

Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании результатов аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с неходжкинскими лимфомами

В.Г. Потапенко^{1,2}, Н.Б. Михайлова¹, Б.И. Смирнов³, И.А. Скороход², Д.А. Чагинская², В.В. Рябчикова²,
И.А. Самородова², Э.И. Подольцева², В.В. Ипатов⁴, И.В. Бойков⁴, В.Н. Семелев⁴, Д.А. Горностаев⁴,
Т.Г. Потапенко⁵, Т.Г. Кулибаба⁵, Н.В. Медведева², Б.В. Афанасьев¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²Санкт-Петербургский городской центр онкогематологии на базе СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»;
Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3;

³ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»;
Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5;

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7–9

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Цель исследования — сравнение прогностической ценности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с другими факторами прогноза эффективности высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) у пациентов с неходжкинскими лимфомами.

Материалы и методы. Проанализированы данные 49 пациентов, получавших лечение в период с октября 2007 г. по ноябрь 2015 г. Медиана возраста составила 36,2 года (7–60 лет), медиана времени наблюдения — 24 мес (1–82 мес). Исследованы значимости: пола, ответа на первичное лечение, скорости развития рецидива, варианта химиотерапии 2-й линии, В-симптомов, конгломератов более 5 см (в рецидиве и непосредственно перед ВДХТ), уровня альбумина и активности лактатдегидрогеназы крови, компьютерно-томографического (КТ) ответа, общего количества линий химиотерапии, режима кондиционирования перед АТГСК, метаболической активности опухоли до ВДХТ (ПЭТ1, n = 49) и после АТГСК (ПЭТ2, n = 39).

Результаты. Общая и бессобытийная 2-летняя выживаемость составила 74,4 и 79,1 % соответственно. Худший прогноз оказался у пациентов с прогрессированием лимфомы по данным КТ на момент начала ВДХТ. ПЭТ-статус лимфомы показал прогностическое значение при достижении полного или частичного КТ-ответа. Общая 2-летняя выживаемость пациентов с ПЭТ1-негативным и ПЭТ1-позитивным статусом составила 95,4 и 71,0 % соответственно (p = 0,019); больных с ПЭТ2-позитивным и ПЭТ2-негативным статусом — 59,8 и 100 % соответственно (p = 0,001). Бессобытийная 2-летняя выживаемость в группах с ПЭТ2-позитивным и ПЭТ2-негативным статусом составила 54,4 и 94,4 % соответственно (p = 0,02). При сочетанном анализе ПЭТ1 и ПЭТ2 показано, что прогностическое значение ПЭТ2 полностью нивелировало значение ПЭТ1. При многофакторном анализе только ПЭТ1-статус оказался значимым в прогнозировании общей выживаемости.

Выводы. Химиочувствительность опухоли, оцененная с помощью КТ, является самым важным фактором прогноза. При достижении полного или частичного КТ-ответа ПЭТ-негативность до или после ВДХТ/АТГСК является благоприятным прогностическим фактором. Наихудший прогноз имеют пациенты с метаболической активностью опухоли до и после ВДХТ/АТГСК.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, лимфома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-18-24

Prognostic significance of positron emission tomography in autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma

V.G. Potapenko^{1,2}, N.B. Mikhailova¹, B.I. Smirnov³, I.A. Skorokhod², D.A. Chaginskaya², V.V. Ryabchikova², I.A. Samorodova²,
E.I. Podol'tseva², V.V. Ipatov⁴, I.V. Boykov⁴, V.N. Semel'ev⁴, D.A. Gornostaev⁴, T.G. Potapenko⁵, T.G. Kulibaba⁵, N.V. Medvedeva², B.V. Afanas'ev¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St.,
Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg City Oncohematological Center based on City Clinical Hospital No 31; 3 Dinamo Prospekt, Saint Petersburg 197110, Russia;

³V.I. Ul'yanov (Lenin) Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 5 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁵Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Objective: evaluation and comparison of positron emission tomography (PET) prognostic value with other predictors of effectiveness in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) receiving high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT).

Materials and methods. The retrospective data on 49 consecutive patients with NHL receiving high-dose chemotherapy with AH SCT was analyzed. The median age was 36.2 (7–60) years. Median follow-up is currently 24 (1–82) months. Prognostic factors analyzed included sex, response to the initial chemotherapy, time to relapse, second-line chemotherapy regimen type, B-symptoms on relapse, serum lactate dehydrogenase and albumin levels, response assessed by computer tomography (CT), number of chemotherapy lines, condition regimen, PET-scan results before (PET1, n = 49) and after (PET2, n = 39) AH SCT.

Results. Two-year overall and event-free survivals were 74.4 and 79.1 %, respectively. Patients with CT-confirmed progression prior to AH SCT had the worse prognosis. Prognostic significance of PET-status was shown in chemosensitive patients (partial/complete response). The overall survival in PET1-negative and PET1-positive patients were 95.4 vs 71.0 % (p = 0.019), respectively. In PET2-positive and PET2-negative patients the overall and event-free survivals were 59.8 vs 100 % (p = 0.001) and 54.4 vs 94.4 % (p = 0.02), respectively. In combined analysis of PET1 and PET2 statuses prognostic significance of PET2 prevailed over PET1 results significance. The multivariate analysis confirmed only PET1 significance for survival prediction.

Conclusion. Chemosensitivity of the tumor, assessed by CT, is the most important prognostic factor. In chemosensitive patients achievement PET1 or PET2 negativity means better prognosis. The patients with PET positivity prior and after AH SCT have the worst prognosis.

Key words: positron emission tomography, lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy

Введение

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ/АТГСК) проводится пациентам с химиорезистентными или рецидивными формами лимфом. Эффективность такого лечения достигает 72 % [1, 2]. Важнейшим фактором успеха является ответ опухоли на лечение, который можно описать 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 в ВДХТ/АТГСК у пациентов с разными типами лимфом посвящено довольно много работ, авторы которых утверждают, что по значимости ПЭТ превосходит традиционные факторы прогноза. В большинстве исследований число пациентов небольшое, отсутствует рандомизация, применяются разные технологии оценки опухолевого метаболизма, поэтому их данные часто

противоречивы. Результаты 4 наиболее крупных работ приведены в табл. 1.

В большинстве исследований показана важность ПЭТ-статуса перед ВДХТ в отношении как общей, так и бессобытийной выживаемости у пациентов с неходжкинскими лимфомами [5–16].

Цель нашего исследования – сравнить по значимости ПЭТ до и после ВДХТ/АТГСК с традиционными факторами прогноза.

Материалы и методы

Проанализированы ретроспективные данные 49 пациентов с разными типами неходжкинских лимфом. Диагнозы были установлены на основании критериев Всемирной организации здравоохранения [17]. ВДХТ/АТГСК проводилась в Первом СПбГМУ им И.П. Павлова, Санкт-Петербургской ГКБ № 31 и ВМА им. С.М. Кирова в период с 2008 по 2015 г. Медиана возраста пациентов составила 36,2 года (7–60 лет).

Химиорезистентностью считали недостижение частичной ремиссии или раннее прогрессирование в период

Таблица 1. Значение ПЭТ-статуса перед высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в прогнозировании выживаемости у пациентов с лимфомами

Автор	Число пациентов	Тип анализа	Диагноз	Терапия «спасения»	Режим кондиционирования	Медиана периода наблюдения, мес	Общая выживаемость, ПЭТ ⁻ /ПЭТ ⁺ , %	Бессобытийная выживаемость, ПЭТ ⁻ /ПЭТ ⁺ , %
Bondly C. и соавт., 2006 [15]	100	Проспективный	НХЛ	НУ	BEAM/ Zevalin BEAM	11,8	77/61 (1 год; p = 0,08)	66/34 (1 год; p = 0,007)
Schot B.W. и соавт., 2007 [6]	78	Проспективный	ЛХ/НХЛ	ДНАР-VIM-ДНАР (ритуксимаб для НХЛ), miniBEAM	BEAM	24,0	НУ	72/29 (2 года; p < 0,001)
Alousi A.M. и соавт., 2008 [14]	174	Ретроспективный	НХЛ	НУ	НУ	66,0	Влияние не доказано	55/20 (p < 0,001)
Sauter C.S. и соавт., 2015 [12]	129	Ретроспективный	ДККЛ	ДНАР/ЕPOCH/ICE	НУ	43,6	86/54 (3 года; p < 0,001)	77/49 (3 года; p < 0,001)

Примечание. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ДККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; НУ – не указано; ПЭТ⁻/ПЭТ⁺ – ПЭТ-негативный/ПЭТ-позитивный статус.

менее 3 мес после окончания химиотерапии; рецидивом — появление опухолевого очага в период более 3 мес после достижения полного ответа.

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

ПЭТ-исследование (от мочки уха до средней трети бедра) проводили дважды: не менее чем через 3 нед после окончания химиотерапии перед ВДХТ/АТГСК (ПЭТ1) и в течение 3 мес после ВДХТ/АТГСК (ПЭТ2). ПЭТ-позитивность определена как фиксация радиофармпрепарата вне мест физиологического накопления.

Исследования уровней альбумина и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) входили в стандартный биохимический скрининг пациентов перед ВДХТ/АТГСК.

Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями Cheson, включающими ПЭТ [18].

ВДХТ/АТГСК проводилась по показаниям: рецидив, преодоление химиорезистентности у пациентов, не достигших частичного ответа после первичной химиотерапии. При агрессивных типах лимфом с плохим прогнозом (лимфома Беркитта, Т-лимфобластная лимфома, первично-медиастинальная лимфома с факторами риска раннего прогрессирования, анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома зоны мантии, ангиоиммунобластная лимфома) ВДХТ/АТГСК выполнялась для консолидации 1-й или частичной ремиссии.

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

В качестве терапии 2-й линии использовали разные схемы химиотерапии с включением высокодозных препаратов платины, метотрексата, этопозида (DНАР, GemOx, Dexa-VEAM, ICE и др.) в соответствии с опубликованными протоколами.

Основные режимы кондиционирования включали VEAM и Vendamustine-EAM.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Параметр	n	%
Пол:		
мужчины	25	51
женщины	24	49
Диагноз:		
диффузная В-крупноклеточная лимфома	16	33
первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	13	26
лимфома мантийной зоны	8	16
лимфома Беркитта	2	4
лимфома неклассифицируемая, промежуточная между лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной	4	9
другие (фолликулярная 1–2-го цитологического типа, Т-лимфобластная, НК/Т-лимфома, Т-клеточная неутонченная, ангиоиммунобластная ALK-позитивная)	6	12

Первичная химиотерапия:		
CHOP и CHOP-подобные курсы (EPOCH, SCEPOCH, СНОЕР, СОР) + ритуксимаб для CD20-позитивных лимфом	38	78
ABVD	2	4
HyperCVAD	2	4
другие (HOVON, RMA, ОЛЛ-2009, карбоплатин + лучевая терапия)	4	8
NHL-BFM	3	6
Ответ на первичную терапию:		
полная ремиссия	22	45
частичная ремиссия	11	22
стабилизация	9	18
прогрессирование	7	14
Показания к ВДХТ/АТГСК:		
ранний рецидив	6	12
поздний рецидив	5	10
первичная химиорезистентность	26	53
консолидация 1-й ремиссии	12	24
В-симптомы до начала терапии 2-й линии:		
были	3	6
не было	43	88
неизвестно	3	6
Конгломераты более 5 см в рецидиве:		
были	17	35
не было	21	43
неизвестно	11	22
Противорецидивная химиотерапия:		
DНАР	14	28
ICE	10	20
другие (GIfOx, интратекальные введения метотрексата, цитарабина, дексаметазона, MIV, ASD, NHL-BFM-04)	6	12
dexaVEAM	3	6
не проводилась	17	34
Уровень лактатдегидрогеназы крови:		
нормальный	33	67
повышенный	7	15
неизвестно	8	18
Уровень альбумина крови:		
нормальный	26	53
пониженный	7	14
неизвестно	16	33
Конгломераты более 5 см перед ВДХТ/АТГСК:		
были	10	20
не было	32	65
неизвестно	7	14
КТ-статус лимфомы перед ВДХТ/АТГСК:		
полный ответ	19	39
частичный ответ	20	40
стабилизация	3	6
прогрессирование	7	15
ПЭТ-статус лимфомы перед ВДХТ/АТГСК:		
позитивный	23	47
негативный	26	53
ПЭТ-статус лимфомы после ВДХТ/АТГСК:		
позитивный	14	29
негативный	25	51
неизвестно	10	20
Число линий химиотерапии:		
1	17	35
2	23	46
3	5	10
4	4	9
Режим кондиционирования:		
VEAM	25	51
Vendamustine-EAM	19	39
CBV	4	8
мелфалан в монорежиме	1	2

Примечание. ВДХТ/АТГСК — высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; КТ — компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

Статистический анализ. За общую выживаемость принят период от даты трансфузии стволовых клеток крови до последнего контакта или смерти по любой причине. За бессобытийную выживаемость принят период от даты трансфузии стволовых клеток крови до события (прогрессирование, тяжелая инфекция, критические проявления токсичности препаратов). Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера. В многофакторном регрессионном анализе Кокса использовали построение простых моделей пропорциональности риска. Модели получены как при варианте пошагового включения независимых переменных, так и способом исключения, при этом результаты одинаковы. Модели проверены на выполнение пропорциональности рисков, нарушений не обнаружено [19]. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Для создания списка потенциальных предикторов многофакторной регрессии Кокса были выбраны следующие независимые переменные:

- пол;
- ответ на первичное лечение;
- длительность ремиссии;
- В-симптомы в рецидиве;
- конгломераты более 5 см в рецидиве и непосредственно перед ВДХТ/АТГСК;
- уровень альбумина перед ВДХТ/АТГСК;
- активность ЛДГ крови перед ВДХТ/АТГСК;
- КТ-ответ на лечение, оцененный перед ВДХТ/АТГСК;
- общее число линий химиотерапии;
- режим кондиционирования;
- ПЭТ-статус перед ВДХТ/АТГСК (ПЭТ1);
- ПЭТ-статус после ВДХТ/АТГСК (ПЭТ2).

Для выявления переменных, влияющих на выживаемость, были использованы метод Каплана–Майера и однофакторный вариант регрессии Кокса, а также описательные статистики пакета SPSS 19.

Результаты

Медиана периода наблюдения составила 24 мес (1–82 мес); 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость – 76,4 и 72,5 % соответственно; летальность – 12,2 % ($n = 6$). Причины летальности: прогрессирование – 5 (83 %) случаев; не связанные с трансплантацией – 1 (17 %).

У всех пациентов было выполнено ПЭТ1-исследование, а ПЭТ2 по техническим причинам проведено только 39 больным. У 11 пациентов с ПЭТ1-свечением достигнута ПЭТ2-негативность (ПЭТ-2⁻).

Для оценки наблюдаемой выживаемости использовали тест Каплана–Майера. ПЭТ1 показала достоверное значение только в прогнозировании общей выживаемости. Общая 2-летняя выживаемость пациентов с ПЭТ-негативным (ПЭТ1⁻) и ПЭТ-позитивным (ПЭТ1⁺) статусами составила 95,4 и 71,0 % соответственно ($p = 0,019$) (рис. 1).

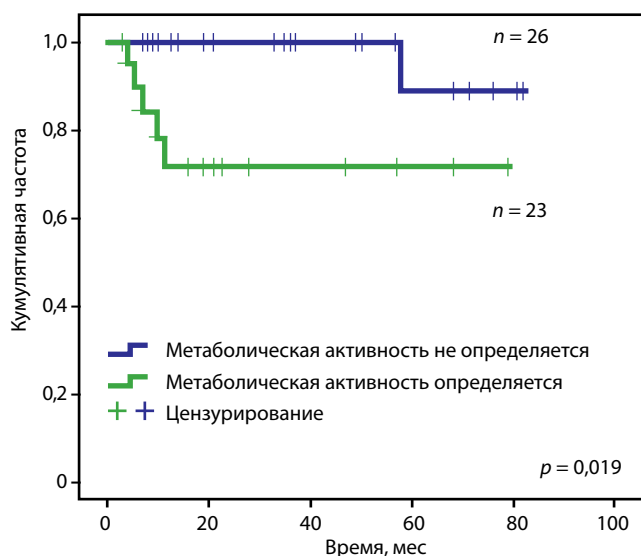


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от статуса опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии перед высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Общая 2-летняя выживаемость пациентов с ПЭТ2⁺ и ПЭТ2⁻ статусами составила 59,8 и 100 % соответственно ($p = 0,001$); бессобытийная – 54,4 и 94,4 % соответственно ($p = 0,002$) (рис. 2, 3).

При сочетанном анализе ПЭТ1 и ПЭТ2 выявлены статистически значимые различия в общей выживаемости пациентов с ПЭТ1⁺ПЭТ2⁺ статусом по сравнению с ПЭТ1⁻ПЭТ2⁻ и ПЭТ1⁺ПЭТ2⁻. Ход кривых выживаемости пациентов с ПЭТ1⁻ или ПЭТ2⁻ повторяется (рис. 4, 5).

Наибольшее различие в выживаемости имеют группы пациентов ПЭТ1⁺ПЭТ2⁺ и ПЭТ1⁻ПЭТ2⁻. Статистически достоверных различий в общей выживаемости

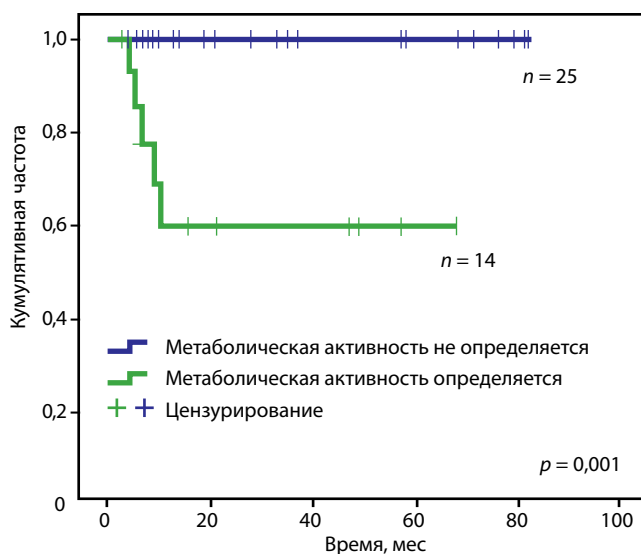


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от статуса опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

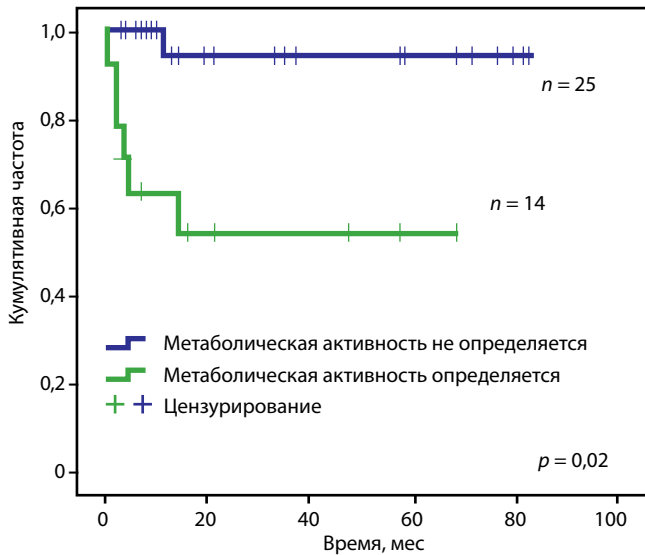


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от статуса опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

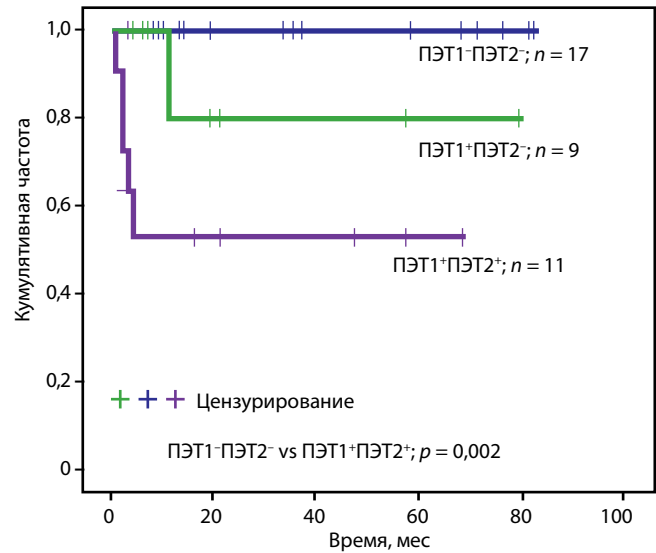


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от статуса опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии перед высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ПЭТ1) и после нее (ПЭТ2)

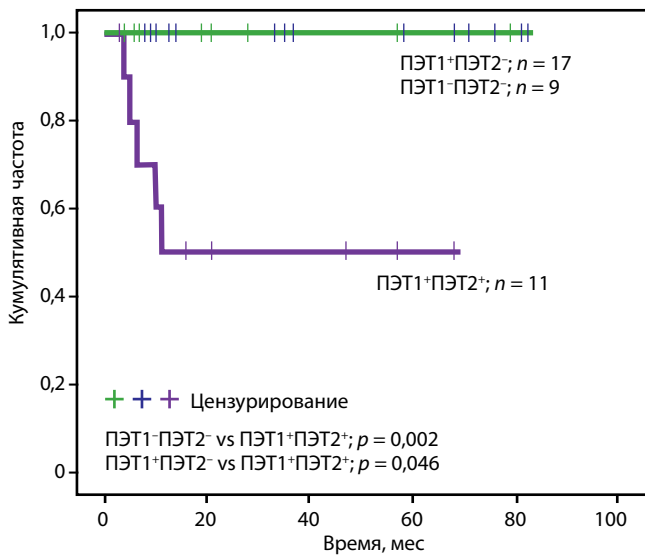


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов в зависимости от статуса опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии перед высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ПЭТ1) и после нее (ПЭТ2)

пациентов со статусами ПЭТ1+ПЭТ2- и ПЭТ-ПЭТ2- нет.

При анализе бессобытийной выживаемости выявлены статистически значимые различия в выживаемости при ПЭТ1-ПЭТ2- и ПЭТ1+ПЭТ2+ статусах. Других различий не обнаружено.

Результаты однофакторного Кокс-регрессионного анализа остальных маркеров прогноза представлены в табл. 3 и 4.

По данным многофакторного Кокс-регрессионного анализа с оценкой прогностической значимости маркеров, влияющих на общую выживаемость, наиболее

важными оказались повышение активности ЛДГ в крови ($p = 0,009$) и ПЭТ1-статус ($p = 0,037$).

Значимым для прогноза бессобытийной выживаемости оказался только КТ-ответ перед ВДХТ/АТГСК ($p < 0,001$).

Обсуждение и выводы

Уменьшение опухолевой массы как объективный критерий химиочувствительности – залог успеха ВДХТ/АТГСК, поэтому ответ, оцененный методом КТ, как показало и наше исследование, остается главным фактором успешной ВДХТ/АТГСК. Значимость результатов ПЭТ оказалась второстепенной в связи с высоким риском ложного свечения. В то же время результаты ПЭТ до и после ВДХТ/АТГСК позволяют выделить группу пациентов с худшим прогнозом. При этом достижение ПЭТ-негативности, неважно – до или после ВДХТ/АТГСК, практически уравнивает шансы пациентов на излечение. При сравнении прогностического значения ПЭТ1 и ПЭТ2 оказалось, что значимость ПЭТ2 позволяет пренебречь данными ПЭТ1. Похожие результаты получены и в других исследованиях [16]. С учетом разнородности лимфом и небольшой медианы периода наблюдения (2 года) выявленное в многофакторном анализе влияние ПЭТ1 на общую (но не на бессобытийную) выживаемость, вероятнее всего, случайно и будет нивелировано по мере увеличения срока наблюдения.

Роль активности ЛДГ перед ВДХТ/АТГСК в прогнозе описана в отдельных работах [6], а в большей части уже в однофакторном анализе статистически достоверного влияния активности ЛДГ на выживаемость не выявляется [5, 11, 16]. В нашем исследовании, несмотря на небольшое число наблюдений, выявлено статистически достоверное снижение общей выживаемости

Таблица 3. Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов прогноза бессобытийной выживаемости

Фактор	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Значимость	Число пациентов
ПЭТ2-позитивность	0,07	0,009–0,61	0,016	39
Недостижение ответа по данным компьютерной томографии	0,42	0,008–0,222	< 0,001	49

Примечание. ПЭТ2 – позитронно-эмиссионная томография после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 4. Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов прогноза общей выживаемости

Фактор	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Значимость	Число пациентов
Повышение активности лактатдегидрогеназы	0,12	0,02–0,76	0,024	40
Более 2 линий химиотерапии	0,18	0,03–0,9	0,037	49
ПЭТ1-позитивность	0,1	0,01–0,97	0,048	49

Примечание. ПЭТ1 – позитронно-эмиссионная томография до высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

при повышении активности ЛДГ. Наиболее вероятно, что это связано с преобладанием пациентов с диффузной В-крупноклеточной и первичной медиастинальной лимфомами, для которых повышение активности ЛДГ имеет прогностическое значение.

Потребность в смене режима химиотерапии косвенно говорит о химиорезистентности. В некоторых работах отмечено снижение выживаемости при необходимости перехода на другой вариант лечения (2-ю линию). По нашему наблюдению, прогноз пациентов с 3 и более линиями химиотерапии в анамнезе также ухудшался.

Пол, длительность 1-й ремиссии, уровень альбумина крови перед ВДХТ/АТГСК, объем опухолевой

массы, ответ на первичную химиотерапию, В-симптоматика в рецидиве по результатам Кокс-регрессионного анализа не показали статистически достоверного прогностического значения.

Наша работа продемонстрировала, что ПЭТ имеет перспективы для оценки химиочувствительности как один из главных критериев выбора лечения. Дальнейшие исследования желательно проводить на больших группах пациентов, по более стандартизированной методике оценки результатов ПЭТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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 N.V., Rumyantsev A.G., Uss A.L. et al. Efficiency and safety of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with an unfavorable Hodgkin's lymphoma. Experience of Russian, Ukrainian and Belarus transplantation centers. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2014;13(1):22–31 (In Russ.)].
2. Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., ИONOва 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 D.A., Mel'nichenko V.Ya., Ionova T.I. et al. Clinical evaluation of autologous hematopoietic stem cells transplantation in lymphomas. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center 2013;8(4):62–5. (In Russ.)].
3. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglou 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. PMID: 25113771.
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. [Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Shurupova I.V. et al. Positron emission tomography: staging of malignant lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2010;3(2):119–29. (In Russ.)].
5. Cremerius U., Fabry U., Wildberger J.E. et al. Pre-transplant positron emission

- tomography (PET) using fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(2):103–11. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703607. PMID: 12132049.
6. Schot B.W., Zijlstra J.M., Sluiter W.J. 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. PMID: 17003382.
7. 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. PMID: 12609836.
8. 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. PMID: 16770314.
9. 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. PMID: 11840293.
10. Filmont J.E., 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. PMID: 12907550.
11. 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. PMID: 18398740.
12. Sauter C.S., Matasar M.J., Meikle J. et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015;125(16):2579–81. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606939. PMID: 25758829.
13. 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. PMID: 20856212.
14. Alousi A.M., Saliba R.M., Okoroji G.J. 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. PMID: 18564354.
15. Bondly C., Johnston P.B., 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 Suppl 1):18–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.11.060.
16. Qiao W., Zhao J., Xing Y. et al. 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. PMID: 23617323.
17. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC, 2008.
18. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86. PMID: 17242396.
19. Kleinbaum D.G., Klein M. *Survival Analysis. A Self-Learning Text*. 2nd edn. Springer, 2002. 583 p.