



CZynniki Wpływające na Przeżycie Chorych na Chłoniaki Złośliwe

Jan Walewski, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Grzegorz Harańczyk, StatSoft Polska Sp. z o.o.

W latach 1997–2007 leczono w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Instytutu Onkologii w Warszawie 351 chorych na nowotwory chemiowrażliwe nawrotowe i/lub o podwyższonym ryzyku (chłoniak Hodgkina – 145, chłoniak nie-Hodgkina – 129, szpiczak plazmocytowy – 53, nowotwory lite – 24 chorych) z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek CD34+. Głównym celem badania retrospektywnego była ocena wyników stosowanego leczenia.

Na początek oceniono czas przeżycia całkowitego w badanej grupie chorych poddanych procedurze autotransplantacji (HCT). Przeprowadzono również analizy oceniające wpływ czynników jakościowych (np. płci, rodzaju rozpoznania, rodzaju zastosowanej chemioterapii, skategoryzowanej dawki komórek CD34/kg) oraz ilościowych (np. wiek, dawka komórek CD34/kg) na zróżnicowanie czasów przeżycia całkowitego. W kolejnej części analizy oceniono łączny wpływ uwzględnionych w badaniach zmiennych jakościowych i ilościowych na całkowity czas przeżycia. W tym celu zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Uzyskane wyniki wskazują na zadowalające bezpieczeństwo i znaczącą klinicznie skuteczność autotransplantacji w leczeniu chorych na chłoniaki o wysokim ryzyku, jednak również na potrzebę dalszych badań nad optymalizacją kondycjonowania oraz jakości materiału komórkowego.

Wstęp

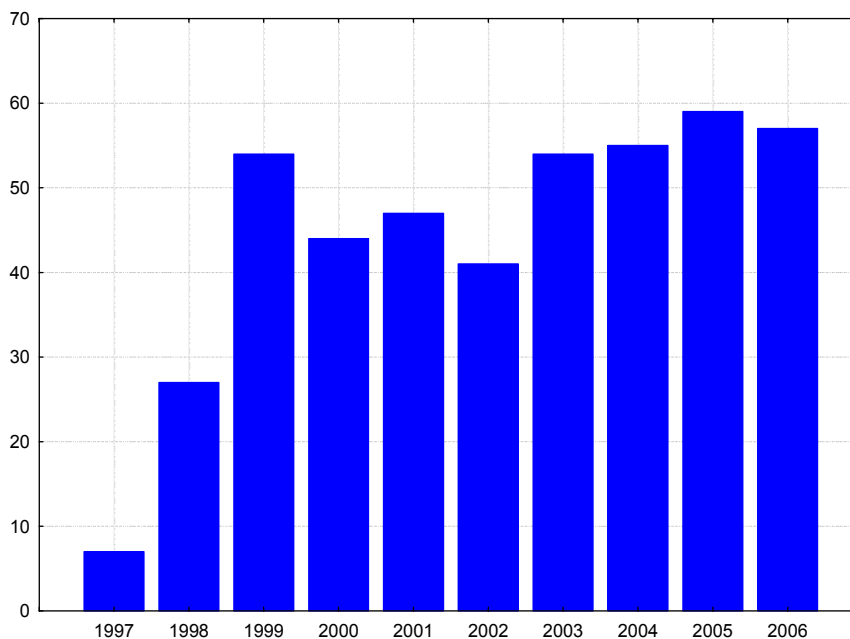
Chłoniaki to choroby układu chłonnego, polegające na niekontrolowanym rozroście zmienionych nowotworowo limfocytów. Najczęstszym objawem początkowym chłoniaka jest powiększenie jednego lub kilku węzłów chłonnych, ale w 30-50% przypadków choroba może rozpoczynać się w umiejscowieniach pozawęzłowych, takich jak: żołądek, migdałek, szpik kostny, jelito, jądro, jajnik, mózgowie, skóra [2].



Do najczęściej występujących chłoniaków należy chłoniak Hodgkina, chłoniak rozlany z dużych komórek B, chłoniak grudkowy, przewlekła białaczka limfocytowa i szpiczak plazmocytowy. Według danych epidemiologicznych liczba nowych zachorowań w Polsce w 2005 roku wyniosła ponad 6 000, co stanowi ok. 8% zarejestrowanych zachorowań na wszystkie nowotwory [2].

Zasadniczą metodą leczenia chłoniaków jest chemioterapia, metoda stosowana z powodzeniem od blisko 40 lat i stale udoskonalana. Polega ona na cyklicznym powtarzaniu dawek kilku cytostatyków, tj. leków uszkadzających zdolność komórek nowotworowych do podziału i do syntezy białek, a w konsekwencji do ich obumarcia. Chemioterapia umożliwia trwałe wyleczenie znacznej części chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki agresywne z dużych komórek B. W niektórych przypadkach metodą uzupełniającą efekt leczniczy jest radioterapia, czyli napromienianie wiązką zewnętrzną promieniowania jonizującego okolic, w których znajdowały się zmiany chorobowe. Zarówno chemio- jak i radioterapia wiąże się z działaniami ubocznymi, wynikającymi z nieuchronnego – zwykle przemijającego, uszkodzenia zdrowych tkanek, przede wszystkim szpiku i błon śluzowych.

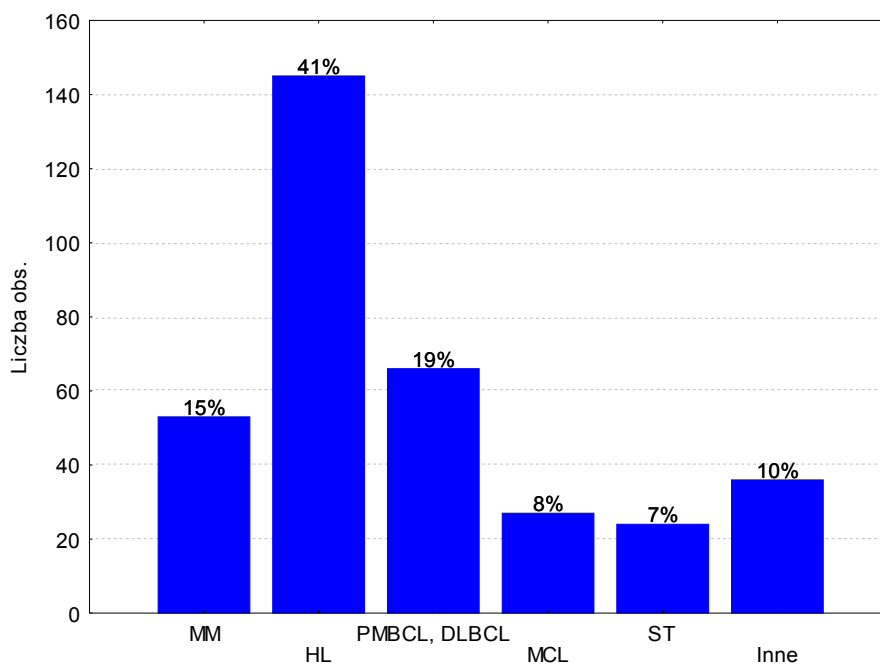
Wysokość dawek chemio- lub radioterapii stosowanych w leczeniu pacjentów ograniczona jest przez próg tolerancji układu krwiotwórczego. Bezpieczne zwiększenie dawki możliwe jest dzięki zastosowaniu wcześniej pobranych i zamrożonych komórek układu krwiotwórczego. Wówczas wysokość dawek ograniczona jest jedynie progiem wytrzymałości narządów mięszowych. Stwarza to nadzieję na zniszczenie komórek opornych na leczenie standardowe, zwłaszcza komórek macierzystych guza, co może zapobiec jego odrostowi. Koncepcja ta stanowi istotę zabiegu zwanego autotransplantacją komórek układu krwiotwórczego (auto-HCT, *autologous hematopoietic cell transplantation*) (por. [9]).



Rys. 1. Liczba procedur wykonywanych rocznie.

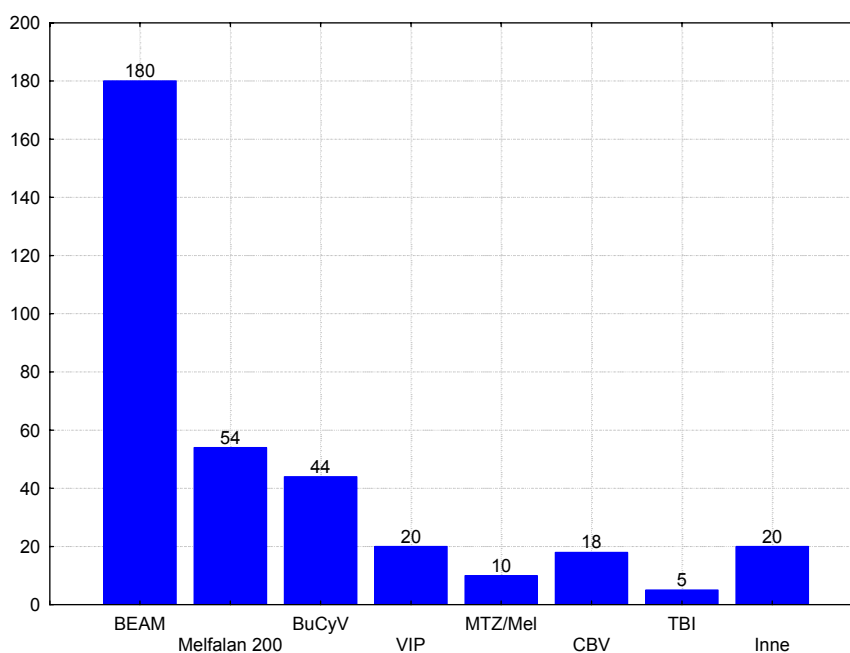


Celem badania była ocena czasu przeżycia całkowitego chorych (n=351) poddanych procedurze autotransplantacji komórek krwiotwórczych (HCT) w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 1997–2007. W ocenie uwzględniono chorych, u których przeszczepienie wykonano przed końcem 2006 r. Struktura rozpoznań była następująca: chłoniak Hodgkina (HL) – 41%, chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) – 19%, w tym pierwotny śródpiersia (PMLBCL) – 5%, szpiczak plazmocytowy (MM) – 15%, chłoniak z komórek płaszczka (MCL) – 8%, inny chłoniak – 10%, nowotwór lity (ST) – 7% (por. rys. 2).



Rys. 2. Struktura rozpoznań w ocenianej grupie chorych.

Wskazaniem do leczenia u chorych na HL i DLBCL była druga lub kolejna remisja całkowita lub częściowa (regresja zmian $\geq 75\%$) oraz u chorych na MM, MCL i ST, pierwsza remisja. Najczęściej stosowanymi programami mieloablacyjnymi były: BEAM (51%), Melfalan 200 (15%) i BuCyV (13%). Napromienianie całego ciała (TBI) zastosowano u $< 2\%$ chorych (por. rys. 3).



Rys. 3. Najczęściej stosowane programy mieloablacyjne.

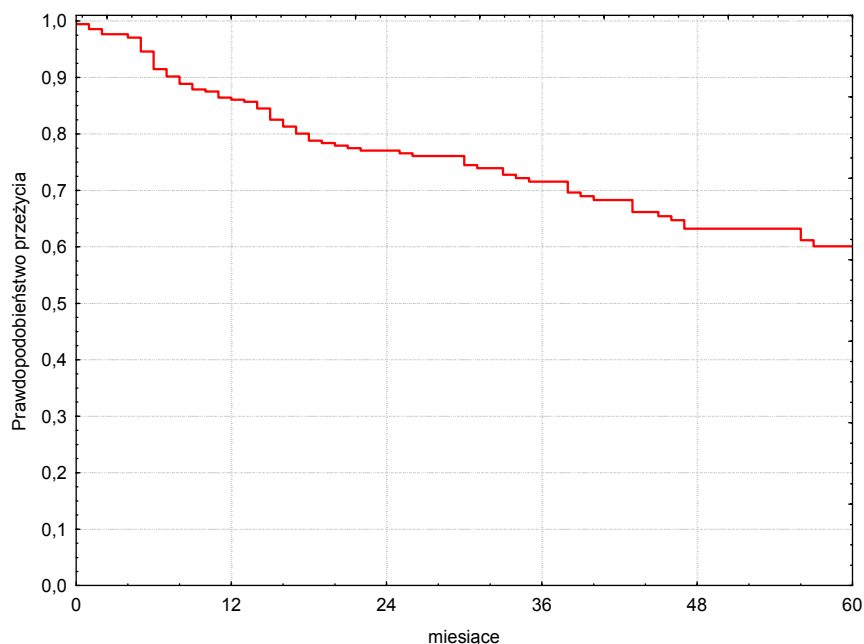
Wstępna analiza danych i analiza czasów przeżycia

Cele analizy obejmowały następujące zadania:

- ◆ Ocena czasu przeżycia całkowitego w badanej grupie.
- ◆ Ocena wpływu czynników jakościowych: płci, rodzaju rozpoznania, rodzaju zastosowanej chemioterapii, skategoryzowanej dawki komórek CD34/kg z punktem podziału równym 2 oraz z punktem podziału równym medianie, skategoryzowanej dawki komórek MNC/kg z punktem podziału równym medianie, momentu rozpoczęcia leczenia, skategoryzowanego wieku z punktami podziału równymi 36 oraz 60 na zróżnicowanie czasów przeżycia całkowitego.
- ◆ Ocena wpływu czynników ilościowych: wieku, dawki komórek CD34/kg oraz MNC/kg na czasy przeżycia całkowitego.

Po dokładnym przygotowaniu danych, sprawdzeniu ich poprawności i uzupełnieniu braków danych przystąpiono do ich analizy. Wykonano wstępne charakterystyki opisowe i przekrojowe. Średni wiek chorych wyniósł 37,8 lat (SD=12,8). Zabiegom poddano 205 mężczyzn i 146 kobiet. Wyniki dotyczące rozpoznania i stosowanej terapii zamieszczono w części wstępnej (por. rys. 2, 3).

W pierwszej części analizy badano czas przeżycia całkowitego wśród wszystkich badanych pacjentów. Kształtowanie się czasu przeżycia całkowitego chorych zilustrowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Głównym celem była ocena przeżycia całkowitego zarówno 5-letniego jak i 100-dniowego.



Rys. 4. Wykres Kaplana-Meiera ilustrujący proces przeżywania pacjentów w ciągu 5 lat.

Przebieg dopasowanej krzywej pozwala stwierdzić, że tempo wymierania jest stosunkowo wolne. W pierwszych 12 miesiącach umiera około 14% pacjentów. Po upływie 36 miesięcy pozostaje przy życiu około 72% pacjentów. W zamieszczonej poniżej tabeli podano procentowe ilości osób przeżywających 12, 24, 36, 48 i 60 miesięcy. Informacje te pozwalają na dokładniejsze prześledzenie analizowanego zjawiska.

Miesiące	12	24	36	48	60
Przeżycie	86,1	77,1	71,6	63,2	60,1
95% przedział ufności	86,062- 86,138	77,050- 77,150	71,543- 71,657	63,133- 63,267	60,028- 60,172

Przeżycie 5-letnie w całej grupie chorych wyniosło 60%. Mediana czasu obserwacji chorych żyjących wyniosła 26 miesięcy. Śmiertelność zależna od procedury wyniosła 2.3%.

W celu zidentyfikowania czynników różnicujących czas przeżycia przeprowadzono analizy jednoczynnikowe.

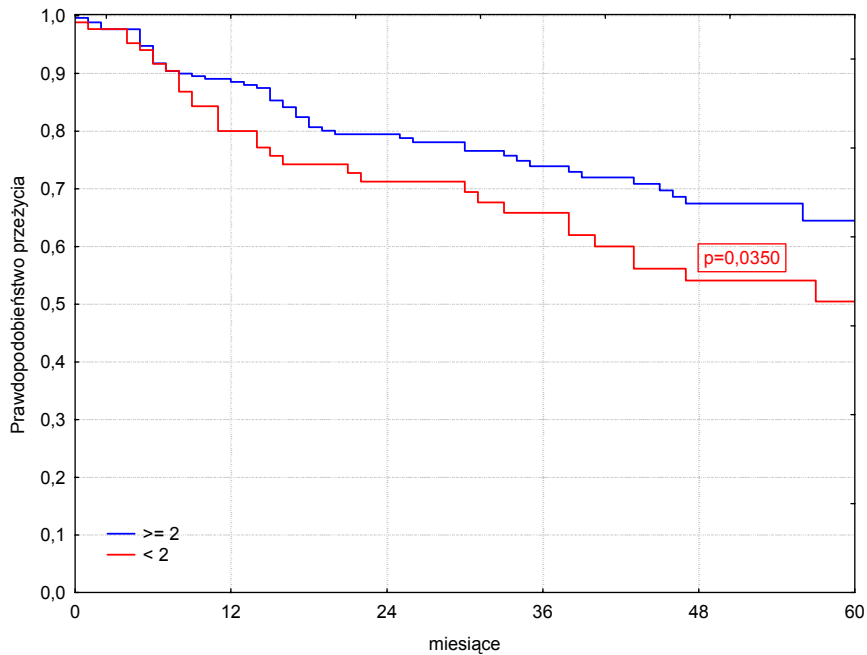
Analizy jednoczynnikowe

W analizie czynników wpływających na przeżycie całkowite chorych z nowotworami układu chłonnego wykorzystano podstawowe metody analizy przeżycia. Dla oceny statystycznej istotności występującego w zmiennych jakościowych zróżnicowania w przeżyciach całkowitych zastosowano test log-rank oraz odpowiednik testu log-rank dla zmiennych z wieloma (więcej niż 2) kategoriami. Ponadto dla zobrazowania występujących różnic



użyto krzywych Kaplana-Meiera. W przypadku oceny wpływu czynników ilościowych na przeżycie całkowite chorych zastosowano regresję proporcjonalnego hazardu Coxa.

Analiza jednoczynnikowa wykazała znamiennej wpływ następujących czynników jakościowych na przeżycie: dawka komórek CD34+ $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$, rozpoznanie choroby, rodzaj leczenia mieloablacyjnego oraz czynnika ilościowego: dawka komórek jednojądrzastych (MNC). Dla przykładu poniżej zamieszczono wyniki dla dawki komórek CD34+ i rozpoznania choroby.



Rys. 5. Przeżycie całkowite pacjentów z wartością CD34/kg większą lub równą 2 oraz mniejszą od 2.

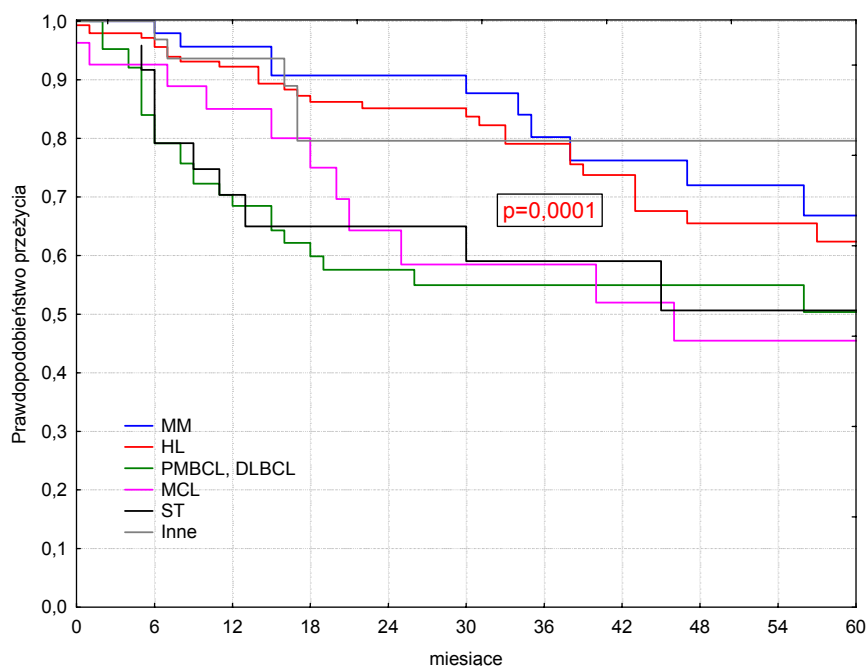
CD34/kg	N	12	24	36	48	60	p
≥ 2	261	88,5	79,5	73,9	67,5	64,5	0,0350
< 2	87	80,0	71,2	65,8	54,1	50,5	

Wyniki testu log-rank wskazują na statystycznie istotne zróżnicowanie przeżyć w grupie pacjentów z różną dawką komórek CD34/kg. Widać wyraźnie, że tempo wymierania w grupie pacjentów, u których dawka komórek CD34/kg jest większa lub równa 2, jest zdecydowanie niższe. W związku z tym po upływie 5 lat w grupie pacjentów z dawką komórek CD34/kg ≥ 2 przeżyło o 14% pacjentów więcej niż w grupie pacjentów z dawką komórek CD34/kg < 2 .

Przeżycie 5-letnie w zależności od rozpoznania wyniosło: MM – 67%, HL – 62%, DLBCL i ST – 50%, MCL – 46% ($p=0.0001$), a w zależności od rodzaju kondycjonowania: Melfalan 200 – 69%, BEAM – 68%, VIP – 60%, BuCyV lub TBI – 48% ($p=0.0000$).



Zwiększenie dawki MNC o 1x108/kg wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu o 16% ($p=0.0011$).



Rys. 6. Przeżycie całkowite pacjentów w zależności od rozpoznania.

Model wieloczynnikowy – model Coxa

Oceniono również łączny wpływ uwzględnionych w badaniach zmiennych jakościowych i ilościowych. W modelu początkowym uwzględniono te zmienne, których prawdopodobieństwo testowe p w analizie jednoczynnikowej było mniejsze od 0,2. Następnie metodą krokową zstępującą eliminowano po kolei z modelu te zmienne, których prawdopodobieństwo testowe p było największe i jednocześnie większe od 0,05. Proces eliminacji kończy się w momencie, gdy prawdopodobieństwo testowe p dla wszystkich zmiennych jest mniejsze od 0,05. Interpretacji poddano ryzyka względne uzyskane w analizie wieloczynnikowej w modelu końcowym.

Analiza wieloczynnikowa (model proporcjonalnego hazardu Coxa) wykazała wpływ następujących czynników na wzrost ryzyka zgonu: wiek (cecha ciągła), płeć męska, dawka MNC/kg (cecha ciągła), rozpoznanie DLBCL/PMLBCL vs MM, HL, MCL lub inne, program kondycjonowania BuCyV/TBI vs BEAM, Melfalan 200, VIP, CBV.



Cecha	Wariant	N	Ryzyko względne	95% przedział ufności	p
wiek	(ciągła)	351	1,021	1,004 - 1,039	0,0176
płeć	Kobieta	146	1,000	-	-
	Mężczyzna	205	1,776	1,112 - 2,835	0,0161
MNC/kg	(ciągła)	342	1,135	1,03 - 1,25	0,0104
Dg	MM, HL, MCL, Inne	261	1,000	-	-
	PMBCL, DLBCL	66	2,074	1,267 - 3,395	0,0037
	ST	24	2,722	1,336 - 5,545	0,0058
HDCT	BEAM, CBV, Mel200, VIP	272	1,000	-	-
	BuCyV, TBI, Inne	69	1,781	1,109 - 2,861	0,0170
	MTZ+Mel	10	4,925	2,147 - 11,294	0,0002

Otrzymane wyniki umożliwiają ocenę wpływu zmiennych, które znalazły się w modelu. Przy interpretacji wartości ryzyka względnego jest stosowana zasada *ceteris paribus*, która oznacza, że przy ocenie wpływu danej zmiennej zakładamy, że pozostałe zmienne w modelu mają ustalone wartości. Oszacowana wartość ryzyka względnego dla zmiennej wiek pozwala stwierdzić, że każdy dodatkowy rok życia w chwili rozpoczęcia leczenia zwiększa ryzyko zgonu o 2,1%. Z powyższych danych wynika również, że w przypadku mężczyzn ryzyko zgonu jest o 77,6% wyższe niż w przypadku kobiet. Pacjenci z dawką komórek MNC/kg większą lub równą medianie mają o 13,5% wyższe ryzyko zgonu niż pacjenci z dawką komórek MNC/kg mniejszą od mediany. Z kolei jeżeli u pacjenta stwierdzono nowotwór układu chłonnego typu PMBCL lub DLBCL, wówczas ryzyko zgonu wzrasta ponad dwukrotnie w stosunku do pacjentów z rozpoznaniem MM, HL, MCL lub Inne. Podobnie, jeśli u pacjenta stwierdzono nowotwór typu ST, wówczas ryzyko zgonu wzrasta o 170% w stosunku do pacjentów z rozpoznaniem MM, HL, MCL lub Inne. W przypadku gdy u pacjenta zastosowano kondycjonowanie typu BuCyV, TBI lub Inne, wówczas ryzyko zgonu było prawie dwukrotnie wyższe (1,8 razy) niż w przypadku pacjenta, u którego zastosowano chemioterapię typu BEAM, CBV, Mel200 lub VIP. Podobnie jeśli pacjent otrzymał chemioterapię mieloablacyjną typu MTZ+Mel, wówczas ryzyko zgonu było pięciokrotnie wyższe niż w przypadku pacjenta, u którego zastosowano chemioterapię typu BEAM, CBV, Mel200 lub VIP.

Podsumowanie i wnioski

Wyniki te wskazują na zadowalające bezpieczeństwo i znaczącą klinicznie skuteczność autotransplantacji w leczeniu chorych na chłoniaki o wysokim ryzyku, jednak również na potrzebę dalszych badań nad optymalizacją kondycjonowania oraz jakości materiału komórkowego. Dalszym długofalowym celem badań jest opracowanie nowych standardów w chemioterapii nowotworów oraz w leczeniu wspomagającym.



Literatura

1. L. Popławska, J. Romejko-Jarosińska, B. Ostrowska, A. Borawska, M. Osowiecki, A. Dąbrowska-Iwanicka, A. Druzd-Sitek, I. Federowicz, M. Szymczyk, M. Świerkowska-Czeneszew, R. Konecki, W. Osiadacz, E. Lampka, J. Tajer, B. Brzeska, E. K. Machaj, Z. Pojda, J. Meder, J. Walewski *Wyniki leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w okresie 10 lat*, 11 Kongres PTOK (2007).
2. J. Walewski, *Słownik medyczny – Chłoniaki* – www.biomedical.pl (2007).
3. StatSoft, Inc. (2007). *STATISTICA* (data analysis software system), version 8.0. www.statsoft.com.
4. D.C. Linch et al. *Dose intensification with autologous bone- marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial*. *Lancet*, **341**, 1051-54 (1993).
5. J. Czyz et al. *Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients*, *Ann Oncol*, **15**(8): 1222-30 (2004).
6. T. Philip et al. *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy- sensitive non- Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*, **333**: 1540-45 (1995).
7. M. Attal et al. *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma*. *N Engl J Med*, **335**: 91-97 (1996).
8. H. C. Schouten et al. *High- dose therapy improves progression- free survival and survival in relapsed follicular non- Hodgkin's lymphoma: results from randomized European CUP trial*. *J Clin Oncol*, **21**: 3918- 27 (2003)
9. R. Zaucha, J. M. Zaucha, J. Walewski, J. Jassem: *Aktualne wskazania do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganym przeszczepieniem autologicznym komórek układu krwiotwórczego u chorych na nowotwory*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* **3**: 59-69 (2007).