

Актуальные вопросы лечения
лимфомы Ходжкина.
Популяционный анализ

Капланов К.Д. отделение гематологии
Волгоградского ОКОД N1

План

1. Прогностическая модель для распространенных стадий ЛХ – Международный прогностический индекс
2. Первый этап исследования: МПИ и его параметры в условиях ВЕАСОРР-терапии. Собственный опыт и анализ литературы.
3. Обновленные данные с учетом изменения прогностической модели
4. Значение биологических маркеров и ПЭТ-данных
5. Пожилые больные с кардиальной и пульмональной коморбидностью

- *«... it is important to realize that prediction is very uncertain for the individual patient. Statements of probability can be made, but even these will be more accurate for groups of patients than for individuals.»*

... важно понять, что прогноз весьма не определен для конкретного пациента. Декларирование вероятностей более применимо для групп пациентов, чем для физических лиц.

A. Engert, S. Horning «Hodgkin lymphoma»

- *«...Although the IPS continues to be widely used, it may no longer accurately reflect the outcome of patients with advanced-stage HL. Since the original publication of this scoring system, outcome in patients treated with ABVD has significantly improved.»*

... МПИ широко распространен в практике, но недостаточно отражает результаты терапии распространенной ЛХ. Со времени оригинальной публикации, результаты лечения у пациентов, получавших ABVD значительно улучшились.

Alden A. Moccia, Jane Donaldson, Mukesh Chhanabhai et al. / International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era // J. of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – p. 3383 - 3388

Прогностические группы для выбора терапии

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSB	EORTC/GELA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I-II, без факторов риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I-II с факторами риска С или D, но без А и В факторов риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска
Распространенные стадии	Стадии I-II с А и В факторами риска, Стадии III-IV	Стадии III-IV
Факторы риска (ФР):	А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов	А – массивное средостение* В – возраст ≥ 50 лет С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов

GHSB – German Hodgkin's Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина

EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака/Группа по изучению лимфом у взрослых

*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 диаметра максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки

**СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А

Международный прогностический индекс для распространенной ЛХ

FACTOR	LOG HAZARD RATIO	P VALUE	RELATIVE RISK
Serum albumin, <4 g/dl	0.40±0.10	<0.001	1.49
Hemoglobin, <10.5 g/dl	0.30±0.11	0.006	1.35
Male sex	0.30±0.09	0.001	1.35
Stage IV disease	0.23±0.09	0.011	1.26
Age, ≥45 yr	0.33±0.10	0.001	1.39
White-cell count, ≥15,000/mm ³	0.34±0.11	0.001	1.41
Lymphocyte count, <600/mm ³ or <8% of white-cell count	0.31±0.10	0.002	1.38

Hasenclever D., Diehl V. / A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease // New Engl. J. of Med. – 1998. – Vol. 339 (21). – P. 1506 – 14.

Международный прогностический индекс для распространенной ЛХ

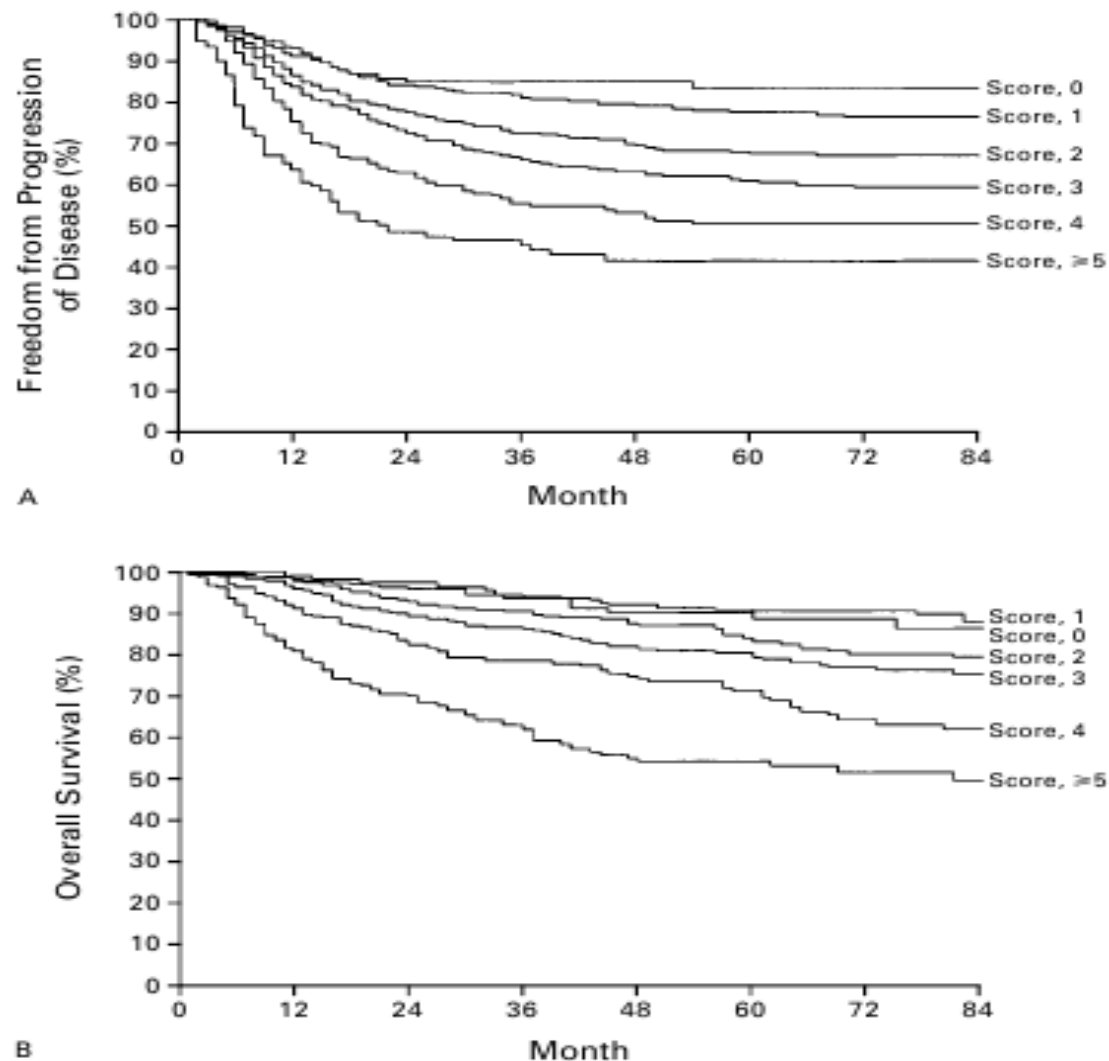


Figure 1. Use of the Prognostic Score to Predict Rates of Freedom from Progression of Disease (Panel A) and Overall Survival (Panel B) in 1618 Patients with Advanced Hodgkin's Disease.

The number and percentage of patients with each score were as follows: a score of 0, 115 patients (7 percent); 1, 360 (22 percent); 2, 464 (29 percent); 3, 378 (23 percent); 4, 190 (12 percent); and 5 or higher, 111 (7 percent).

Терапия ЛХ, распространенные стадии

Table 1. Recent randomized clinical trials in advanced HL

Study	n	Regimen	% outcome	% OS	Median follow-up, y
GHSG HD9 (2009) ²	1196	COPP/ABVD × 8	FFTF 64	75	9.25
		basB × 8	FFTF 70	80	
		escB × 8	FFTF 82	86	
GHSG HD12 (2009) ³	1571	escB × 8 ± RT	PFS 86	91	6.5
		escB × 8 + RT			
		escB × 4 + basB × 4			
		escB × 4 + baseB × 4 + RT			
GHSG HD15 (2010) ⁴	2137	escB × 6 or 8	PFS 89	90	3.2
		BEACOPP-14 × 8			
MCG, GITIL and IIL (2008) ^{10*}	321	ABVD × 6–8	FFP 71	91	2.5
		escB × 4 + basB × 4	FFP 87	90	
GISL HD2000 (2009) ⁹	307	ABVD × 6	PFS 68	84	3.4
		escB × 4 + basB × 2	PFS 81	92	
UK NCRI (2009) ¹	520	ABVD × 6	PFS 76	90	4.3
		Stanford V	PFS 74	92	
NA Intergroup (2010) ¹⁴	812	ABVD × 6-8	FFS 73	88	5.25
		Stanford V	FFS 71	87	

MCG indicates Michelangelo Cooperative Group; GITIL, Italian Group for Innovative Therapies in Lymphoma; IIL, Intergruppo Italiano Linfomi; GISL, Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi; and UK NCRI, United Kingdom National Cancer Research Institute.

*Selection criteria were IPS ≥ 3

Ranjana Advani

Hodgkin Lymphoma: Optimal Therapy of Advanced Hodgkin Lymphoma

Hematology 2011 2011:310–316; doi:10.1182/asheducation-2011.1.310

1. Прогностическая модель для распространенных стадий ЛХ –
Международный прогностический индекс
- 2. Первый этап исследования: МПИ и его параметры в условиях ВЕАСОРР-терапии. Собственный опыт и анализ литературы.**
3. Обновленные данные с учетом изменения прогностической модели
4. Значение биологических маркеров и ПЭТ-данных
5. Пожилые больные с кардиальной и пульмональной коморбидностью

Общее представление о методах работы. Хранение и обработка данных – Excel и SPSS - таблицы, хранение изображений клинических, лабораторных и инструментальных данных

Гематологические и онкологические кабинеты

Гематологическое отделение

Областной раковый регистр

Месяцы от начала терапии до текущего ЦО	Дата последнего ЦО	ЦО (%Pr+) в последнем ЦО	Месяцы от даты последнего ЦО	Дата последнего млл	% вос-абл в последнем млл	Периоды в терапик. дн
2	18.07.2006	0	26	20.06.2011	0,016	280
9	12.09.2011	0	26	03.10.2012	90,96	0
26	05.07.2011	10	28	22.06.2012	7,952	345
				10.10.2012	64,60	0
6	29.05.2012	0	18	29.12.2011	45,38	0
				26.10.2010	100	12
0	20.11.2008	95	3			270
1	31.05.2007	100	14			150
19	31.10.2011	0	25	21.11.2011	7,032	19
34	03.02.2011	0	33	02.09.2011	0,033	51
2	26.05.2012	0	18	07.03.2012	29,857	0
38	30.03.2011	0	32	26.02.2013	0,004	58
7	04.01.2006	100	9			0
6	30.03.2011	0	32	29.02.2012	0,075	0
64	25.07.2008	0	64	24.02.2012	90,825	7
41	31.10.2011	0	25	21.11.2011	2,198	60
						194
39	30.08.2011	0	27	13.03.2013	0,178	180
63	17.03.2011	15	32	29.02.2012	0,364	176
20	06.04.2010	0	43	15.04.2011	0	14
14	30.06.2009	72	37	21.03.2011	14,7	160
31	20.06.2011	80	29	21.02.2013	41,758	218
4	15.05.2011	0	30	29.02.2012	0,063	0
9	29.04.2010	0	43	15.06.2011	0,269	129
23	26.09.2011	0	26	29.02.2012	0,014	0
0	20.01.2008	100	0			0
13	26.04.2010	0	43	10.10.2012	0	0
3	18.08.2010	0	39	29.02.2012	0,01	0
11	30.08.2011	0	27	30.08.2011	0,287	0
12	21.03.2013	0	8	26.09.2011	2,16	0
20	20.02.2012	0	21	10.10.2012	0	0
8	30.08.2011	100	27	30.08.2011	19,449	7
6	21.10.2009	69	9	21.10.2009	60	0
0	30.05.2006	11250				0
15	20.06.2011	0	29	29.12.2011	0,079	21
15	25.02.2009	100	8	18.04.2006	16560	90
10	17.10.2011	0	25	21.02.2013	0,064	0

os	cenos	stage	bulky	intox	e	hb	wbc
48	1	2	0	0	0	147	8
87	0	4	0	1	0	91	18
2	0	2	0	0	0	109	9
9	1	3	0	1	0	98	8
77	0	3	0	1	0	94	8
23	0	3	0	1	0	123	4
55	1	3	0	1	0	137	7
11	0	4	0	1	0	89	9
81	0	4	0	1	1	101	6
88	1	2	0	1	0	153	5
27	1	3	0	1	0	118	12
84	0	2	0	0	0	115	5
94	0	2	0	0	0	127	4
92	0	2	0	1	0	84	7
64	0	3	1	1	0	135	16
83	0	2	0	0	0	130	7
18	1	4	1	1	0	129	7
46	1	1	0	0	0	142	10
86	0	2	0	1	0	100	6
68	0	3	0	1	0	92	12
1	0	2	0	0	0	116	7
98	0	4	1	1	0	134	21
90	0	2	0	1	0	137	12
77	0	4	0	1	0	85	7

Эпидемиология опухолей кроветворения

Показатели выживаемости

Эффективность различных видов терапии

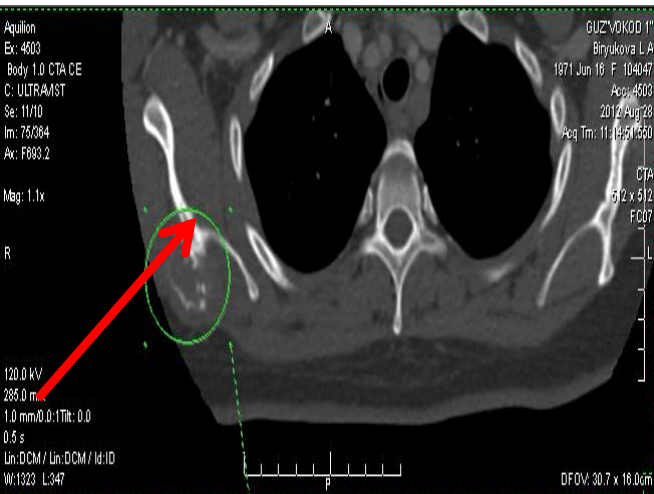
Потребность в химиопрепаратах, антибиотиках и компонентах крови

Распространенная лимфома Ходжкина.

Все пациенты, период 2003 – 2010 гг.

- **N = 172 человека.**
- **Медиана возраста 34 года (18 – 80 лет).**
- **Медиана наблюдения для группы - 36 месяцев.**
- **М/Ж = 91/81.**
- **Стадия В -137 (80%).**
- **Проращение в смежные ткани (стадия E) - 32 (19%).**
- **Массивная опухоль (bulky disease) - 52 (30%).**
- **Стадии Анн-Эрбор: II – 13 (8%), III – 68 (39%), IV – 91 (53%).**
- **Терапия первой линии: ABVD - 24 больных (14%), BEACOPP - стандартный – 84 (49%), BEACOPP-14 – 32 (18,5%), BEACOPP-усиленный – 32 больных (18,5%).**
- **Выполнение ПЭТ на этапах рестадирирования – 34 (20%).**

Популяционные исследования. Лимфома Ходжкина. *Интенсификация терапии в группе с распространенными стадиями.*



Распространенная ЛХ, n=172

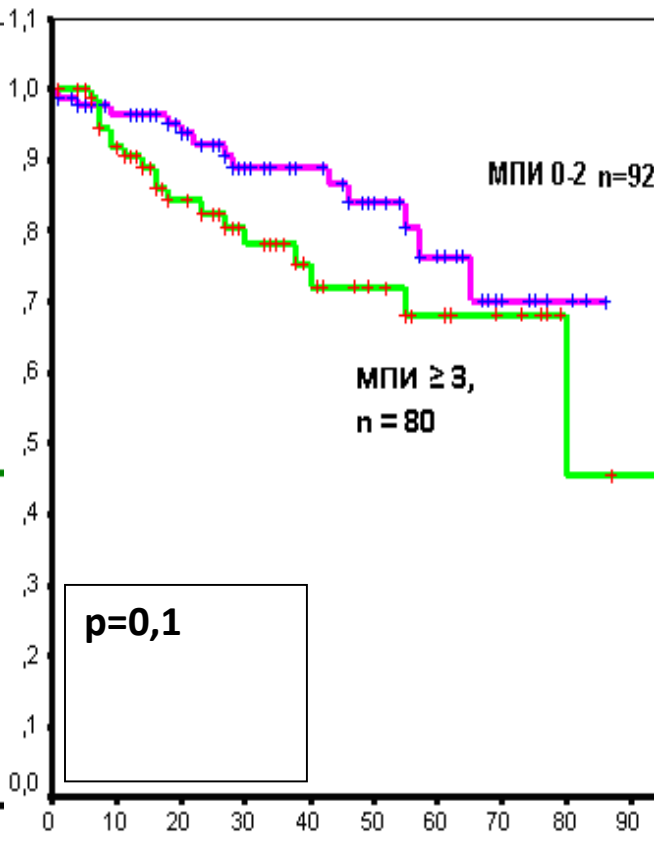
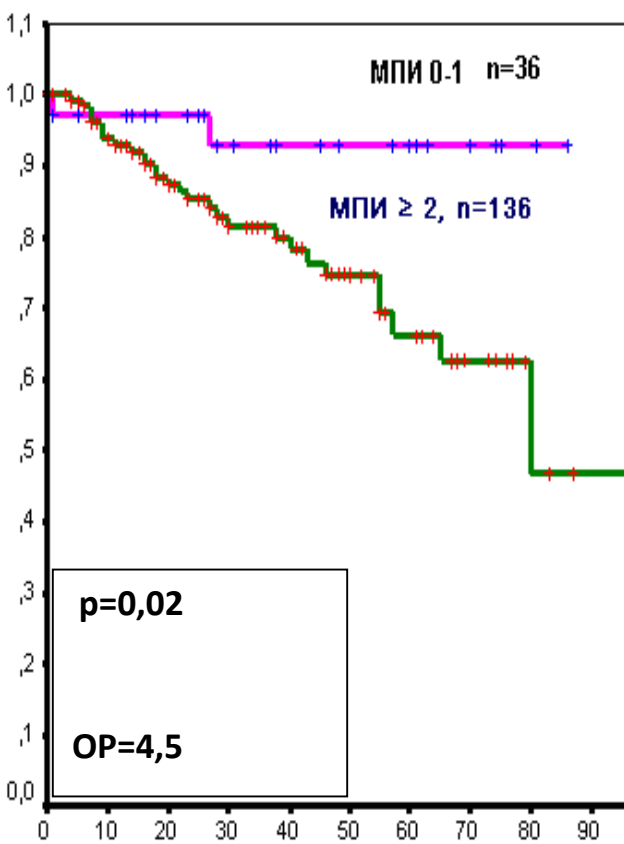
ABVD - 24 человек

BEACOPP стандартный – 84 человек

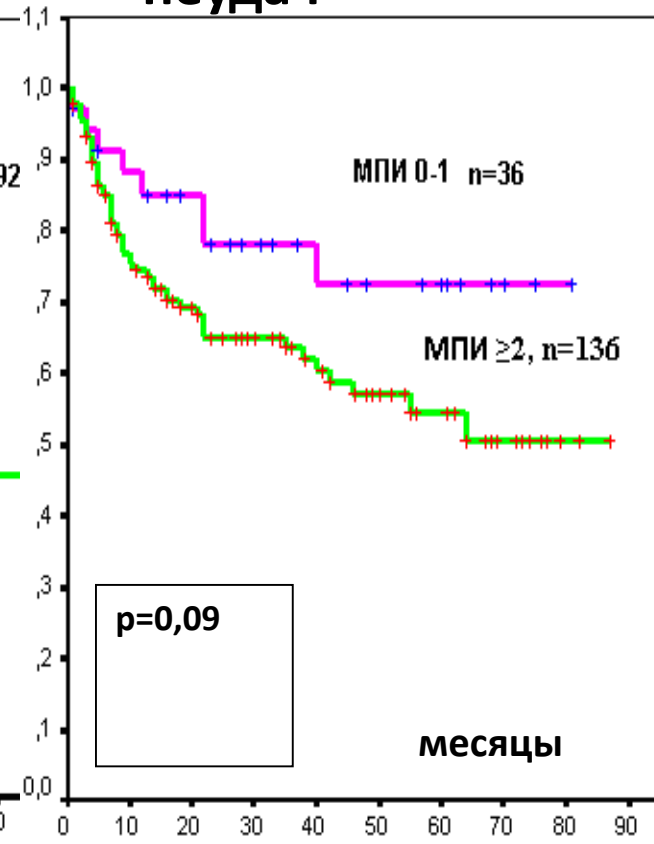
BEACOPP – 14 - 32 человек

BEACOPP усиленный – 32 человек

- **Общая выживаемость**



- **Выживаемость свободная от неудач**



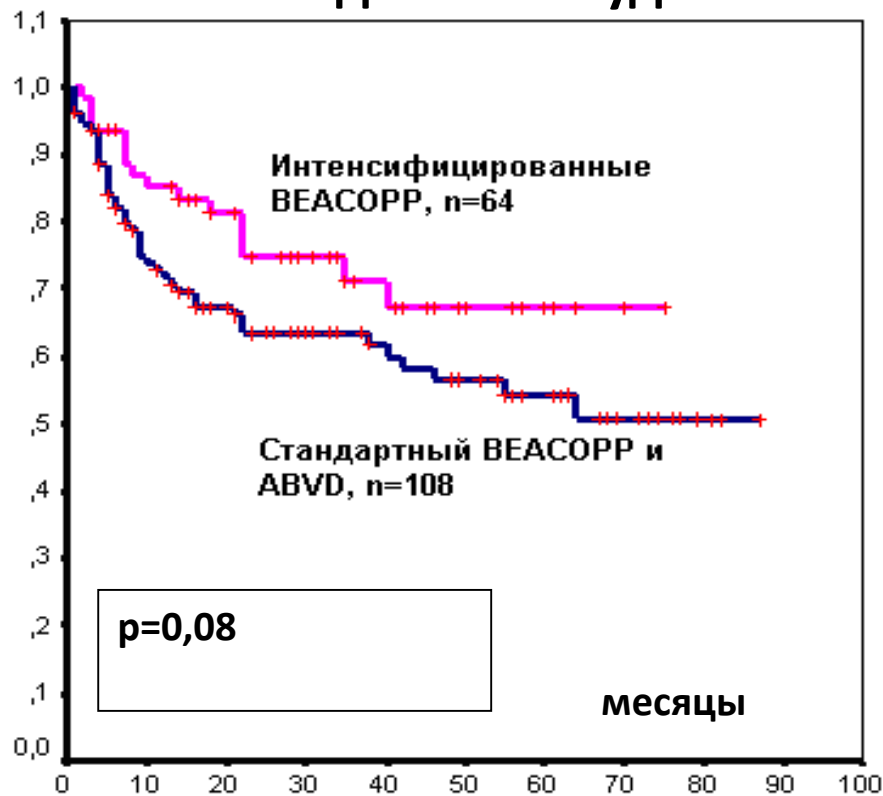
- 3- и 4-летняя в группе МПИ 0-1 (36 больных, умерли 2) – 93%.
- 3- и 4-летняя в группе МПИ ≥ 2 (136 больных, умерли 29) - 81% и 75%.

- 3- и 4-летняя в группе МПИ 0-2 – 89% и 84%.
- 3- и 4-летняя в группе МПИ ≥ 3 – 78% и 72%.

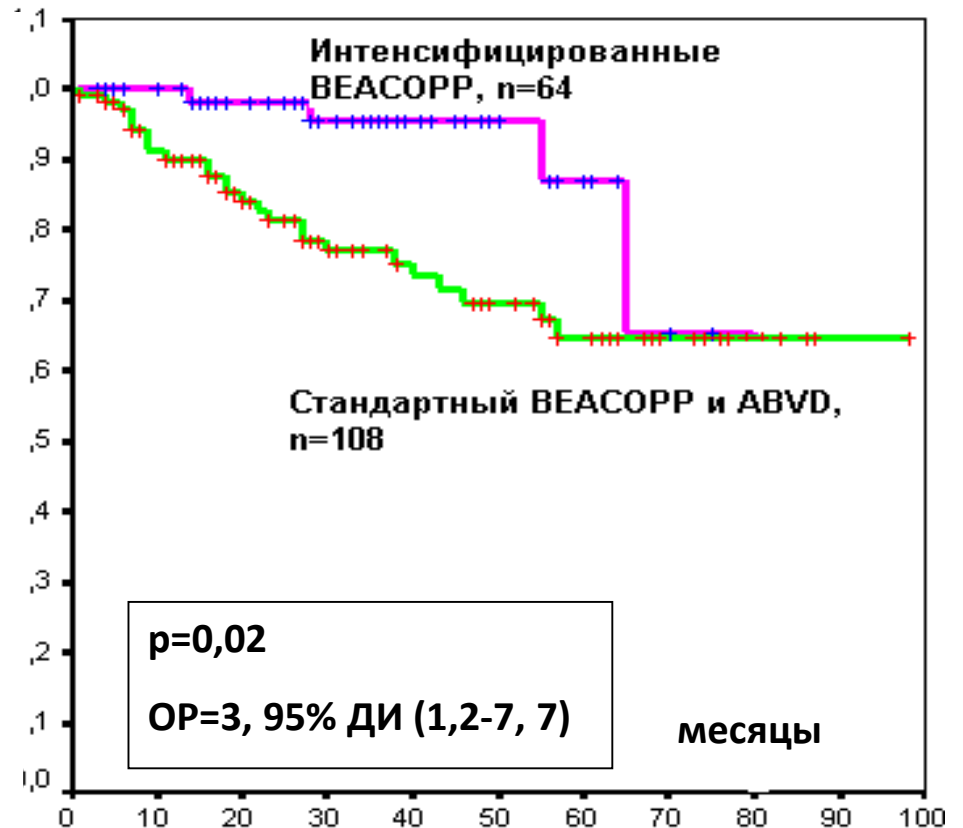
- 3- и 4-летняя в группе МПИ 0-1 – 78% .
- 3- и 4-летняя в группе МПИ ≥ 2 - 64% и 57%.

Влияет ли интенсификация? Однофакторный анализ

- **Выживаемость свободная от неудач**



- **Общая выживаемость**



- 3- и 4-летняя , интенсифицированные BEACOPP — 71% и 67%.
- 3- и 4- летняя, в группе ABVD и BEACOPP — 64% и 57% .

- 3- и 4-летняя , интенсифицированные BEACOPP – 96% (умерло 5).
- 3- и 4- летняя, в группе ABVD и BEACOPP – 77% и 70% (умерло 26).

Факторы МПИ. Не влияли на эффективность ...

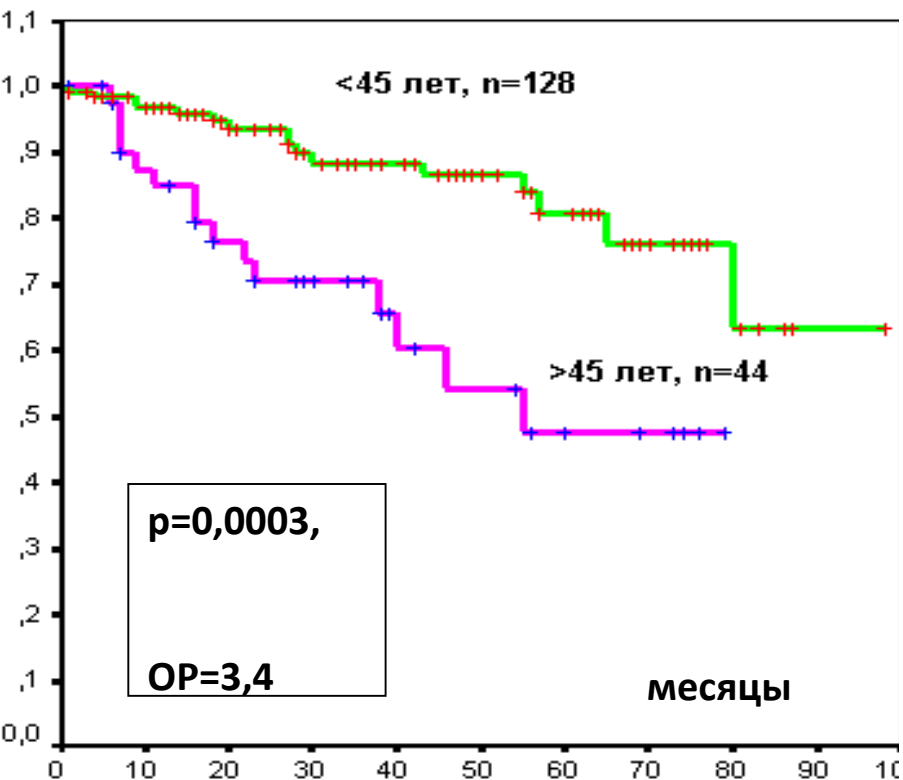
- Гемоглобин (< 105 г/л)
- Лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/л$)
- Лимфоцитоз (менее $0,6 \times 10^9/л$)
- Стадия IV*

**Нет различий в свободной от неудач
терапии и в общей выживаемости!**

* Число умерших больных со стадией IV значимо не отличалось от такого показателя в группе со стадиями II и III: 14 и 21 соответственно ($p=0,2$).

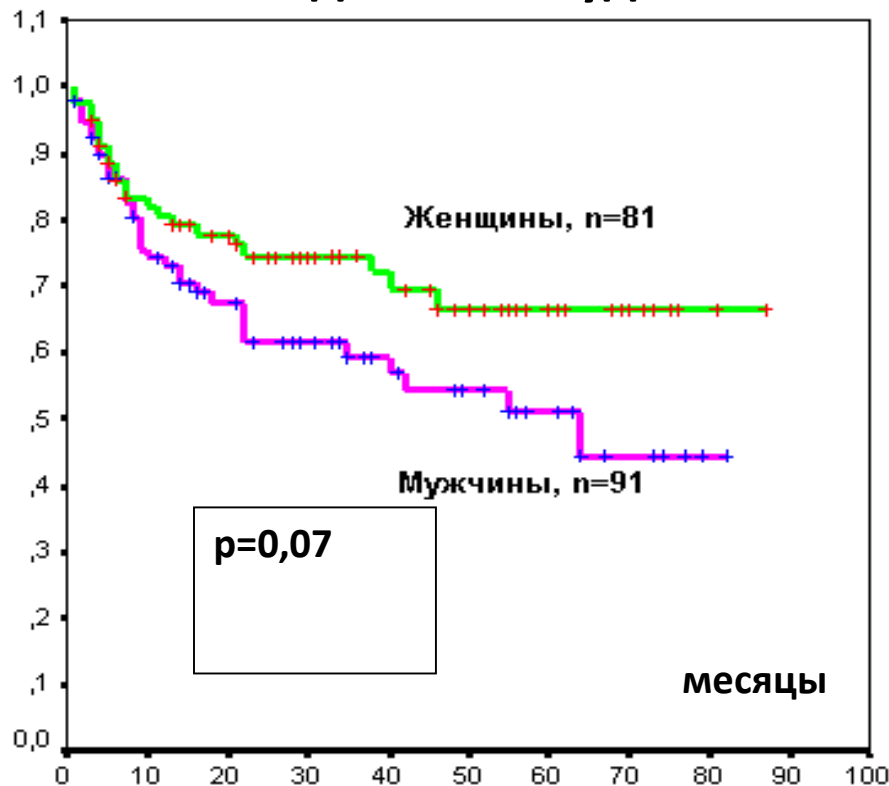
Факторы МПИ. Возраст (> 45 лет) и мужской пол

- **Общая выживаемость**



- 3- и 4-летняя ОВ в группе <45 лет – 87% (умерло 16).
- 3- и 4-летняя ОВ в группе >45 лет - 70% и 54% (умерло 15).

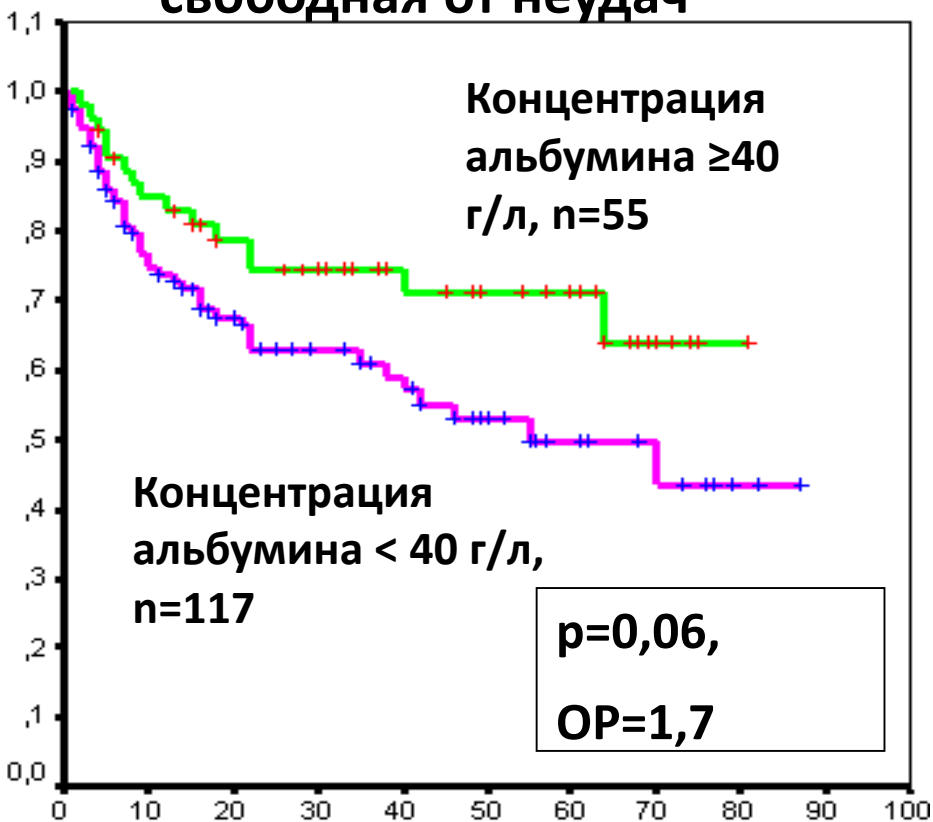
- **Выживаемость свободная от неудач**



- 3- и 4-летняя в группе мужчины - 59% и 54% (36 неудач).
- 3- и 4-летняя в группе женщины – 75% и 67% (22 неудачи).

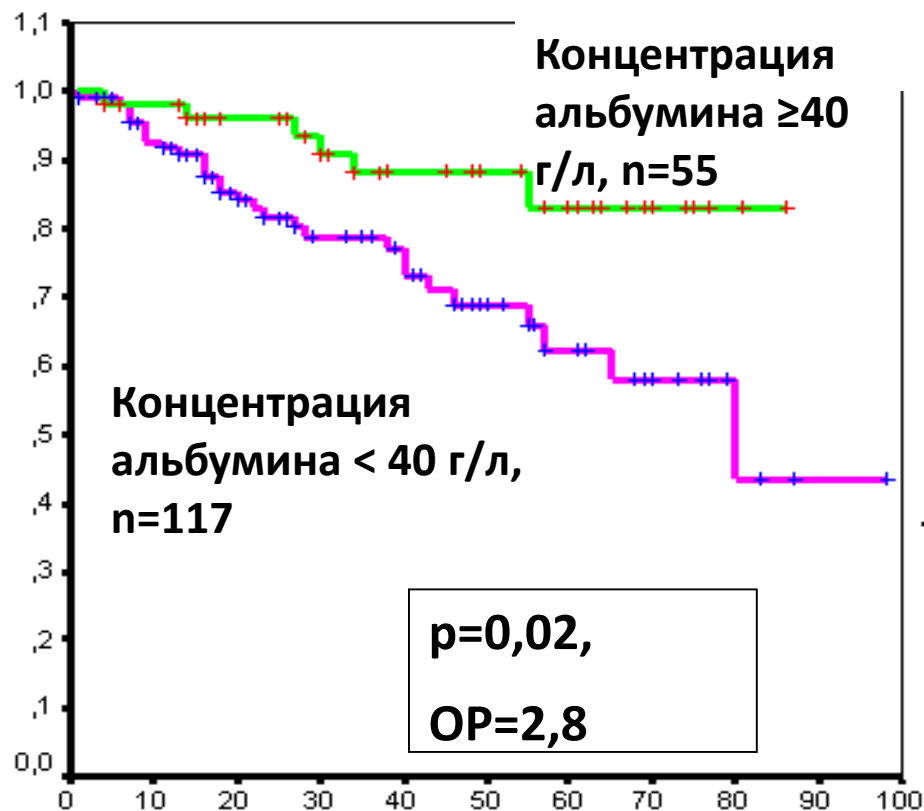
Факторы МПИ. Концентрация альбумина

- **Выживаемость свободная от неудач**



- 3- и 4-летняя в группе ≥ 40 г/л - **74% и 71%** (15 неудач).
- 3- и 4-летняя в группе < 40 г/л – **61% и 53%** (46 неудач).

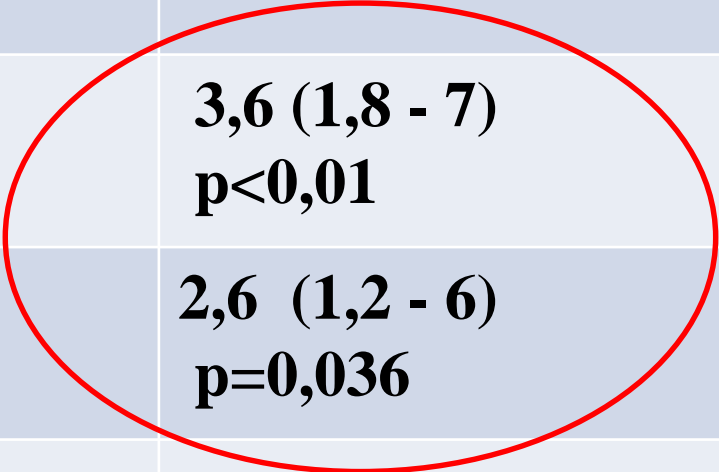
- **Общая выживаемость**



- 3- и 4-летняя в группе ≥ 40 г/л - **88%** (умерло 6).
- 3- и 4-летняя в группе < 40 г/л – **79% и 69%** (умерло 29)

Многомерный анализ (пошаговая регрессия по Коксу)

Фактор	Общая выживаемость (ОР, 95% ДИ, p)	Выживаемость свободная от неудач (ОР, 95% ДИ)
Пол	<u>не значимо</u>	<u>не значимо</u>
Возраст	3,6 (1,8 - 7) p<0,01	<u>не значимо</u>
Концентрация альбумина	2,6 (1,2 - 6) p=0,036	1,7 (1,1 – 3,1) p=0,063
Интенсивные ВЕАСОРР или нет	<u>не значимо</u>	<u>не значимо</u>



МПИ: сравнение данных из British Columbia с оригинальными данными GHSG...

Table 2. Rates of 5-Year FFP and OS According to International Prognostic Score

IPS	Patients		FFP			OS		
	No.	%	All Patients (N = 740)	Age ≤ 65 Years (n = 686)	Original Report	All Patients (N = 740)	Age ≤ 65 Years (n = 686)	Original Report
0	57	8	88 ± 5	88 ± 5	84 ± 4	98 ± 2	98 ± 2	89 ± 2
1	195	26	84 ± 3	85 ± 3	77 ± 3	97 ± 1	97 ± 1	90 ± 2
2	195	26	80 ± 3	80 ± 3	67 ± 2	91 ± 2	92 ± 2	81 ± 2
3	155	21	74 ± 3	74 ± 4	60 ± 3	88 ± 3	91 ± 3	78 ± 3
4	88	12	67 ± 5	68 ± 6	51 ± 4	85 ± 4	88 ± 4	61 ± 4
≥ 5	50	7	62 ± 7	70 ± 8	42 ± 5	67 ± 7	73 ± 7	56 ± 5
0-3	602	81	81 ± 2	81 ± 2	70 ± 2	93 ± 1	94 ± 1	83 ± 1
≥ 4	138	19	65 ± 4	69 ± 4	47 ± 2	78 ± 4	83 ± 4	59 ± 2

NOTE. Plus-minus values are rate estimates plus or minus standard error.

Abbreviations: FFP, freedom from progression; IPS, International Prognostic Score; OS, overall survival.

Table 3. Results of the Univariate and Multivariate Analysis of FFP at 5 Years

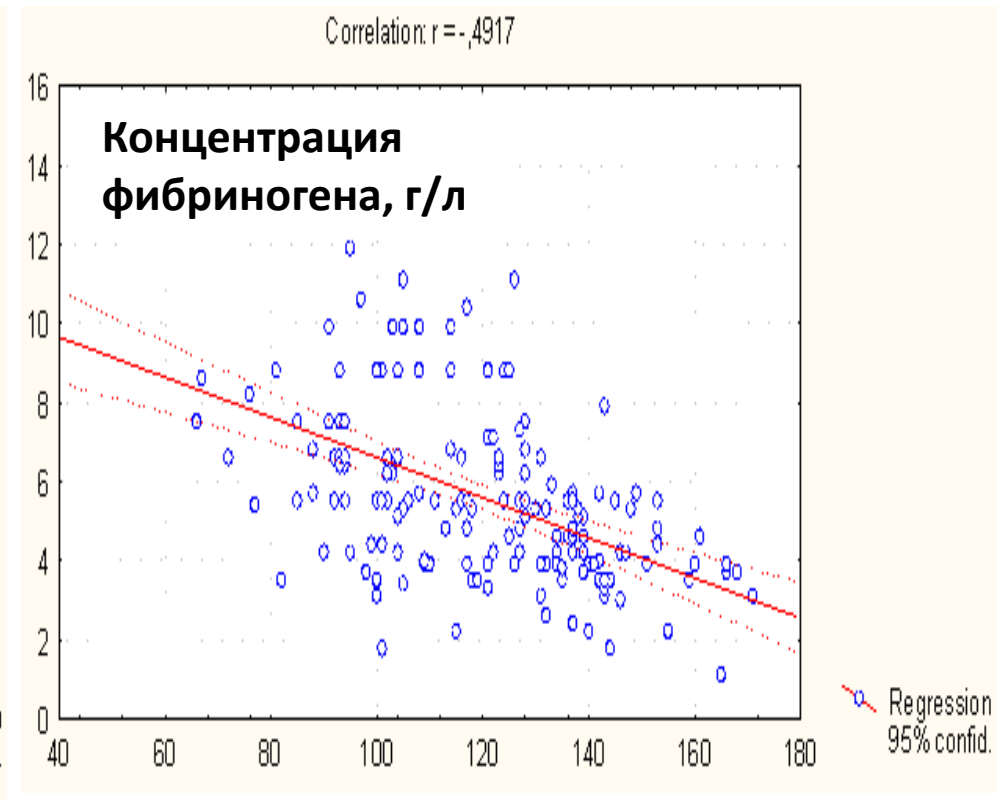
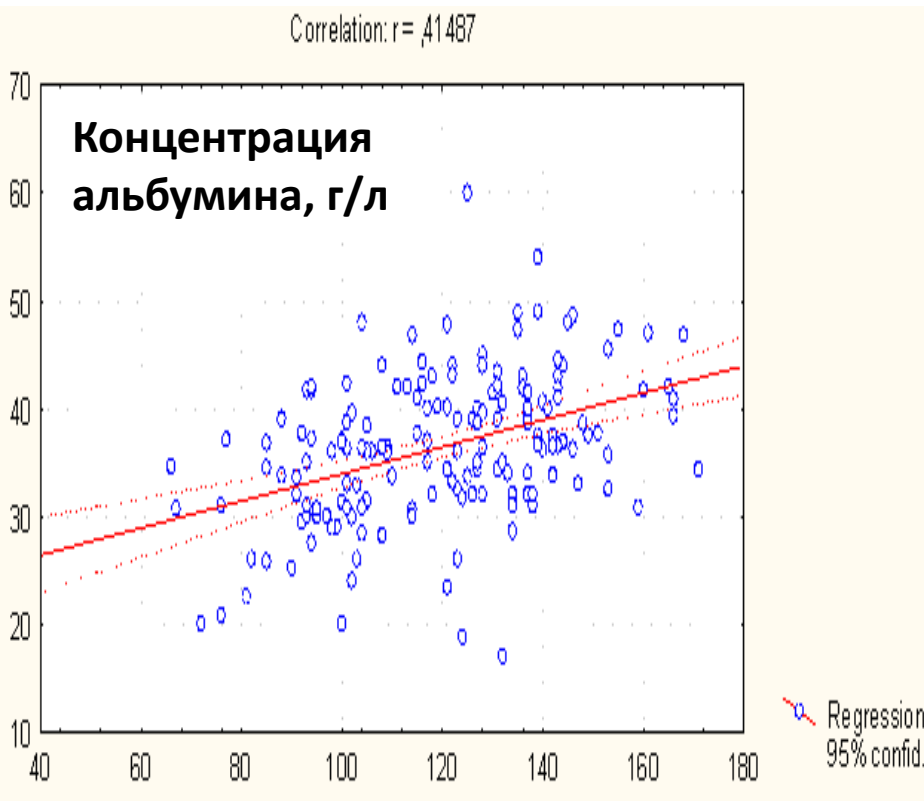
IPS Factor	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	No. of Patients	5-Year FFP (%)	P	HR	95% CI	P
Age, years						
≥ 45	196	74 ± 3	.031	1.40	1.01 to 1.93	.042
< 45	544	79 ± 2				
Albumin, g/L						
< 40	474	75 ± 2	.036			N/S
≥ 40	266	82 ± 2				
WBC × 10 ⁹ /L						
≥ 15	114	70 ± 4	.047			N/S
< 15	626	79 ± 2				
Hemoglobin, g/L						
< 105	147	66 ± 4	< .001	1.90	1.36 to 2.64	< .001
≥ 105	593	81 ± 2				
Lymphocyte count × 10 ⁹ /L or < 8%						
< 0.6	160	71 ± 4	.038			N/S
≥ 0.6	580	80 ± 2				
Sex						
Male	403	76 ± 2	.190			N/S
Female	337	80 ± 2				
Stage						
IV	177	70 ± 4	.020			N/S
I to III	563	80 ± 2				

NOTE. Plus-minus values are rate estimates plus or minus standard error. Abbreviations: FFP, freedom from progression; HR, hazard ratio; IPS, International Prognostic Score; N/S, not significant.

- 740 пациентов.
- ABVD или ABVD-подобная терапия.
- II стадия – 299 (40%)
- III – 255 (35%)
- IV – 177 (24%)
- FFP кроме «классических» неудач включала смерти от токсичности. Случаи смерти от других причин были цензурированы.

Alden A. Moccia, Jane Donaldson, Mukesh Chhanabhai et al. / International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era // J. of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – p. 3383 - 3388

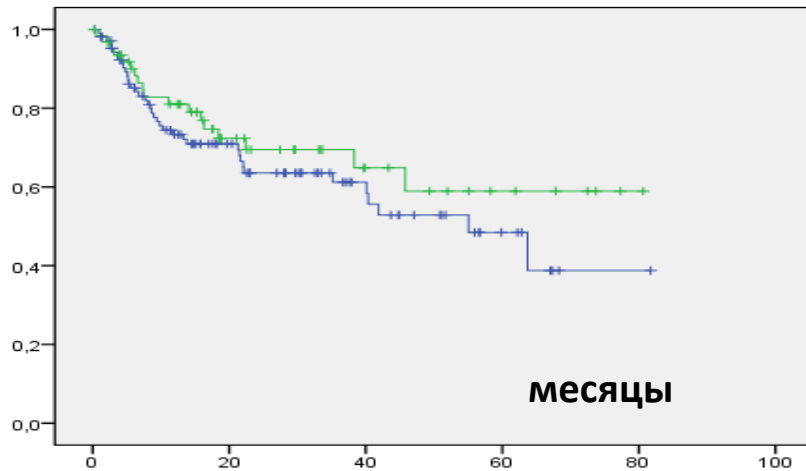
«...Теперь вся сила в гемоглобине ... Замолчали и горожане, каждый по-своему размышляя о таинственных силах гемоглобина.»
И.Ильф и Е.Петров «Двенадцать стульев»



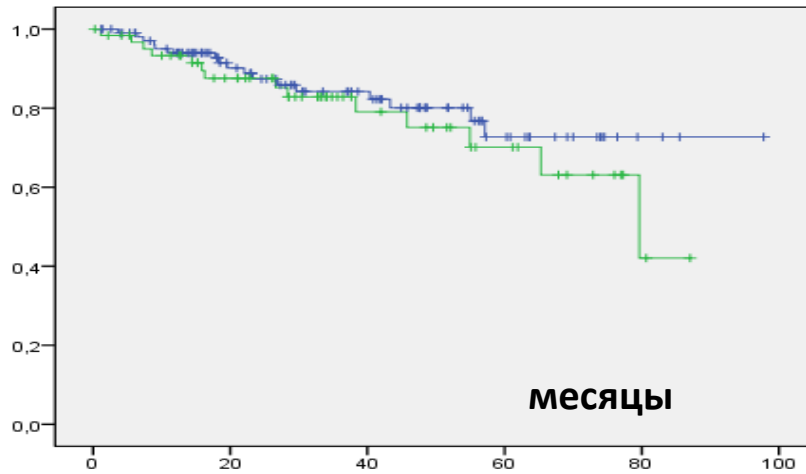
- Связь с такими категориальными параметрами, как стадии и bulku – не значима ($p > 0,05$, частотный и дисперсионный анализы).
- Пол – мужчины – $119,6 \pm 2$ г/л, женщины – $106,7 \pm 2$ г/л ($p < 0,01$, Т-критерий).

Гемоглобин < 105 г/л. Влияние на выживаемость не отмечено.

- **Выживаемость свободная от неудач**



- **Общая выживаемость**



- 65 (38%) человек с Hb < 105 г/л.
- Фактор не оказывал влияние на свободную от неудач и общую выживаемость.

Что влияло на факт назначения второй линии?

- Модель 1:

1. пол
2. возраст
3. концентрация альбумина
4. интенсивные ВЕАСОРР в первой линии.

- Модель 2:

1. bulky
2. В-симптомы
3. стадия E,
4. интенсивные ВЕАСОРР в первой линии.

Логистическая регрессия (метод - пошаговое исключение, отношение правдоподобия).

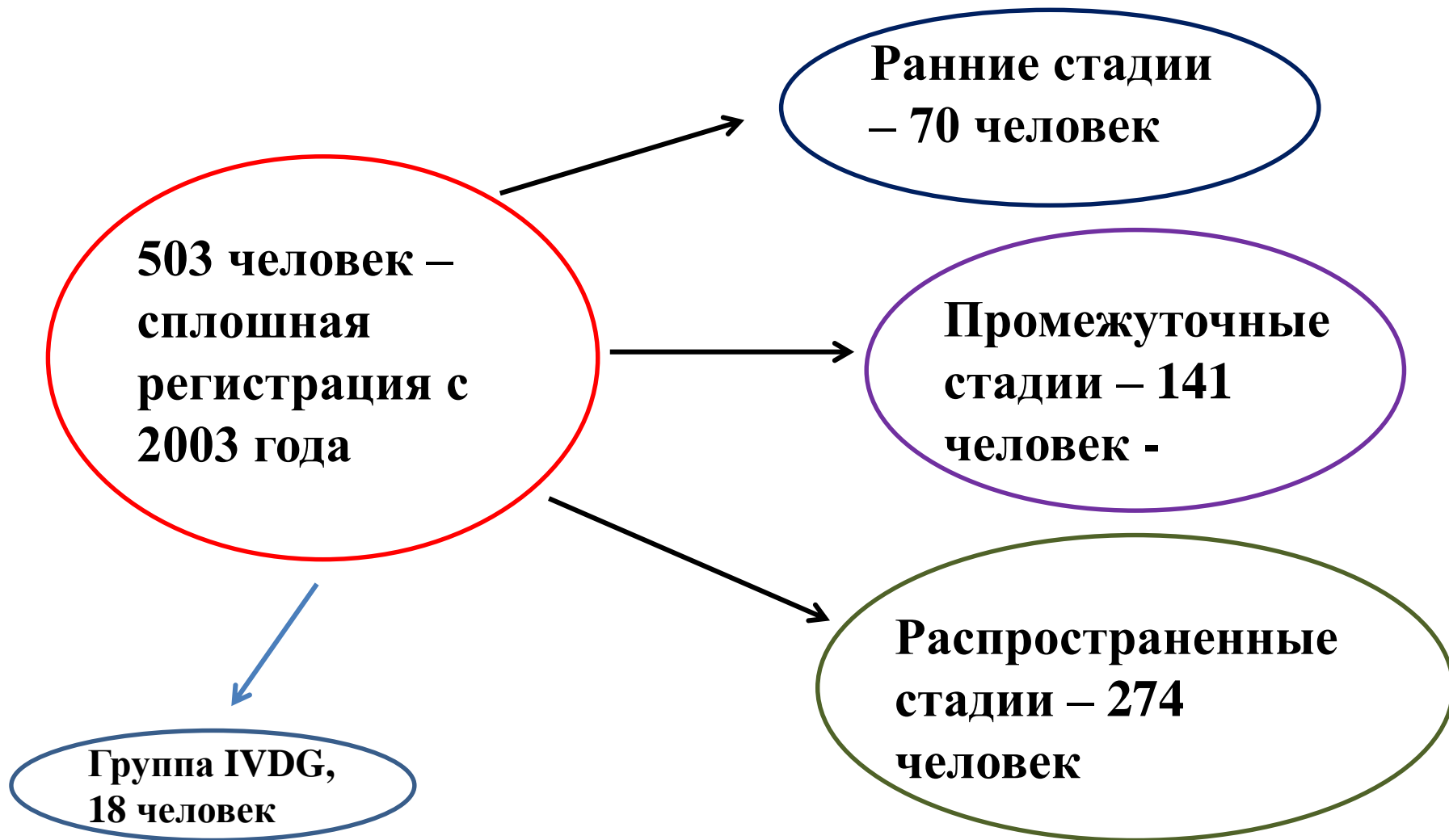
• Нет значимых факторов в модели 1.

	B	p	ОШ	95 % ДИ	
bulky	1,3	0,001	3,6	1,7	7,6
В-стадия	1,8	0,005	6,2	1,7	22,4

1. Прогностическая модель для распространенных стадий ЛХ – Международный прогностический индекс
2. Первый этап исследования: МПИ и его параметры в условиях ВЕАСОРР-терапии. Собственный опыт и анализ литературы.
3. **Обновленные данные с учетом изменения прогностической модели**
4. Значение биологических маркеров и ПЭТ-данных
5. Пожилые больные с кардиальной и пульмональной коморбидностью

Проверка гипотезы на материале
всей популяции, включая случаи,
выявленные 2011 – 2014 годах

Общее описание популяции на период декабря 2014 года

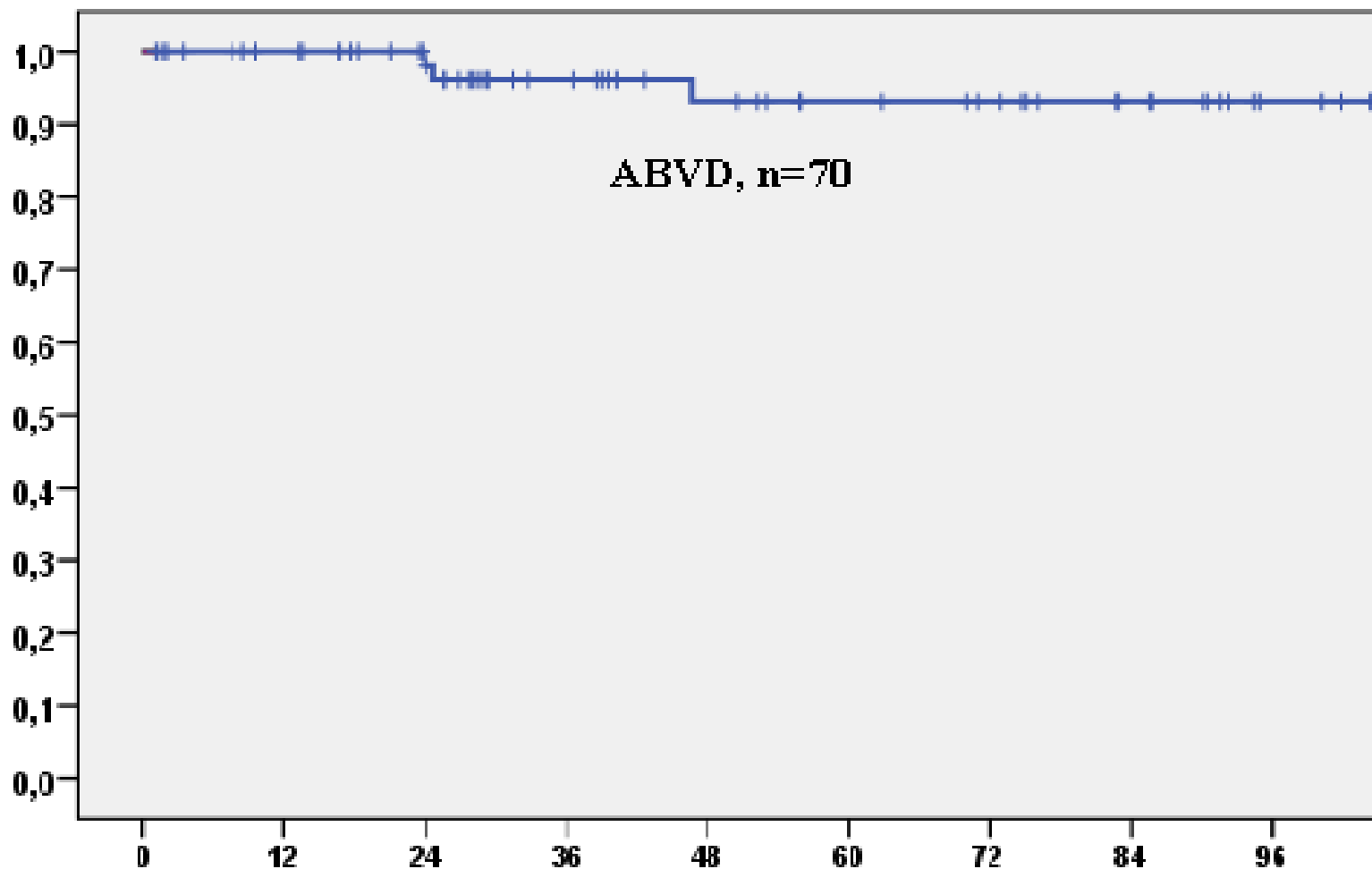


**Ранние стадии
без факторов риска
(благоприятная
группа), n=70**



- **4-6 x ABVD + ЛТ 25 Гр**
- **ПР – 65 (93%),**
- **ЧР – 5 (7%),**
- **Прогрессирование – 2.**
- **Рецидивы - 3(4%), 1 – ранний.**
- **EDHAP, dеха-BEAM – 3.**
ТПСКК – 1.
- **Медиана наблюдения – 43 мес. Живы – 65 (93%) больных, умерли – 4 (7%).**

Ранние стадии (низкий риск)



Месяцы

Общая 5-летняя выживаемость – 93%



Ранние стадии, с факторами риска (промежуточный риск), n=141

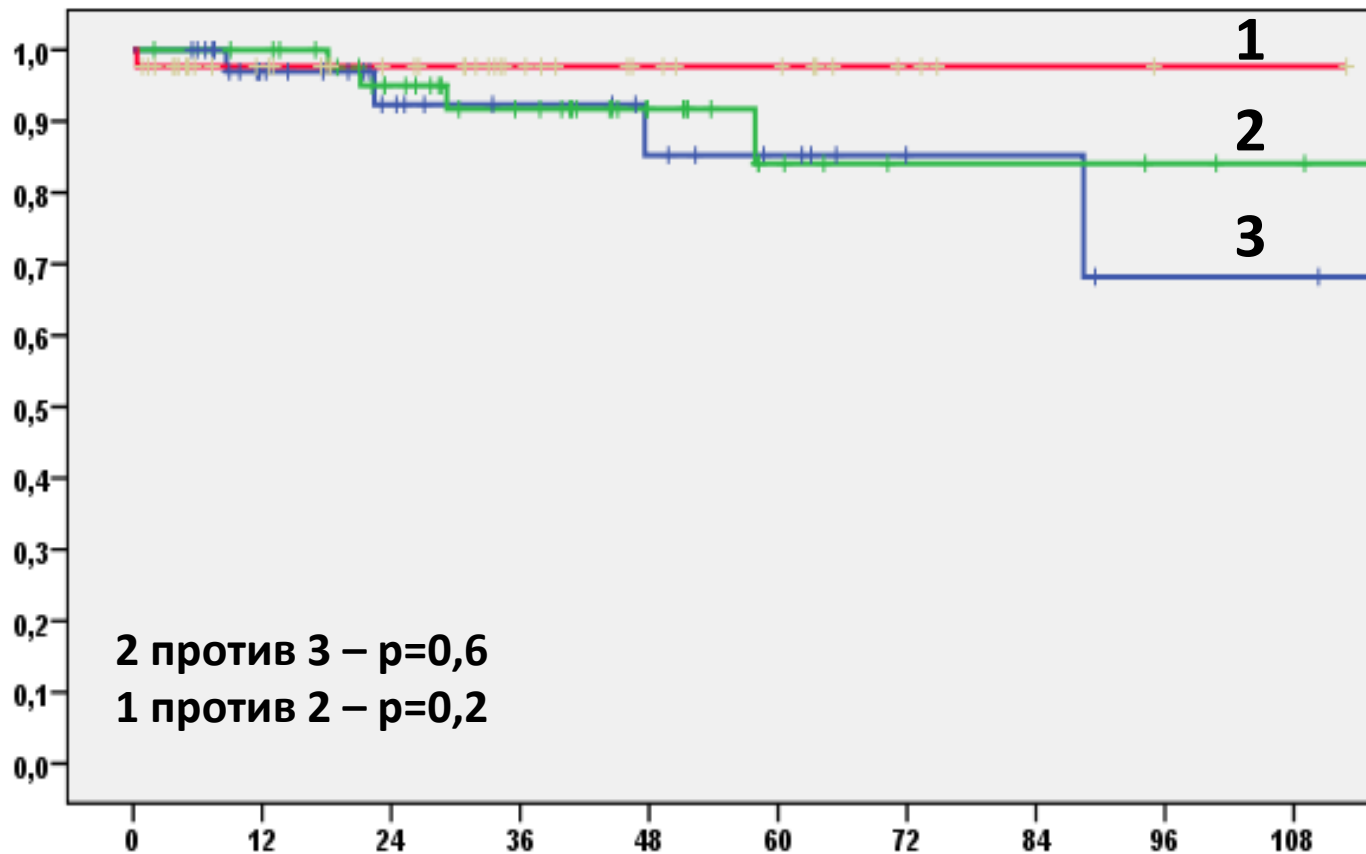
ABVD – 44 человек

BEACOPP стандартный – 51 человек

BEACOPP – 14 – 46 человек

	Количество	%
мужчины	54	38
женщины	87	62
старше 45 лет	31	22
bulky	42	30
В симптомы	46	33
стадия E	22	16
ABVD	44	31
BEACOPP	51	36
BEACOPP-14	46	33

Промежуточные стадии (промежуточный риск). Общая 5-летняя выживаемость

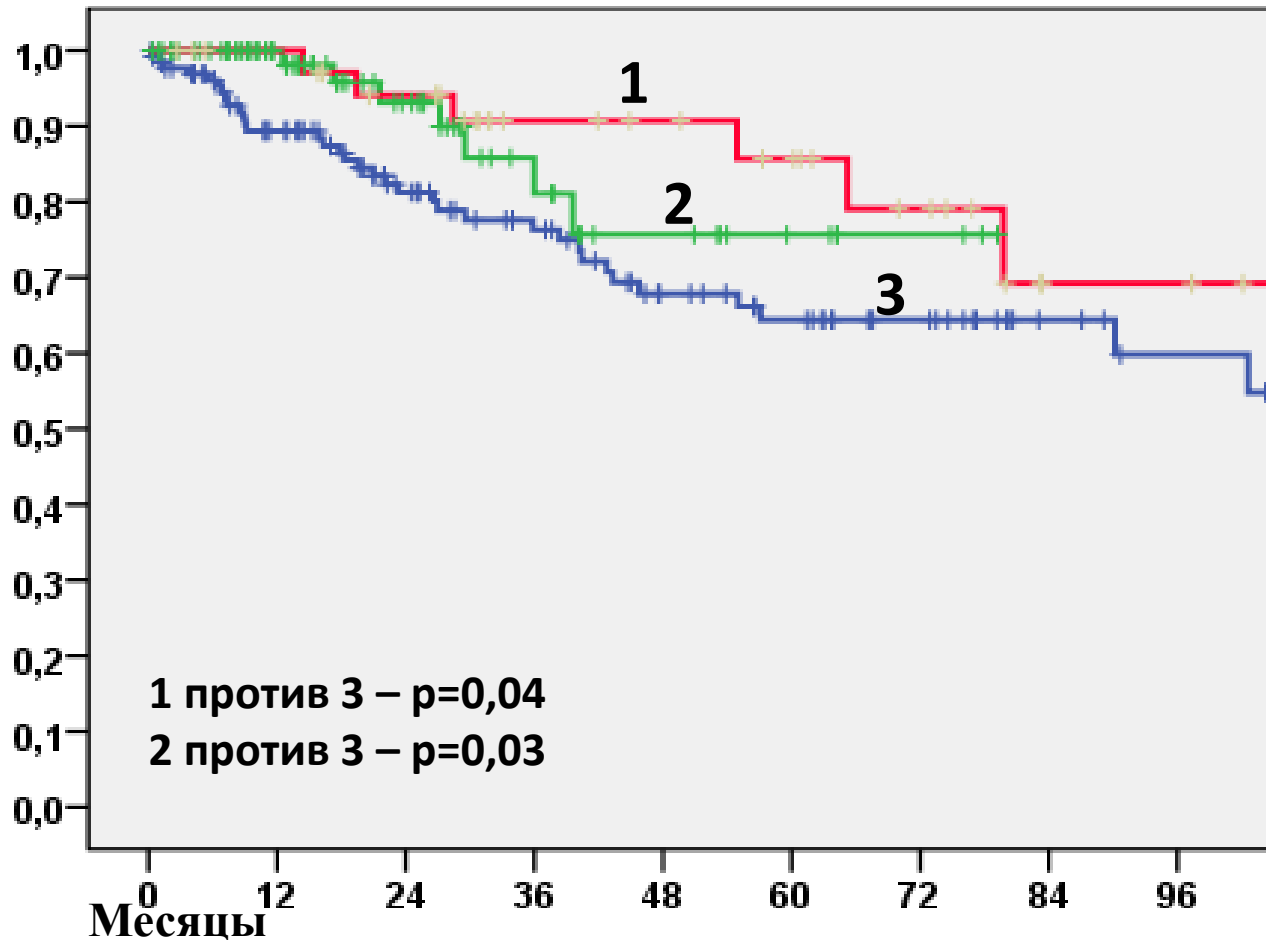


1	BEA-14 (n=46)	98%
2	BEA-стандартный (n = 51)	85%
3	ABVD (n = 44)	85%

Распространенные стадии (высокий риск), n=274

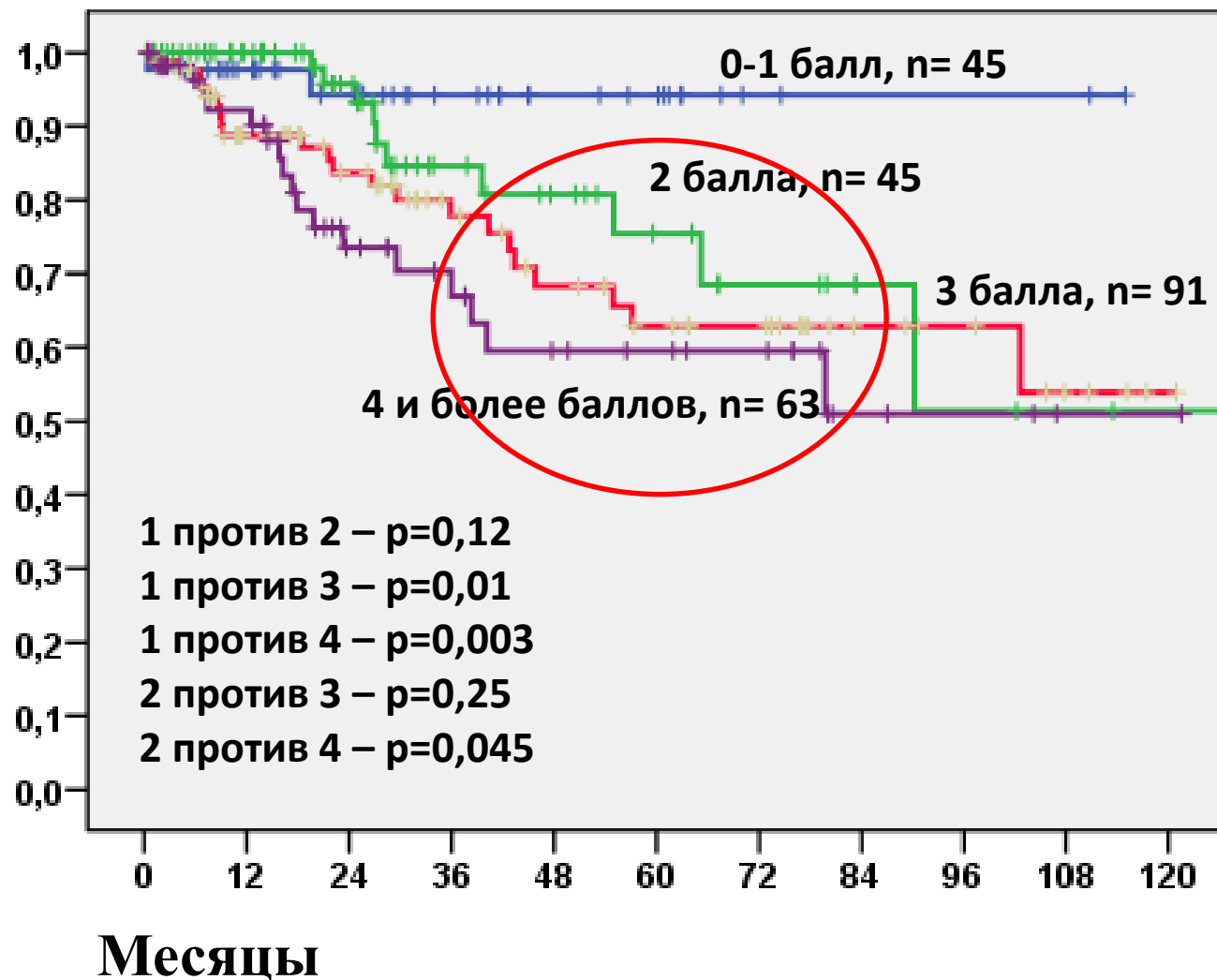
мужчины	136	50
женщины	138	50
старше 45 лет	73	27
bulky	82	30
В симптомы	197	72
стадия E	50	18
стадия III	108	39
стадия IV	143	52
IPS 0-1	45	16
IPS 2	74	27
IPS 3	91	33
IPS ≥ 4	63	23
ABVD+BEACOPP	138	50
BEACOPP-14	93	34
BEACOPP-усиленный	43	16

Распространенные стадии (высокий риск). Общая 5-летняя выживаемость

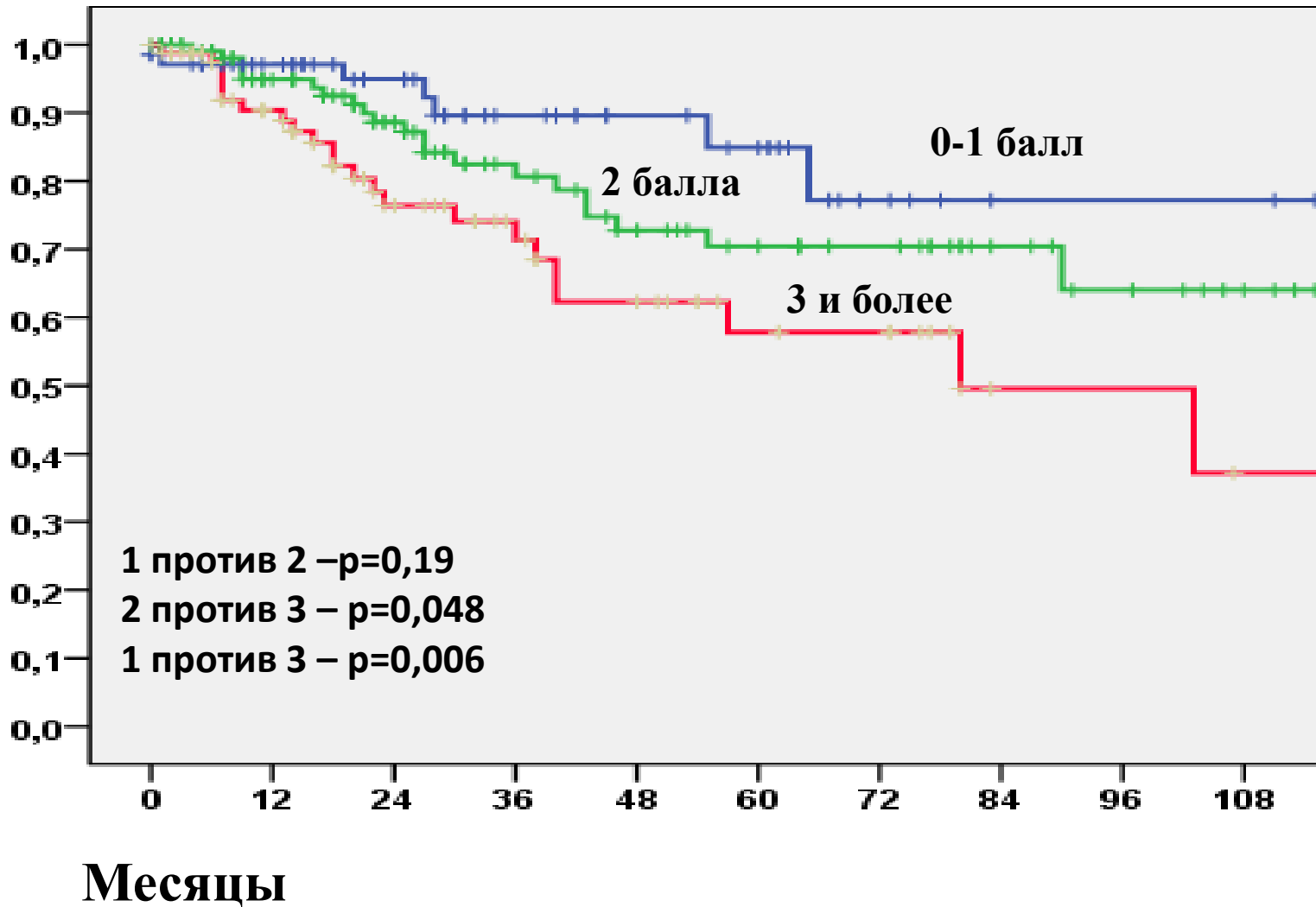


1	BEA-усиленный (n= 43)	86%
2	BEA-14 (n= 93)	76%
3	ABVD +BEA-стандартный (n = 138)	64%

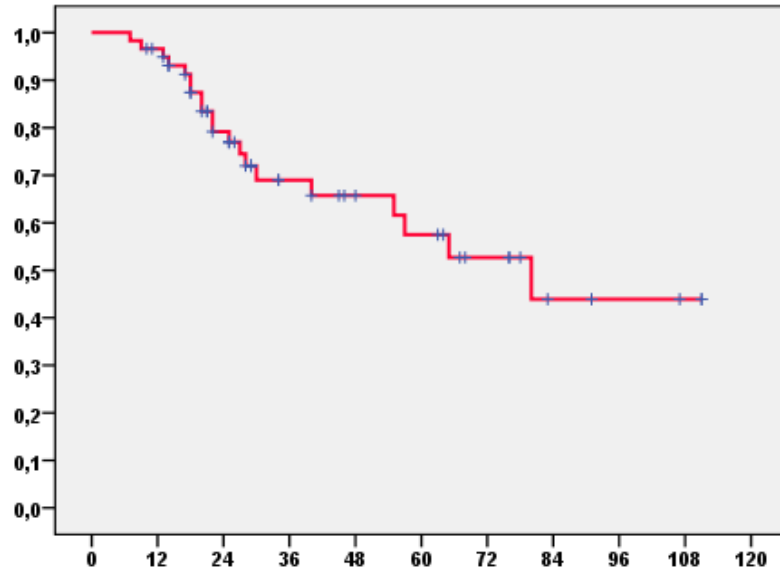
Актуальность «классического индекса» Хасенкливера-Диля для ОВ



Индекс, с поправкой на утратившие значения факторы (стадия IV, лейкоцитоз, гемоглобин...)



Общая выживаемость в группе с неудачами терапии первой линии



- **ДНАР, IGEV – наиболее применяемые режимы**
- **Из 59 от прогрессии умело 20 (34%) больных**
- **5-летняя ОВ – 58%**
- **7-летняя ОВ – 44%**

Table 4. High-dose chemotherapy regimens used with ASCT in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

Regimen	N	Early TRM (%)	OS, %	PFS/DFS, %	Secondary AML/MDS	Comment
BEAM ⁶	56	1/56 (2)	44/61	FFTF-3: 55	1/56	OS not clearly reported
CBV ⁵⁷	128	3/26 (8)	<u>OS-4: 45</u>	FFS-4: 25	5/128	
CBVP ⁵⁸	68	5/68 (7)	NS	50	1 (total n of 96)	
VP-16/MEL ²⁰	73	3/73 (4)	NS	DFS-4: 39	NS	
BEAM ³⁴	101	NS	71	FFTF-5: 67	1 AML (unknown if in ASCT group)	
TLI + VP-16/CY ²¹	22	2/22 (9)*	81	61	NS	
CCV ⁵⁶	59	5/59 (8)	<u>OS-3: 57</u>	EFS-3: 52, FFP-3: 68	1	21 deaths, 11 NRM, high pulmonary toxicity 63%
HDM ⁵⁵	46	0	<u>OS-5: 57</u>	EFS-5: 52	0	Estimated 5-year results, short FU

AML, acute myeloid leukemia; BEAM, BCNU, etoposide, ara-C, melphalan; CBV, cyclophosphamide, BCNU, VP-16; CBVP, cyclophosphamide, BCNU, VP-16, and cisplatin; CCV, cyclophosphamide, CCNU (lomustine), VP16; DFS, disease-free survival; EFS-3/-5, 3- or 5-year event-free survival; FFP-3, 3-year freedom from progression; FFTF-5, 5-year freedom from treatment failure; FFTF-10, 10-year freedom from treatment failure; FU, follow-up; HDM, high-dose melphalan; MDS, myelodysplastic syndrome; MEL, melphalan; NRM, nonrelapse mortality; NS, not stated; OS-3/-4/-5, 3-, 4-, or 5-year overall survival; PFS, progression-free survival; TLI, total lymphoid irradiation; TRM, treatment-related mortality.

*Unknown if in CBV or TLI group reported.

1. Прогностическая модель для распространенных стадий ЛХ – Международный прогностический индекс
2. Первый этап исследования: МПИ и его параметры в условиях ВЕАСОРР-терапии. Собственный опыт и анализ литературы.
3. Обновленные данные с учетом изменения прогностической модели
4. **Значение биологических маркеров и ПЭТ-данных**
5. Пожилые больные с кардиальной и пульмональной коморбидностью

Биологические маркеры и МПИ.

Markers	Univariate Analysis		
	EFS	DSS	FR v UR
Clinical features			
IPS 0-2 v ≥ 3	.000	.000	.001
Molecular markers			
CD15	NS	.049	NS
TIA1, NT	.020	NS	NS
STAT1, NT	NS	.004	NS
STAT3, NT	NS	.049	NS
MIB1	NS	.029	NS
p53	.012	.007	.000
p21	NS	NS	.031
TUNEL	.036	.018	.020
Bcl-X _L	NS	.004	.000

NOTE. CD30, MUM1, cyclin A, and Bax were not comparable because of the small number (< 10) of positive or negative patients.
Abbreviations: EFS, event-free survival; DSS, disease-specific survival; FR, favorable response; UR, unfavorable response; IPS, international prognostic score; NS, not significant; TIA1, T-cell intracellular antigen; NT, nontumoral component; STAT, signal transducer and activator of transcription; MIB1, proliferative index measured with Ki67 antibody; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick-end labeling.

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Influence of Molecular Markers on Favorable Response

Marker	β	SE (β)	P
Intercept	4.153	.769	.000
p53	-1.418	.433	.001
Bcl-X _L	-1.293	.432	.003
TUNEL	-1.568	.762	.040

NOTE. χ^2 , 29.512; P = 0.000.
Abbreviations: TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick-end labeling.

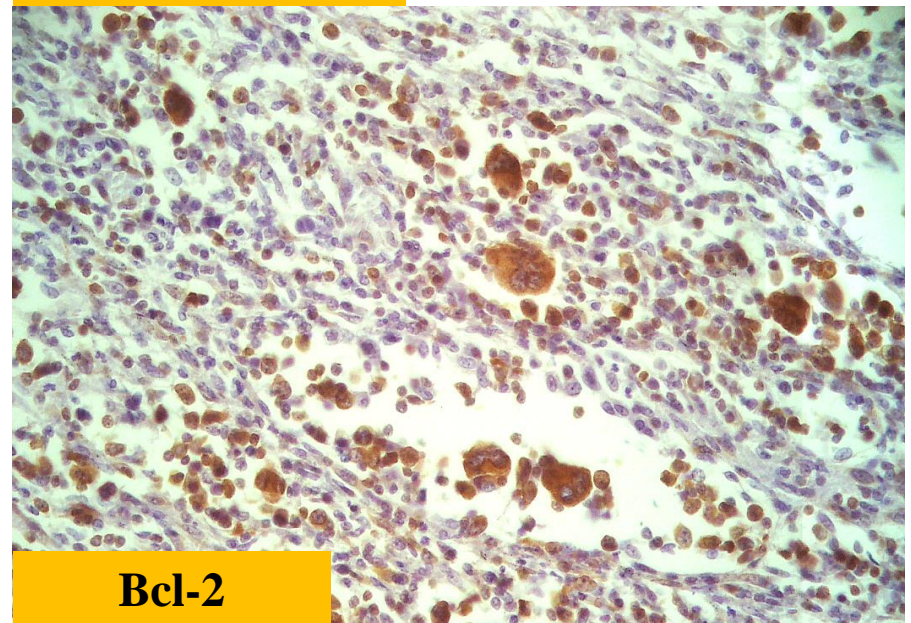
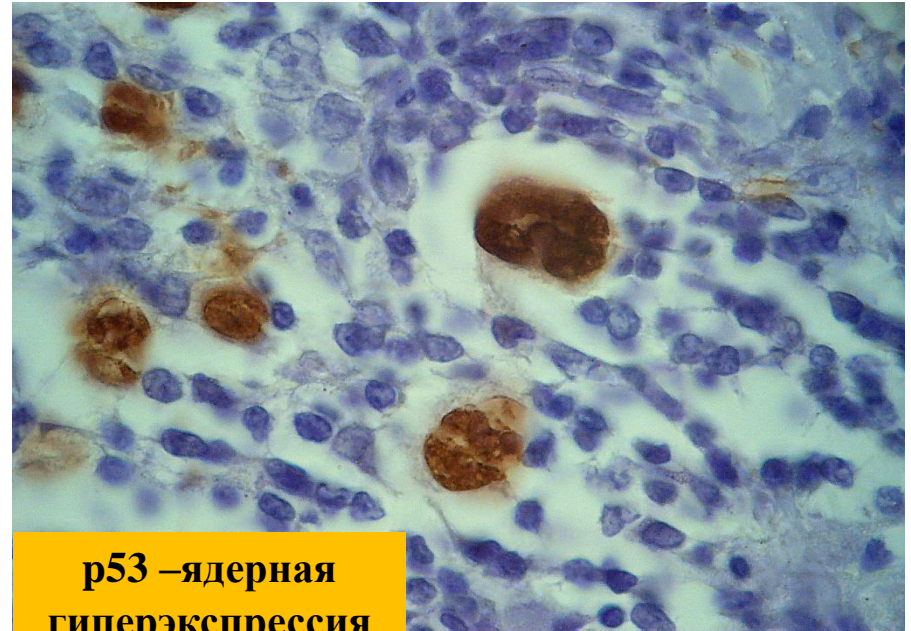
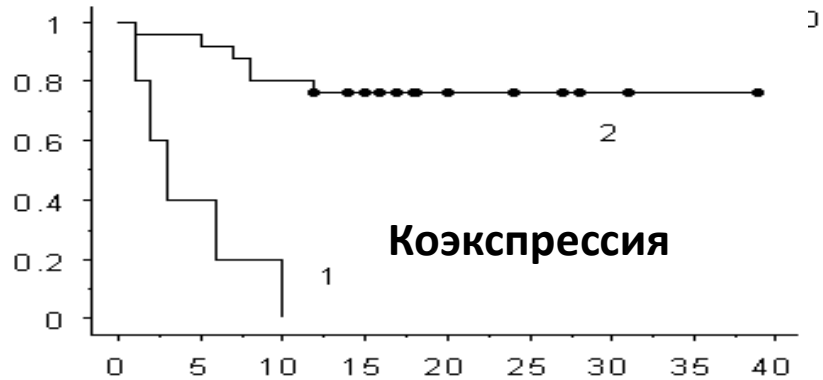
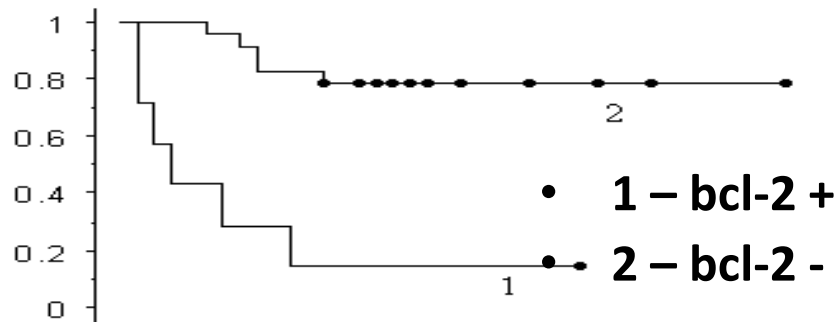
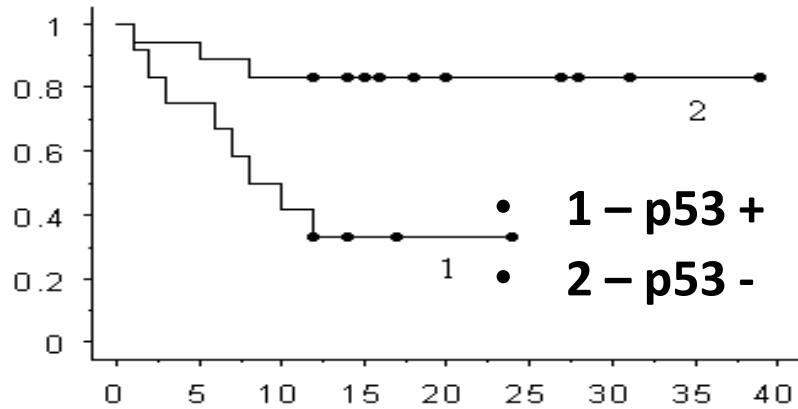
Table 7. Hazard Ratios for BRG by IPS Levels, Estimated by Multivariate Cox Regression for DSS

BRG	HR	95% CI
Low IPS	12.53	3.50 to 44.94
High IPS	1.58	0.61 to 4.07

NOTE. χ^2 model, 32.90; P = 0.000.
Abbreviations: BRG, biologic risk group; IPS, international prognostic score; DSS, disease-specific survival; HR, hazard ratio.

Риск смерти значительно увеличивается при наличии двух или трех биологических маркеров в группе низкого риска по МПИ!

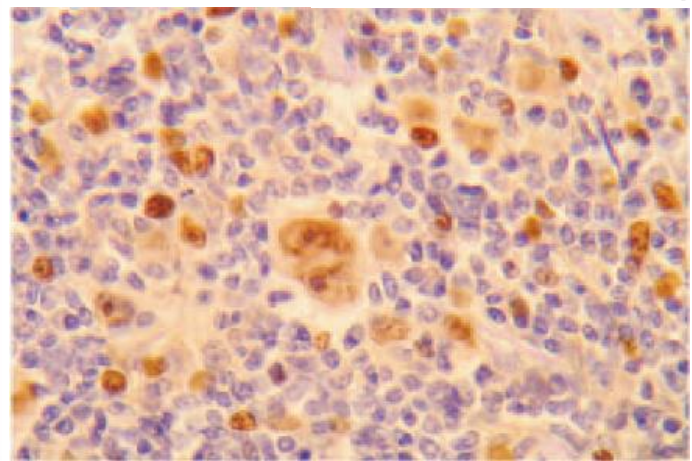
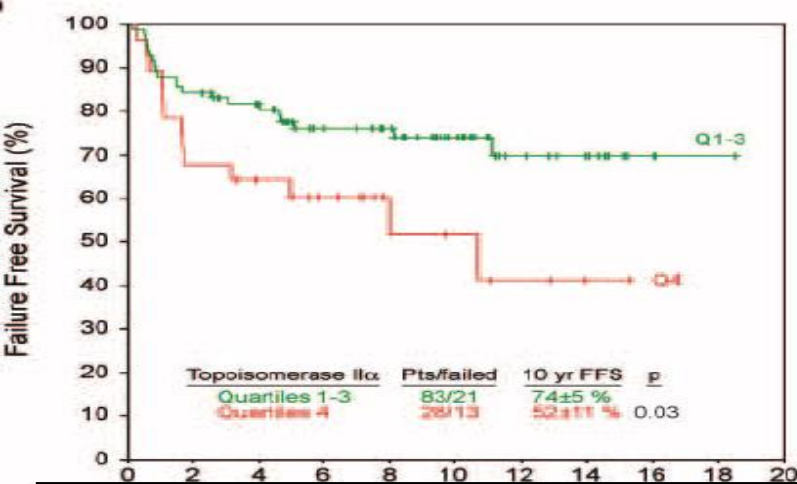
ЛХ. Биологические маркеры... Апоптоз?



Topoisomerase II α Expression as an Independent Prognostic Factor in Hodgkin's Lymphoma

Ipatia A. Doussis-Anagnostopoulou,¹ Theodoros P. Vassilakopoulos,² Irimi Thymara,³

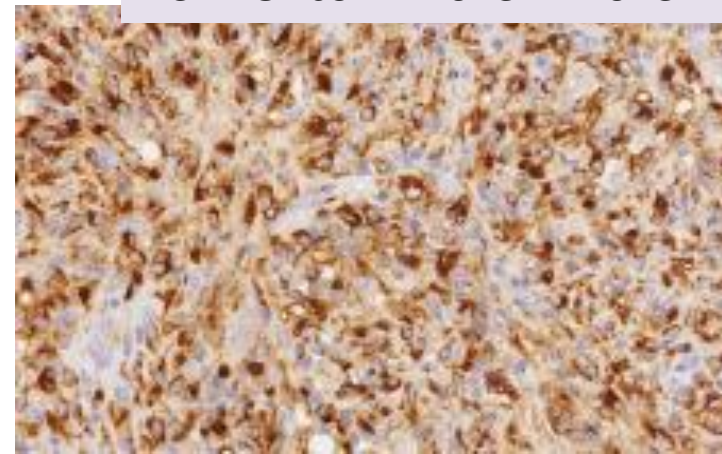
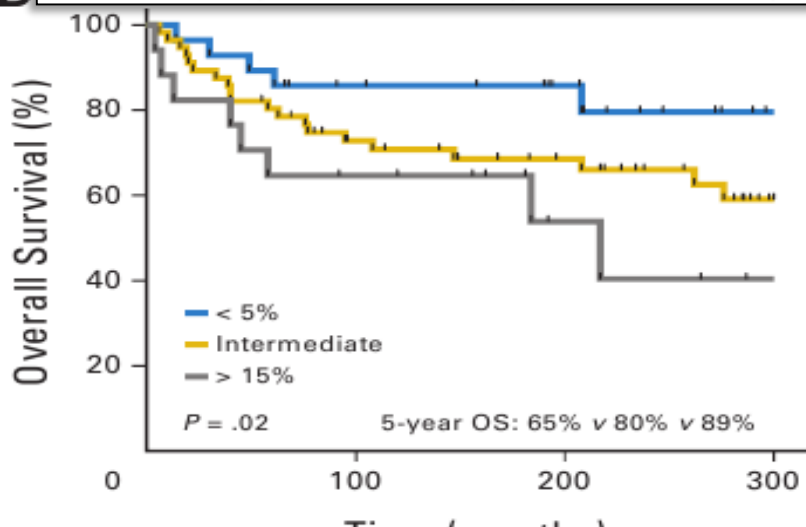
Clin Cancer Res 2008;14(6) March 15, 2008



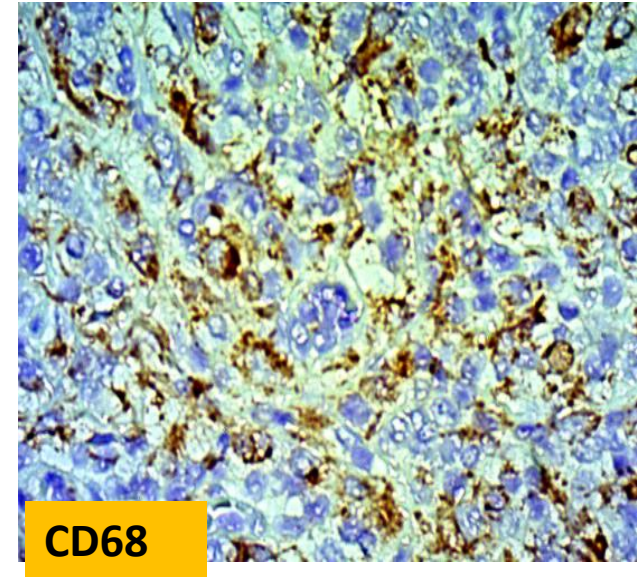
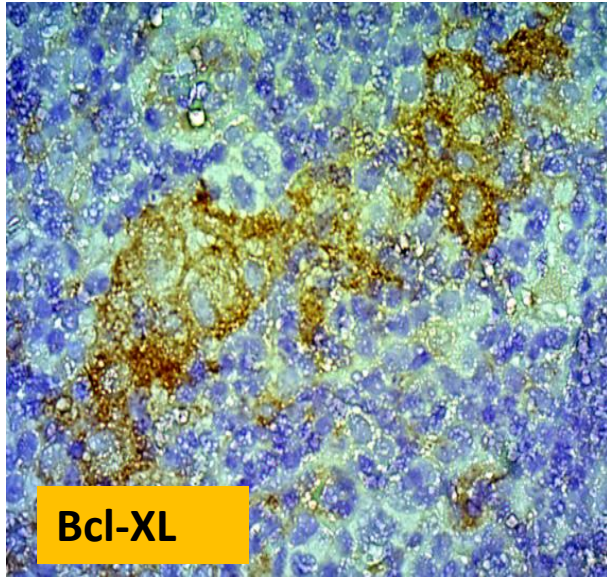
Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at Diagnosis in the Microenvironment of Classical Hodgkin Lymphoma Is Predictive of Outcome

Paul Greaves, Andrew Clear, Rita Coutinho, Andrew Wilson, Janet Matthews, Andrew Owen,

J Clin Oncol. – 2013. – Vol.31. – P.256-262

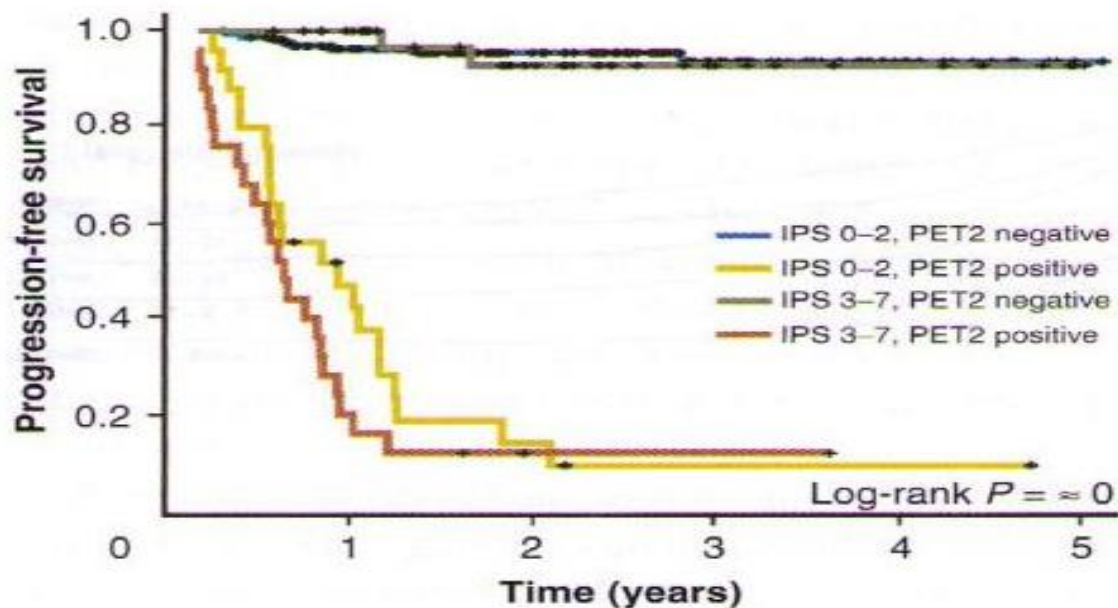


Апоптоз, пролиферация и микроокружение



- **Проспективное исследование с 2013 года среди всех de novo случаев ЛХ**
- **Оценка влияния на показатели выживаемости и степень независимости от других клинических и лабораторных характеристик**

ПЭТ, МПИ и прогрессирование – ПЭТ-позитивность одинаково ухудшает БПВ при МПИ 0-2 и МПИ 3-7

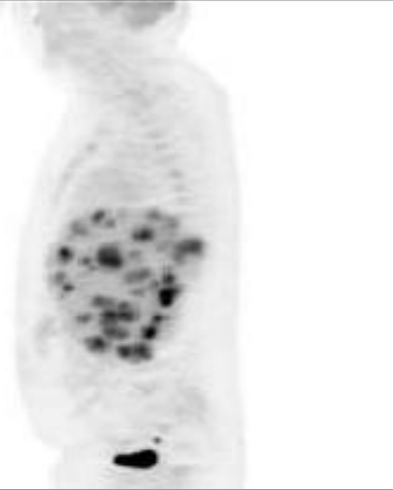
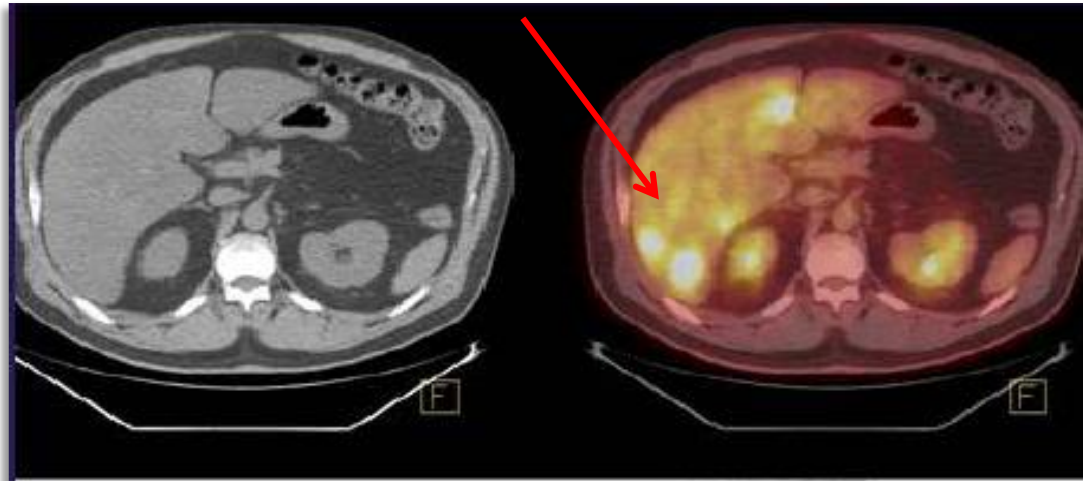


Progression-free survival in 260 patients with advanced disease according to International Prognostic Score (IPS) and PET results after two cycles of ABVD. (Reprinted from [133] with permission)

- ПЭТ затмевает МПИ.
- Но... ПЭТ в ранние сроки – это маркер чувствительности к химиотерапии и он зависит от агрессивности терапии

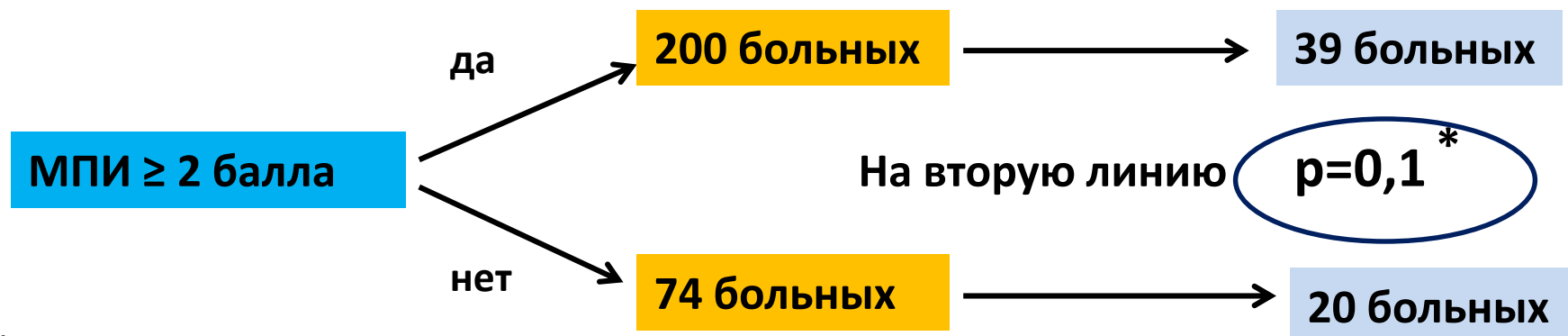
- *Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L., et al. / J. Clin. Oncol. 2007. – Vol. 25. – P. 3746 – 52.*

ПЭТ в группе распространенных стадий



- Контроль эффективности индукционной терапии - 37 исследований
- Отсутствие ПЭТ-ремиссии по критериям Чиссона в 13 (35%) случаях
- Потребность в переводе на терапию II линии – 8 человек из 13 (62%)

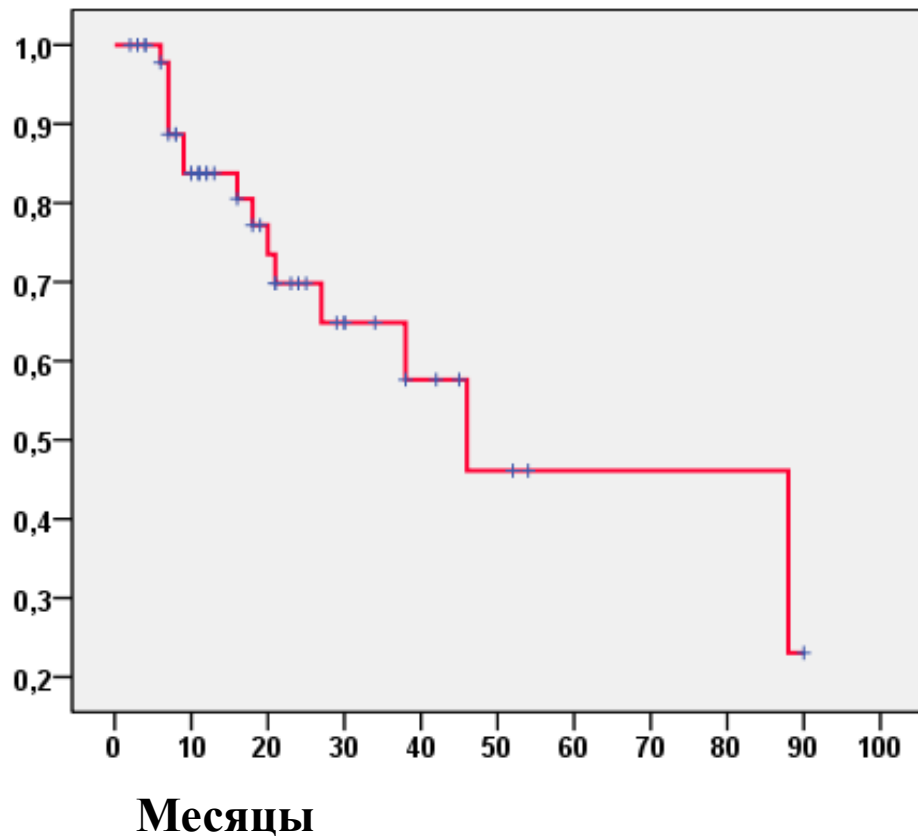
Перевод на salvage-режимы ± АТПСКК, как одна из суррогатных точек



* точный критерий Фишера

1. Прогностическая модель для распространенных стадий ЛХ – Международный прогностический индекс
2. Первый этап исследования: МПИ и его параметры в условиях ВЕАСОРР-терапии. Собственный опыт и анализ литературы.
3. Обновленные данные с учетом изменения прогностической модели
4. Значение биологических маркеров и ПЭТ-данных
5. **Пожилые больные с кардиальной и пульмональной коморбидностью**

Лимфома Ходжкина, пациенты старше 60 лет (n = 53)



- Медиана возраста – 69 лет (61 - 80)
- Распространенные стадии (высокий риск) – 32 (60%)
- Локальные стадии с неблагоприятным прогнозом (промежуточный риск) – 21 (40%)
- МПИ Хасенкливера –
Доля ≥ 3 – 37 (74%)

медиана	3-летняя ОВ	5-летняя ОВ
46 мес	65%	46%

Table 2

Chemotherapy Series in Elderly Hodgkin Lymphoma*

Lead Author	N	Study Type	Stage and Median Age	Treatment	Outcome
Mir, 1993	29	Prospective, randomized (patients \geq age 60 constituted 8% of total study)	All advanced stage 71% 60–69 yr	ABVD, MOPP, alternating ABVD/MOPP	5-yr OS = 31%
Levis, 1994	26	Retrospective (registry)	58% stage III/IV Median age = 72 yr	ABVD-based (ABVD, MOPP/ABVD)	62% = CR rate, 8-yr RFS = 75%, EFS = 36%, OS = 48%
Levis, 1996	25	Prospective (phase II)	24% stage IV Median age = 72 yr	CVP/CEB	73% = CR, 5-yr RFS = 47%, EFS = 32%, OS = 55%
Weeks, 2002	56	Retrospective	73% stage III/IV Median age NR	ChIVPP (n = 31) or ChIVPP/ABV (n = 25)	5-yr EFS and OS with ChIVPP/ABV = 52% and 67%, respectively, vs 24% and 30% with ChIVPP
Macpherson, 2002	38	Prospective (phase II)	All advanced stage ^b Median age = 72 yr	ODBEP	5-yr DFS = 49%, OS = 42%
Stark, 2002 ¹	102	Prospective (population-based)	64% stage III/IV ^b Median age = 69 yr (M)/72 yr (F)	Heterogeneous	Median OS = 26 mo, median RFS = 39 mo
Enblad, 2002	49	Retrospective (registry)	54% stage III/IV Median age = 71 yr	MOPP/ABVD or MOPP (71%) or ChIVPP (22%)	CR = 67%, RR = 43%, 5-yr OS = 45%
Enblad, 2002	31	Retrospective (registry)	42% stage III/IV Median age = 71 yr	LVPP/OEPA	CR = 67%, RR = 32%, 5-yr OS = 48%
Landgren, 2003	88	Retrospective	69% stage III/IV Median age = 72 yr	MOPP-based (n=46), ABVD-based (n = 39), other (n=3)	CR = 49%, 5-yr CSS = 39%, OS = 51%
Levis, 2004[35]	105	Prospective (phase II)	54% stage IIB–IV Median age = 71 yr	VEPEMB	CR = 76%, 5-yr RFS = 82%, DSS = 69%, FFS = 56%, OS = 64%
Ballova, 2005[10]	68	Prospective (phase III)	All stage IIB–IV Median age = 69 yr	COPP/ABVD vs BEACOPP baseline	COPP/ABVD: CR = 77%, 5-yr FFTF = 55%, OS = 50% BEACOPP: CR = 76%, 5-yr FTTF = 74%, OS = 50%
Kolstad, 2007[69]	29	Retrospective	62% stage IIB–IV Median age = 71 yr	CHOP \pm RT	CR = 93% stage I–IIA: 3-yr PFS = 82%, OS = 91% stage IIB–IV: 3-yr PFS = 72%, OS = 67%

Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Haematologica. 2003;88(4):438-444.

Лимфома Ходжкина, пациенты старше 60 лет.

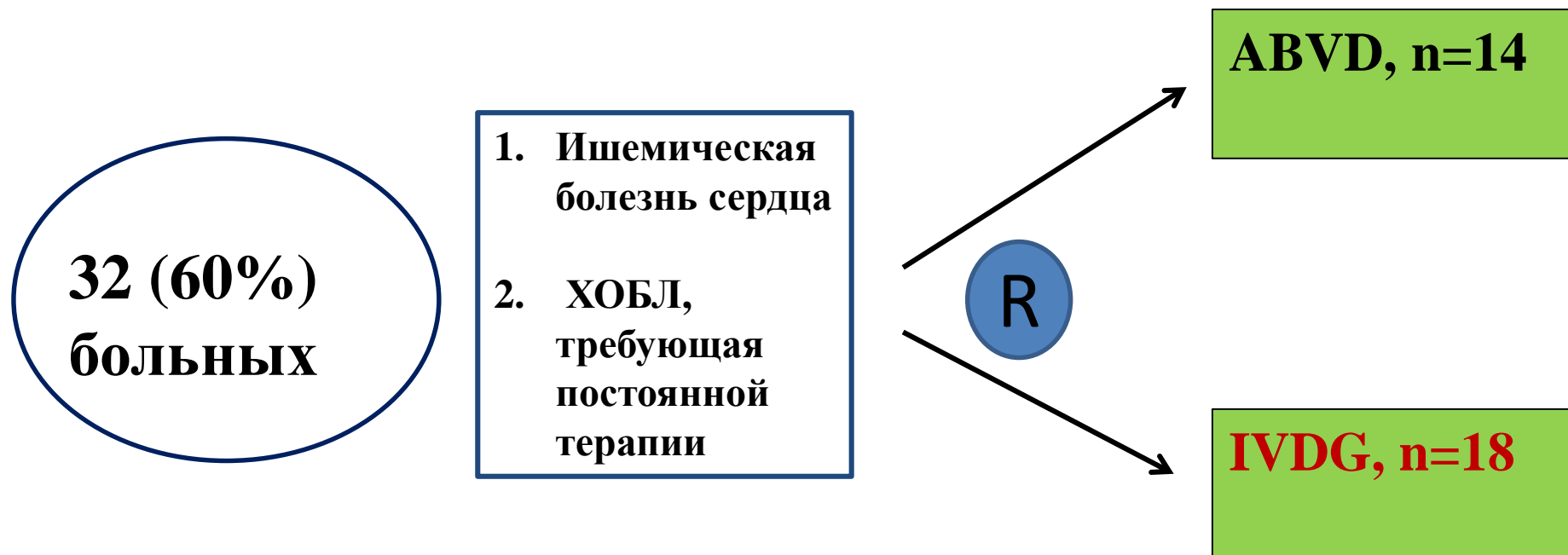
Группа с серьезной коморбидностью.

Ожидаемая кардио – пульмональная токсичность

Больная Н., 28.09.1940 (67 лет)

Диагноз основной: Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз (II-й гистологической градации), стадия IV Бб bulky (12.2007), с поражением шейных лимфатических узлов с обеих сторон, подмышечных и паховых слева, парааортальных, субаортальных, бифуркационных и левых бронхопульмональных, чревных, парааортальных внутрибрюшных, селезенки, очаговое метастатическое поражение легочной ткани слева.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения, ФК II, кардиосклероз, НША. Хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, ДН II.



Возможность снижения кардио – и пульмональной токсичности

IVDG:

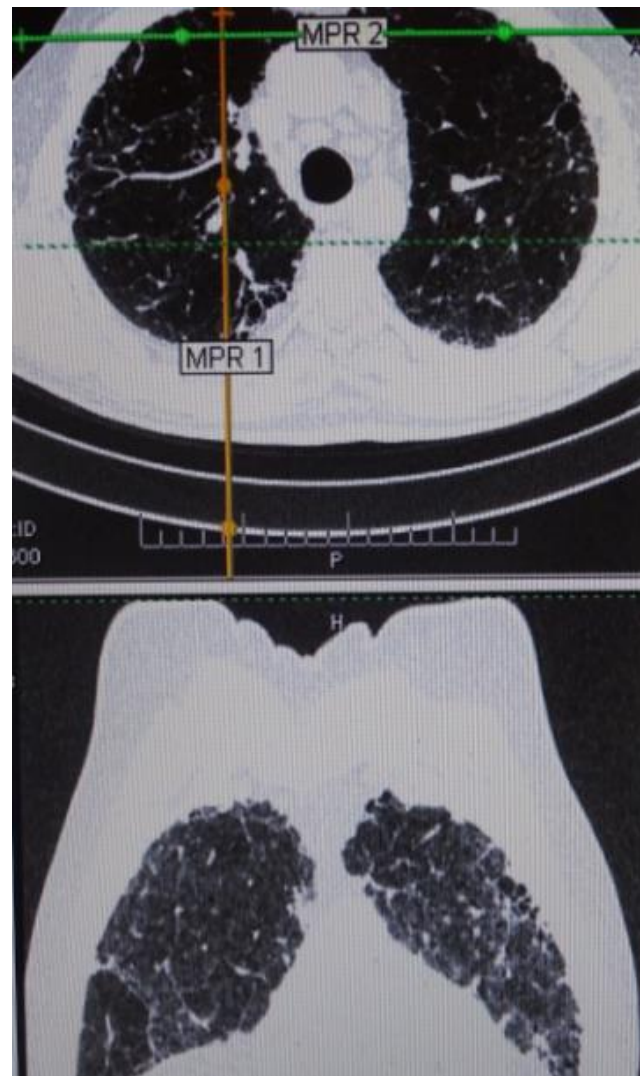
- Идарубицин 5 мг/м² в/в 1, 15 дни
- Винбластин 6 мг/м² в/в 1, 15 дни
- Дакарбазин 375 мг/м² в/в 1, 15 дни
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в 1, 15 дни

Перерыв – 14 дней

IVDG и АВVD

Снижение частоты кардиальной токсичности и пульмонального фиброза

	IVDG (n=18)	ABVD (n=14)	P
4-летняя ОВ	68%	75%	Не значимо
Кардиальная токсичность ВОЗ III-IV	1	5	0,08
Пульмональный фиброз	0	6	<0,01



Заключение

- ВЕАСОРР-14 – эффективный и приемлемый по токсичности режим для лечения ЛХ
- Изменение терапии может нивелировать значимость ранее выделяемых факторов риска
- ПЭТ-оценка имеет большее значение для изменения тактики терапии, чем клинико-лабораторные индексы
- Пожилым пациентам с коморбидностью может быть предложена менее токсичная в сравнении с АВVD и не менее эффективная терапия

Спасибо за внимание!

Коллектив авторов:

Демиденко К.В.

Фастова Е.А.

Голубева О.Е.

При участии ГБУ «Волгоградский
медицинский научный центр»