), повної відповіді (81,8 % проти 50 % ($p < 0,01$)) та 3-річної безпрогресивної виживаності (96 % проти 60 % ($p = 0,03$)), тому його можна вважати оптимальним для лікування хворих на ПМВКЛ.

2. Встановлено, що гематологічна та негематологічна токсичність режимів R-DA-EPOCH та R-CHOP за більшістю проявів порівнянні та прийнятні. Рівень нейтропенії 3–4 ступенів та загальний рівень анемії був вищим при використанні інтенсивного режиму R-DA-EPOCH (36,4 % проти 20,4 % ($p < 0,05$)) та 65,5 % проти 47,9 % ($p < 0,05$) відповідно, однак рівень фебрильної нейтропенії та частота інфекційних ускладнень були однакові (10,9 % проти 12,5 % ($p > 0,05$)) та 9 % проти 15 % ($p > 0,05$) відповідно. Серед негематологічної токсичності значно відрізнялась лише частота сенсорної нейропатії 1–3 ступенів, що частіше спостерігалась у групі хворих, які отримували лікування за схемою R-DA-EPOCH, ніж при лікуванні за схемою R-CHOP (50,5 % проти 25 % хворих ($p < 0,05$)). Інші прояви токсичності були незначними та зіставними в обох групах.

3. Метаболічний об'єм пухлини (MTV), оцінений при ПЕТ-КТ до початку лікування, є незалежним прогностичним фактором: значення MTV вище 1155 мл є прогностично несприятливим фактором та асоціюється з високим ризиком розвитку рефрактерності та прогресії захворювання – ризик прогресії зростає ($p = 0,005$), ВШ = 1,4 (95 % ВІ 1,1–1,7) на кожні 100 одиниць MTV, незважаючи на проведення ритуксимаб-вмісної терапії.

4. Наявність експресії c-тус та транслокації t (8;14) у хворих на ПМВКЛ не пов'язана з прогнозованою виживаністю (87,2 % в групі з c-тус «-» проти 93,3 % у групі з c-тус «+» ($p > 0,05$)), що не підтверджує їх прогностичного значення.

5. Клініко-лабораторні фактори ризику (стандартний МПІ та додаткові: пухлинний плеврит, перикардит, чоловіча стать, великий об'єм пухлинної маси, кількість факторів ризику) можуть бути використані для прогнозування перебігу ПМВКЛ та вибору режиму терапії першої лінії шляхом диференційованого підходу до лікування. При наявності у хворого 3 і більше факторів ризику та лікуванні за схемою R-CHOP ризик розвитку рецидиву в перші 14 місяців після завершення лікування збільшується з кожним додатковим фактором.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. План обстеження пацієнтів з ПМВКЛ до початку терапії повинен враховувати клінічні фактори ризику (стандартний МПІ та додаткові: пухлинний плеврит, перикардит, чоловіча стать, великий об'єм пухлинної маси, кількість факторів ризику) та схему терапії призначати залежно від розрахованого ризику розвитку рецидиву у пацієнта.

2. Для виявлення хворих групи високого ризику рекомендовано застосовувати систему прогнозування ризику рецидиву, що включає комплекс клініко-лабораторних показників.

3. За наявності 2 та більше екстранодальних ураження та/або трьох та більше клініко-лабораторних факторів ризику, оптимальною схемою терапії хворого є режим R-DA-EPOCH.

4. При проведенні ПЕТ-КТ дослідження перед початком лікування необхідно визначити метаболічний об'єм пухлини та загальний гліколіз пухлинної маси. При MTV > 1155 мл хворий має високий ризик розвитку рефрактерного перебігу ПМВКЛ та ризик розвитку рецидиву в перші 1,5 роки після завершення лікування. Пацієнтам даної категорії необхідно призначити інтенсивний режим ПХТ R-DA-EPOCH.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Крячок И. А. Терапия пациентов с первичной медиастинальной лимфомой с использованием режимов R-DA-EPOCH и R-CHOP / И. А. Крячок, И. Б. Титоренко, Я. А. Степанишина // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 380–387. (*Особистий внесок – аналіз даних літератури, збір, обробка та узагальнення власних результатів.*)

2. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: современные подходы к диагностике и лечению / И. А. Крячок, Я. А. Степанишина, И. Б. Титоренко, О. И. Новосад, Е. С. Филоненко, А. В. Мартынчик, Т. В. Кадникова, Е. М. Алексик, Е. В. Кущевой, Я. В. Пастушенко, Е. О. Ульяновченко, Т. В. Скрипец // Лікарська справа. – 2016. – № 7–8. – С. 16–22. (*Особистий внесок – збір даних, обробка та аналіз результатів.*)

3. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Роль позитронно-эмиссионной томографии / Я. А. Степанишина, И. А. Крячок, И. Б. Титоренко, Е. С. Филоненко, А. В. Мартынчик, А. П. Невдах // Клиническая онкология. – 2016. – № 3 (23). – С. 60–62. (*Особистий внесок – збір матеріалів та аналіз даних літератури.*)

4. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (обзор литературы) / И. А. Крячок, Я. А. Степанишина, А. В. Мартынчик, Е. С. Филоненко, И. Б. Титоренко // Евразийский онкол. журн. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 222–230. (*Особистий внесок – збір матеріалів та аналіз даних літератури.*)

5. Является ли с-тус прогностическим фактором при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме? / И. А. Крячок, Я. А. Степанишина, А. Н. Грабовой, С. А. Антонюк, М. В. Иномистова, О. И. Новосад, Т. В. Скрипец, Е. О. Ульянченко // Онкология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 41–45. (*Особистий внесок – збір патологоанатомічних матеріалів, участь у постановці імуногістохімічних реакцій та FISH, статистична обробка.*)

6. Порівняння виживаності хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з клітин гермінального та негермінального центру, що визначені за імуногістохімічними алгоритмами Hans, Colomo і Muris. Досвід Національного інституту раку / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, О. М. Грабовий, С. А. Антонюк, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, Я. А. Степанішина // Клин. онкология. – 2017. – № 1 (25). – С. 29–32. (*Особистий внесок – участь у зборі даних та аналізі отриманих результатів.*)

7. Прогностичне значення функціональних параметрів ПЕТ-КТ при первинній медиастинальній В-великоклітинній лімфомі / І. А. Крячок, Я. А. Степанішина, Я. В. Кметюк, В. Г. Гур'янов // Клин. онкология. – 2017. – № 3 (27). – С. 52–55. (*Особистий внесок – участь у зборі та аналізі отриманих даних.*)

Патенти

1. Пат. на корисну модель 108484, Україна, МПК А61К 39/00 А61Р 35/00. Спосіб лікування хворих на неходжкінську первинну медиастинальну В-великоклітинну лімфому / Крячок І. А., Титоренко І. Б., Степанішина Я. А., Філоненко К. С. Алексик О. М. ; Національний інститут раку. – u 2015 11634 ; заявл. 25.11.15 ; опубл. 25.07.2016. – Бюл. 14.

2. Пат. на корисну модель 115897, Україна, МПК G01N 33/574 (2006.01) А61В 10/00. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Філоненко К. С., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – u 2016 12841 ; заявл. 16.12.16 ; опубл. 25.04.17. – Бюл. 8.

3. Пат. на корисну модель 117849, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Філоненко К. С., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – u 2017 00896 ; заявл. 01.02.17 ; опубл. 10.07.17. – Бюл. 13.

Інформаційний лист

1. R-DA-EPOCH у лікуванні первинної медіастинальної В-великоклітинної лімфоми : інформ. лист / І. А. Крячок, Я. А. Степанишина, І. Б. Титоренко, К. С. Філоненко, Т. В. Каднікова, А. В. Мартинчик, О. І. Новосад, О. М. Алексик, Є. В. Кущевий, Я. В. Пастушенко, К. О. Ульянченко, Г. О. Губарева. – Київ, 2016. – 4 с.

Тези

1. Промежуточные результаты протокола лечения пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой с применением полихимиотерапии по схеме R-DA-EPOCH с/без лучевой терапии на зону средостения / Я. А. Степанишина, И. Б. Титоренко, Е. С. Филоненко, А. В. Мартынчик, И. О. Новосад, И. А. Крячок // Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкология. – 2014. – № 2 (14). – С. 96.

2. R-DA-EPOCH vs R-CHOP in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: interim results of randomized (prospective) multicenter study / I. Kryachok, I. Stepanishyna, K. Filonenko, O. Novosad, I. Tytorenko, T. Skrypets // EHA. – 2015. – Abstr. E989.

3. R-da-EPOCH vs R-CHOP in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results of randomised (prospective) multicenter study / I. Kryachok, I. Stepanishyna, I. Tytorenko, A.V. Martynchyk, K. Filonenko, O. Novosad, T. Kadnikova, I. Pastushenko, Y. Kushchevyu, T. Skrypets, O. Aleksyk, K. Ulianchenko// ESMO 2016 Congress. – Ann. Oncol. – 2016. – V. 27, № 6. – P. 313–327.

4. Intermediate results of treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma with DA-EPOCH-R regimen / I. Stepanishyna, I. Kryachok, I. Titorenko, K. Filonenko, A. Martynchyk, O. Novosad, V. Sokolov, R. Vereschako // Ann. Oncol. – 2014. – V. 25 (suppl. 4). – P. iv332.

5. The role of radiation therapy in DLBCL treatment in a single institution study / I. Kryachok, O. Aleksyk, K. Filonenko, Z. Fedorenko, I Tytorenko, A. Martynchyk, I. Stepanishyna, L. Koutsenko // ESMO Congress 2016, Copenhagen, Denmark, 07–11 October 2016. – Ann. Oncol. – 2016. – V. 27 (suppl. 6). – P. 917.

6. Влияние клинико-лабораторных факторов риска на течение первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы / И. А. Крячок, Я. А. Степанишина, И. Б. Титоренко, Е. М. Алексик, А. В. Мартынчик, Е. С. Филоненко, О. И. Новосад, Т. В. Кадникова, Е. В. Кущевой, Я. В. Пастушенко // Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 167–168.

АНОТАЦІЯ

Степанішина Я.А. Оптимізація лікування неходжкінської первинної медіастинальної В-великоклітинної лімфоми з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних особливостей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – поліпшення ефективності лікування пацієнтів з первинною медіастинальною (тимичною) В-великоклітинною лімфомою за рахунок визначення оптимального режиму імуно-поліхіміотерапії з урахуванням факторів прогнозу перебігу захворювання.

На основі рандомізованого дослідження доведено вищу ефективність режиму ПХТ R-DA-EPOCH порівняно з режимом R-CHOP та оцінено токсичність обох схем. Виявлено відсутність прогностичного значення експресії с-тус та наявності транслокації t (8;14) у хворих на ПМВКЛ. Визначено функціональні кількісні параметри ПЕТ-КТ до початку лікування, за допомогою яких можна прогнозувати перебіг ПМВКЛ, а саме: метаболічний об'єм (MTV) та загальний гліколіз пухлинної маси (TLG). Вивчено комплекс клінічних маркерів несприятливого перебігу ПМВКЛ та розроблено систему прогнозування ризику розвитку раннього рецидиву.

Ключові слова: первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома, режим ПХТ R-DA-EPOCH, режим ПХТ R-CHOP, фактори прогнозу, позитронно-емісійна та комп'ютерна томографія.

АННОТАЦИЯ

Степанишина Я.А. Оптимизация лечения неходжкинской первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с учетом иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – улучшению эффективности лечения пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) за счет определения оптимального режима иммуно-полихимиотерапии с учетом факторов прогноза течения заболевания.

Работа базируется на данных рандомизированного исследования, в которое было включено 84 пациента с ПМВКЛ.

Пациенты путем блоковой рандомизации были рандомизированы в группы терапии по схемам R-DA-EPOCH (44 пациента) и R-CHOP (40 пациентов).

По показателям общего ответа (97,7 % против 85,0 % ($p < 0,05$), уровню полного ответа (81,8 % против 50,0 % ($p < 0,01$) и 3-летней безрецидивной выживаемости (96 % против 60 % ($p = 0,03$), режим R-DA-EPOCH оказался более эффективным. Кроме того, среди больных, получавших иммуно-ПХТ по схеме R-CHOP, прогрессия на терапии или ранний рецидив заболевания произошли в 15 % случаев, в то время как в группе лечения режимом R-DA-EPOCH этот показатель не превышал 2,3 % ($p < 0,05$). Средний период до прогрессии заболевания в обеих группах составил – ($14 \pm 3,6$) месяцев. Было установлено, что гематологическая и негематологическая токсичность режимов R-DA-EPOCH и R-CHOP сопоставимы и приемлемы.

Уровень нейтропении 3–4 степени и общий уровень анемии были значительно выше при использовании интенсивного режима R-DA-EPOCH (36,4 % против 20,4 % ($p < 0,05$) и 65,5 % против 47,9 % ($p < 0,05$) соответственно), однако, уровень фебрильной нейтропении и частота инфекционных осложнений одинаковы (10,9 % против 12,5 % ($p > 0,05$) и 9 % против 15 % соответственно ($p > 0,05$)).

Среди негематологической токсичности частота гастроинтестинальных проявлений 1–3 степени (тошнота, рвота, запор, диарея, мукозит) существенно не отличалась у больных, получавших режим R-CHOP и R-DA-EPOCH. Однако, количество больных, имевших сенсорные проявления нейротоксичности 1–3 степени, было значительно ниже в группе, получавшей лечение R-CHOP (54,5 % против 25 % ($p < 0,05$)).

Другие проявления токсичности были незначительными и сопоставимыми в обеих группах.

При анализе влияния лучевой терапии на результаты лечения в группе пациентов, которые получали режим R-DA-EPOCH, оказалось, что 3-летняя общая выживаемость больных, которые получали и не получали консолидирующую лучевую терапию на зону средостения (СОД 30–36 Гр), не отличалась и составляла 97,2 % против 100,0 % ($p > 0,05$) соответственно.

Путем проведения мультифакторного анализа установлено, что метаболический объем опухоли (MTV), оцененный при ПЭТ-КТ до начала лечения, является независимым прогностическим фактором. Значение MTV выше 1155 мл является прогностически неблагоприятным фактором и ассоциируется с более частым развитием прогрессии или раннего рецидива заболевания, несмотря на проведение ритуксимаб-содержащей терапии риск прогрессии возрастает ($p = 0,005$), ОШ = 1,4 (95 % ВИ 1,1–1,7) на каждые 100 единиц роста MTV.

Стандартизированный уровень накопления радио-фармпрепарата (SUV_{max}) у пациентов с благоприятным прогнозом и с агрессивным течением заболевания статистически значимо не отличался.

Согласно полученным данным, наличие экспрессии c-мус и транслокации t (8; 14) у больных ПМВКЛ не связаны с общей выживаемостью (87,2 % в группе с c-мус «-» против 93,3 % в группе с c-мус «+» ($p > 0,05$), и, соответственно, не подтверждает их прогностическую значимость. Клинико-лабораторные факторы риска (стандартный МПИ и дополнительные: опухолевый плеврит, перикардит, мужской пол, большой объем опухолевой массы, количество факторов риска) могут быть использованы для прогнозирования течения первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы и выбора режима терапии первой линии путем дифференцированного подхода. При наличии у больного 3 и более факторов риска и лечении по схеме R-CHOP риск развития рецидива в первые 14 месяцев увеличивается с каждым дополнительным фактором.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, режим ПХТ R-DA-EPOCH, режим ПХТ R-CHOP, факторы прогноза, позитронно-эмиссионная и компьютерная томография.

ABSTRACT

Stepanishyna I.A. The treatment optimization of Primary mediastinal large B-cell lymphoma due to immunohistochemical and molecular genetic features – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2018.

The thesis is dedicated to the one of the challenging issue in modern oncology – increasing of treatment efficacy in patients with PMLBL by applying an individualized approach to therapy, taking into account clinical and laboratory, immunohistochemical and radiological factors of the prognosis.

Based on the randomized study, the higher efficiency of the chemotherapy R-DA-EPOCH compared to R-CHOP was proved and its toxicity was assessed. The absence of the prognostic value of c-myc expression and the presence of translocation t (8; 14) in patients with different course of PMLBL was detected. The functional quantitative parameters of the PET-CT at baseline are determined, by which of them can predict the prognosis of PMLBL, namely the metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG). The complex of clinical markers of the unfavorable prognosis of PMLBL were studied, and was created the system for prediction of the risk of early relapses.

Key words: primary mediastinal large B-cell lymphoma, R-DA-EPOCH, R-CHOP, prognostic factors, positron – emission tomography.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЕНА	– Європейська гематологічна асоціація (European Hematology Association)
ESMO	– Європейське товариство медичних онкологів (European Society for Medical Oncology)
FISH	– флюоресцентна in-situ гібридизація (Fluorescent in-situ hybridization)
MTV	– метаболічний об'єм пухлини (Metabolic tumor volume)
PPV	– позитивне прогностичне значення
TLG	– загальний гліколіз пухлини (Total lesion glycolysis)
БПВ	– безпрогресивна виживаність
ДВВКЛ	– дифузна В-великоклітинна лімфома
ЗВ	– загальна виживаність
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МПІ	– Міжнародний прогностичний індекс
ПВ	– повна відповідь
ПЕТ-КТ	– позитронно-емісійна томографія-комп'ютерна томографія
ПМВКЛ	– первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома
ПТ	– променева терапія
СВД	– сумарна вогнищева доза
ХТ	– хіміотерапія
ЧВ	– часткова відповідь