

Использование технологий статистического анализа для прогнозирования лимфомы Ходжкина у пациентов подросткового и юношеского возраста

С. А. Кулева, д.м.н., в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии
С. В. Иванова, к.м.н., н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии
Д. А. Звягинцева, к.м.н., врач — детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Statistical analysis for prognosis of Hodgkin's lymphoma in teenagers and young adult patients

S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, D. A. Zvyagintseva

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Целью настоящего исследования явилась попытка создания прогностической модели лимфомы Ходжкина у пациентов в возрасте 10–29 лет с помощью многофакторного анализа с построением моделей Кокса. Материал и методы. В исследование были включены сведения о 203 пациентах в возрасте от 10 до 29 лет, среди них было 106 подростков в возрасте от 10 до 17 лет (52%) и 97 молодых взрослых 18–29 лет (48%). Первая стадия заболевания диагностирована у 7 больных (3,4%), II стадия — у 81 (39,9%), III стадия — у 55 (27,1%), и IV стадия — у 60 пациентов (29,6%). У подавляющего большинства пациентов (82,8% или 168 больных) установлен морфологический вариант: нодулярный склероз. Почти в половине случаев (48,3%) отмечались общие симптомы. Bulky disease диагностировано у 152 (74,9%) больных. Подросткам 10–17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: DAL-HD — 40 (38,8%) пациентов, СПБЛХ — 56 (54,3%) больных. Пациенты в возрасте 18–29 лет получали лечение по программам ABVD и BEACOPP (49,4 и 37,1% соответственно). Шестидесяти шести процентам пациентов в качестве консолидации ремиссии проводилась лучевая терапия. Результаты. Общая 5-летняя выживаемость больных составила $80,5 \pm 3,6\%$, безрецидивная — $78,8 \pm 3,7\%$, бессобытийная — $65,4 \pm 4,2\%$, 10-летняя выживаемость соответствовала $70,3 \pm 5,3\%$, $68,1 \pm 5,4\%$ и $61,1 \pm 4,6\%$. Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная точка отсечения, которая являлась критической. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов: возраст больных старше 16 лет ($AUC = 0,646$; $p = 0,0281$), IV стадия заболевания ($AUC = 0,716$; $p < 0,0001$), наличие общих симптомов и биологической активности, число зон поражения более пяти ($AUC = 0,633$; $p = 0,0202$), поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$ ($AUC = 0,610$; $p = 0,027$). Наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса стали возраст больного и стадия заболевания. Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной модели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы. Заключение. Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых, основанных на стратификации на группы риска в зависимости от числа факторов неблагоприятного прогноза, проведение мультицентровых исследований позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10–29 лет.

Ключевые слова: подростки, молодые взрослые, лимфома Ходжкина, многофакторный анализ, регрессионная модель Кокса.

Summary

Purpose. The purpose of the study was the creation of Hodgkin's lymphoma (HL) predictive model in patients at the age of 10–29 years with a multivariate analysis. **Material and methods.** Data of 203 patients aged from 10 to 29 years were included in the study, there were 106 teenagers 10–17 years old (52%) and 97 young adults 18–29 years old (48%). Stage I was diagnosed in 7 patients (3.4%), stage II — in 81 (39.9%), stage III — in 55 (27.1%) and stage IV — in 60 patients (29.6%). Nodular sclerosis is established in majority of patients (82.8%). Almost in half of cases (48.3%) the B-symptoms were noted. Bulky disease was diagnosed in 152 (74.9%) patients. Patients of 10–17 years were treated according to risk-adapted therapy DAL-HD (38.8%) and SPbHL (54.3%). Young adults of 18–29 years received treatment according to the ABVD and BEACOPP regimen (49.4% and 37.1%, respectively). To 66% patients radiation therapy was carried out. **Results.** 5-year overall survival was $80.5 \pm 3.6\%$, disease-free survival was $78.8 \pm 3.7\%$, event-free survival was $65.4 \pm 4.2\%$; 10-year overall, disease-free and event-free survival were $70.3 \pm 5.3\%$, $68.1 \pm 5.4\%$ and $61.1 \pm 4.6\%$, respectively. Nineteen factors underwent the statistical analysis. For predictors with several values the optimum cut-off was defined. Ten factors showed the significant influence on outcomes: the age more than 16 years old ($AUC = 0.646$; $p = 0.0281$), stage IV ($AUC = 0.716$; $p = 0.0001$), B- and b-symptoms, number of involved zones more than five ($AUC = 0.633$; $p = 0.0202$), lung, bone marrow, thymus and pleura injury, tumor volume more than $103.1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ ($AUC = 0.610$; $p = 0.027$). The age of the patient and stage became the most important predictors in Cox hazard model. Thus, present variables in Cox hazard model will correspond to certain numerical and graphic characteristics of survival that allows to estimate risks and to decide on the treatment. **Conclusion.** Therapy for Hodgkin in teenagers and young adults based on stratification on risk groups depending on unfavourable risk factors, carrying out multicenter researches will allow achieving the best treatment results and decrease remote consequences in patients at the age of 10–29 years old.

Key words: teenagers, young adult, Hodgkin's lymphoma, multivariate analysis, Cox hazard model.

Введение

Сейчас уже неоспорим тот факт, что результат лечения больных онкологическими заболеваниями молодых людей значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого

возраста. И хотя общая выживаемость у пациентов с опухолями резко возросла в последние годы, результаты у подростков и молодых взрослых оказались менее впечат-

ляющими. В 70-х годах прошлого столетия цифры общей выживаемости больных раком подростков были выше, чем у детей и пожилых пациентов, однако это преимуще-

ство снижалось в течение последующих двадцати лет и было утеряно в середине 90-х. Популяционный анализ эффективности лечения злокачественных опухолей в США за последнюю четверть века показал, что при более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых в возрасте от 15 до 45 лет значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто [1]. В частности, среднегодовое улучшение 5-летней выживаемости превысило 1,5 % у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет. Однако у лиц в возрасте 15–24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5 %. Причины различий в результатах лечения подростковой и других возрастных групп не совсем ясны [2].

Целью настоящего исследования явилась попытка создания прогностической модели лимфомы Ходжкина у пациентов в возрасте 10–29 лет с помощью многофакторного анализа с построением моделей Кокса.

Материал и методы

Проанализированы сведения о 203 пациентах (106 подростках 10–18 лет и 97 молодых взрослых 19–29 лет) с лимфомой Ходжкина, получавших лечение в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» в период с 1989 по 2011 год.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 19 лет. Подростков в возрасте от 10 до 17 лет было 106 (52 %), молодых взрослых 18–29 лет — 97 пациентов (48 %). Наиболее широко представленной возрастной группой оказались подростки в возрасте от 10 до 14 лет — 63 пациента (31 %), подростки 15–19 лет и взрослые 25–29 лет составили по 25 % (51 и 50 человек соответственно). Самой малочисленной была группа молодых взрослых 20–24 лет — 39 (19 %) человек (рис. 1).

Женский пол преобладал: женщин было 119 (58,6 %), мужчин — 84 (41,4 %). Соотношение по полу составило 1,4 к 1.

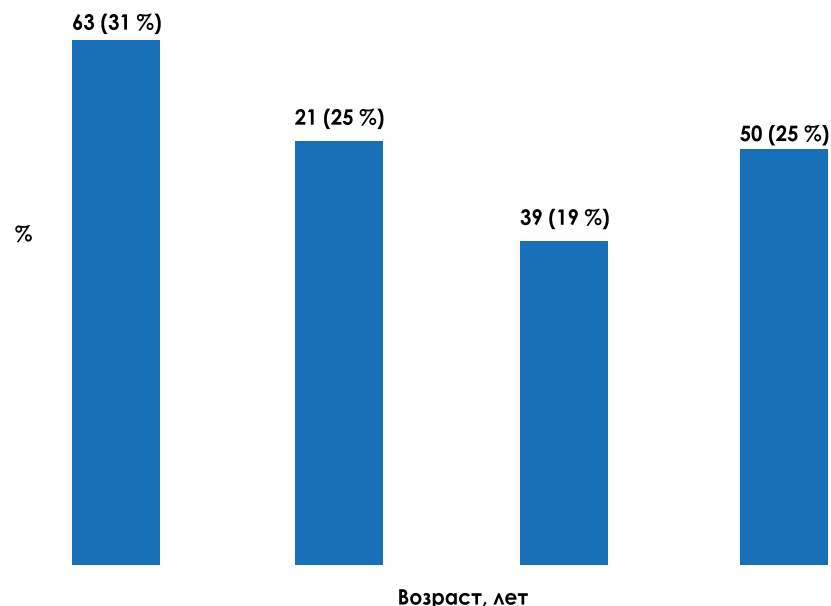


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту.

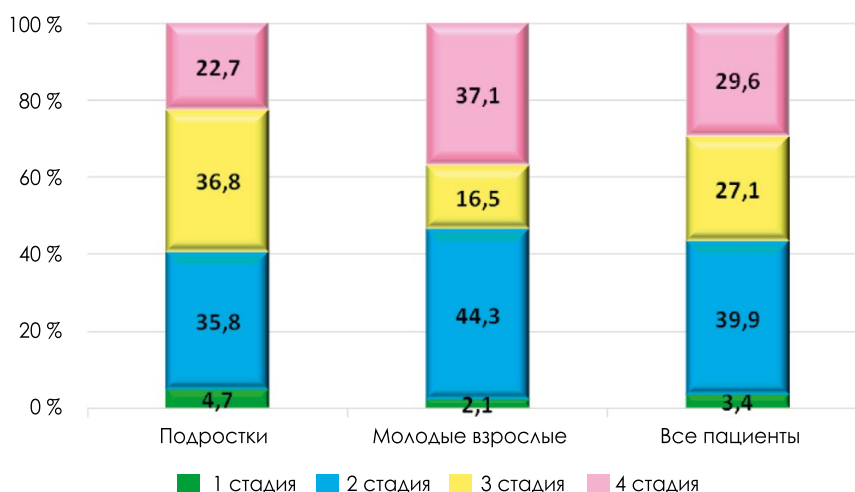


Рисунок 2. Распределение больных по стадиям заболевания (%).

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия диагностирована у 7 больных (3,4 %), II стадия — у 81 (39,9 %), III стадия — у 55 (27,1 %) и IV стадия — у 60 (29,6 %) пациентов. Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от возрастной группы представлено на рис. 2.

В группе подростков в два раза чаще диагностировались I и II стадии заболевания. У молодых взрослых был выше удельный вес IV стадии.

У 8 (3,9 %) пациентов установлен морфологический вариант ЛХ, богатой лимфоцитами, у 168 (82,8 %) — нодулярный склероз (НС), у 17 (8,4 %) — смешанноклеточный вариант (СКВ). У 10 (4,9 %) пациентов

морфологический вариант ЛХ определить не удалось. На рис. 3 представлено распределение больных в зависимости от морфологического варианта ЛХ.

Общие симптомы (лихорадка свыше 38 °С в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более чем на 10 % за последние 6 месяцев) отмечались у 98 (48,3 %) пациентов, среди них было 46 (43,4 %) подростков и 52 (53,6 %) молодых взрослых.

Bulky disease (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и [или] МТИ 0,33 и более) диагностировано у 86 (81,1 %) подростков и 66 (68,0 %) молодого взрослого.

В целом группы пациентов оказались сопоставимы по основным



Рисунок 3. Морфологические варианты ЛХ.

клиническим параметрам ($p > 0,05$), однако у подростков чаще было выявлено массивное поражение (bulky disease) за счет вовлечения лимфатических узлов средостения ($p = 0,0630$). Группа старшего возраста отличалась распространенностью процесса с поражением более пяти зон лимфатических узлов ($p = 0,0166$) и преобладанием В-симптомов ($p = 0,3134$).

Подросткам 10–17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und Behandlung im Kindesalter — Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозием у детей) лечились 40 (38,8%) пациентов [5, 6], СПбЛХ (Санкт-Петербургская группа по изучению лечения лимфомы Ходжкина) — 56 (54,3%) больных [3, 4]. Семи (6,8%) подросткам в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone — блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон). В общей сложности 103 подростка получили 375 курсов ПХТ. Количество курсов варьировало от 1 до 6, в среднем 4 цикла. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение — 9 (13,2%), локальное — 38 (55,9%), локо-региональное облучение — 21 (30,9%) пациент. Доза облучения составляла от 25 до 35 Гр. Лучевая терапия не проводилась 38 больным или 36,9%.

Пациенты в возрасте 18–29 лет получали лечение по взрослым программам. Девяносто семи молодым взрослым было проведено 565 курсов химиотерапии, среднее количество циклов составило 6. Наиболее часто в качестве первой линии терапии применялись схемы ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и BEACOPP (49,4 и 37,1% соответственно). У 6 больных (6,2%) использовалась программа BEACOPPesc, у 5 (5,2%) — схема MOPP (Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone — мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон) и у 2 — схемы COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine — циклофосфамид, онковин, прокарбазин) и LVPP (Leukeran, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone — лейкокеран, винбластин, прокарбазин, преднизолон) (по 1%). Число линий терапии колебалось от 1 до 10. Шестидесяти четырем (66%) больным лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 12,5 до 51 Гр. Лучевая терапия по методике вовлеченных зон проведена 23 пациентам (35,9%), расширенных зон — 16 больным (25%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (20,3%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было.

Длительность наблюдения за пациентами составила от 4 месяцев до 18 лет. Оценена эффективность лечения у 103 из 106 подростков и 97 молодых взрослых.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями комитета экспертов ВОЗ (1979). Продолжительность жизни определялась как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти). Длительность безрецидивного течения процесса соответствовала периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей (OS — overall survival), безрецидивной (DFS — disease-free survival) и бессобытийной (EFS — event-free survival) выживаемости. С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения [7].

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в том числе выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был коэффициент корреляции (R). Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции

Пирсона (R^2). При построении линейной модели, помимо R и R^2 , были вычислены Adjusted R^2 — скорректированный коэффициент детерминации, F — расчетное значение критерия Фишера, Standard error of estimate — стандартная ошибка уравнения [8].

Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость больных составила $80,5 \pm 3,6\%$, безрецидивная — $78,8 \pm 3,7\%$, бессобытийная — $65,4 \pm 4,2\%$, 10-летняя выживаемость соответствовала $70,3 \pm 5,3\%$, $68,1 \pm 5,4\%$ и $61,1 \pm 4,6\%$ (рис. 4).

Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная точка отсечения, которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов (табл. 1): возраст

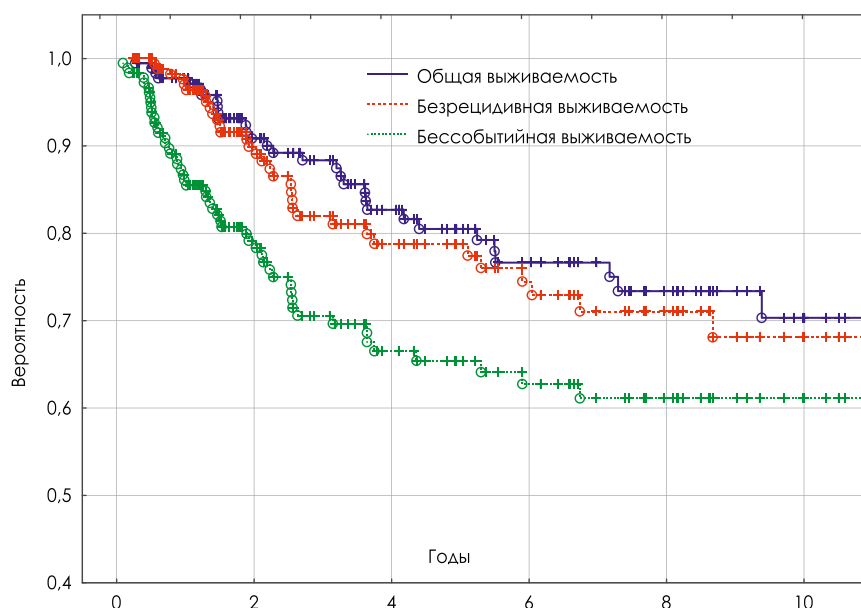


Рисунок 4. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов.

больных старше 16 лет ($AUC = 0,646$; $p = 0,0281$), IV стадия заболевания ($AUC = 0,716$; $p < 0,0001$), наличие общих симптомов и биологической активности (наличие двух или более следующих показателей: $СОЭ \geq 30$ мм/час, фибриноген ≥ 4 г/л, альбумин $\leq 40\%$, СРБ [++ и более], число лейкоцитов $\geq 12 \times 10^9$ /л, альфа-2-глобулин $\geq 12\%$]), число зон поражения более пяти ($AUC = 0,633$; $p = 0,0202$), поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$ ($AUC = 0,610$; $p = 0,027$).

В многофакторный анализ были

включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания. Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из шести значимых детерминант (табл. 2).

В табл. 3 представлены коэффициенты множественной регрессии.

Таким образом, уравнение множественной регрессии представляет собой следующий вид:

Таблица 1
Показатели корреляции и уравнения регрессии, рассчитанные на когорте подростков и молодых взрослых

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Возраст	0,0593173787	0,0541770365	11,5395778	0,000835809798	$\bar{y} = 0,087912 + 0,188684$ [возраст]
Стадия (IV)	0,110608422	0,105748358	22,7586382	0,00000374158549	$\bar{y} = 0,100000 + 0,281818$ [стадия]
Общие симптомы (B)	0,0470431602	0,0417489556	8,88578421	0,00327158812	$\bar{y} = -0,064403 + 0,167495$ [B]
Биологическая активность процесса	0,0318129952	0,0257994113	5,29018898	0,0227298029	$\bar{y} = -0,054807 + 0,125230$ [b]
Число зон поражения (> 5)	0,0410867013	0,0348599916	6,598461	0,0111569772	$\bar{y} = -0,051484 + 0,152608$ [число]
Поражение легких	0,0249102603	0,0194930951	4,59839405	0,0333431996	$\bar{y} = -0,004700 + 0,163640$ [легкие]
Поражение костного мозга	0,026322435	0,0209131152	4,86612659	0,0286549628	$\bar{y} = 0,045217 + 0,138551$ [костный мозг]
Поражение тимуса	0,0204320228	0,0149899785	3,75447563	0,0542312637	$\bar{y} = 0,026215 + 0,128197$ [тимус]
Плеврит	0,0224694485	0,0170387233	4,13746735	0,0434114709	$\bar{y} = -0,037651 + 0,206325$ [плеврит]
Объем опухолевой массы ($> 103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$)	0,0282375479	0,0229273706	5,31762805	0,0222316384	$\bar{y} = 0,081350 + 0,000641$ [объем]

Таблица 2
Корреляционная матрица

Параметры	ОВ	Возраст	Стадия	АВ	АВ	Объем	Легкие	к/м	Тимус	Плеврит
ОВ	1,0000	0,1738	0,2962	0,2211	0,1726	0,1712	0,1253	0,1851	0,0823	0,0401
	$p = \text{—}$	$p = 0,029$	$p = 0,000$	$p = 0,005$	$p = 0,030$	$p = 0,032$	$p = 0,117$	$p = 0,020$	$p = 0,304$	$p = 0,617$
Возраст	0,1738	1,0000	0,1547	0,0997	-0,0597	0,2390	0,1905	0,2046	0,2299	0,0821
	$p = 0,029$	$p = \text{—}$	$p = 0,052$	$p = 0,213$	$p = 0,456$	$p = 0,002$	$p = 0,016$	$p = 0,010$	$p = 0,004$	$p = 0,305$
Стадия	0,2962	0,1547	1,0000	0,2583	0,1756	0,5417	0,5241	0,3633	0,1451	0,0878
	$p = 0,000$	$p = 0,052$	$p = \text{—}$	$p = 0,001$	$p = 0,027$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,069$	$p = 0,273$
Общие симптомы	0,2211	0,0997	0,2583	1,0000	0,4872	0,3932	0,1307	0,0970	0,2135	0,2465
	$p = 0,005$	$p = 0,213$	$p = 0,001$	$p = \text{—}$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,102$	$p = 0,226$	$p = 0,007$	$p = 0,002$
Биологическая активность	0,1726	-0,0597	0,1756	0,4872	1,0000	0,2505	0,1847	0,0115	0,0876	0,1178
	$p = 0,030$	$p = 0,456$	$p = 0,027$	$p = 0,000$	$p = \text{—}$	$p = 0,002$	$p = 0,020$	$p = 0,886$	$p = 0,274$	$p = 0,140$
Объем	0,1712	0,2390	0,5417	0,3932	0,2505	1,0000	0,2981	0,2791	0,1611	0,0672
	$p = 0,032$	$p = 0,002$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,002$	$p = \text{—}$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,043$	$p = 0,401$
Поражение легких	0,1253	0,1905	0,5241	0,1307	0,1847	0,2981	1,0000	0,1067	0,2413	0,1797
	$p = 0,117$	$p = 0,016$	$p = 0,000$	$p = 0,102$	$p = 0,020$	$p = 0,000$	$p = \text{—}$	$p = 0,182$	$p = 0,002$	$p = 0,024$
Поражение костного мозга	0,1851	0,2046	0,3633	0,0970	0,0115	0,2791	0,1067	1,0000	0,1548	0,1070
	$p = 0,020$	$p = 0,010$	$p = 0,000$	$p = 0,226$	$p = 0,886$	$p = 0,000$	$p = 0,182$	$p = \text{—}$	$p = 0,052$	$p = 0,181$
Поражение тимуса	0,0823	0,2299	0,1451	0,2135	0,0876	0,1611	0,2413	0,1548	1,0000	0,3621
	$p = 0,304$	$p = 0,004$	$p = 0,069$	$p = 0,007$	$p = 0,274$	$p = 0,043$	$p = 0,002$	$p = 0,052$	$p = \text{—}$	$p = 0,000$
Плеврит	0,0401	0,0821	0,0878	0,2465	0,1178	0,0672	0,1797	0,1070	0,3621	1,0000
	$p = 0,617$	$p = 0,305$	$p = 0,273$	$p = 0,002$	$p = 0,140$	$p = 0,401$	$p = 0,024$	$p = 0,181$	$p = 0,000$	$p = \text{—}$

Таблица 3
Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	-0,194605	0,115453	-1,68558	0,093942
Возраст	0,095414	0,056326	1,69396	0,092334
Стадия	0,199189	0,075702	2,63120	0,009391
Общие симптомы	0,088110	0,065193	1,35151	0,178553
Биологическая активность	0,070509	0,062608	1,12621	0,261863
Объем	-0,000326	0,000351	-0,92894	0,354403
Костный мозг	0,060190	0,061808	0,97382	0,331704

$\bar{y} = -0,131134 + 0,095558 [\text{возраст}] + 0,199291 \times 2 [\text{IV стадия}] + 0,108100 \times 3 [\text{био-активность}] - 0,000255 \times 4 [\text{объем}] + 0,064746 \times 5 [\text{костный мозг}] + 0,008814 \times 6 [\text{тимус}] - 0,024226 \times 7 [\text{плеврит}];$
 $R^2 = 0,0643674507.$

Из табл. 3 видно, что часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ($t_{\text{расч.}} < t_{\text{табл.}}$).

Достоверное влияние на отдаленные результаты оказывала только IV стадия злокачественного заболевания. Поэтому следующая модель множественной регрессии была создана только с этим параметром (табл. 4, 5).

Используя исходные данные табл. 5, строим новое уравнение;

$$\bar{y} = 0,100000 - 0,281818 \times [\text{стадия}];$$

$$R^2 = 0,110608422.$$

Визуально значения критерия Стьюдента представлены на рис. 5.

Полученные данные позволяют по заданным значениям фактора «стадия» иметь графические значения результативного признака, подставляя в него фактические значения фактора.

В табл. 6 представлена оценка параметров, связанных с выживаемостью при парной регрессии.

Из приведенной табл. 6 видно, что наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса являются возраст больного и стадия заболевания.

Если все рассматриваемые независимые переменные будут равны своим средним значениям, то график функции выживаемости будет выглядеть как на рис. 6.

Если задать определенное значение предикторам, например IV стадию заболевания (рис. 7), то график функции выживания будет выглядеть как на рис. 8.

Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной мо-

дели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы.

Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков с ЛХ. За последние 15 лет опубликовано 79 результатов исследований, но только в семи речь шла о подгруппе подросткового возраста [1]. В двух из них результаты лечения резко отличались от результатов общей когорты больных. В кооперированном исследовании Станфордского университета, онкологического института Дана Фабер и госпиталя св. Иуды была выделена подгруппа с I–II стадиями без массивного поражения и наличия В-симптомов, которая составляла треть от всех пациентов. Больные получали четыре цикла VAMP (винбластин, доксорубин, метотрексат, преднизолон) с облучением зон поражения. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составила 100 и 97 % соответственно [9]. Небольшие различия касались возрастных периодов. Немецко-австрийский протокол был адаптирован для всех стадий. В 1990 году он подвергся модификации с уменьшением кумулятивной дозы прокарбазина у мальчиков с целью снижения риска развития в отдаленном периоде бесплодия [6, 10, 11]. Не было выявлено различий в результатах лечения по возрастным периодам (до 10 лет, 10–15 лет и старше 15 лет). Французская группа в лечении лимфомы Ходжкина использовала новую комбинацию VBER (винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) без антрациклинов и алкилирующих препаратов с последующим облучением зон поражения при «хорошем» ответе в дозе 20 Гр. При «плохом» ответе к данной комбинации была добавлена полихимиотерапия по схеме ОРРА в качестве второй линии. Бессобытийная выживаемость пациентов до 9 лет составила 96 %, в группе старше 9 лет — 87 %, однако различия были недостоверны, и в многофакторный анализ как значимый предиктивный фактор возраст не попал [4]. L. Yung и соавт. (2004)

Таблица 4
Основные показатели модели множественной регрессии

Показатель	Значение
Коэффициент детерминации	0,110608422
Скорректированный коэффициент детерминации	0,105748358
Расчетное значение критерия Фишера	22,7586382
p	0,00000374158549
Стандартная ошибка	0,367251036

Таблица 5
Основные показатели модели множественной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	0,100000	0,032210	3,104621	0,002208
Стадия	0,281818	0,059074	4,770601	0,000004

Таблица 6
Параметры, связанные с выживаемостью при однофакторном анализе (χ^2 : 47,4805; $p = 0,00000$)

Независимые переменные	Бета	Стандартная ошибка	t-значение	Статистика Вальда	p
Возраст	0,157565	0,035594	4,42670	19,59564	0,000010
Стадия	0,669002	0,258200	2,59102	6,71337	0,009574
Общие симптомы	0,838983	0,450809	1,86106	3,46355	0,062745
Биол. активность	0,478266	0,524048	0,91264	0,83291	0,361440
Объем	-0,002112	0,002040	-1,03500	1,07123	0,300676
Поражение костного мозга	0,056054	0,398267	0,14075	0,01981	0,888072

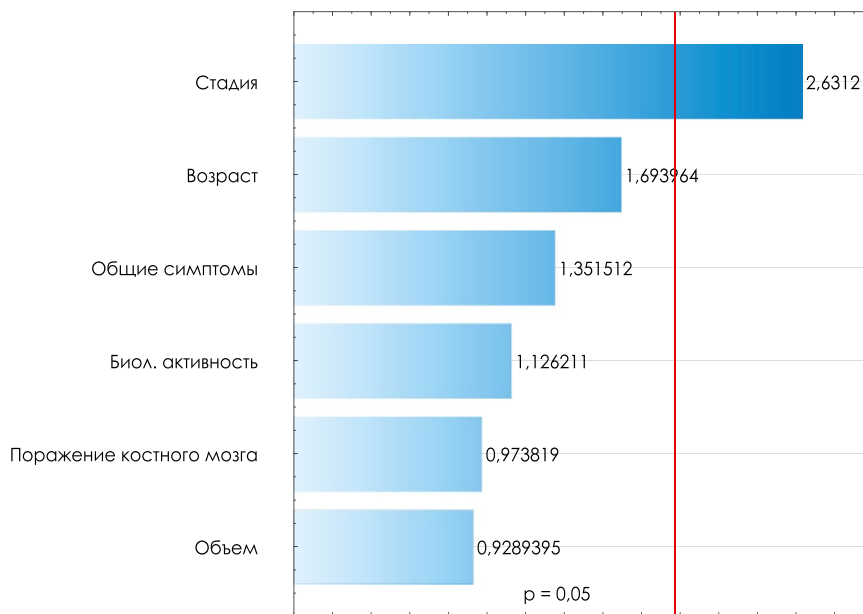


Рисунок 5 Диаграмма предикторов с вычисленными по выборке значениями критерия Стьюдента.

провели ретроспективный анализ исследования выживаемости подростков с лимфомой Ходжкина [12]. В базе данных Британской национальной группы по исследованию лимфом оказались сведения о 209

больных в возрасте 15–17 лет, леченных в 1970–1997 годах по взрослым протоколам. Пятилетняя бессобытийная выживаемость для всех стадий составила 50 %, в то время как бессобытийная выживаемость детей,

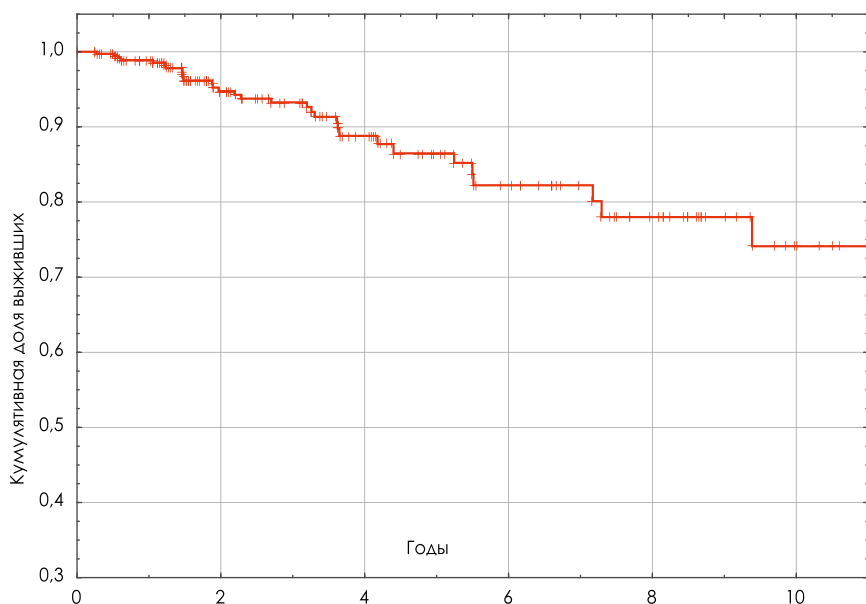


Рисунок 6. Функция выживаемости для средних значений.

Independent Variable Values	
Возраст	28
Стадия	4
Общие	1.467033
Биол.	1.564417
Объем	159,68973
Поражение	1,021978

Common Value: 0

Buttons: OK, Cancel, Apply

Рисунок 7. Значения независимых переменных (IV стадия).

леченных по педиатрическим протоколам, колебалась, по сведениям различных исследователей, от 79 до 86%. Авторы пришли к выводу, что плохие

результаты, вероятнее всего, связаны с лечением по принципам, принятым во взрослой онкологии, и с отсутствием стратификации на группы риска, как это принято в детской практике [12].

Заключение

Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых, основанных на стратификации на группы риска в зависимости от числа факторов неблагоприятного прогноза, проведение мультицентровых исследований позволят со вре-

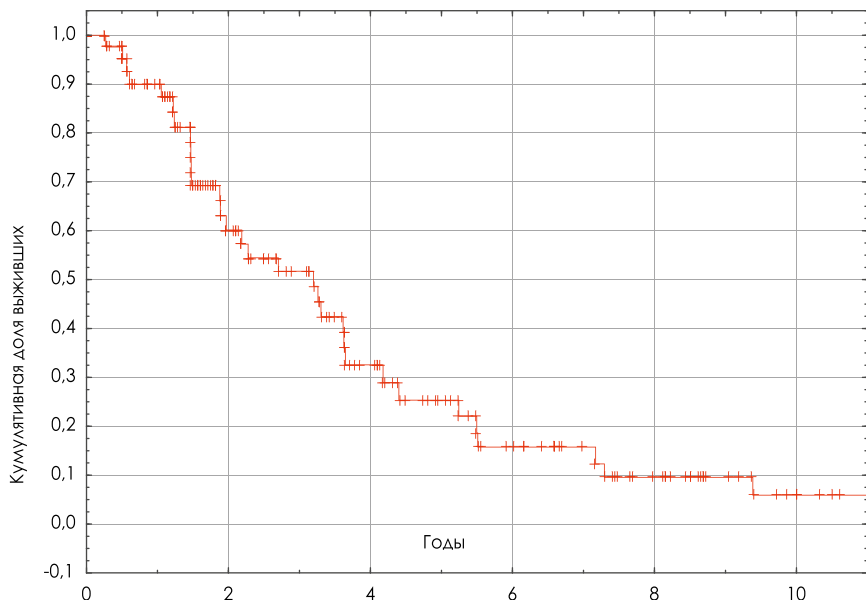


Рисунок 8. Функция выживаемости для заданной переменной (IV стадия заболевания).

менем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10–29 лет.

Список литературы

1. Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000 // National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06–5767. Bethesda, MD.— 2006.— 218 p.
2. Колыгин БА, Кулева СА. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гиппократ, 2009.— 208 с.
3. Kulyova S., Kolygin B. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // J. Oncol.— 2011; <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
4. Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90 // J. Clin. Oncol.— 2000.— Vol. 18.— № 7.— P. 1500–1507.
5. Schellong G., Pötter R., Brämswig J.H. 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.— Vol. 17.— № 12.— P. 3736–3744.
6. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978 // Ann. Oncol.— 1996.— Vol. 7.— № 4.— P. 67–72.
7. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / СПб: ВМЕА.— 2002.— 266 с.
8. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clin. Chemistry.— 1993.— Vol. 39.— P. 561–577.
9. Donaldson S.S., Hudson M.M., Lamborn K. et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of prospective clinical trial // J. Clin. Oncol.— 2002.— Vol. 20.— P. 3081–3087.
10. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95 // J. Clin. Oncol.— 2013.— Vol. 20.— 31 (12).— P. 1562–1568.
11. Herbertson R.A., Evans L.S., Hutchinson J. et al. Poor outcome in adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma // Int. J. Oncol.— 2008.— Vol. 33.— № 1.— P. 145–151.
12. Yung L., Smith P., Hancock B.W. et al. Long-term outcome in adolescents with Hodgkin lymphoma: poor results using regimens designed for adults // Leuk. Lymphoma.— 2004.— Vol. 45.— P. 1579–1585.

Для цитирования. Кулева С. А., Иванова С. В., Звягинцева Д. А. Использование технологий статистического анализа для прогнозирования лимфомы Ходжкина у пациентов подросткового и юношеского возраста // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».— 2019.— Т. 1.— 10 (385).— С. 22–28.