

ИНТЕГРАЦИЯ ВЕЛИЧИНЫ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ В ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

А. Карицкий¹, кандидат медицинских наук,

С. Кулева^{1, 2}, доктор медицинских наук,

С. Иванова¹

¹НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

E-mail: oncl@rion.spb.ru

Возможность учета в корреляционно-регрессионном анализе объема опухоли у детей с лимфомой Ходжкина приводит к изменению вклада в отдаленный прогноз других параметров, создавая предпосылки для усовершенствования прогностических моделей и стратификации пациентов на группы риска с учетом лишь этого фактора.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, объем опухолевого поражения, прогностическая модель.

Попытки выделить прогностические факторы, неблагоприятные в отношении лимфомы Ходжкина (ЛХ), и создать модели с прогностическими индексами предпринимаются давно. На этом основана разработка лечебных программ с разными терапевтическими нагрузками (лекарственными и лучевыми) для пациентов, стратифицированных в различные группы риска [1, 2].

Б.А. Колыгин и С.В. Лебедев (2001) на основании большого клинического материала разработали свой прогностический индекс у детей с ЛХ [3]. Для этого сведения о 334 первичных больных со всеми (I–IV) стадиями заболевания, получившими комбинированное лечение, были подвергнуты однофакторному анализу. При этом из 21 изученного признака удалось выделить 7, коррелирующих с прогнозом (табл. 1).

При многофакторном анализе с построением моделей Кокса для общей и безрецидивной выживаемости выделены 6 признаков, расцененные как неблагоприятные: возраст ≥ 10 лет; число пораженных зон >4 ; размер конгломерата ≥ 5 см; IV стадия заболевания; наличие общих симптомов («В») и биологической активности (стадия b). Эта прогностическая модель стала основой лечения детей с ЛХ и использовалась до настоящего времени.

На сегодняшний день укрепилось мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения», или объемом опухоли как конечным результатом иммунологических расстройств [4, 5].

Представлялось интересным изучить степень влияния объема опухолевого поражения на отдаленные результаты лечения больных ЛХ, а также определить изменения прогноза при включении этого показателя в многофакторный анализ. Таким образом, мы попытались установить, как при интеграции в прогностическую модель ЛХ величины опухолевой массы изменяется вклад других клинических и лабораторных показателей.

В исследование включены сведения о 126 пациентах от 2 до 18 лет (средний возраст – 11 лет) с верифицированной ЛХ (табл. 2).

Было установлено некоторое преобладание мальчиков (1,25:1). Чаще встречались гистологические варианты нодулярного склероза (у 63,4% пациентов) и смешанноклеточный тип (у 21,4%). Основную часть составили пациенты с II (36,4%) и III (43,7%) стадией заболевания. У 1/3 (32,5%) выявлены симптомы интоксикации, у половины (50,8%) – биологическая активность опухолевого процесса. У 83 (65,9%) детей в период обследования имелось 5 и более вовлеченных в злокачественный процесс зон, почти у половины (54%) размеры конгломерата превышали 5 см.

Объем опухолевого поражения определяли по формуле [6]:

$$V = -4,3 + 8,3 \cdot \text{IPI}^2 + 22,7 \cdot [\text{число зон поражения} (+3 \text{ при наличии «bulky»)],$$

где V (volume) – объем опухолевой массы, IPI (International Prognostic Score) международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (≤ 40 г/л), гемоглобин (≤ 105 г/л), мужской пол, возраст (до 45 лет), IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ($\geq 15 \cdot 10^9$ /л), лимфоцитов ($\leq 8\%$)) [2].

Объем опухолевого поражения, значимо ухудшающий прогноз заболевания, устанавливали с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) [7]; применялся статистический пакет программ Medcalc, version 12.2.1.0. Эффективность

диагностической модели оценивали с подсчетом площади под ROC-кривыми (AUC – Area Under Curve). Статистический анализ и обработку данных осуществляли в соответствии с рекомендациями по обработке медико-биологических исследований с помощью пакета программ Statistica [8]. В работе также использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого построены уравнения парной регрессии и рассчитаны показатели корреляции. Выживаемость анализировалась по методу Каплана–Мейера, при этом рассчитывали показатели безрецидивной (DFS – disease-free survival) и общей (OS – overall survival) выживаемости. С помощью log-rank-теста оценивали значимость различий частоты изучаемого признака в нескольких независимых группах; различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Показатель	Число больных; n (%)	OS, %	p	DFS, %	p
Всего обследованных	334				
Возраст, годы:					
до 9	189 (56,6)	91,5	0,0002	77,1	0,0325
>10 лет	145 (43,4)	78,6		70,5	
Гистологический тип:	323				
LP	81 (23,1)	92,6	0,0006	75,3	0,0001
NS	123 (38,1)	87,7		66,9	
MC	114 (35,3)	87,7		78,7	
LD	5 (1,5)	80		100	
Стадия:	334				
I	17 (5,0)	100	0,0682	76,5	0,7471
II	82 (24,6)	93,9		78,5	
III	195 (58,4)	83,6		73	
IV	40 (12,0)	75		70,3	
Число зон:	334				
1–3	158 (47,3)	93,7	0,0003	82,4	0,0027
4–9	176 (52,7)	79		66,5	
Размер конгломерата, см:	332				
<5	134 (40,4)	92,5	0,0140	81,9	0,0529
≥ 5	198 (59,6)	81,8		69,2	
Общие симптомы:	334				
есть (b)	123 (36,8)	72,4		64,2	
нет (a)	211 (63,2)	93,8	0,0000	79,7	0,0295
Биологическая активность:	334				
есть (b)	186 (55,7)	79,6	0,0015	65,9	0,0104
нет (a)	148 (44,3)	93,9		84	

Показатель	Число больных; n (%)
Возраст, годы:	
до 10	44 (34,9)
≥ 10	82 (65,1)
Пол:	
мужской	70 (55,6)
женский	56 (44,4)
Стадия:	
I	7 (5,6)
II	46 (36,4)
III	55 (43,7)
IV	18 (14,3)
Общие симптомы:	
есть (B)	41 (32,5)
нет (A)	85 (67,5)
Биологическая активность:	
есть (b)	64 (50,8)
нет (a)	62 (49,2)
Морфологический вариант:	
лимфоидное преобладание	13 (10,3)
нодулярный склероз	81 (64,3)
смешанноклеточный	27 (21,4)
не определен	5 (4)
Число пораженных лимфатических зон:	
<5	43 (34,1)
≥ 5	83 (65,9)
Конгломерат лимфатических узлов, >5 см:	
есть	68 (54,0)
нет	58 (46,0)

Показатель	Значение
AUC	0,790
Стандартная ошибка	0,0678
95% доверительный интервал	0,715–0,852
Z-статистика	4,272
p	<0,0001

Пороговым значением объема опухолевого поражения (rTV – relative tumor bulky), существенно ухудшающим прогноз заболевания, оказался объем 122,7 см³/м². Данные табл. 3 подтверждают информативность параметра опухолевого поражения, которая оказалась достаточно высокой: AUC составила 0,790 (SE 0,0678); p<0,0001.

Общая выживаемость в когорте пациентов с данным объемом и выше составила 69,6%, при объеме опухоли <122,7 см³/м² выживаемость была на уровне 97,2% (p=0,00002) (см. рисунок).

В построенной корреляционной матрице значимыми оказались связи между прогнозом заболевания и объемом опухоли (коэффициент корреляции 0,3492; p=0,00), между прогнозом и наличием у пациента IV стадии заболевания (коэффициент корреляции 0,2260, p=0,006), прогнозом и В-симптомами (коэффициент корреляции 0,3337, p=0,000) и прогнозом и биологической активностью злокачественного процесса (коэффициент корреляции 0,2404, p=0,003). Коллинеарных факторов не оказалось.

Новый регрессионный анализ с отобранными факторами выявил влияние на прогноз лишь объема опухолевого поражения (табл. 4, 5).

Таким образом, уравнение регрессии получило вид:

$$\hat{y} = -0,152329 + 0,136757rTV; R^2 = 0,164006595,$$

и в целом оказалось значимо (p=0,0000378706682).

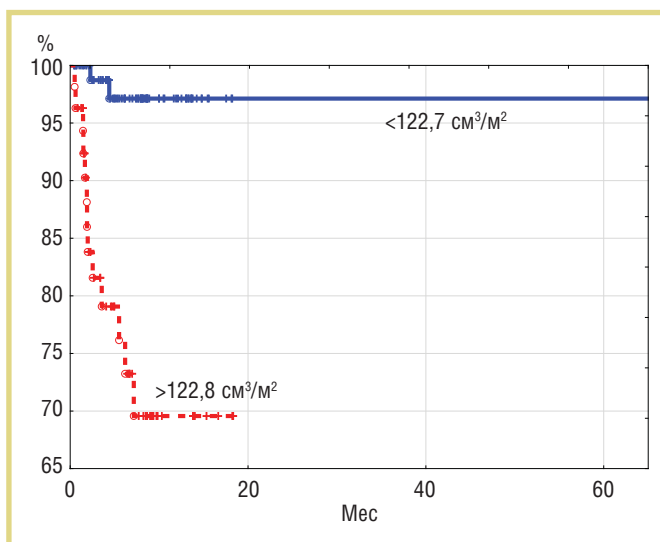
Истинный злокачественный компонент в опухолевой ткани у детей с ЛХ редко превышает 5–20% [9]. Неопухолевый компонент гетерогенен и представлен клетками воспаления и вспомогательными структурами (малыми лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами, макрофагами, фибробластами и коллагеновыми волокнами). Именно эта структура опухоли отвечает за клиническую картину, складывающуюся из ряда симптомов (например, потливость, снижение массы тела, лихорадка), а также за изменения лабораторных показателей. Обнаружение в сыворотке крови больных ЛХ цитокинов и других растворимых факторов дает повод для включения их значений в прогностические модели. В целом величины таких маркеров, как интерлейкин (ИЛ)-6, 10, CD30, сывороточный рецептор к ИЛ2, растворимые молекулы межклеточной адгезии (sCD54), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sCD106) связаны между собой и при включении в прогностические модели утрачивают самостоятельное значение, влияя на клинический исход в совокупности [6].

Поскольку исследователи при стратификации на группы риска использовали разные факторы прогноза, сравнение достигаемых результатов порой затруднительно. Более оправданным стало создание прогностических индексов, отражающих имеющиеся у пациента неблагоприятные факторы; значения этого показателя давали основание для включения больного в ту или иную прогностическую группу [2, 10].

Однако пока не существует образцовой модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентности процесса. Некоторые клинические рандомизированные исследования потерпели неудачу именно из-за неправильной стратификации пациентов на

лечебные группы и проведения неадекватных объемов терапии [5]. В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом можно определить лишь апостериорно, когда риск резистентности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. В настоящем исследовании на прогноз заболевания влиял лишь объем опухолевого поражения $\geq 122,7$ см³/м².

Перспективным направлением является методика response-adapted-therapy, при которой в обязательный диагно-



Общая выживаемость больных в зависимости от объема опухолевой массы

Таблица 4
Основные показатели модели множественной регрессии с отобранными факторами

Показатель	Значение
Теоретическое корреляционное отношение	0,404977277
Коэффициент детерминации	0,164006595
Скорректированный коэффициент детерминации	0,140457485
Расчетное значение критерия Фишера (4,142)	6,9644498
p	0,0000378706682
Стандартная ошибка уравнения	0,281599047

Таблица 5
Параметры уравнения множественной регрессии с отобранными факторами

Параметр	β -коэффициент	Стандартная ошибка β	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(142)	p-value
Intercept	–	–	-0,152329	0,084182	-1,80953	0,072484
IV стадия	0,076993	0,084147	0,064152	0,070112	0,91499	0,361748
В	0,179856	0,099547	0,115491	0,063922	1,80675	0,072919
b	0,043859	0,092973	0,026558	0,056298	0,47174	0,637834
rTV	0,217798	0,091604	0,136757	0,057519	2,37759	0,018758

стический минимум входит оценка раннего ответа на лечение (после 2 циклов полихимиотерапии) с помощью позитронной эмиссионной томографии, позволяя вовремя скорректировать лечебную программу. Данный подход находится на стадии изучения и приблизительно в 30% случаев дает ложноположительные результаты [5].

Интеграция показателя объема опухоли у детей с ЛХ в корреляционно-регрессионный анализ изменяет вклад в отдаленный прогноз других клинических и лабораторных параметров, что создает предпосылки для усовершенствования прогностических моделей и стратификации пациентов на группы риска с учетом лишь этого фактора.

Литература

1. Gobbi P., Comelli M., Grignani G. 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) // *Haematologica*. – 1994; 79: 241–55.
2. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1998; 339: 1506–14.
3. Кольгин Б.А., Лебедев С.В. Прогностические факторы при комплексном лечении лимфогранулематоза у детей. 2-й Съезд детских онкологов и гематологов России: Тез. докл. Ростов-на-Дону, 2001; с. 92–3.
4. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer*. – 1992; 28: 1982–5.
5. Specht L., Nordentoft A., Cold S. et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment // *Cancer*. – 1988; 61: 1719–27.
6. Gobbi P., Bergonzi M., Bassi E. et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters // *Oncology reports*. – 2012; 28: 815–20.
7. Zweig M., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry*. – 1993; 39: 561–77.
8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / СПб: ВМедА, 2002; 266 с.
9. Gobbi P., Broglia C., Giulio G. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma // *Cancer*. – 2000; 101: 1824–34.
10. Kulyova S., Kolygin B. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // *J. Oncol.* – 2011; Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>

INTEGRATION OF THE EXTENT OF TUMOR LESION INTO A PROGNOSTIC MODEL OF HODGKIN LYMPHOMA

A. Karitsky¹, Candidate of Medical Sciences; **S. Kuleva**^{1,2}, MD; **S. Ivanova**¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University

The fact that correlation and regression analysis can consider the volume of a tumor in children with Hodgkin lymphoma results in a change of its contribution to the long-term prognosis of other parameters, by creating prerequisites for improving prognostic models and stratifying patients into risk groups in terms of only this factor.

Key words: Hodgkin lymphoma, tumor lesion extent, prognostic model.