

**International prognostic score
in advanced Hodgkin's lymphoma**

K.D. Kaplanov¹, A.L. Shipayeva¹, V.A. Vasilyeva¹,
E.G. Gemdzhyan², I.V. Matveyeva¹, L.S. Tregubova¹,
T.Yu. Klitochenko¹, K.V. Demidenko¹, O.B. Kalashnikova¹,
G.Yu. Vyskub¹, O.Ye. Golubeva¹, O.V. Levina¹,
V.A. Orlov¹, and Ye.A. Demina³

ABSTRACT

Since chemotherapy of Hodgkin's lymphoma was introduced in early 60s, it has undergone fundamental changes that were associated with dramatic improvement in the disease prognosis. Currently, the various intensive modifications of original BEACOPP, such as BEACOPP-14 and escalate BEACOPP, are among the most widely used for treatment of advanced Hodgkin's lymphoma.

Initially, the International Prognostic Score (IPS) was developed for patients treated with MOPP and MOPP-ABVD protocols. We suggest that due to the well-known changing value of the various prognostic signs with protocols of different intensity, the significance of IPS for BEACOPP-based therapy should be reconsidered.

One hundred seventy two patients with advanced Hodgkin's lymphoma were included in our trial. All these patients were treated at the Hematology department of Volgograd Regional Oncology Clinic № 1. Treatment options were as follows: 64 (37%), 84 (49%), and 24 (14%) patients received intensive BEACOPP-based, standard BEACOPP, or ABVD therapy, respectively. The final data presented are related to the period up to June 30, 2012.

We retrospectively evaluated the treatment outcomes for each IPS group. To distinguish the most significant prognostic signs from all six IPS factors, we studied the impact of each factor on treatment efficacy.

The greatest difference in overall 3- and 4-year survival was observed between the groups of patients with IPS 0–1 and ≥ 2 ; for IPS 0–1, 3- and 4-year overall survival rate was 93%; for IPS ≥ 2 , 3- and 4-year overall survival rate was 81% and 75%, respectively ($p = 0.05$). 3-year overall survival was significantly negatively affected by such factors as age over 45 (70% versus 87%, relative risk (RR) = 3.95; 95% CI: 1.7–7, $p = 0.01$) and albumin level < 40 g/L (79% versus 88%, RR = 2.8, 95% CI: 1.2–6.8, $p = 0.02$). Overall 3-year survival rate in males ($n = 91$) and females ($n = 81$) was 80% and 88%, respectively ($p = 0.09$). We found no effect on overall and freedom-from-treatment-failure survival (FFTF) of such factors as hemoglobin levels, lymphocyte count, leukocytes count, and IV stage disease. With respect to overall survival, multivariate analysis showed the greatest significance of age (relative risk, RR = 3.6, 95% CI: 1.8–7, $p = 0.001$) and albumin level (OR = 2.6, 95% CI: 1.1–6, $p = 0.036$).

Keywords: Hodgkin's lymphoma, international prognostic score (IPS), advanced stages, overall survival (OS), freedom-from-treatment-failure survival (FFTF), BEACOPP, ABVD.

¹ Volgograd Regional Oncology Clinic № 1

400138, ul. Zemlyachki, d. 78, Volgograd, Russian Federation

² Hematology Research Center, RF Ministry of Health

125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation

³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS

115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

K.D. Kaplanov, Head of Hematology department, SBH Volgograd Regional Oncology Clinic № 1
kamilos@mail.ru

A.L. Shipayeva, MD, hematologist

V.A. Vasilyeva, MD, hematologist

E.G. Gemdzhyan, Chief scientific worker, Laboratory of biostatistics

I.V. Matveyeva, MD, hematologist

L.S. Tregubova, MD, hematologist

**Международный прогностический индекс
при распространенных стадиях лимфомы
Ходжкина в условиях современной терапии**

К.Д. Капланов¹, А.Л. Шипаева¹, В.А. Васильева¹, Э.Г. Гемдзян²,
И.В. Матвеева¹, Л.С. Трегубова¹, Т.Ю. Клиточенко¹, К.В. Демиденко¹,
О.Б. Калашникова¹, Г.Ю. Выскуб¹, О.Е. Голубева¹,
О.В. Левина¹, В.А. Орлов¹, Е.А. Демина³

РЕФЕРАТ

Программа BEACOPP, включая такие интенсифицированные ее варианты, как BEACOPP-14 и BEACOPP-эскалированный, применяется для лечения пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Среди прогностических систем, разработанных для распространенных стадий лимфомы Ходжкина, наиболее часто используется международный прогностический индекс (МПИ), в который входит 7 факторов. В оригинальном исследовании МПИ был создан на основании данных пациентов, получавших MOPP и MOPP-ABVD. Появление режима BEACOPP и его модификаций могло изменить значение некоторых прогностических факторов при лимфоме Ходжкина. В нашем исследовании предпринята попытка оценить прогностическое значение этих факторов у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина в условиях современного лечения.

В исследование были включены все пациенты с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, имевшие распространенные стадии ($n = 172$) и получавшие лечение в отделении гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1» за 7 лет (с 2003 по 2010 г.). Интенсифицированные варианты BEACOPP получили 64 (37%) больных, BEACOPP-стандартный — 84 (49%), ABVD — 24 (14%).

Больные прослежены до 30.06.2012 г.

Оценены результаты терапии в группах согласно МПИ, а также проанализировано значение каждого из параметров МПИ в отдельности. Наибольшие различия в общей 3- и 4-летней выживаемости отмечены между группами с МПИ 0–1 и МПИ ≥ 2 . Для МПИ 0–1 общая трех- и четырехлетняя выживаемость составила 93%, в группе МПИ ≥ 2 общая трехлетняя выживаемость — 81%, а четырехлетняя — 75% ($p = 0,05$). Статистически значимый отрицательный вклад в 3-летнюю общую выживаемость в этих группах внесли такие факторы МПИ, как возраст старше 45 лет (87 vs 70% соответственно; относительный риск [ОР] 3,0; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,7–7,0; $p = 0,01$) и концентрация альбумина менее 40 г/л (88 vs 79%; ОР 2,8; 95% ДИ 1,2–6,8; $p = 0,02$).

Общая 3-летняя выживаемость у мужчин ($n = 91$) составила 80%, у женщин ($n = 81$) — 88% ($p = 0,09$). Не отмечено влияния на общую и свободную от неудач терапии выживаемость таких параметров МПИ, как уровень гемоглобина, число лимфоцитов и лейкоцитов крови и IV стадия.

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»
400138, ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация

² ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ

125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский онкологический центр им Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

T.Yu. Klitochenko, MD, PhD, hematologist

K.V. Demidenko, clinical pharmacologist

O.B. Kalashnikova, hematologist

G.U. Vyskub, hematologist

O.Ye. Golubeva, MD, Head of Diagnostic laboratory,
SBIH Volgograd Regional Oncology Clinic № 1

O.V. Levina, MD, clinical laboratory diagnostics

V.A. Orlov, Head of Department of pathology,
SBIH Volgograd Regional Oncology Clinic № 1Ye.A. Demina, MD, PhD, DSci, Prof., Leading scientific worker,
Department of chemotherapy for hematological malignancies**Correspondence should be sent to K.D. Kaplanov**400138, ul. Zemlyachki, d. 78, Volgograd, Russian Federation
Tel: +7(844)2585219**Корреспондентский адрес:**К.Д. Капланов
400138, ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация
Тел: +7(844)2585219**Принято в печать: 18 мая 2013 г.**

Многомерный анализ также показал наибольшую значимость для общей выживаемости возраста (ОР 3,6; 95% ДИ 1,8–7,0; $p = 0,001$) и концентрации альбумина (ОР 2,6; 95% ДИ 1,1–6,0; $p = 0,036$).

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, распространенные стадии, международный прогностический индекс (МПИ), общая выживаемость, выживаемость, свободная от неудач терапии, BEACOPP, ABVD.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «распространенные стадии лимфомы Ходжкина» включает в себя I–II стадии заболевания по классификации Анн-Арбор с экстра-нодальным поражением (стадия E), стадию II с массивной опухолью средостения, а также III–IV стадии.

Несмотря на сравнительно высокие для онкогематологических заболеваний показатели излечения при лимфоме Ходжкина (ЛХ) в целом, распространенные стадии заболевания характеризуются достаточно высокой частотой неудач терапии. Рецидивы заболевания в данной группе больных при использовании программ ABVD и MOPP-ABVD развиваются в 20–30 % случаев [1, 2]. Излечение при терапии по схеме ABVD отмечается у 70–80 % больных в отличие от ранних стадий, при которых частота излечения превышает 90 %.

В конце XX в. надежда на улучшение результатов лечения больных с распространенными стадиями ЛХ возлагалась на использование таких многокомпонентных программ, как Stanford V, MOPPEBVCAD, ChIVPP/ABVVP, VEBEP, EVA и др. Однако ни одна из них не продемонстрировала преимущества перед схемой ABVD.

Германское исследование HD9 выявило более высокую эффективность эскалированной схемы BEACOPP по сравнению со схемой COPP/ABVD. Однако BEACOPP-эскалированный оказалась весьма токсичной программой, поэтому дискуссии о преимуществах и недостатках схем ABVD и BEACOPP-эскалированный продолжаются, так же как и попытки выделить группу больных, для которых преимущество интенсифицированных программ окажется неоспоримым.

В 2 рандомизированных итальянских исследованиях преимущество эскалированного BEACOPP в сравнении с контрольной группой, получавшей ABVD, выражалось в 15%-м

статистически значимом улучшении показателей выживаемости, свободной от неудач терапии (BCNT), и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных с очень плохим прогнозом: международный прогностический индекс равен 3–7 [3, 4]. Эти результаты не отразились на 5-летней общей выживаемости (ОВ), т. к. практически все больные с прогрессированием или рецидивом получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Тем не менее в Северной Америке и в Западной Европе, за исключением Германии, в настоящее время пациентам с распространенной опухолью рекомендуется проводить 6–8 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. Германская группа по исследованию ЛХ рассматривает в качестве стандарта лечения этой группы больных схемы BEACOPP-эскалированный или BEACOPP 14-дневный [1].

Принимая во внимание гетерогенность (разнообразие) результатов терапии ЛХ при использовании различных схем химиотерапии, возникает необходимость более точного определения группы прогностических факторов, увеличивающих риск неудачи лечения.

Прогностические модели, учитывающие факторы риска, создавались с целью селекции пациентов с различным течением заболевания и выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивном лечении.

Нужно отметить, что прогностические факторы имеют вероятностно-статистическую природу, поэтому применительно к отдельным пациентам их следует рассматривать, скорее, как дополнительную, мобилизующую врача информацию [5].

Изучение течения ЛХ у больных с распространенными стадиями различными исследовательскими группами позволило выявить влияние ряда прогностических факторов на исход заболевания. На отдаленные результаты

терапии влияют многие факторы, в т. ч. и такие, как возраст, пол, гистологический вариант, IV стадия по Анн-Арбор, массивная опухоль, поражение подвздошной группы лимфоузлов, В-симптомы, анемия, низкая концентрация сывороточного альбумина, повышение СОЭ, лейкоцитоз, лимфоцитопения, высокая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, активность щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также результаты позитронно-эмиссионной томографии после первых 2–3 циклов химиотерапии.

Большинство наиболее крупных по числу пациентов работ, посвященных влиянию различных параметров на риск неудачи лечения, основывалось на ретроспективных данных. Чаще всего, базисными режимами лечения были программы МОРР и МОРР-ABVD. Так, в конце 1990-х годов GHSG (Германская группа по исследованию лимфомы Ходжкина) на основании ретроспективных данных пациентов, получавших МОРР и ABVD, выделила группу неблагоприятных факторов (присвоив каждому фактору по 1 баллу), которые объединила в международный прогностический индекс (МПИ).

Целью исследования было изучить возможности использования МПИ для выделения группы больных с распространенными стадиями ЛХ, нуждающихся в интенсифицированном лечении. При этом была выявлена зависимость частоты неудач терапии от уровня сывороточного альбумина менее 40 г/л, гемоглобина менее 105 г/л, мужского пола, возраста 45 лет и старше, IV стадии заболевания по Анн-Арбор, лейкоцитоза выше 15×10^9 /л и лимфоцитопении ниже $0,6 \times 10^9$ /л или менее 8 % [6].

Большинство работ, выявивших негативное влияние высокого индекса (МПИ ≥ 3 баллов) на ВВП, — ретроспективные. В рандомизированном проспективном исследовании HD2000, показавшем преимущество эскалированного BEACOPP перед ABVD, также отмечено отрицательное влияние высокого индекса (МПИ ≥ 3 баллов) на ВВП [7].

Целью нашей работы было изучить влияние параметров МПИ при распространенных стадиях ЛХ на эффективность терапии с использованием схемы BEACOPP различной интенсивности и схемы ABVD.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При статистической обработке данных использовались частотный анализ (с применением таблиц сопряженности; точный критерий Фишера), анализ выживаемости (по методу Каплана—Мейера), регрессионный анализ (одно- и многомерный с применением модели пропорциональных рисков Кокса) и метод логистической регрессии.

Для оценки (по эмпирическому распределению) соответствия распределения совокупности нормальному закону использовался критерий согласия Колмогорова—Смирнова. Альтернативная нулевой статистической гипотеза принималась при значении $p \leq 0,05$. Для обработки данных использовались статистические пакеты SPSS (версия 10.0.5; SPSS Inc.) и Statistica (версия 6.0; StatSoft Inc.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с впервые выявленной ЛХ и распространенными стадиями заболевания, получавшие лечение в отделении гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический

диспансер № 1» за 7-летний период (с 2003 по 2010 г). Больные прослежены до 30.06.2012 г.

Всего за этот период лечение получило 172 больных ЛХ, наблюдение за которыми продолжалось более 1,5 года от начала терапии. Медиана наблюдения для всей группы составила 29 мес. Мужчин — 91, женщин — 81, медиана возраста 34 года (диапазон 18–80 лет).

Симптомы интоксикации (стадия В) были у 137 (80 %) из 172 больных. Прорастание опухоли из лимфоидных органов в смежные ткани (стадия Е) выявлено в 32 (19 %) случаях. Массивная опухоль (bulky disease) наблюдалась в 52 (30 %) из 172 случаев. По классификации Анн-Арбор больные распределялись следующим образом: стадия II — 13 (8 %) пациентов, стадия III — 68 (39 %), стадия IV — 91 (53 %).

Терапия первой линии по схеме ABVD была проведена 24 (14 %) больным, BEACOPP-стандартный — 84 (49 %), BEACOPP-14 — 32 (18,5 %), BEACOPP-эскалированный — 32 (18,5 %).

Международный прогностический индекс (International prognostic score — IPS) — шкала прогноза, разработанная для распространенных стадий ЛХ [6]. Каждому фактору из 7 присваивается 1 балл. Факторы прогноза:

- 1) альбумин < 4 г/дл;
- 2) гемоглобин < 105 г/л;
- 3) мужской пол;
- 4) возраст ≥ 45 лет;
- 5) стадия IV;
- 6) лейкоцитоз ($\geq 15 \times 10^9$ /л);
- 7) лимфоцитопения (число лимфоцитов менее 8 % от общего числа лейкоцитов и/или число лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9$ /л).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе изучения влияния МПИ на отдаленные результаты лечения больных с распространенными стадиями ЛХ было оценено частотное распределение больных в зависимости от величины МПИ (от 0 до 7 баллов) в группе в целом (рис.1). Определены ОВ и ВСНТ в группе в целом и независимо от типа индукционной терапии первой линии (рис. 2).

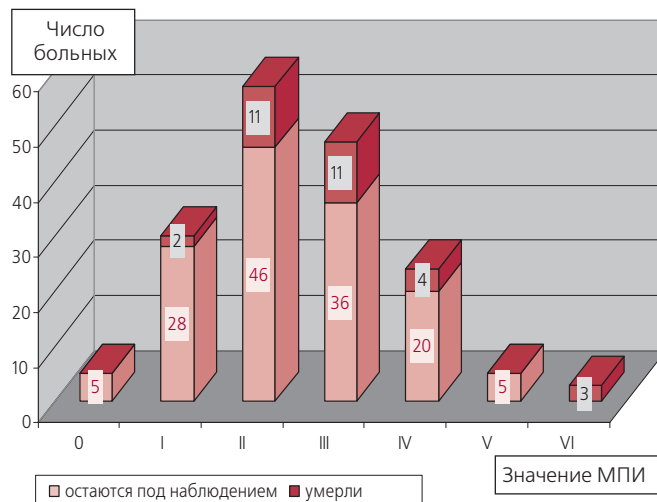


Рис. 1. Распределение пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина в зависимости от значения МПИ (от 0 до 7 баллов). В каждом столбце цветом выделено число умерших больных

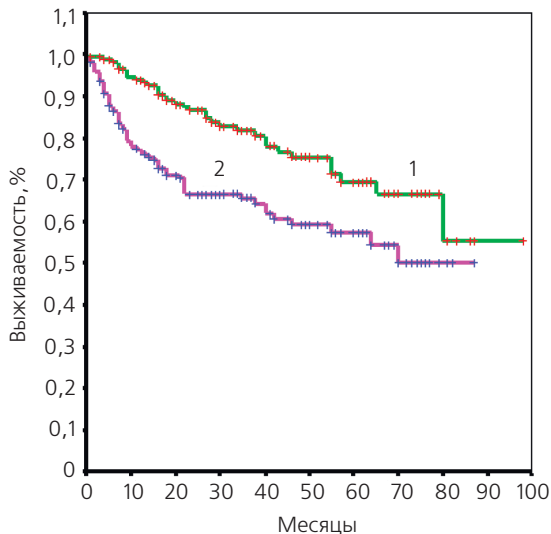


Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость, свободная от неудач терапии, больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями ($n = 172$)
Кривая 1 — ОВ: 4-летняя — 75%, 5-летняя — 70% (умерло 35 больных). Кривая 2 — ВСНТ: 4-летняя — 59%, 5-летняя — 57% (61 случай неудач терапии).

Частотное распределение пациентов с распространенными стадиями ЛХ согласно значениям МПИ имеет вид, близкий к нормальному закону. Ввиду малой численности больных с МПИ 0, 4, 5 и 6 баллов группы при анализе были объединены следующим образом: МПИ 0–1 — 35 больных, МПИ 2 — 57, МПИ 3 — 47, МПИ 4 — 6–32.

Частотный анализ не выявил значимой связи летальности с показателями МПИ. При использовании же модели пропорциональных рисков Кокса летальность в группе больных с низким (0 или 1 балл) МПИ оказалась примерно в 4,5 раза (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,1–9,0; $p = 0,05$) меньше, чем в объединенной группе с высоким МПИ (≥ 2).

Рис. 3 демонстрирует ОВ больных ЛХ с распространенными стадиями в группах с МПИ 0–1 и МПИ ≥ 2 .

В группе с низким значением МПИ 0–1 (36 пациентов) 4-летняя ОВ была равна 93% (умерло 2 человека,

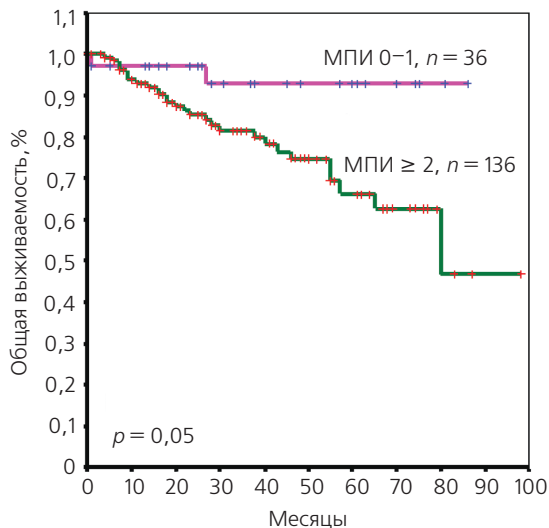


Рис. 3. Общая выживаемость в группах с МПИ 0–1 и МПИ ≥ 2

6%), а в группе с МПИ ≥ 2 (136 пациентов) 3-летняя ОВ составила 81% и 4-летняя — 75% (умерло 29 человек, 21%), различие статистически значимо ($p = 0,05$). При разделении исследуемой популяции больных на группы (страты) МПИ 0–2 и МПИ ≥ 3 , как это было сделано в протоколе исследования HD2000 [7], различий в ОВ не выявлено (рис. 4). Максимальные различия показателей ОВ в нашем исследовании наблюдались при МПИ, равном 2 баллам.

В группе с МПИ 0–2 3-летняя ОВ (92 больных) была 89%, 4-летняя — 84%, в группе с МПИ ≥ 3 (80 больных) — 78 и 72% соответственно ($p = 0,1$, лог-ранговый критерий).

ВСНТ в отличие от ОВ в группах с МПИ 0–1 и МПИ ≥ 2 статистически значимо не различалась (рис. 5).

Различие в ОВ мы связываем с большей эффективностью терапии второй линии при неудачах первой линии в группе с МПИ 0–1.

Так, в группе с МПИ 0–1 ($n = 36$) из 8 случаев неудач, потребовавших терапии второй линии, умерло 2 больных, в группе с МПИ ≥ 2 ($n = 136$) из 45 случаев неудач терапии 29 закончились летальным исходом ($p = 0,05$, критерий Фишера).

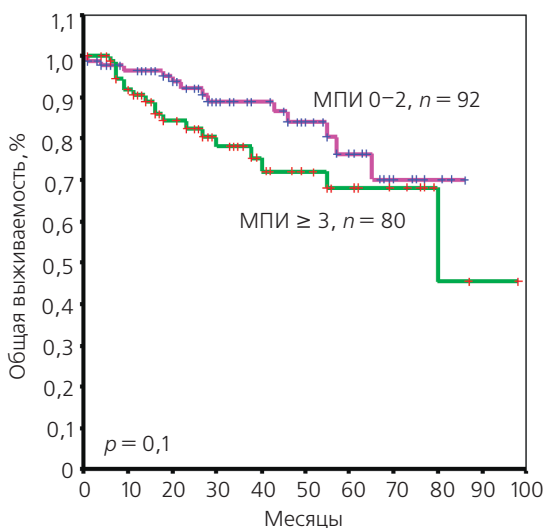


Рис. 4. Общая выживаемость в группах с МПИ 0–2 и МПИ ≥ 3

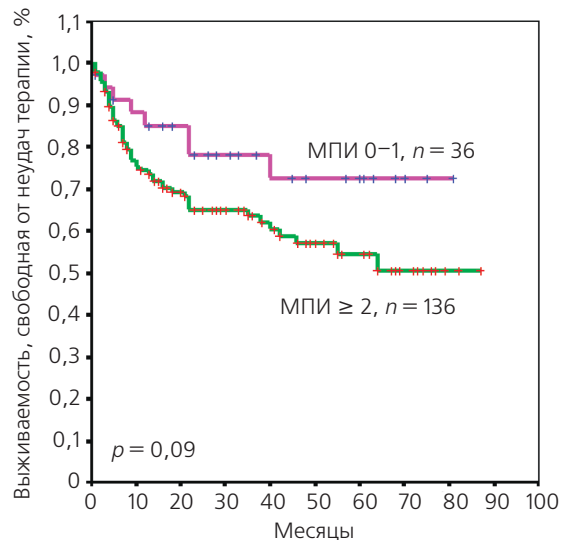


Рис. 5. Выживаемость, свободная от неудач терапии, в группах с МПИ 0–1 и МПИ ≥ 2

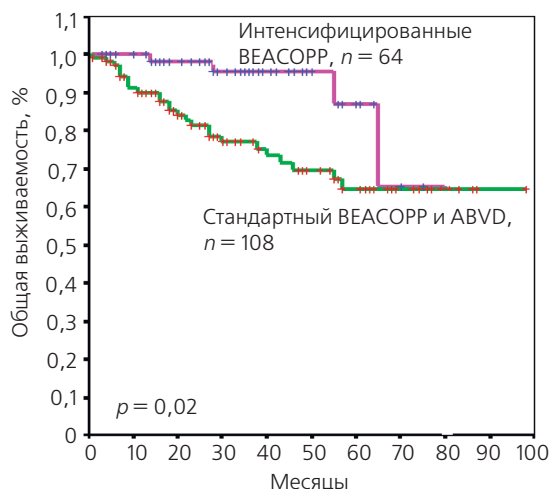


Рис. 6. Общая выживаемость в группах BEACOPP-интенсифицированный и BEACOPP-стандартный и ABVD

В группе с МПИ 0–1 3-летняя ВСНТ составила 78 %, 4-летняя — 73 %; в группе с МПИ ≥ 2 — 64 и 57 % соответственно ($p = 0,09$).

Путем статистического анализа мы исследовали связь МПИ и выживаемости (ОВ и ВСНТ) в группе больных с распространенными стадиями ЛХ в представленной выборке. Предполагаемой прямой связи между высокими значениями МПИ и ухудшением выживаемости проведенный анализ не выявил.

Отсутствие прямой связи между высокими значениями МПИ и ухудшением показателей выживаемости больных в исследуемой группе обусловлено не только статистической природой МПИ и его конструкцией (количество и выбор параметров), но и недостаточным объемом выборки и гетерогенностью терапии. Под статистической природой МПИ мы подразумеваем его разработку на материале большой выборки больных, получавших достаточно однородную терапию первой линии, как это было выполнено в оригинальном исследовании. Тем не менее прослеживается несомненная тенденция к лучшим отдаленным результатам лечения у больных со значениями МПИ 0 и 1 балл и ухудшение показателей выживаемости при МПИ ≥ 2 .

В работе был проведен анализ ОВ и ВСНТ в группах больных с различной индукционной терапией. Учитывая небольшое число больных, получавших лечение по схеме ABVD ($n = 24$; 14 %), и данные GHSG (протокол HD9) об отсутствии различий в выживаемости при лечении чередующимися циклами ABVD/COPP и циклами BEACOPP-стандартный, эти больные были объединены в одну группу.

Общая 3- и 4-летняя выживаемость больных с распространенными стадиями ЛХ при терапии интенсифицированными вариантами BEACOPP ($n = 64$) оказалась наилучшей и составила 96 %.

В объединенной группе пациентов, получавших лечение по программам ABVD и BEACOPP-стандартный ($n = 108$), показатели ОВ оказались статистически значимо хуже: 3-летняя ОВ — 77 %, 4-летняя — 70 % ($p = 0,02$) (рис. 6). В первой группе умерло 5 человек, во второй — 26. В течение первых 5 лет относительный риск смерти в группе больных, получавших лечение с использованием интенсифицированных вариантов BEACOPP, был в 3 раза меньше, чем в группе с терапией по схемам

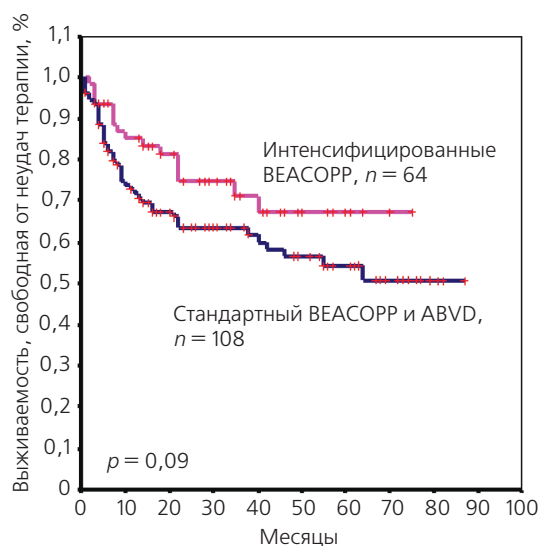


Рис. 7. Выживаемость, свободная от неудач терапии, в группах BEACOPP-интенсифицированный и BEACOPP-стандартный и ABVD

BEACOPP-стандартный и ABVD (95 % ДИ 1,1–7,7; $p = 0,05$).

ВСНТ имела тенденцию к улучшению в группе больных, получавших интенсифицированные программы лечения, но статистически значимого различия не достигла.

При терапии интенсифицированными вариантами BEACOPP ($n = 64$) 3- и 4-летняя ВСНТ составила 71 и 67 % соответственно. В объединенной группе пациентов, получавших лечение по программам ABVD и BEACOPP-стандартный ($n = 108$), 3-летняя ВСНТ была 64 %, 4-летняя — 57 % ($p = 0,09$) (рис. 7).

На следующем этапе работы была проанализирована связь каждого из параметров прогностического индекса МПИ с показателями выживаемости.

В зависимости от значения параметра вся группа подразделена на подгруппы, выполнялась оценка на сопоставимость, а также эффективности лечения. Ниже приводятся кривые выживаемости для тех параметров, которые оказали влияние на эффективность лечения: возраст старше 45 лет, мужской пол и концентрация альбумина менее 40 г/л.

Как и в большинстве работ, посвященных изучению прогностических факторов, возраст больных оказался статистически значимо связан с ОВ.

Группу старше 45 лет ко времени установления диагноза составило 44 (26 %) больных, моложе 45 лет — 128 (74 %) (рис. 8).

В группе больных моложе 45 лет ($n = 128$) 3-летняя ОВ составила 87 %, 4-летняя — 87 %. В группе старше 45 лет ($n = 44$) — 70 и 54 % соответственно ($p = 0,01$). В первой группе умерло 16 (13 %) человек, во второй — 15 (34 %). Для группы больных старше 45 лет относительный риск смерти был в 3 раза выше (95 % ДИ 1,7–7,0; $p = 0,01$).

У мужчин ($n = 91$) 3- и 4-летняя ОВ составила 80 и 75 % соответственно, у женщин ($n = 81$) — 88 и 82 %. В группе мужчин умерло 20 (22 %) больных, в группе женщин — 11 (14 %) ($p = 0,09$). У мужчин 3- и 4-летняя ВСНТ была 59 и 54 % соответственно, у женщин — 75 и 67 % ($p = 0,06$) (рис. 9). В группе мужчин установлено 36 (40 %) неудач терапии, в группе женщин — 22

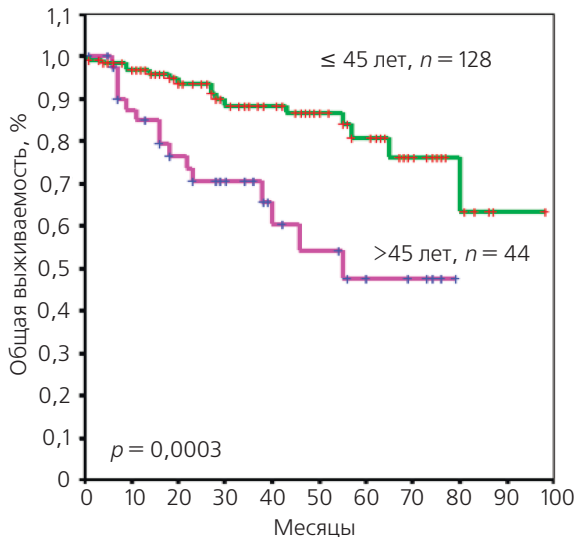


Рис. 8. Общая выживаемость в различных возрастных группах (< 45 и ≥ 45 лет)

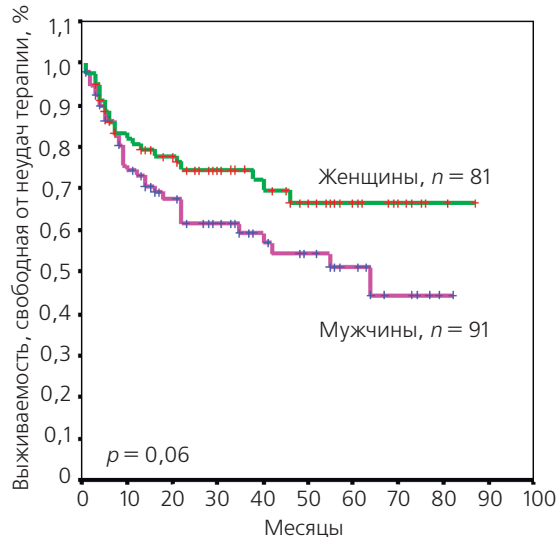


Рис. 9. Выживаемость, свободная от неудач терапии, в зависимости от пола

(27 %). Таким образом, несмотря на меньшую значимость фактора «мужской пол» по сравнению с фактором «возраст», но учитывая тенденцию к различию, отмечаемую и другими авторами, мужской пол следует также отнести к неблагоприятным факторам.

Далее, было проанализировано влияние лабораторных показателей, учитываемых в МПИ. Различия в выживаемости в группах на первом этапе оценивались путем одномерного анализа. Не отмечено связи ОВ и ВСНТ при разделении больных на группы в зависимости от уровня гемоглобина 105 г/л (гемоглобин менее 105 г/л у 64 пациентов), числа лейкоцитов менее или более $15 \times 10^9/л$ (< $15 \times 10^9/л$ у 33 пациентов) и числа лимфоцитов менее или более $0,6 \times 10^9/л$ (< $0,6 \times 10^9/л$ у 21 пациента).

Выявлена тенденция влияния гипоальбуминемии (при пороговом значении 40 г/л) на показатели ВСНТ и ОВ. Группа больных с концентрацией альбумина сыворотки более 40 г/л ($n = 55$) характеризовалась меньшей частотой неудач терапии и случаев смерти и имела выраженную тенденцию к лучшей ВСНТ. При оценке ВСНТ из 55 человек с концентрацией альбумина более 40 г/л неудача терапии констатирована у 15 (27 %). Из 117 че-

ловек с концентрацией альбумина менее 40 г/л — у 46 (39%; $p = 0,06$) (рис. 10).

В группе с концентрацией альбумина 40 г/л и более ($n = 55$) 3- и 4-летняя ВСНТ составила 74 и 71 % соответственно, в группе с концентрацией альбумина менее 40 г/л ($n = 117$) — 61 и 53 % соответственно ($p = 0,06$).

Относительный риск неудачи терапии для больных с гипоальбуминемией был в 1,7 раза выше (95% ДИ 1,1–3,1; $p = 0,06$).

В группе больных с концентрацией альбумина более 40 г/л 3- и 4-летняя ОВ составила 88 %, в группе с гипоальбуминемией — 79 и 69 % соответственно ($p = 0,02$). В первой группе умерло 6 (11 %) из 55 больных, во второй — 29 (25 %) из 117 (рис. 11). Отношение рисков равно 2,8 (95% ДИ 1,2–6,8; $p = 0,02$).

Различие в частоте случаев неудач терапии в группах со стадией IV ($n = 91$) и со стадиями II и III ($n = 81$) было статистически незначимо: 28 (31 %) и 31 (38 %) случаев неудач соответственно ($p = 0,4$). Число умерших больных со стадией IV статистически незначимо не отличалось от такового в группе со стадиями II и III: 14 и 21 соответственно ($p = 0,2$). Таким образом, фактор «IV стадия» сам по себе не является критическим при оценке

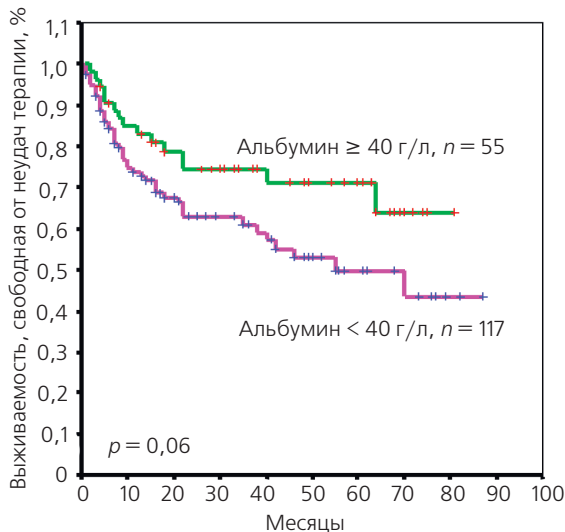


Рис. 10. Выживаемость, свободная от неудач терапии, в группах больных с концентрацией альбумина более и менее 40 г/л

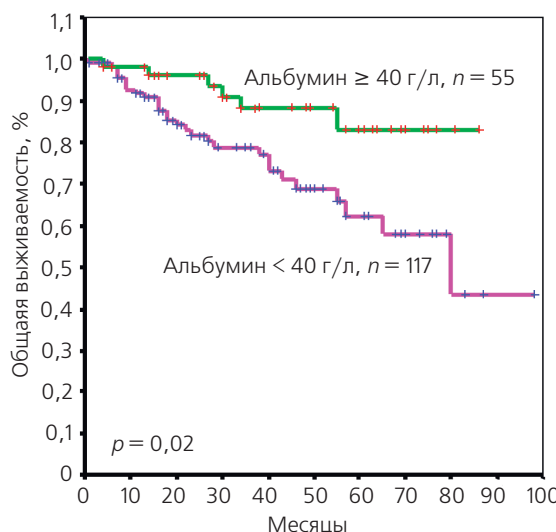


Рис. 11. Общая выживаемость в группах больных с концентрацией альбумина более и менее 40 г/л

прогноза лечения в группе больных с распространенными стадиями ЛХ, что, вероятно, связано с относительно небольшой выборкой и более интенсивной терапией у части больных. Следует отметить, что в группе с МПИ 1 ($n = 30$) IV стадия была у 12 (40 %) человек.

Среди лабораторных параметров, не входящих в МПИ, при частотном анализе выявлены различия в эффективности терапии в группах с различной концентрацией фибриногена сыворотки. Так, в группе с концентрацией фибриногена 6 г/л и более ($n = 77$) отмечено 16 (21 %) случаев неудач терапии, а в группе с концентрацией фибриногена менее 6 г/л ($n = 95$) — 39 (41 %) случаев ($p = 0,01$). Тенденция к различию отмечена и при оценке числа умерших: в группе с уровнем фибриногена 6 г/л и более умерло 8 (10 %) больных, в группе с уровнем фибриногена менее 6 г/л — 21 (22 %) ($p = 0,06$).

С целью выявить возможные причины таких различий выполнен анализ сбалансированности групп по различным факторам (конфаундерам), которые могли повлиять на эффективность терапии. В группе с уровнем фибриногена менее 6 г/л оказалось значимо больше пациентов старше 45 лет ($p = 0,04$), а в группе с уровнем фибриногена 6 г/л и более чаще применялись интенсифицированные варианты ВЕАСОРР ($p = 0,06$) (табл. 1).

Следовательно, различия в частоте неудач терапии и летальности в группах с фибриногеном менее и более 6 г/л частично можно объяснить несбалансированностью групп по другим факторам риска.

Таким образом, в результате анализа представленной группы больных ЛХ было выделено три неблагоприятных прогностических фактора, имеющих отношение к МПИ: возраст (≥ 45 лет), пол (мужской) и снижение уровня сывороточного альбумина (< 40 г/л). Данные факторы и факт назначения больному интенсифицированных программ ВЕАСОРР были включены в многомерный регрессионный анализ Кокса.

Применительно к ВСНТ ни один из этих факторов не продемонстрировал статистически значимое преимущество перед другими.

В случае ОВ многомерный анализ показал наибольшую значимость следующих параметров: возраст (ОР 3,6; 95% ДИ 1,8–7,0; $p = 0,001$) и концентрация альбумина (ОР 2,6; 95% ДИ 1,1–6,0; $p = 0,036$).

В качестве одного из оцениваемых показателей при анализе эффективности лечения был рассмотрен факт назначения терапии второй линии (DHAP, ESHAP, deca-VEAM). Учитывая число пациентов в выборке и представленные выше результаты, были выбраны две модели многомерного анализа. В первую модель включены такие факторы, как пол, возраст, концентрация альбумина и назначение в качестве терапии первой линии интенсифицированных схем ВЕАСОРР. Альтернативная модель включала наличие массивного поражения (bulky

disease), симптомов интоксикации (В-симптомы), стадии E и назначение интенсифицированных схем ВЕАСОРР в терапии первой линии. Все факторы были представлены в виде бинарных переменных. Анализ проведен посредством логистической регрессии (с пошаговой процедурой). Ни для одного из факторов первой модели не было отмечено статистической значимости. Результаты анализа второй модели показали, что массивное поражение и наличие В-симптомов статистически значимо связаны с недостаточной эффективностью терапии первой линии и необходимостью назначения второй линии. Для массивного поражения отношение шансов (ОШ) составило 3,6 (95% ДИ 1,7–7,6; $p = 0,001$), для В-симптомов — 6,2 (95% ДИ 1,7–22,4; $p = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Неудачи терапии лимфом могут быть связаны с параметрами, отражающими индивидуальные особенности пациента, размер опухоли и ее чувствительность к цитостатической терапии. Поиск и разработку критериев или комплекса признаков, позволяющих осуществлять выбор адекватной терапии, определяют всю историю лечения лимфом. Посредством одномерного анализа выделяют наиболее значимые индикаторы неблагоприятного прогноза. Наличие достаточной по объему популяции и независимость нескольких факторов риска позволяют выполнить многомерный анализ, оценить статистическую значимость и величину риска для каждого параметра. Источником данных для подобных работ служат ранее проведенные клинические исследования или базы данных нескольких клинических центров. Например, в основе прогностических индексов для агрессивных неходжкинских лимфом и ЛХ были использованы данные пациентов, получавших лечение соответственно в периоды 1982–1987 и 1983–1992 гг.

В этой связи важным условием для разработки прогностического индекса считается относительно гомогенное и сравнимое по эффективности цитостатическое лечение, полученное больными.

В конце 1990-х — начале 2000-х годов для выделения группы больных с распространенными стадиями ЛХ, нуждающихся в более интенсивном лечении, на основании ретроспективных данных пациентов, получавших МОРР и ABVD, был разработан МПИ. Были проанализированы данные 5141 пациента из 23 центров. В окончательную модель Кокса было включено 1618 пациентов, имевших наиболее полные данные по всем изучаемым параметрам. В результате статистического анализа к числу неблагоприятных факторов, влияющих на ВБП, были отнесены снижение концентрации сывороточного альбумина менее 40 г/л, гемоглобина — менее 105 г/л, мужской пол, возраст 45 лет и старше, IV стадия заболевания по Анн-

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов с концентрацией фибриногена менее и более 6 г/л

	Фибриноген ≥ 6 г/л ($n = 77$)	Фибриноген < 6 г/л ($n = 95$)	p
Пол (мужчины/женщины)	41/36	48/47	0,8
Возраст (≥ 45 / < 45)	16/61	34/61	0,04
Альбумин (< 40 / ≥ 40)	47/25	63/27	0,60
Массивное поражение (да/нет)	27/50	29/66	0,61
Стадия IV (да/нет)	36/41	54/41	0,22
ВЕАСОРР-интенсифицированный/стандартный	37/40	32/63	0,06

Арбор, лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитопения менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ (или менее 8 %). Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости, рассчитанной с учетом МПИ, колебались от 84 % у пациентов, не имевших ни одного фактора риска неудачи лечения, до 42 % у больных с 5 факторами риска и более [6].

Следует отметить, что в последнее десятилетие применение у больных с распространенными стадиями ЛХ таких интенсифицированных программ, как ВЕАСОРР-эскалированный и ВЕАСОРР-14, нивелировало различия в выживаемости между группами больных с высоким и низким риском по МПИ [8]. Однако токсичность этих высокоэффективных программ заставляет обсуждать целесообразность их применения у пациентов с низким риском по МПИ.

В ряде работ некоторых авторов исследуются как включенные в МПИ характеристики, так и другие прогностические факторы, негативно влияющие на ОВ. Так, J. Wagstaff и соавт. предложили определение групп риска, учитывающее возраст старше 45 лет, мужской пол, абсолютное содержание лимфоцитов в крови менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$, наличие стадий III и IV [9, 10]. D.J. Straus и соавт. определили индекс из пяти факторов, учитывающий возраст старше 45 лет, повышение ЛДГ сыворотки, снижение гематокрита, вовлечение паховых лимфоузлов и увеличение медиастинально-торакального индекса до величины более 0,45 [11]. В работе S.J. Proctor и соавт. показатели ОВ рассматривались в зависимости от возраста, стадии, уровня гемоглобина, абсолютного лимфоцитоза и наличия очага опухоли более 10 см в диаметре (bulky disease) [12]. Другие исследования показали также значимость гистологического варианта ЛХ, наличия В-симптомов и повышения СОЭ [13]. Исследование P.G. Gobbi и соавт. включало данные 5023 пациентов из Международной базы данных болезни Ходжкина (IDHD). В выборке были представлены как ранние, так и распространенные стадии заболевания. Пациенты получали или только лучевую терапию, или МОРР-подобную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией либо без нее. Окончательная модель включала 7 факторов риска: стадия, возраст, гистологический вариант, В-симптомы, концентрация сывороточного альбумина и вовлеченные зоны (поражение ниже диафрагмы или более трех зон над диафрагмой) [14].

В настоящей работе мы акцентировали внимание на нивелировании значения некоторых факторов риска при использовании более интенсивных, чем МОРР-ABVD, программ у части больных. Среди недавно опубликованных работ по данной проблеме можно отметить статью исследователей из Канады (А.А. Моссиа et al.), в которой влияние МПИ и его составляющих рассматривается в контексте общего улучшения результатов терапии первой линии. Проанализированы данные 740 пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получавших ABVD или ABVD-подобные режимы в 1980–2010 гг. [15]. Многомерная модель строилась относительно ВБП. Прежде всего, обратило на себя внимание улучшение показателей как ОВ, так и ВБП для всех параметров МПИ по сравнению с оригинальной работой GHSG. Так, 5-летняя ОВ в группах с МПИ 0, 1, 2 и 3 в исследовании А.А. Моссиа и соавт. и в оригинальном отчете группы из Германии составила соответственно: МПИ 0 — 98 ± 2 и 89 ± 2 %, МПИ 1 — 97 ± 1 и 90 ± 2 %, МПИ 2 — 91 ± 2 и 81 ± 2 %, МПИ 3 — 88 ± 3 и 78 ± 3 % [15].

Показатели 5-летней ВБП в группах с МПИ > 0, так же как и в случае ОВ, демонстрируют не менее чем 10%-е улучшение и составляют в работах А.А. Моссиа и соавт. и GHSG соответственно: МПИ 0 — 88 ± 5 и 84 ± 4 %, МПИ 1 — 84 ± 3 и 77 ± 3 %, МПИ 2 — 80 ± 3 и 67 ± 2 %, МПИ 3 — 74 ± 3 и 60 ± 3 % [15].

Далее А.А. Моссиа и соавт. объединили группы со значениями МПИ 0, 1 и 2. В объединенной группе по сравнению с оригинальной работой GHSG 5-летняя ОВ составила 93 ± 1 и 83 ± 1 % соответственно [15]. Результаты нашего исследования демонстрируют ту же тенденцию: при значении МПИ 0–1 балл как 3-, так и 4-летняя ОВ была 93 %, ВСНТ — 78 и 73 % соответственно.

Таким образом, отмечается общее стремление к объединению некоторых групп МПИ и тенденция к улучшению показателей выживаемости при изменении стратегии лечения, с чем согласуются и наши данные.

Частота отдельных факторов МПИ в популяции больных ЛХ и задача определить степень их влияния на эффективность терапии обусловили проведение нами одно- и многомерного анализов. Полученные результаты были сопоставлены с работой А.А. Моссиа и соавт., выполненной по сходному дизайну и оценивающей влияние факторов риска на ВБП. Адекватность постановки подобной задачи диктовалась также определенными свойствами МПИ, как и любого другого индекса, построенного на балльной системе. Так, одни и те же пациенты со значением МПИ, например, 2 балла могут иметь различные характеристики: мужчина старше 45 лет или женщина с концентрацией альбумина сыворотки менее 40 г/л.

Значение возрастного фактора (≥ 45 лет) в нашем исследовании согласуется с работой канадских авторов [15], в которой данный параметр продемонстрировал значимое влияние на отношение рисков как в одномерном ($p = 0,031$), так и многомерном анализе (ОР 1,4; 95% ДИ 1,01–1,93; $p = 0,042$).

Среди остальных параметров в упоминаемой работе на этапе многомерного анализа, в отличие от работы GHSG, оказались незначимыми число лейкоцитов и лимфоцитов, пол, стадия IV и концентрация альбумина. Однако для последнего параметра, значение которого было очевидно в нашем исследовании, А.А. Моссиа и соавт. все же отмечают значимость на этапе одномерного анализа ($p = 0,036$) [15].

Авторы выявили большое значение уровня гемоглобина менее 105 г/л в одномерной ($p < 0,001$) и многомерной моделях (ОР 1,9; 95% ДИ 1,36–2,64; $p < 0,001$). В настоящей работе мы проанализировали как собственно влияние этого фактора на ОВ и ВСНТ, так и взаимосвязь этого фактора с другими параметрами. Отрицательного влияния уровня гемоглобина менее 105 г/л на показатели выживаемости выявлено не было. Анализ связи уровня гемоглобина с другими параметрами показал только корреляцию с концентрацией альбумина ($r = 0,42$; $p < 0,001$, критерий Пирсона) и значимые гендерные различия (мужчины — $119,6 \pm 2$ г/л, женщины — $106,7 \pm 2$ г/л; $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воспроизводимость влияния различных прогностических систем на выбор терапии может зависеть от ряда условий. В частности, объем выборки и включение

пациентов, получавших более интенсивную терапию, могут нивелировать влияние тех или иных параметров. В настоящее время при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина широко применяются интенсифицированные схемы BEACOPP. Эффективность данного подхода обсуждалась нами в ранее опубликованной работе [16]. Однако на этапе принятия решения о выборе более интенсивного лечения мы считаем необходимым использовать общепринятые прогностические системы, в т. ч. МПИ. Возможно, изменение стратегии лечения выдвинет на первый план новые прогностические маркеры, что будет очевидно из будущих исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richardson S.E., McNamara C. The management of classical Hodgkin's lymphoma: past, present, and future. *Advant. Hematol.* 2011; 2011: 1–17.
2. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009: 497–506.
3. Federico M., Luminari S., Iannitto E. et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiani per lo Studio dei Linfomi Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 805–11.
4. Gianni A.M., Rambaldi A., Zinzani P. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy, plus pre-planned high-dose salvage, in advanced Hodgkin lymphoma: a randomized trial of the Michelangelo, GITIL and ILL cooperative groups. ASCO meeting Chicago, 2008. Abstract 8506.
5. Byar D.P. Identification of prognostic factors. In: *Cancer clinical trials. Methods and practice.* Ed. by M.E. Buyse, M.J. Staquet, R.J. Sylvester. Oxford: Oxford University Press, 1988.
6. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(21): 1506–14.
7. Advani R. Optimal Therapy of Advanced Hodgkin Lymphoma. *ASH Education book.* 2011: 310–316.
8. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(24): 2386–95.
9. Wagstaff J., Gregory W.M., Swindell R. et al. Prognostic factors for survival in stage IIIB and IV Hodgkin's disease: a multivariate analyses comparing two specialist treatment centers. *Br. J. Cancer.* 1988; 58: 487–92.
10. Wagstaff J., Steward W., Jones M. et al. Factors affecting remission and survival in patients with advanced Hodgkin's disease treated with MVPP. *Hematol. Oncol.* 1986; 4: 135–47.
11. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J. et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1173–86.
12. Proctor S.J., Taylor P., Mackie M.J. et al. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. The Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. *Leuk. Lymphoma* 1992; 7 (Suppl.): 17–20.
13. Low S.E., Horsman J.M., Walters S.J. et al. Risk-adjusted prognostic models for Hodgkin's disease (HD) and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHL II): validation on 6728 British National Lymphoma Investigation patients. *Br. J. Hematol.* 2003; 120: 277–80.
14. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Hematologica* 1994; 79: 241–55.
15. Moccia A.A., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. International Prognostic Score in Advanced- Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3383–8.
16. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина. *Клин. онкогематол.* 2012; 1: 22–9.
Kaplanov K.D., Shipayeva A.L., Vasilyeva V.A. i dr. Effektivnost programm khimioterapii pervoy linii pri razlichnykh stadiyakh limfomy Khodzhhkina [Efficacy of first-line chemotherapy programs at various stages of Hodgkin's disease. In: Clin. oncohematol.]. Klin. onkogematol. 2012; 1: 22–9.