

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

*К. Д. Капранов<sup>1</sup>, А. Л. Шипаева<sup>1</sup>, В. А. Васильева<sup>1</sup>, Э. Г. Гемджян<sup>2</sup>, И. В. Матвеева<sup>1</sup>,  
Л. С. Трегубова<sup>1</sup>, Т. Ю. Клиторченко<sup>1</sup>, К. В. Демиденко<sup>1</sup>, О. Б. Калашникова<sup>1</sup>,  
Г. Ю. Выскуб<sup>1</sup>, О. Е. Голубева<sup>1</sup>, О. В. Левина<sup>1</sup>, В. А. Орлов<sup>1</sup>, Е. А. Демина<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»,  
отделение гематологии;

<sup>2</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России»;

<sup>3</sup>ФГБУ «Российский онкологический клинический центр им. Н. Н. Блохина» РАМН

Понятие «распространенные стадии лимфомы Ходжкина» включает в себя I–II стадии заболевания по Анн-Эрбор с экстранодальным 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 в целом, распространенные стадии заболевания характеризуются достаточно высокой частотой неудач терапии. Рецидивы заболевания в данной группе больных при использовании программ ABVD и MOPP-ABVD возникают в 20–30 % случаев [1, 2]. Излечение при терапии по схеме ABVD отмечается у 70–80 % больных, в отличие от ранних стадий, где частота излечения превышает 90 %.

Немецкое исследование HD9 выявило более высокую эффективность эскалированной схемы BEACOPP по сравнению со схемой COPP/ABVD. Однако BEACOPP-эскалированный весьма токсичная программа, поэтому дискуссия о преимуществах и недостатках схем ABVD и BEACOPP-эскалированный продолжается, так же, как и попытки выделить группу больных, для которых преимущество интенсифицированных программ окажется неоспоримым.

В двух рандомизированных итальянских исследованиях преимущество эскалированного BEACOPP в сравнении с контрольной группой, получавшей ABVD, выражалось в 15%-м статистически значимом улучшении показателей свободной от неудач терапии выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных с очень плохим прогнозом – МПИ = 3–7 [3, 4]. Эти результаты не отразились на 5-летней общей выживаемости, так как практически все больные с прогрессированием или рецидивом получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови.

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

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

Модели, учитывающие факторы риска, создавались с целью селекции пациентов в соответствии с различным прогнозом течения заболевания и выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивном лечении.

В конце 90-х гг. GHSG (Немецкая группа по исследованию лимфомы Ходжкина), на основании ретроспективных данных пациентов, получивших MOPP и ABVD-терапию, выделила группу неблагоприятных факторов (присвоив каждому фактору по 1 баллу), которые были объединены в Международный прогностический индекс (МПИ).

Была выявлена зависимость частоты неудач терапии от уровня сывороточного альбумина ниже 40 г/л, гемоглобина ниже 105 г/л, мужского пола, возраста 45 лет и старше, IV стадии заболевания по Анн-Эрбор, лейкоцитоза свыше  $15 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитопении менее  $0,6 \times 10^9/\text{л}$  или менее 8 %. Количество указанных факторов определяло значение МПИ. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования и 5-летняя общая выживаемость зависели от значения МПИ. Так, при МПИ = 0

показатели 5-летней БПВ и ОВ соответственно равны 84 и 89 %, при МПИ = 1 – 77 и 90 %, МПИ = 2 – 67 и 81 %, МПИ = 3 – 60 и 78 %, МПИ = 4 – 51 и 61 %, МПИ  $\geq$  5 – 42 и 56 % [6].

Большинство работ, указывающих на негативное влияние высокого индекса МПИ (3 и более баллов) на выживаемость без прогрессирования, являются ретроспективными. В рандомизированном проспективном исследовании HD2000, показавшем преимущество эскалированного BEACOPP перед ABVD, также отмечено негативное влияние высокого индекса МПИ (3 и более баллов) на выживаемость без прогрессирования [7].

Цель нашей работы состояла в изучении влияния параметров МПИ при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина на эффективность терапии с использованием схемы BEACOPP различной интенсивности и схемы ABVD.

В наше исследование включены все пациенты с впервые выявленной лимфомой Ходжкина и распространенными стадиями заболевания, получившие лечение в отделении гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1» за 7-летний период (с 2003 по 2010 г.). Больные прослежены до 30.06.2014 г.

Всего за этот период лечение получили 172 больных (91 мужчина и 81 женщина) с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, наблюдение за которыми продолжалось более 2 лет от начала лечения, проведенного в 2003–2010 гг. Медиана наблюдения для всей группы составила 29 месяцев, медиана возраста – 34 года (18–80 лет).

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

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

Общая выживаемость и выживаемость, свободная от неудач терапии, во всей группе больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями, представлены на рис. 1.

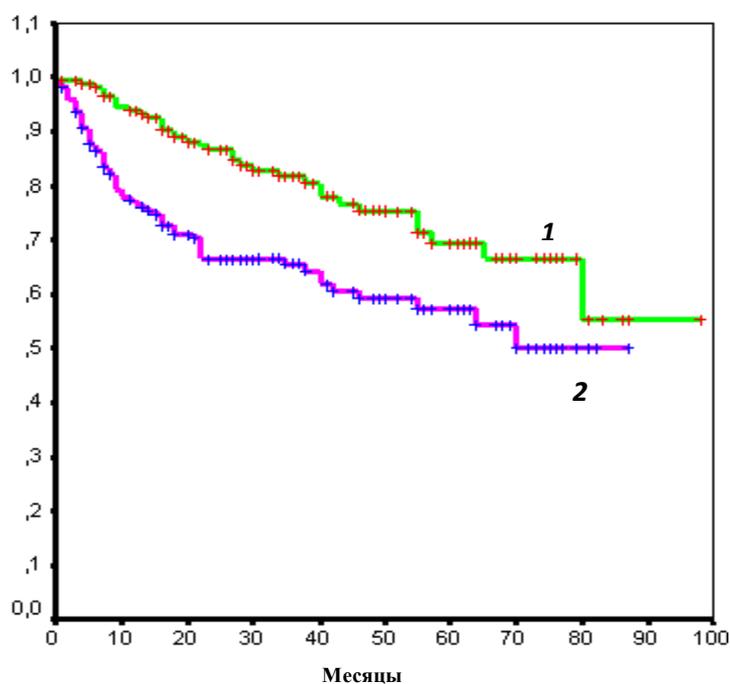


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость, свободная от неудач терапии, во всей группе больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями:  
1 – общая выживаемость: 4-летняя – 75 %, 5-летняя – 70 % (умерли 35 больных);  
2 – выживаемость свободная от неудач терапии: 4-летняя – 59 %, 5-летняя – 57 % (61 случай неудач терапии)

Частотный анализ не выявил значимой связи летальности с индексом МПИ.

При использовании же модели пропорциональных рисков Кокса летальность в группе больных с низким (0 или 1 баллов) МПИ оказалась примерно в 4,5 раза (95 % ДИ 1,1–9,0;

$p = 0,05$ ) меньше, чем в объединённой группе с высоким МПИ ( $\geq 2$ ).

Рисунок 2 демонстрирует общую выживаемость больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями в группах с МПИ 0–1 и МПИ  $\geq 2$ .

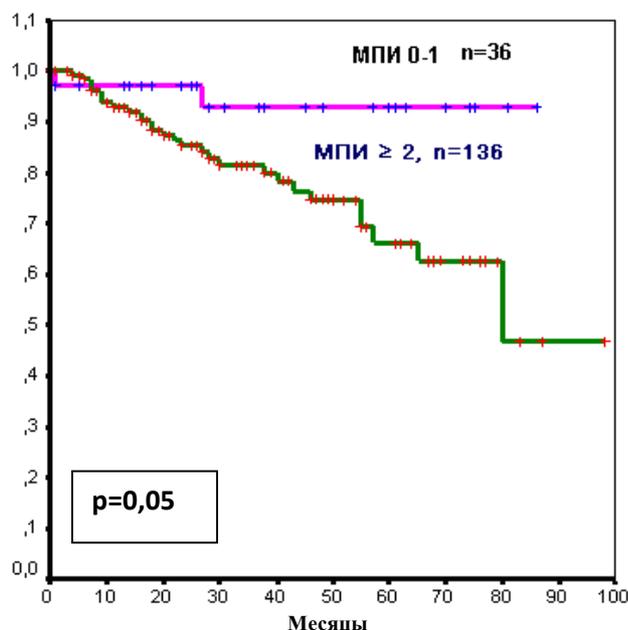


Рис. 2. Общая выживаемость в группах с МПИ 0-1 и МПИ  $\geq 2$

Четырехлетняя общая выживаемость в группе с низким значением МПИ 0–1 (36 больных) была равна 93 % (умерло 2 человека, 6 %), а со значением МПИ  $\geq 2$  (136 больных) составила для 3 лет – 81 % и для 4 лет – 75 % (умерло 29 человек, 21 %), различие статистически значимо ( $p = 0,05$ ). При разделении исследуемой популяции

больных на страты МПИ 0–2 и МПИ  $\geq 3$ , как это было сделано в протоколе исследования HD2000 [7], различия в общей выживаемости не выявлены (рис. 3).

Максимизация различий в ОВ в нашем исследовании имело место при значении МПИ, равном 2 баллам.

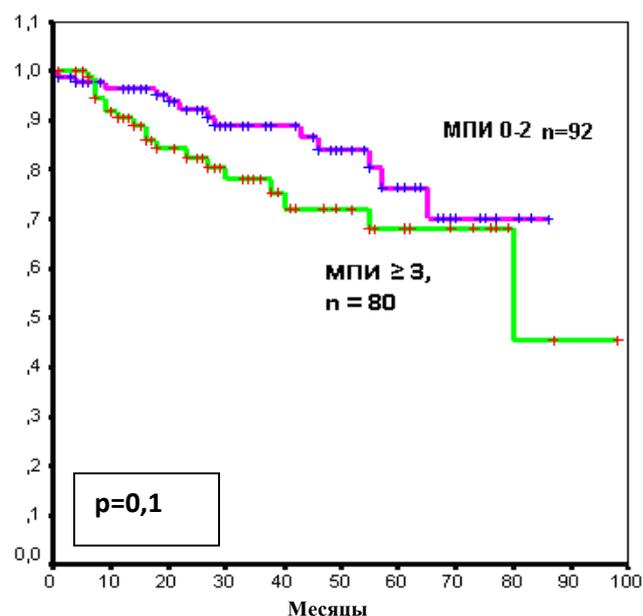


Рис. 3. Общая выживаемость в группах с МПИ 0-2 и МПИ  $\geq 3$

Общая 3-летняя выживаемость в группе с МПИ 0–2 (92 больных) составила 89 %, 4-летняя – 84 %, а в группе с МПИ  $\geq 3$  (80 больных) – 78 и 72 % соответственно ( $p = 0,1$ , критерий logrank).

В отличие от общей, выживаемость, свободная от неудач терапии, в группах с МПИ 0–1 и МПИ  $\geq 2$  статистически значимо не различалась.

Различие в общей выживаемости 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 погибли 2 больных, в группе с МПИ  $\geq 2$  ( $n = 136$ ) из 45 случаев неудач терапии погибли 29 больных ( $p = 0,05$ , критерий Фишера).

Трехлетняя выживаемость, свободная от неудач терапии, в группе с МПИ 0–1 достигла 78 %, 4-летняя – 73 %; в группе с МПИ  $\geq 2$  – 64 и 57 % соответственно ( $p = 0,09$ ).

Посредством статистического анализа мы исследовали связь индекса МПИ и выживаемости (общей и свободной от неудач лечения) в группе больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина 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 выживаемости больных в исследуемой группе обусловлено не только статистической природой МПИ и его конструкцией (количество и выбор признаков его составляющих), но также недостаточным объемом выборки и гетерогенностью терапии. Под статистической природой МПИ мы понимаем 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 терапии у больных со значениями МПИ 0 и 1 и ухудшение выживаемости при значениях МПИ 2 и более баллов.

Для определения влияния типа индукционной терапии на отдаленные результаты лечения был проведен анализ общей выживаемости и выживаемости, свободной от неудач лечения, в зависимости от типа индукционной терапии. Учитывая небольшое количество больных, получивших лечение по схеме АВВД – 24 (14 %) человека, и данные GHSG (протокол HD9) об отсутствии различий в выживаемости при лечении чередующимися циклами АВВД/СОРР и циклами ВЕАСОРР-стандартный, эти больные были объединены в одну группу.

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

В объединенной группе пациентов, получивших лечение по программам АВВД и ВЕАСОРР-стандартный ( $n = 108$ ), общая выживаемость оказалась статистически значимо хуже: 3-летняя – 77 %, 4-летняя – 70 % ( $p = 0,02$ ) – (рис. 4).

В первой группе умерло 5 человек, во второй – 26. В течение первых пяти лет относительный риск смерти в группе больных, получивших лечение с использованием интенсифицированных вариантов ВЕАСОРР, был в 3 раза меньше, чем в группе больных, получивших лечение по схемам ВЕАСОРР-стандартный и АВВД, 95 % ДИ (1,1–7,7),  $p = 0,05$ .

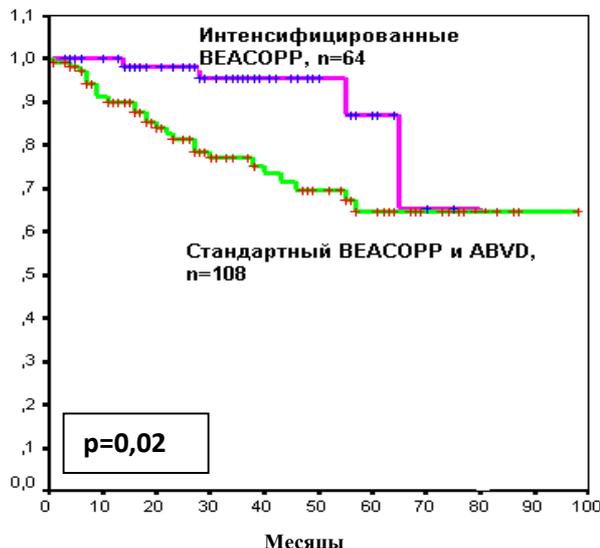


Рис. 4. Общая выживаемость в группе терапии интенсифицированными ВЕАСОРР и в группе терапии стандартным ВЕАСОРР и АВВД

Выживаемость, свободная от неудач лечения, имела тенденцию к улучшению в группе больных, получивших интенсифицированные программы лечения, но статистически значимого различия не достигла.

Свободная от неудач терапии 3- и 4-летняя выживаемость при терапии интенсифицированными

вариантами ВЕАСОРР (n = 64) была равна 71 и 67 % соответственно.

Трехлетняя свободная от неудач терапии выживаемость в объединенной группе пациентов, получивших лечение по программам АВВД и ВЕАСОРР-стандартный (n = 108) – 64 %, 4-летняя – 57 % (p = 0,09) (рис. 5).

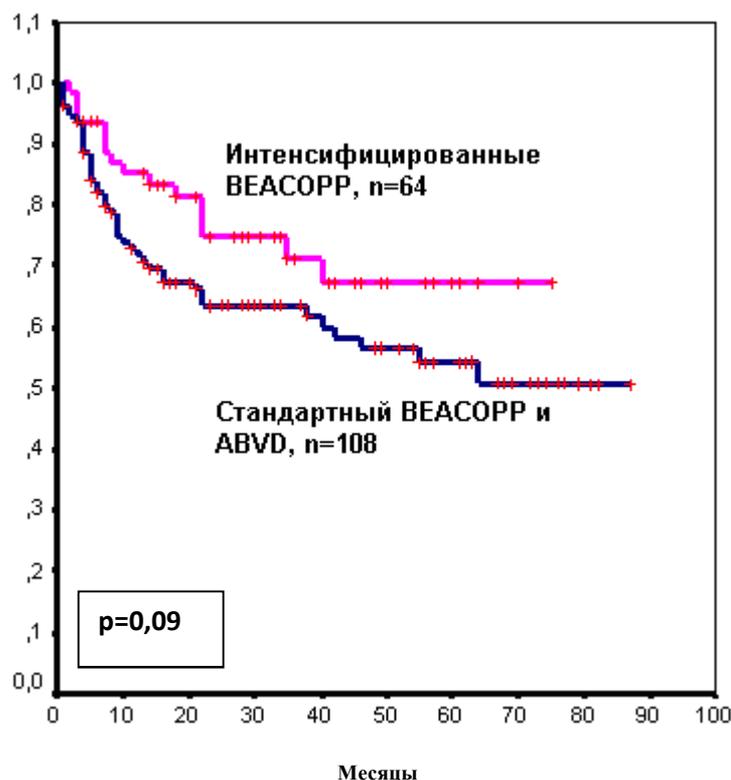


Рис. 5. Свободная от неудач терапии выживаемость в группе терапии интенсифицированными ВЕАСОРР и в группе терапии стандартным ВЕАСОРР и АВВД

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

В зависимости от значения параметра вся группа делилась на подгруппы, выполнялась оценка на сопоставимость и анализировалась эффективность лечения.

Ниже приводятся графики 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 ассоциированным с общей выживаемостью.

Группу старше 45 лет на момент установления диагноза составили 44 (26 %) больных, и 128 (74 %) больных были моложе 45 лет.

Общая 3-летняя выживаемость в группе больных ≤ 45 лет (n = 128) 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 и составил 95 % ДИ (1,7–7), p = 0,01.

Фактор «мужской пол» также оказывал негативное влияние на показатели выживаемости: общая 3- и 4-летняя выживаемость в группе мужчин (n = 91) составила 80 и 75 % соответственно, в группе женщин (n = 81) – 88 и 82 %. В группе мужчин умерло 20 (22 %) больных, в группе женщин – 11 (14 %) (p = 0,09). Выживаемость,

свободная от неудач терапии, 3- и 4-летняя в группе мужчин – 59 и 54 %, в группе женщин – 75 и 67 % ( $p = 0,06$ ). В группе мужчин – 36 (40 %) неудач терапии, в группе женщин – 22 (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, учитывающихся в МПИ. Различия в выживаемости в группах на первом этапе оценивались однофакторным анализом. Не отмечено связи общей и свободной от неудач выживаемости при разделении популяции больных в зависимости от концентрации гемоглобина 105 г/л ( $Hb < 105$  г/л у 64 пациентов), количества лейкоцитов менее или более  $15 \times 10^9$ /л (менее  $15 \times 10^9$ /л наблюдались у 33 больных) и числа лимфоцитов менее или более  $0,6 \times 10^9$  (менее  $0,6 \times 10^9$  наблюдались у 21 больного).

Выявлена тенденция влияния гипоальбуминемии (при пороговом значении 40 г/л) на свободную от неудач терапии и общую выживаемость. Группа больных с концентрацией

альбумина сыворотки крови более 40 г/л ( $n = 55$ ) характеризовалась меньшей частотой неудач терапии и случаев смерти и имела выраженную тенденцию к лучшей выживаемости, свободной от неудач лечения. При оценке выживаемости, свободной от неудач терапии, из 55 человек с концентрацией альбумина более 40 г/л неудача терапии констатирована у 15 (27 %). Из 117 человек с концентрацией альбумина менее 40 г/л – у 46 (39 %),  $p = 0,06$ .

Свободная от неудач терапии 3- и 4-летняя выживаемость в группе с концентрацией альбумина  $\geq 40$  г/л ( $n = 55$ ) составила 74 и 71 % соответственно, в группе с концентрацией альбумина  $< 40$  г/л ( $n = 117$ ) – 61 и 53 % соответственно ( $p = 0,06$ ).

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

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

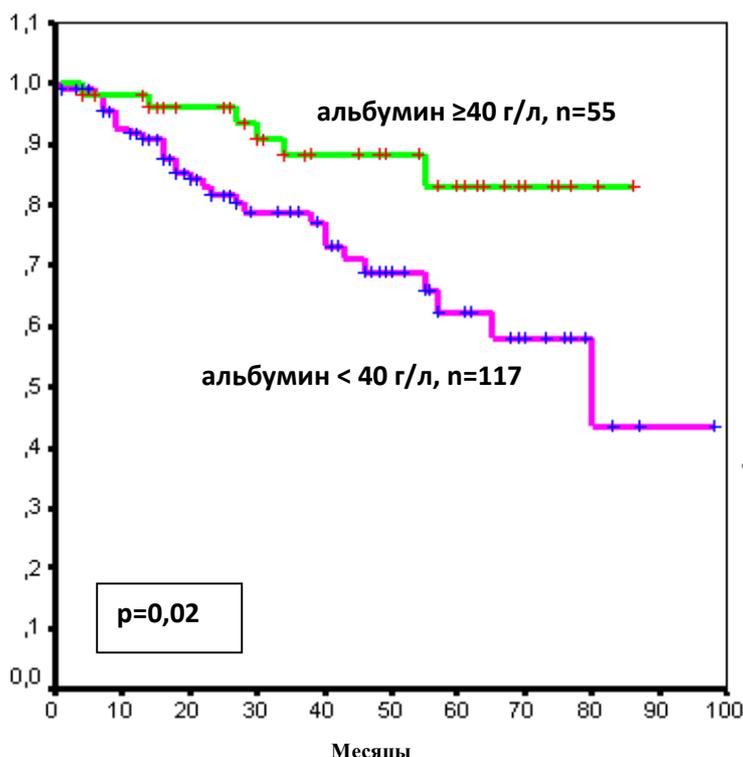


Рис. 6. Общая выживаемость в группах с концентрацией альбумина более и менее 40 г/л

Различие в частоте случаев неудач терапии в группе со стадией IV ( $n = 91$ ) и в группе со стадиями II и III ( $n = 81$ ) было незначимо: 28 (31 %) и 31 (38 %) случаев неудач соответственно ( $p = 0,4$ ). Число умерших больных со стадией IV достоверно не отличалось от такового показателя 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 прогноза лечения в группе больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, что, вероятно, связано с относительно небольшой выборкой и более интенсивной терапией у части больных.

Интересно отметить, что в группе с МПИ = 1 ( $n = 30$ ), в которой умерло лишь 2 больных, IV стадию имели 12 (40 %) человек.

Таким образом, неудачи терапии лимфом могут быть связаны с параметрами, отражающими индивидуальные особенности пациента, размеры опухоли и ее чувствительность к цитостатической терапии.

Поиск и разработка критериев или комплекса признаков, позволяющих осуществлять выбор адекватной терапии, ведется всю историю лечения лимфом. Посредством разведочного однофакторного анализа выделяются наиболее значимые индикаторы неблагоприятного прогноза. Наличие достаточной по объему популяции и независимость нескольких факторов риска позволяет выполнить многофакторный анализ, оценить статистическую значимость и величину риска для каждого параметра.

Источником данных для подобных работ являются ранее проведенные клинические исследования или базы данных нескольких клинических центров. В связи с этим важным условием для разработки прогностического индекса является относительно гомогенное и сравнимое по эффективности цитостатическое лечение, полученное больными.

Следует отметить, что в последнее десятилетие применение у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина таких интенсифицированных программ, как BEACOPP-эскалированный и BEACOPP-14 нивелировали 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 больных с низким риском по МПИ.

В своей работе мы акцентировали внимание на нивелировании значения некоторых факторов риска при использовании более интенсивных, чем MOPP-ABVD программ у части больных.

Среди недавно опубликованных работ по данной проблеме можно отметить статью исследователей из Канады (Moccia, et al.), в которой влияние МПИ и факторов его формирующих рассматривается в контексте общего улучшения результатов терапии первой линии.

Проанализированы данные 740 пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получивших ABVD или ABVD-подобные режимы в период 1980–2010 гг. [9].

Многомерная модель строилась относительно выживаемости без прогрессирования. Прежде всего, обратило на себя внимание улучшение показателей как общей, так и свободной от прогрессирования выживаемости для всех индексов МПИ по сравнению с оригинальной работой GHSG.

Так, общая 5-летняя выживаемость в группах МПИ 0, 1, 2, 3 в работе Moccia, et al. и в оригинальном отчете группы из Германии составила соответственно: МПИ = 0 – ( $98 \pm 2$ ) и ( $89 \pm 2$ ) %, МПИ = 1 – ( $97 \pm 1$ ) и ( $90 \pm 2$ ) %, МПИ = 2 – ( $91 \pm 2$ ) и ( $81 \pm 2$ ) %, МПИ = 3 – ( $88 \pm 3$ ) и ( $78 \pm 3$ ) %.

Значения 5-летней выживаемости без прогрессии в группах со значением индекса более 0, также как и в случае общей выживаемости демонстрируют 10-процентное и более улучшение и составляют в работе Moccia, et al. и в работе GHSG соответственно: МПИ = 0 – ( $88 \pm 5$ ) и ( $84 \pm 4$ ) %, МПИ = 1 – ( $84 \pm 3$ ) и ( $77 \pm 3$ ) %, МПИ = 2 – ( $80 \pm 3$ ) и ( $67 \pm 2$ ) %, МПИ = 3 – ( $74 \pm 3$ ) и ( $60 \pm 3$ ) %.

Среди остальных параметров в упоминаемой работе на этапе многомерного анализа, в отличие от работы GHSG, оказались незначимыми количество лейкоцитов, лимфоцитов, пол, стадия IV и концентрация альбумина. Однако для последнего параметра, значение которого было очевидно в нашей работе, Мосса, et al. все же отмечают значимость на этапе однофакторного анализа ( $p = 0,036$ ).

Таким образом, воспроизведение эффекта различных прогностических систем на эффективность терапии может зависеть от ряда условий. В частности, объем выборки и включение больных,

получивших более интенсивную терапию, могут нивелировать влияние тех или иных предикторов. В настоящее время наблюдается широкое применение интенсифицированных схем BEACOPP при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина. Однако на этапе принятия решения о выборе

более интенсивного лечения мы считаем необходимым, учитывать имеющиеся неблагоприятные факторы. Возможно, изменение стратегии лечения выдвинет на первый план новые прогностические маркеры, что будет очевидно из будущих исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Richardson S. E., McNamara C. // *Advan. in Hematol.* – 2011 – Vol. 2011. – P. 1–17.
2. Kuruvilla J. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – P. 497–506.
3. Federico M., Luminari S., Lannitto E., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 805–811.
4. Gianni A. M., Rambaldi A., Zinzani P. // *ASCO meeting Chicago.* – 2008. – Abs. 8506.
5. Byar D. P. Identification of prognostic factors / In: Buyse M. E., Staquet M. J., Sylvester R. J. // *Editors. Cancer clinical trials. Methods and practice.* – Oxford: Oxford University Press, 1988.
6. Hasenclever D., Diehl V. // *New Engl. J. of Med.* – 1998. – Vol. 339 (21). – P. 1506–1514.
7. Advani. R. // *ASH Education book.* – 2011. – P. 310–316.
8. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., et al. // *New Engl. J. of Med.* – 2003. – Vol. 348 (24). – P. 2386–2395.
9. Moccia A. A., Donaldson J., Chhanabhai M., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3383–3388.