

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-006.442-053.2-08:519.24

Кулева С.А.<sup>1,2</sup>, Карицкий А.П.<sup>1</sup>, Филатова Л.В.<sup>1</sup>

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИСКАДАПТИРОВАННЫХ ПРОГРАММ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования** – подтверждение преимущества рискадаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем создания математических моделей индивидуального прогноза.

**Материал и методы.** В работу включены сведения о 138 пациентах с лимфомой Ходжкина в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 14 лет), лечившихся по рискадаптированным программам.

**Результаты.** При отборе критериев и оценке достоверности на данной когорте пациентов статистически значимую связь на развитие рецидива лимфомы Ходжкина оказывали два фактора: IV стадия заболевания (коэффициент корреляции 0,1904,  $p = 0,024$ ) и наличие В-симптомов (коэффициент корреляции 0,1876,  $p = 0,026$ ). Не было выявлено коллинеарных признаков. По уравнению регрессии с отобранными параметрами ( $\bar{y} = -0,156702 + 0,056748X_{cm} + 0,092922X_{симп.}$ ) коэффициент детерминации составил 0,05241494. Представленное уравнение в целом и отдельные его элементы перестали быть значимыми при построении множественной регрессии, что не позволяет использовать их для прогнозирования рецидива лимфомы Ходжкина.

**Заключение.** Таким образом, включение в корреляционный анализ параметра «лечебная программа» нивелирует влияние неблагоприятных факторов на риск возникновения рецидива и доказывает адекватность подбора лечебных нагрузок и преимущество этих протоколов перед унифицированными программами, использовавшимися до периода введения рискадаптированного лечения. Еще раз доказано, что необходимо учитывать принципы «response-adapted therapy», когда эффективные методы лечения частично нивелируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических признаков, сводя к минимуму их вес в прогностических моделях.

Ключевые слова: дети; подростки; лимфома Ходжкина; риск-адаптированная терапия; прогностические факторы.

*Для цитирования:* Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 36–39.

MATHEMATICAL JUSTIFICATION OF ADVANTAGE OF HODGKIN'S LYMPHOMA RISK-ADAPTED THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Kulyova S.A.<sup>1,2</sup>, Karitsky A.P.<sup>1</sup>, Filatova L.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 197758, Saint-Petersburg, Russian Federation; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation

*The aim of the study was confirmation of advantage risk-adapted therapy by creation of mathematical models of the individual forecast of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents.*

**Material and methods.** Data of 138 patients with Hodgkin's lymphoma aged from 4 to 18 years old (median 14 years old) treated on risk-adapted programs are included in the investigation.

**Results.** Two factors significant increased recurrence risk at criteria selection and assessment: disease IV stage (correlation coefficient of 0,1904,  $p=0,024$ ) and B symptoms (correlation coefficient of 0,1876,  $p=0,026$ ). It wasn't revealed collinear signs. The regression equation looked as follows:  $y = -0,156702 + 0,056748X_{cm} + 0,092922X_{симп.}$ ; the determination coefficient was 0,05241494. Separate elements and the whole equation stopped being significant in multiple regression analysis that doesn't allow to use them for forecasting of lymphoma recurrence.

**Conclusion.** Thus, inclusion in the correlation analysis of the parameter «treatment program» levels influence of adverse factors on the recurrence, and proves adequacy of selection of therapy burden and advantage of risk-adapted protocols before the unified programs. It is once again proved that it is necessary to consider the principles of «response-adapted therapy» when effective treatment partially compensate negative influence of some adverse signs, minimizing their weight in prognostic models.

Key words: children, adolescents; Hodgkin's lymphoma; risk-adapted therapy; prognostic factors.

*Citation:* Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 36–39.

В настоящее время лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков базируется на принципах рискадаптированной терапии. Рассчитанные прогностические индексы позволяют стратифицировать пациента в ту или иную лечебную группу с подобранной адекватной лечебной нагрузкой. Но до

сих пор существует опасность неправильной стратификации, так как ни одну прогностическую модель нельзя назвать идеальной.

У взрослых попытки рискадаптированного лечения известны давно [1]. Однако чаще всего во внимание принимались только стадия заболевания.

К примеру, L. Foltz и соавт. [2] при I–II стадии использовали 2 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) с последующим облучением в различных режимах, при III–IV стадии – от 6 до 8 циклов MOPP/ABV (мустарген, онковин, преднизолон, прокарбазин) или ABVD с консолидирующей лучевой терапией. Выживаемость в группе с локализованным заболеванием была 96%, в группе с распространенным процессом – 87%. Риск развития химиоиндуцированных вторых опухолей в данном исследовании составил 5%, что в 2 раза ниже опубликованных ранее данных [2].

Первой рискадаптированной программой у детей, применяемой в нашей стране, стала известная немецко-австрийская программа DAL-HD [3,4]. Отмечается, что при высокой эффективности этого протокола удалось снизить число отдаленных осложнений (в частности, вторых опухолей, в том числе лейкемий). Задачей Санкт-Петербургской школы детской онкологии стала «пошаговая» разработка собственного рискадаптированного протокола СПбЛХ-05 для оптимизации лечебной программы при лимфоме Ходжкина [5,6]. В результате статистико-математических анализов была усовершенствована система стратификации больных на группы риска и оптимизированы режимы лечения. Показатели выживаемости при использовании рискадаптированных программ превысили 90% для общей выживаемости и 80% при бессобытийной [6].

В настоящее время все чаще в прогностические модели помимо традиционных клинико-лабораторных параметров включаются такие детерминанты, как значения различных цитокинов и других растворимых факторов (интерлейкина-6 (IL), IL-10, CD30, сывороточного рецептора к IL-2, растворимых молекул межклеточной адгезии (sCD54), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sCD106)), что меняет предиктивный вклад признаков [7–9]. Эффективные методы лечения также частично компенсируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических факторов, сводя к минимуму их влияние в прогностических моделях.

*Цель исследования* – подтверждение преимуществ рискадаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем создания математических моделей индивидуального прогноза.

## Материал и методы

В исследование были включены сведения о 138 пациентах с лимфомой Ходжкина в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 14 лет), лечившихся по рискадаптированным программам (DAL-HD и СПбЛХ-05). Мальчиков было 77 (55,8%), девочек – 61 (44,2%), со-

Для корреспонденции: *Кулева Светлана Александровна* – д-р мед. наук, врач детский онколог отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, вед. науч. сотр. группы терапевтической онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, проф. каф. онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д.68, e-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Correspondence to: *Svetlana Kulyova* – MD, Phd, DSci; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Таблица 1

### Инициальные характеристики больных с ЛХ (n = 138)

Характеристика	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
мужской	77	55,8
женский	61	44,2
Стадия:		
I	7	5,1
II	55	39,9
III	56	40,6
IV	20	14,5
В-симптомы:		
есть (В)	95	68,8
нет (А)	44	31,2
б-симптомы*		
есть (В)	71	51,4
нет (А)	67	48,6
Морфологический вариант:		
лимфоидное преобладание	13	9,4
нодулярный склероз	89	64,5
смешанно-клеточный	31	22,5
лимфоидное истощение	–	–
нет данных	5	3,6

Примечание. \* – б-симптомы (биологическая активность) определялись на основании двух или более параметров: СОЭ ≥ 40 мм/ч, альбумин ≤ 35%, анемия (Hb ≤ 105 г/л и гематокрит ≤ 33% для детей до 12 лет, Hb ≤ 120 г/л и гематокрит ≤ 37% для детей старше 13 лет).

отношение по полу составило 1,26:1 (табл. 1). У 62 пациентов (44,9%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 76 больных (55,1%) – генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Две трети пациентов (95 или 68,8%) имели В-симптомы злокачественного процесса, половина (71 ребенок или 51,4%) – биологическую активность. У большинства детей (89 или 64,5%) выявлен гистологический вариант нодулярного склероза, у 31 больного (22,5%) – смешанноклеточный вариант и у 13 (9,4%) – лимфоидное преобладание, в 5 случаях (3,6%) морфологический тип не диагностирован (табл. 1).

С целью обоснованного отбора факторов, существенно влияющих на возникновение рецидива, была создана корреляционная матрица, включившая 29 параметров, представляющих собой окончательный вариант формализованной информационной карты, состоящей из следующих разделов: паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований, инструментальный статус, осложнения терапии и непосредственные и отдаленные результаты лечения. Все критерии были разделены на качественные (пол, наличие В-симптомов и биологической активности, зоны поражения, лечебные программы, непосредственный эффект лечения, характер рецидива), ранговые (стадия, гистологический вариант) и количественные (возраст, длительность

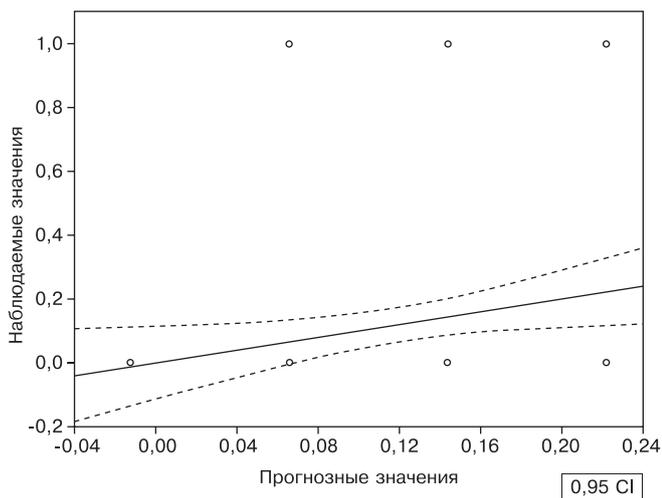


Рис. 1. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI для линейной модели параметра «стадия».

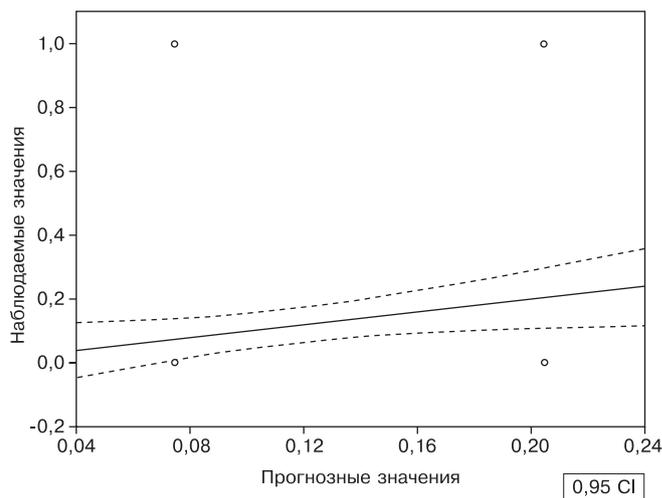


Рис. 2. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI для линейной модели параметра «В-симптомы».

анамнеза, стадия, размеры максимального конгломерата, вариант стратификации пациентов, количество циклов полихимиотерапии, срок возникновения рецидива).

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись в соответствии с рекомендациями по обработке медико-биологических исследований [10] с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ Statistica. После подготовки, включающей в себя поиск и исправление ошибок, массив импортировался в пакет Statistica и далее обрабатывался в соответствии с поставленной задачей. Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов «Statistica», и Microsoft® PowerPoint 2000 (Windows 98).

В работе также использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого были построены уравнения парной регрессии и рассчитаны показатели корреляции.

Алгоритм исследования содержал следующие задачи:

- выявление наиболее информативных признаков для индивидуального прогноза заболевания при использовании рискадаптированных программ;
- создание математической модели индивидуального прогноза лимфомы Ходжкина и оценка ее значимости при рискадаптированном лечении.

### Результаты и обсуждение

При отборе критериев и оценке достоверности на когорте пациентов, получивших рискадаптированное лечение, статистически значимую связь на развитие рецидива заболевания оказывали два фактора: IV стадия заболевания (коэффициент корреляции 0,1904,  $p = 0,026$ ) и наличие В симптомов (коэффициент корреляции 0,1876,  $p = 0,028$ ).

Оценка качества полученных измерений была проведена как этап регрессионного анализа. При построении линейной модели для анализа стадии заболевания получены следующие параметры

уравнения:  $R$  – теоретическое корреляционное отношение – 0,192004281,  $R^2$  – коэффициент детерминации – 0,036865644; Adjusted  $R^2$  – скорректированный коэффициент детерминации – 0,0297837737;  $F$  – расчетное значение критерия Фишера – 5,21,  $p$  – уровень значимости – 0,024, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения – 0,316500461. Уравнение линейной регрессии представлено в следующем виде:

$$\bar{y} = -0,090494 + 0,078050X_{ст.}$$

где  $\bar{y}$  – вероятность рецидива;

$X_{ст.}$  – значение параметра «стадия», оцениваемое в абсолютных единицах.

Теоретическое значение критерия Фишера составило 3,84, т. е.  $F_{факт.} > F_{теорет.}$ , что подтверждает значимость уравнения в целом.

Графическое изображение линии регрессии представлено на рис. 1.

Подобная же модель была построена и для параметра «В-симптомы»:  $R = 0,189344243$ ,  $R^2 = 0,0358512422$ , Adjusted  $R^2 = 0,0287619131$ ,  $F = 5,057$ ,  $p$  – уровень значимости – 0,026, Std. Error of estimate – 0,316667091. Уравнение линейной регрессии следующее:

$$\bar{y} = -0,055609 + 0,130077X_{симпт.}$$

где  $X_{симпт.}$  – значение параметра «В-симптомы», оцениваемое в абсолютных единицах.

Таблица 2

Таблица параметров уравнения множественной регрессии с двумя факторами

N = 137	Параметры множественной регрессии					
	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
Функция «Intercept»			-0,156702	0,103982	-1,50702	0,134143
$X_{ст.}$	0,139602	0,090877	0,056748	0,036942	1,53616	0,126840
$X_{симпт.}$	0,135260	0,090877	0,092922	0,062432	1,48838	0,138984

Примечание. В – параметры уравнения;  $t$  – расчетные значения  $t$ -критерия; p-level – расчетные значения уровня значимости.

Уравнение также оказалось значимым, т. е.  $F_{\text{факт}}(5,057) > F_{\text{теорет}}(3,84)$ .

На рис. 2 представлено корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI для линейной модели параметра «В-симптомы».

Следующим шагом работы стало построение модели множественной регрессии, для чего были использованы данные табл. 2. В корреляционной матрице не было коллинеарных факторов.

Используя значения коэффициента детерминации согласно табл. 2, мы получили следующее уравнение регрессии с отобранными параметрами:

$$\bar{y} = -0,156702 + 0,056748X_{\text{ст.}} + 0,092922X_{\text{симп.}}$$

коэффициент детерминации составил 0,05241494.

Данное уравнение в целом и отдельные его элементы перестали быть значимыми при построении множественной регрессии, что не позволяет использовать параметры «стадия» и «В-симптомы» для прогнозирования рецидива лимфомы Ходжкина. Таким образом, включение в корреляционный анализ параметра «лечебная программа по рискадаптированным протоколам» нивелирует влияние неблагоприятных факторов на риск возникновения рецидива, и доказывает адекватность подбора лечебных нагрузок и преимущество этих протоколов перед унифицированными программами, использовавшимися до периода введения рискадаптированного лечения. Еще раз доказано, что необходимо учитывать принципы «response-adapted therapy», когда эффективные методы лечения частично компенсируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических признаков, сводя к минимуму их влияние в прогнозических моделях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carde P., Koscielny S., Franklin J., Axdorph U., Raemaekers J., Diehl V. et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann. Oncol.* 2002; 13(1): 86–91.
2. Foltz L.M., Song K.W., Connors J.M. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(16): 2520–6.
3. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5(2): 113–5.
4. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prött F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3736–44.
5. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Кольгин Б.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность рискадаптированного протокола СПбЛХ-05. *Детская онкология.* 2007; 3–4: 16–21.
6. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lympho-

- ma Group Study. *J. Oncol.* 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
7. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari 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). *Haematologica.* 1994; 79: 241–55.
8. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
9. Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J. et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann. Oncol.* 2013; 24(12): 3070–6.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.* СПб.: ВМедА; 2011.

## REFERENCES

1. Carde P., Koscielny S., Franklin J., Axdorph U., Raemaekers J., Diehl V. et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann. Oncol.* 2002; 13(1): 86–91.
2. Foltz L.M., Song K.W., Connors J.M. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(16): 2520–6.
3. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5(2): 113–5.
4. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prött F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3736–44.
5. Kulyova S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: efficiency of risk-adapted SPbLH-05. *Detskaya onkologiya.* 2007; 3–4: 16–21. (in Russian)
6. Kulyova S.A., Kolygin B.A. 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>
7. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari 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). *Haematologica.* 1994; 79: 241–55.
8. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
9. Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J. et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann. Oncol.* 2013; 24(12): 3070–6.
10. Yunkerov V.I., Grigor'ev S.G., Rezvantsev M.V. *Mathematico-statistical Processing of medical researchers.* [Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy]. St. Petersburg: VMedA; 2011. (in Russian)

Поступила 14.07.14  
Received 14.07.14