

Результаты применения статистического моделирования в прогнозировании общей выживаемости больных множественной миеломой

А.С. Лучинин, Т.П. Загоскина

РЕФЕРАТ

Results of statistical modeling to develop predictive model of multiple myeloma

A.S. Luchinin, T.P. Zagoskina

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous disease with overall survival (OS) of patients from several weeks to more than 20 years. Survival and response to therapy depend on several prognostic factors, the identification of which plays an important role in the differentiated treatment depending on the risk set at time of diagnosis. Over the years, the development of systems used different staging MM clinical, laboratory and cytogenetic criteria. We analysed 360 MM cases during the period from 1994 to 2009. There were 137 (38%) males and 223 (62%) females. The median OS for all patients was 29 months. We calculated the additional prediction model of MM using modern methods of statistical analysis.

Keywords: multiple myeloma, prognosis, overall survival.

FGI «Kirov Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia», Kirov

Контакты: zagoskina@blood.kirov.ru

Принято в печать: 27 января 2012 г.

Множественная миелома (ММ) — это гетерогенное заболевание с общей выживаемостью (ОВ) больных от нескольких недель до 20 лет и более. Продолжительность жизни больных и ответ на терапию зависят от ряда прогностических факторов, выявление которых играет важную роль в выборе дифференцированного лечения в зависимости от группы риска, определенной в момент постановки диагноза. В разные годы при разработке систем стадирования ММ использовали различные клинико-лабораторные и цитогенетические критерии. Мы проанализировали течение ММ у 360 больных в период с 1994 по 2009 г., из них мужчин — 137 (38%), женщин — 223 (62%). Возраст больных колебался от 28 до 89 лет (медиана 64 года). Медиана ОВ больных ММ, включенных в исследование, составила 29 мес. Предложена дополнительная прогностическая модель ММ, рассчитанная с помощью современных методов статистического моделирования.

Ключевые слова:

множественная миелома, прогноз, общая выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — одна из наиболее распространенных неоплазий системы крови и составляет 10% всех гемобластозов. Заболеваемость ММ в разных странах мира колеблется от 1 до 10 случаев на 100 000 населения в год [1].

ММ — это гетерогенное заболевание с общей выживаемостью (ОВ) больных от нескольких недель до 20 лет и более. Течение ММ варьирует от доброкачественного с медленным нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет («тлеющая» миелома) до быстрого прогрессирования с появлением выраженного костно-деструктивного синдрома, тяжелой анемии, почечной недостаточности, а иногда и экстремедуллярного поражения (агрессивная миелома), приводящего к гибели больных от инфекционных, геморрагических осложнений и полиорганной недостаточности [2].

Продолжительность жизни больных и ответ на терапию зависят от ряда прогностических факторов, выявление которых играет важную роль в выборе дифференцированного лечения в зависимости от группы риска, определенной в момент постановки диагноза. В разные годы при разработке систем стадирования ММ использовали различные клинико-лабораторные и цитогенетические критерии.

Первые сведения о влиянии различных клинико-лабораторных показателей на ОВ больных ММ были опубликованы Р. Carbone и соавт. в 1967 г. [3]. С этого времени создание более удобной и совершенной классификации миеломы привлекает внимание многих исследователей. К настоящему времени известно более 20 моделей стадирования и прогноза ММ, часть из которых на сегодня представляет лишь исторический интерес. Одной из первых систем стадирования больных ММ была

классификация Durie & Salmon Staging System (DSSS), предложенная в 1975 г. [4]. Система DSSS базировалась на корреляции между лабораторными параметрами больных ММ и рассчитанной величиной опухолевой массы. Зная величину продукции циркулирующего в крови иммуноглобулина каждой плазматической клеткой и период его полураспада, можно было рассчитать общее количество плазматических клеток в организме больного и в целом величину опухолевой массы. Количество опухолевой массы коррелировало с индивидуальными клиническими, лабораторными, рентгенологическими характеристиками пациента, включая уровень гемоглобина, сывороточного кальция, креатинина, М-протеина в сыворотке или в моче, а также число и размер очагов поражения костей. Эти данные представили в виде системы стадирования с выделением I, II и III стадий согласно величине опухолевой массы. Уровень креатинина в сыворотке хорошо коррелировал с ОБ, но не с размером опухоли. Поэтому в дополнение к основной классификации всех пациентов разделили на субкатегории А и В в зависимости от наличия почечной дисфункции. В дальнейшем классификация DSSS стала ведущей системой стадирования и прогноза ММ, которая широко используется в наши дни.

В 80-е годы прошлого века при прогнозировании течения ММ привлек внимание такой лабораторный критерий как β_2 -микроглобулин (β_2 -М). В ряде работ доказана его прогностическая ценность [5]. В 1990 г. опубликовано первое исследование группы SWOG по стратификации больных ММ на группы риска по уровню β_2 -М ($> vs < 6$ мг/л) и альбумина ($> vs < 30$ г/л) в сыворотке. В 2002 г. после исследования немецких гематологов А. Вагг. и соавт. результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) костей таза и позвоночника у больных ММ были признаны независимым прогностическим фактором ОБ пациентов [6]. Стадирование по результатам МРТ включили в систему DSSS. В последующих исследованиях в диагностике костно-деструктивного синдрома в рамках системы DSSS стали использовать позитронно-эмиссионную томографию [7]. Так, классификация Durie & Salmon подверглась модификации и в 2002 г. официально получила название DS PLUS SS.

В 2005 г. международная рабочая группа по изучению ММ завершила крупное многоцентровое исследование с участием 10 750 больных ММ в 17 институтах Северной Америки, Европы и Японии. Результатом работы стало создание новой простой системы стадирования ММ, базирующейся на определении уровня β_2 -М и альбумина в сыворотке. Данная классификация получила название ISS (Международная система стадирования) и в настоящее время активно используется в клинической практике наряду с классификацией DSSS. В то же время необходимо отметить, что в проведении указанного выше исследования не принимали участие медицинские центры России, Китая, Индии, Австралии и Латинской Америки [8]. В этой связи в последние годы изучается эффективность применения ранее предложенных прогностических систем с учетом этногеографических различий среди больных ММ.

В этой связи в последние годы в Китае и Бразилии изучается эффективность применения ранее предложенных прогностических систем с учетом этногеографических групп, различия которых, вероятно, влияют на результаты прогноза ММ, установленного с использованием классификаций ISS и DSSS. Кроме того, при прогнозировании заболевания имеет значение отсутствие международных стандартизованных норм лабораторных показателей [9, 10].

При разработке существующих моделей прогноза использовался однофакторный и/или многофакторный анализ

с дихотомическим распределением ковариат. С точки зрения математического и статистического решения выбор порогового значения того или иного предиктора выживаемости носил эмпирический характер. Обычно за пороговое значение прогностического фактора, определяющего благоприятное или неблагоприятное течение заболевания, принимали медиану его вариационного распределения в общей группе пациентов [5]. При другом подходе использовали величину исследуемого параметра, которая оказывалась максимально значимой в однофакторном анализе ОБ [11]. На наш взгляд, для более точного выбора порогового значения предикторов прогноза необходимо использовать современное статистическое моделирование.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным поиск наиболее значимых комбинаций факторов прогноза с применением современных методов статистического анализа.

Целью настоящего исследования было оценить применение современных методов статистического моделирования для прогнозирования ОБ при ММ с использованием стандартных клинико-лабораторных и конституциональных факторов прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 360 больных ММ, которые наблюдались в общей клинической практике и обращались за консультацией в гематологическую клинику ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России» в период с 01.01.1994 по 31.12.2009 г., из них мужчин — 137 (38 %), женщин — 223 (62 %). Возраст больных колебался от 28 до 89 лет (медиана 64 года).

У всех пациентов оценили клинические особенности течения заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, определили распределение по полу и возрасту, эпидемиологические данные о заболеваемости, распространенности и ОБ. На основании клинико-лабораторных и конституциональных характеристик пациентов рассчитали прогностическую модель ОБ.

При статистическом анализе по методу Каплана—Мейера рассчитывали ОБ от даты постановки диагноза до смерти больного по любой причине или даты его последнего визита (цензурирование). Статистически значимость различий выживаемости определяли с помощью лог-рангового теста, показатели считались значимыми при $p < 0,05$ для всех критериев. Для расчета прогностической значимости анализируемых факторов применяли многофакторный регрессионный анализ с независимыми от времени ковариатами дихотомического распределения (модель Кокса), а также пошаговую регрессионную модель в программе MedCalc (версия 9.4.1.0). Для оценки связей между изучаемыми явлениями использовали корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Пороговое значение вероятных прогностических факторов ОБ определяли с помощью ROC-анализа в программе MedCalc (версия 9.4.1.0). ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных параметров от количества неверно классифицированных отрицательных параметров. Первые называются истинно положительным множеством, вторые — ложноотрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр (классифицирующая ковариата), изменяя который, имеется возможность получать то или иное разделение вариационного ряда на два класса. Этот параметр называется порогом или точкой отсечения. Доля истинно положительных результатов определяет чувстви-

тельность модели, построенной с помощью ROC-кривой, в то время как доля истинно отрицательных результатов — специфичность. Модель с максимальной чувствительностью и специфичностью считается оптимальной для определения прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана ОВ больных ММ, включенных в исследование, составила 29 мес. 5-летняя выживаемость равнялась 23 %, 10-летняя — 6 % (рис. 1).

При проведении исследования мы изучили прежде всего зависимость ОВ от таких клинико-лабораторных показателей, как пол, возраст больного, уровень гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ, IgA-вариант ММ, содержание альбумина, креатинина, мочевины, β_2 -М в сыворотке, количество плазматических клеток в костном мозге, а также особенности плазмочитов (степень зрелости). Для определения прогностического порогового значения параметров, подлежащих количественной оценке, использовали метод построения ROC-кривых. За классифицирующую ковариату приняли медиану ОВ всей исследуемой группы больных, которая составила 29 мес. При построении ROC-кривых учитывали только тех пациентов, которые пережили 29 мес. (живые и умершие на момент завершения исследования), и тех, кто не дожил до 29 мес. (только умершие на момент завершения исследования). Пациенты, числящиеся живыми на момент завершения исследования с продолжительностью жизни менее 29 мес., не были включены в ROC-анализ. Пороговые прогностические значения названных выше параметров при построении ROC-кривых выбирали при условии максимальных показателей чувствительности, специфичности модели, площади под кривой и статистической значимости $p < 0,05$. Прогностическое значение параметров, которые не были оценены методом ROC-анализа (пол, иммунохимический вариант), изучили в однофакторном анализе ОВ ($p < 0,05$). Пороговые значения факторов прогноза, полученные в результате ROC-анализа и однофакторного анализа, представлены в табл. 1.

Для вычисления уравнения регрессии применили метод многофакторного регрессионного анализа с дихотомическим распределением ковариат (модель Кокса). Поскольку уровни креатинина и мочевины в сыворотке имели прямую сильную корреляционную связь (критерий Спирмена $R = 0,86$; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,83–0,88; $p < 0,0001$), последний фактор не включили в анализ, чтобы не усложнять модель. Также из расчетов исключили особенности морфологии плазматических клеток, т. к. в однофакторном анализе их влияние на ОВ больных ММ не было доказано. Таким образом, в многофакторном анализе использовали

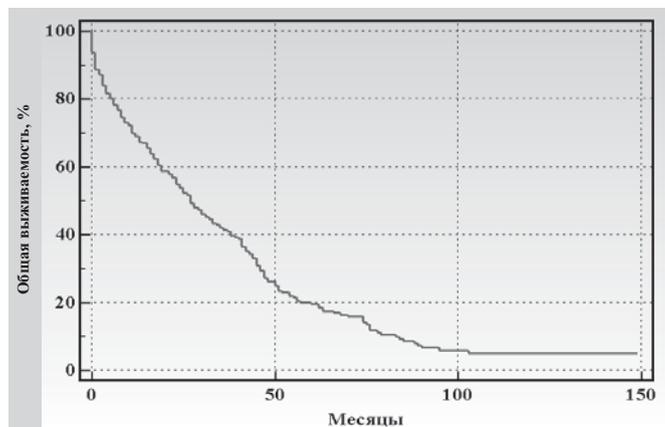


Рис. 1. Общая выживаемость больных множественной миеломой

Таблица 1. Пороговые значения факторов прогноза, используемых для расчета прогностической модели множественной миеломы

Фактор	Неблагоприятное прогностическое значение	Благоприятное прогностическое значение
Пол	Женский	Мужской
Возраст, лет	> 54	≤ 54
Иммунохимический вариант	IgA	IgG, Бенс-Джонса, несекретирующая ММ
Гемоглобин, г/л	≤ 91	> 91
СОЭ, мм/ч	> 58	≤ 58
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	≤ 200	> 200
Плазматические клетки в костном мозге, %	> 29	≤ 29
Альбумин, г/л	≤ 37	> 37
Креатинин, мкмоль/л	> 109	≤ 109
β_2 -М, мг/л	≥ 5,69	< 5,69

остальные 10 факторов прогноза. Из них независимыми критериями прогноза с различной степенью значимости, которые статистически значимо влияли на ОВ, оказались пол, возраст больного, IgA-вариант ММ, содержание креатинина и β_2 -М в сыворотке. По уровню значимости и величине относительного риска (ОР) в порядке убывания исследуемым факторам прогноза присвоили номер (шаг) для проведения пошагового регрессионного анализа. Так, фактор β_2 -М с максимальной величиной ОР получил номер 1, а фактор СОЭ с наименьшим значением ОР — номер 10. На следующем этапе статистической обработки материала с помощью пошагового регрессионного анализа рассчитали окончательный вариант уравнения регрессии (табл. 2).

Таблица 2. Результаты пошагового регрессионного анализа общей выживаемости больных множественной миеломой

Ковариата	b ¹	SE ²	p	Exp(b) ³	95% ДИ Exp(b)
β_2 -М	0,8711	0,1410	< 0,0001	2,3895	1,8152–3,1456
Креатинин	0,4061	0,1320	0,002085	1,5010	1,1605–1,9415
Пол	0,3640	0,1358	0,007358	1,4390	1,1042–1,8753
IgA-вариант	0,3460	0,1430	0,01553	1,4134	1,0695–1,8680

¹ Коэффициент регрессии.

² Стандартное отклонение.

³ Относительный риск (экспонента в степени коэффициента регрессии).

Исходя из последнего пошагового регрессионного анализа, уравнение множественной регрессии имеет следующий вид:

$$\ln \left(\frac{H(t)}{H_0(t)} \right) = 0,72 \times \beta_2\text{-М} + 0,5 \times \text{Креатинин} + 0,44 \times \text{Пол} + 0,4 \times \text{IgA}.$$

В этом уравнении, согласно дихотомическому распределению, ковариаты имеют равенство 2, если их значение соответствует неблагоприятному прогнозу, и равенство 1 в случае благоприятного.

Все обследованные больные были разделены на три группы риска: низкий, промежуточный и высокий. Такая стратификация пациентов ММ наряду со стадией заболевания, вероятно, более точно позволит определять прогноз ОВ. Исходя из этого, полученную модель регрессии применили для каждого отдельно взятого пациента, включенного в анализ. Решив указанное выше уравнение, получили вариационный ряд из значений от 2,06 до 4,12 (медиана 2,9). За оптимальные пороги отсечения, разделяющие группы низкого, промежуточного и высокого риска, приняли параметры, которые соответствовали 25-му и 75-му перцентилям рассчитанного вариационного ряда, — 2,5 и 3,22 соответственно. В группу низкого риска отнесли больных ММ с результатом уравнения регрессии в пределах 2,06–2,5, в группу промежуточного риска — с 2,51–3,22, а в группу высокого риска вошли пациенты с показателями

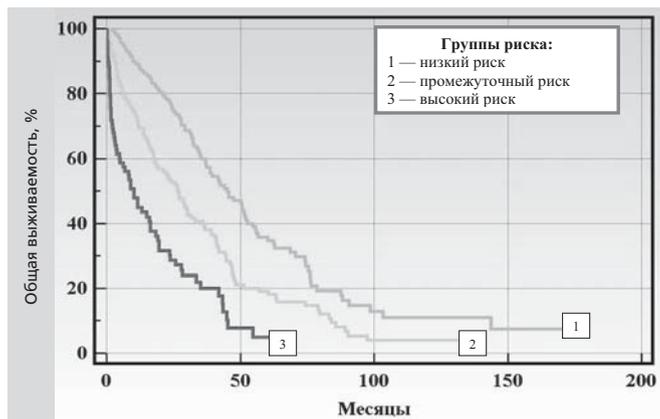


Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой в различных группах риска, выделенных с помощью уравнения регрессии

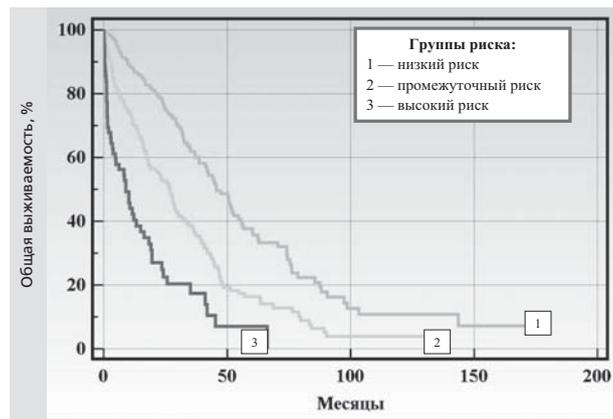


Рис. 3. Общая выживаемость больных множественной миеломой в различных группах риска, выделенных с помощью балльной шкалы

уравнения регрессии 3,23–4,12. ОВ больных ММ в разных группах риска сравнили между собой (рис. 2).

Медиана ОВ в группе низкого риска (40 % всех больных) равнялась 45 мес., в группе промежуточного риска (38 % больных) — 27 мес., в группе высокого риска (22 % больных) — 10 мес. Различия были статистически значимы ($c^2 = 63,1; p < 0,0001$).

Для удобства практического применения модели ввели балльную систему оценки прогноза и округлили пограничные значения некоторых ковариат (табл. 3).

Таблица 3. Балльная шкала факторов прогноза множественной миеломы

Фактор прогноза	Баллы	
	Присутствует	Отсутствует
Уровень β_2 -М $\geq 5,7$ мг/л в сыворотке	2	0
Женский пол	1	0
IgA-миелома	1	0
Уровень креатинина ≥ 110 мкмоль/л в сыворотке	1	0

Наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза соответствовало 1 баллу, его отсутствие — 0 баллов. Исключение составил β_2 -М: при уровне β_2 -М $\geq 5,7$ мг/л к прогностической шкале добавляли 2 балла, при уровне менее 5,7 мг/л — 0 баллов. Это обусловлено тем, что ОР смерти при наличии данного неблагоприятного фактора почти в 2 раза превышает ОР смерти от всех других значимых факторов прогноза. Группу низкого риска составили больные ММ с суммой 0–1 балл, группу промежуточного риска — 2–3 балла, группу высокого риска — 4–5 баллов.

ОВ больных ММ в разных группах риска согласно балльной системе оценки сравнили между собой (рис. 3). Медиана ОВ в группе низкого риска (39 % больных) равнялась 46 мес., в группе промежуточного риска (44 %

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности применения прогностических систем для множественной миеломы

Модель прогноза	Стадия/риск	Число больных, %	Медиана ОВ, мес.	c^2	p
DSSS	I	12,5	57	31,0	< 0,0001
	II	50,0	35		
	III	37,5	14		
ISS	I	10,0	54	32,5	< 0,0001
	II	46,0	38		
	III	44,0	19		
Предложенная модель прогноза	Низкий	39,0	46	68,0	< 0,0001
	Промежуточный	44,0	27		
	Высокий	17,0	9		

больных) — 27 мес., в группе высокого риска (17 % больных) — 9 мес. Различия были статистически значимы ($c^2 = 68; p < 0,0001$).

Результаты статистического моделирования в прогнозировании ОВ при ММ сравнили по степени статистической значимости с другими ранее предложенными прогностическими моделями. В качестве прототипа использовали прогностические системы DSSS (1975) и ISS (2005). По прототипу провели ретроспективный анализ ОВ больных ММ в период с 1994 по 2009 г. Медиана ОВ больных с I стадией заболевания по DSSS (12,5 % больных) равнялась 57 мес., со II стадией (50 % больных) — 35 мес., с III стадией (37,5 % больных) — 14 мес. Различия были статистически значимы ($c^2 = 31; p < 0,0001$). Медиана ОВ больных ММ в группе низкого риска по ISS (10 % больных) равнялась 54 мес., в группе промежуточного риска (46 % больных) — 38 мес., в группе высокого риска (44 % больных) — 19 мес. Различия оказались статистически значимыми ($c^2 = 32,5; p < 0,0001$).

Сравнительная характеристика анализируемых систем стадирования и прогноза представлена в табл. 4. Приведенные данные свидетельствуют о том, что предложенный способ прогнозирования ОВ больных ММ по своей эффективности сопоставим с другими системами стадирования и имеет статистическую значимость: c^2 (предложенная прогностическая модель) $> c^2$ (ISS) $> c^2$ (DSSS).

При прогнозировании течения ММ с использованием статистического моделирования число пациентов с высоким риском оказалось меньше числа пациентов с низким и промежуточным риском. В исследуемой нами когорте больных при применении систем ISS и DSSS, взятых для сравнения, выявлена обратная зависимость. Мы проанализировали значение группы высокого риска для прогноза ранней летальности больных ММ (продолжительность жизни менее 12 мес.). Во всех системах прогноза ранняя летальность больных ММ была статистически значимо выше в группах высокого риска (табл. 5).

В предложенной модели прогноза в группе высокого риска ОР ранней летальности больных ММ в сравнении с больными ММ из группы высокого риска по системе ISS равнялся 1,6 (95% ДИ 1,17–2,11). Число больных ММ, умерших в течение первого года болезни, превышало аналогичный показатель в группе высокого риска ISS (60 vs 38 %; $c^2 = 7,3; p = 0,007$). В то же время ОР ранней летальности в группе высокого риска по предложенной системе прогноза статистически значимо не отличался от DSSS и равнялся 1,3 (95% ДИ 0,99–1,78). Количество больных ММ, умерших в течение первого года болезни

Таблица 5. Ранняя летальность больных множественной миеломой в группах риска, выделенных с помощью разных прогностических систем

Модель прогноза	Ранняя летальность в группах риска, %		с ²	ОР (95% ДИ)	p
	Высокий риск	Низкий и промежуточный риск			
Предложенная модель прогноза	60	23	31,4	2,64 (1,96–3,57)	< 0,0001
ISS	38	16	20,7	2,33 (1,57–3,46)	< 0,0001
DSSS	45	17	28,1	2,65 (1,84–3,8)	< 0,0001

в группе высокого риска, установленной с помощью статистического моделирования, превышало аналогичный показатель в группе высокого риска, рассчитанного по системе DSSS, однако отличия не были статистически значимыми (60 vs 45 %; $\chi^2 = 2,95$; $p = 0,086$).

Таким образом, прогностическая модель, рассчитанная с помощью современных методов статистического моделирования, может быть использована на этапе постановки диагноза ММ с целью более точно определять группы риска больных в дополнение к существующим общепризнанным и наиболее широко применяемым прогностическим системам DSSS и ISS. Более строгие критерии определения группы высокого риска позволят выделить больных, у которых имеется большая вероятность ранней летальности и, следовательно, наиболее агрессивный характер течения ММ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a

report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–57.

3. Carbone P.P., Kellerhouse L.E., Gehan E.A. Plasmacytic myeloma: a study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients. *Am. J. Med.* 1967; 42: 937–48.

4. Durie B., Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842–54.

5. Bataille R., Grenier J., Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment — a prospective study of 160 patients. *Blood* 1984; 63: 468–76.

6. Baur A., Stabler A., Nagel D. et al. Magnetic Resonance Imaging as a Supplement for the Clinical Staging System of Durie and Salmon? *Cancer* 2002; 95: 1334–45.

7. Durie B., Waxman A., D'Agnolo A. et al. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 1457–63.

8. Greipp P., San Miguel J., Durie B. et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412–20.

9. Zhong-Fei T., Wei-Jun F., Zhen-Gang Y. et al. Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma: a single centre study in China. *Chinese Med. J.* 2007; 120: 1655–8.

10. Vania T.M. Hungria, Maiolino A., Martinez G. et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(5): 791–2.

11. Сидорович Г.И. Факторы прогноза и дополнения к классификации множественной миеломы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.