

Частота назначения терапии второй линии при лимфоме Ходжкина в реальной практике

Капланов К.Д.^{1,2}, Волков Н.П.³, Широкова М.Н.¹, Шипаева А.Л.¹, Матвеева И.В.¹, Клиточенко Т.Ю.¹, Давыдова Н.В.⁴

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», отделение гематологии,

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»,

³ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,

⁴ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника N 2», Волгоград

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неудачи терапии первой линии при лимфоме Ходжкина (ЛХ), включающие рефрактерность и рецидивы, требуют проведения salvage-режимов и высокодозной терапии с аутотрансплантацией ПСКК. Улучшение результатов лечения неудач при ЛХ также связано с появлением новых агентов – анти-CD30- антител (брентуксимаба ведотин) и ингибиторов контрольных иммунных точек (ниволумаб, пембролизумаб). Необходимость терапии второй линии и назначения новых препаратов имеет фармакоэкономические и организационные аспекты для гематологической службы региона.

ЦЕЛЬ

Определить частоту проведения терапии второй линии среди всех первичных случаев ЛХ в регионе за 15 лет. Проанализировать ее эффективность и роль клинко-лабораторных параметров, как факторов риска неудачи терапии первой линии и необходимости назначения селвидж-режимов (DHAP, IGEV, ICE).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяционный регистр включает 622 первичных случая лимфомы Ходжкина, выявленных в период 09.2003–12.2017 на территории Волгоградской области. Особенностью региона является маршрутизация всех пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», верификация нозологической формы и последующая терапия в условиях гематологического отделения. Средний возраст во всей группе составил 38 лет, медиана – 33 года (18–84), мужчин – 272 (44%), женщин – 350 (56%). К концу июля 2018 года живы 514 (83%), умерло 108 (17%) человек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вторую линию получили 120 (19%) больных из 622. В группе пациентов, прошедших селвидж-терапию общая 5-летняя выживаемость составила 55%, 10-летняя – 32%, медиана – 77 мес. (6,4 лет) (рис. 1). Умерло 53 (44%), живы 67 (56%) человек.

В табл. 1 представлено распределение частоты назначения программ второй линии в зависимости от стадий ЛХ, терапии I линии и факторов риска.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, частота назначения II линии среди получавших интенсифицированные BEACO(D)PP (n = 198) и стандартный BEACO(D)PP (n = 200) – 43 (22%) и 52 (26%) соответственно – без статистически значимой разницы (p = 0,35). По очевидным соображениям мы не сравнивали частоту назначения salvage-терапии в группах ABVD или IVDG с группами BEA, поскольку ABVD получали и пациенты с ранними стадиями, без факторов риска, для которых частота неудач априорно низкая, а IVDG назначалась пожилым пациентам с кардиопульмональной коморбидностью. Частота назначения II линии при ранних стадиях с неблагоприятными факторами (n = 165) и при распространенных стадиях (n = 360) – в пределах тенденции: 27 (16%) и 85 (24%) (p = 0,07). Частота назначения salvage-режимов в подгруппах наглядно представлена на рис. 2.

Таким образом, по частоте неудач терапии I линии эти группы сравнимы, что подтверждает актуальность дискуссии о целесообразности интенсификации индукционного этапа в группе ранних стадий с факторами риска.

В однофакторном анализе выполнена оценка влияния параметров Международного прогностического индекса для ЛХ, а также bulky, В-симптомов и экстранодального вовлечение на факт назначения терапии II линии. Значимое влияние отмечено для факторов: стадия IV, концентрация альбумина < 40 г/л, bulky и В-симптомы. Многофакторная модель (логистическая регрессия) показала независимую значимость bulky (OR = 2, p = 0,002 и В-симптомов (OR = 2,5, p < 0,001). Однако, существенное значение данных ПЭТ при определении тактики терапии по окончании первой линии, заставили определить связь данного параметра с другими и включить его в многофакторную модель. Данный фактор не зависел от других и при включении его в регрессию оказывался наиболее значимым – OR = 7,2, 95% ДИ (3,1–16, 7).

Важно, что эффективность терапии второй линии в группах интенсифицированных вариантов BECO(D)PP существенно различалась. Так, при рецидивах/рефрактерности в группе BEA-14 (n = 159), среди получивших salvage-режимы (n = 35), умерло 8 человек, медиана ОВ не достигнута, а 5-летняя ОВ составила 72% (рис. 3).

Эффективность терапии II линии при рецидивах/рефрактерности (n=8) в группе усиленного BEA (n = 39) была крайне неудовлетворительная – умерло 7 пациентов, медиана ОВ составила всего 28 месяцев (рис. 4).

ВЫВОД

Популяционный регистр не только позволяет контролировать эффективность терапии различных линий и сопоставлять полученные данные с результатами РКИ, но и является хорошим инструментом контроля потребности в препаратах резерва, включая и новые агенты.

Табл. 1.

Фактор	Вторая линия назначалась (n = 120)	Без терапии второй линии (n = 502)	Значимость различий, p
Ранние без факторов риска (n = 97)	8	89	Ранние с факторами риска против распространенные: p = 0,07
Ранние с факторами риска (n = 165)	27	138	
Распространенные (n = 360)	85	275	
Интенсифицированные BEACO(D)PP – BEA-14 + усиленный BEA (n = 198)	43	155	Интенсифицированные BEA против стандартного BEA: p=0,35
Стандартный BEACO(D)PP (n = 200)	52	148	
ABVD (n = 190)	18	172	
Мужчины (n = 272)	58	214	0,15
Женщины (n = 350)	62	288	
Возраст ≥ 45 лет (n = 165)	23	142	0,05
Возраст < 45 лет (n = 457)	97	360	
Гемоглобин < 105 г/л (n = 154)	38	116	0,06
Гемоглобин ≥ 105 г/л (n = 468)	82	386	
Альбумин < 40 г/л (n = 412)	89	323	0,042
Альбумин ≥ 40 г/л (n = 210)	31	89	
Лейкоцитоз: ≥ 15 тыс. в мм³ (n = 81)	20	61	0,23
Лейкоцитоз: < 15 тыс. в мм³ (n = 541)	441	100	
Лимфоцитоз: < 600 кл/мм³ (n = 61)	9	52	0,4
Лимфоцитоз: > 600 кл/мм³ (n = 561)	111	450	
Стадия IV (n = 183)	46	137	0,02
Стадии I–III (n = 439)	74	365	
Bulky (n = 179)	49	130	0,002
Без bulky (n = 443)	71	372	
Экстранодалное вовлечение есть (n = 106)	24	82	0,35
Нет экстранодального вовлечения (n = 516)	96	420	
ПЭТ «+» по завершении индукции (n = 43)*	23	20	< 0,001
ПЭТ «-» по завершении индукции (n = 98)*	14	84	

* ПЭТ был выполнен в 141 (23%) случае из 622.

Рис. 1. Общая выживаемость в группе, получившей salvage-терапию при неудаче I линии

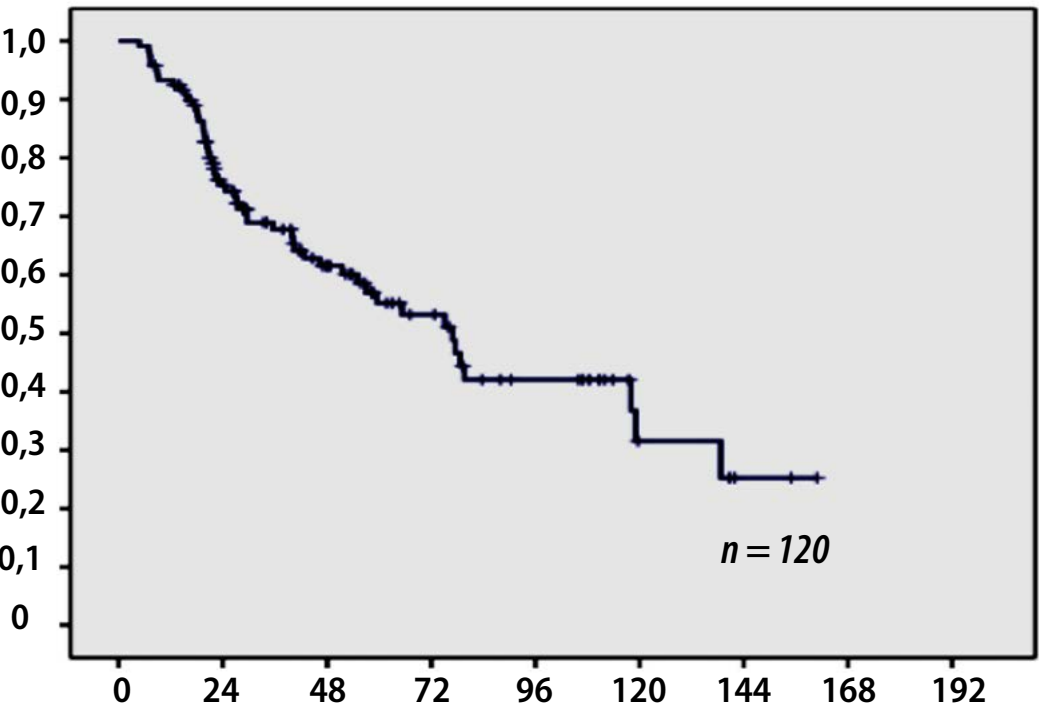


Рис. 2. Частота назначения терапии II линии в некоторых подгруппах

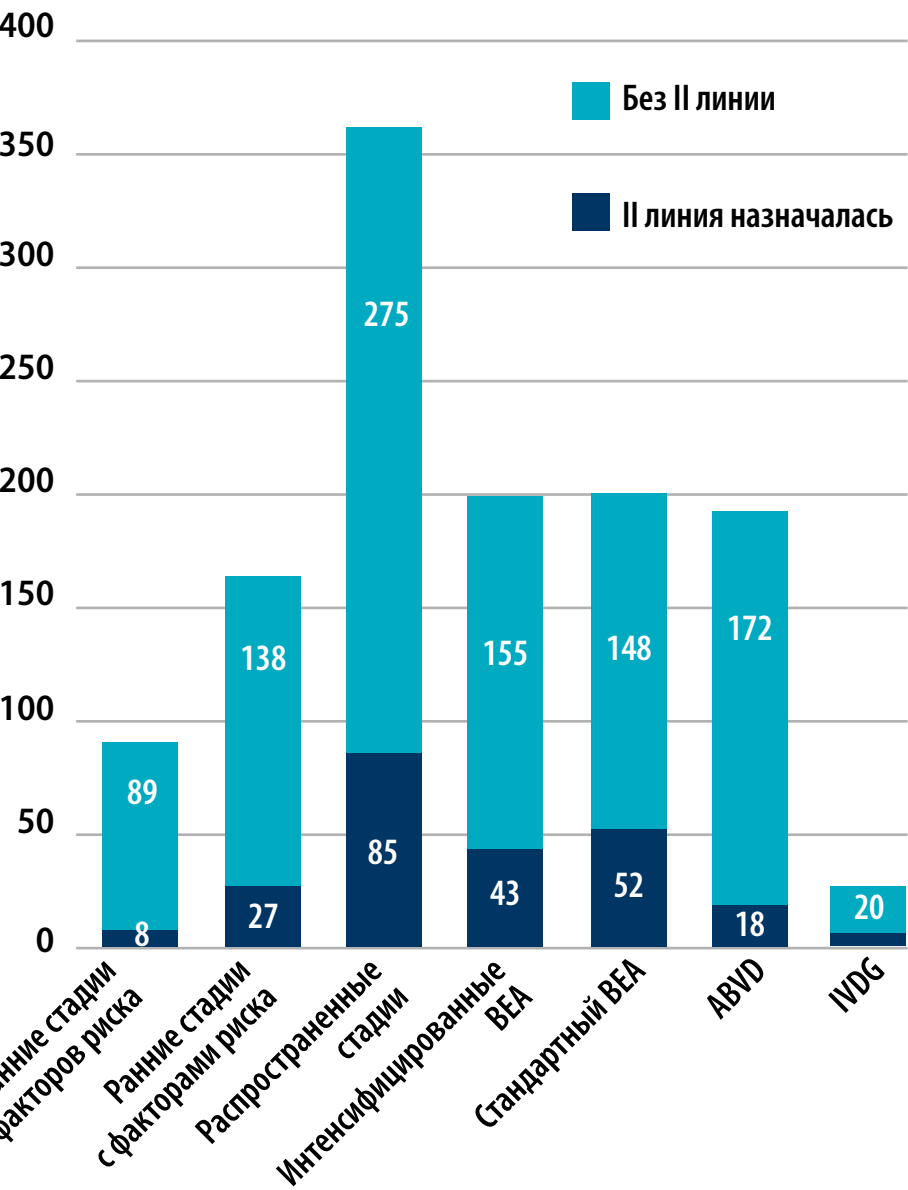


Рис. 3. Общая выживаемость на фоне терапии I линии BEA-14, среди потребовавших режимы II линии и в случае отсутствия рецидивов/рефрактерности

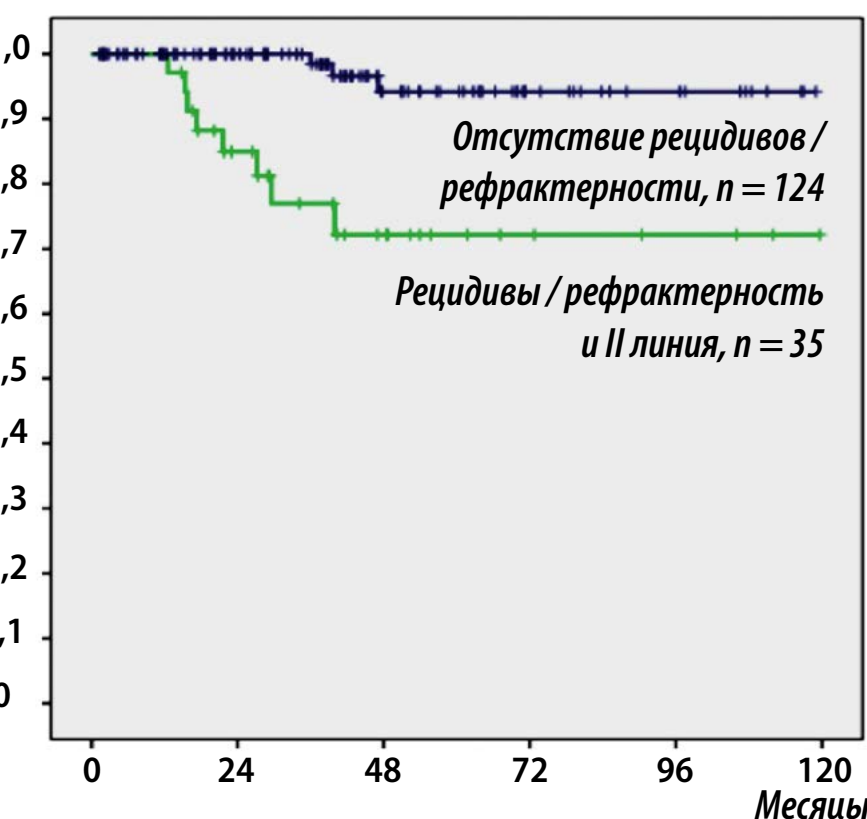


Рис. 4. Общая выживаемость на фоне терапии I линии по программе усиленного BEA, среди потребовавших режимы II линии и в случае отсутствия рецидивов/рефрактерности

