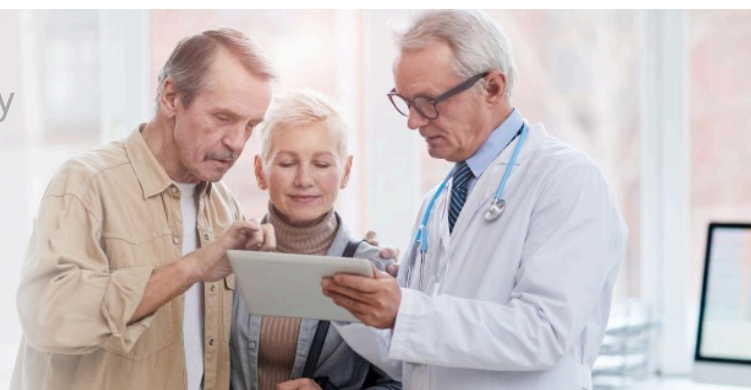


Клинические инструменты оценки прогноза у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ)



Клинические инструменты оценки прогноза у пациентов с ДВКЛ



Самарина Светлана Валерьевна

к.м.н., заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром
ФГБУН КНИИГПК ФМБА России

Цель терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) – достижение длительной ремиссии после первой линии терапии для благоприятного долгосрочного прогноза¹.

Повышение эффективности лечения первичных больных с ДВКЛ возможно при персонализированном подходе к терапии пациента. Основным и доступным в рутинной клинической практике подходом к индивидуализации терапии является определение **прогноза течения заболевания для каждого пациента с целью назначения риск-адаптированной терапии в первой линии**.

Для прогнозирования течения ДВКЛ используют различные шкалы оценки рисков. Одной из таких шкал является международный прогностический индекс/International Prognostic Index (МПИ/ИПИ), который используется в клинической практике более 25 лет и продолжает сохранять свою актуальность. Выделение групп риска ассоциировано с разной выживаемостью больных ДВКЛ. Например, пациенты высокого промежуточного и высокого риска (ИПИ 3–5) представляют собой наиболее сложную группу, так как для них прогноз общей выживаемости остается неблагоприятным. Для пациентов этой группы особенно актуально внедрение новых эффективных подходов терапии первой линии для достижения лучших клинических результатов.³

ИПИ рассчитывается по системе баллов и включает в себя параметры³:



Возраст
> 60 лет



Уровень ЛДГ
выше
референтных
значений



Стадия
заболевания
III–IV по шкале
Ann Arbor



Статус
ECOG ≥ 2



Количество
экстранодальных
поражений > 1

Каждый параметр соответствует 1 баллу. По результату оценки баллы суммируются от 0 до 5.³

В зависимости от суммы набранных параметров выделяют 4 группы риска:

- ◆ низкий (IPI 0-1)
- ◆ промежуточный низкий (IPI 2)
- ◆ промежуточный высокий (IPI 3)
- ◆ высокий (IPI 4-5)

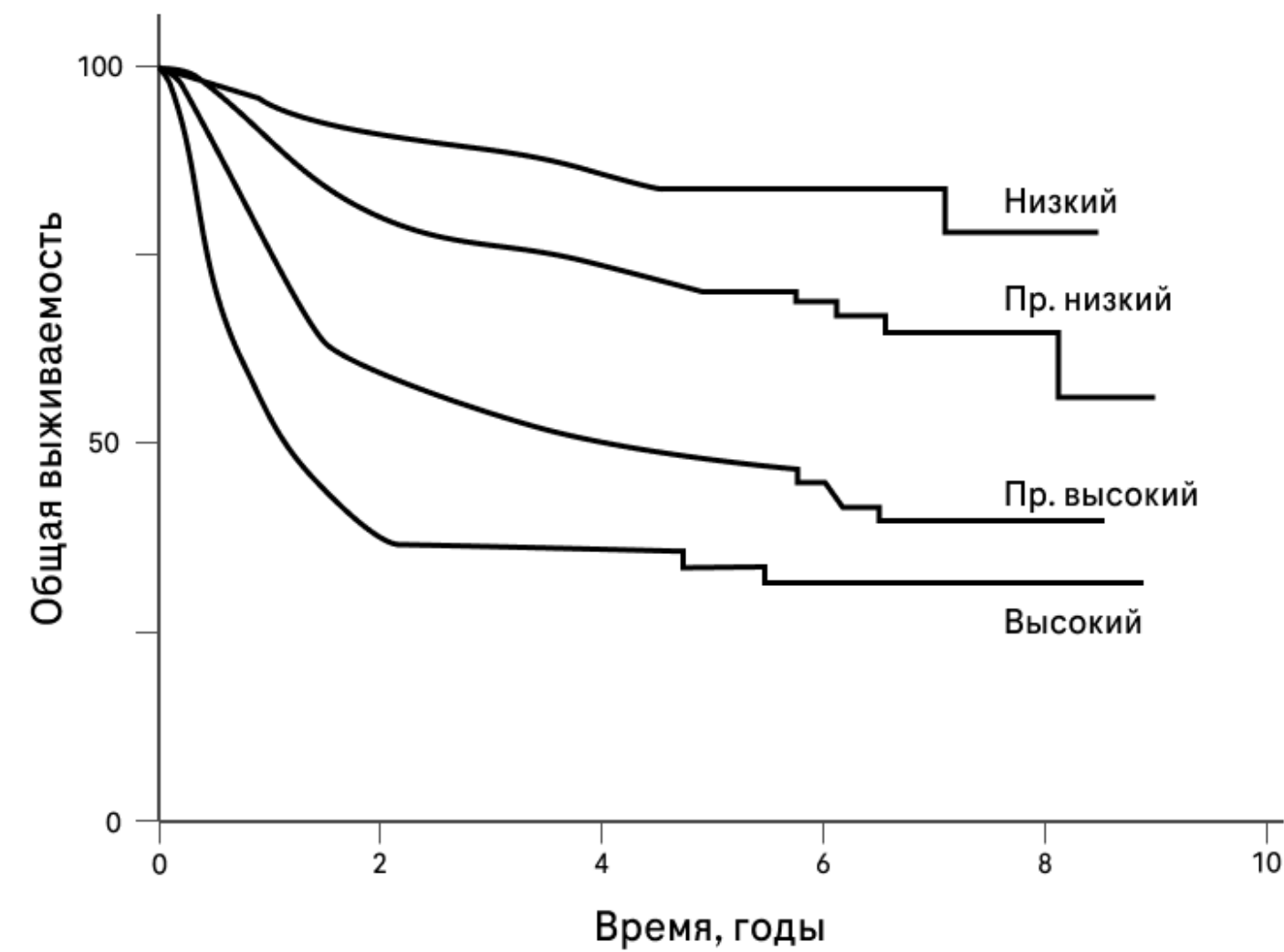


Рисунок 1 - Общая выживаемость больных ДВКЛ в зависимости от группы риска по шкале IPI⁸.

В зависимости от группы риска 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 73%, 51%, 43% и 26%, соответственно (рисунок 1)³. Таким образом, для увеличения выживаемости пациентов с наибольшим риском прогрессии по шкале IPI (IPI 3-5) представляется особенно актуальным переосмысление терапевтических подходов.

Категория риска (по IPI)	Балл	Частота полных ответов,%	Двухгодичная безрецидивная выживаемость, %	Пятилетняя выживаемость, %
Низкий	0-1	87	79	73
Низкий промежуточный	2	67	66	51
Высокий промежуточный	3	55	59	43
Высокий	4-5	44	58	26

Результаты в соответствии с группой риска, определенной Международным Индексом (IPI)³

Применение терапии по схеме R-CHOP в настоящий момент нередко используется в терапии первой линии пациентов с ДВКЛ. Вместе с тем, имеются клинические данные, свидетельствующие о снижении эффективности схемы R-CHOP при значении индекса IPI более 2 баллов. При IPI >2 ОО (общий ответ) был достигнут у 79,3% пациентов, ПО (полный ответ у 51,7%, в то время как у пациентов с IPI ≤2 ОО составлял 96,2%, ПО - 81,1%)⁵.

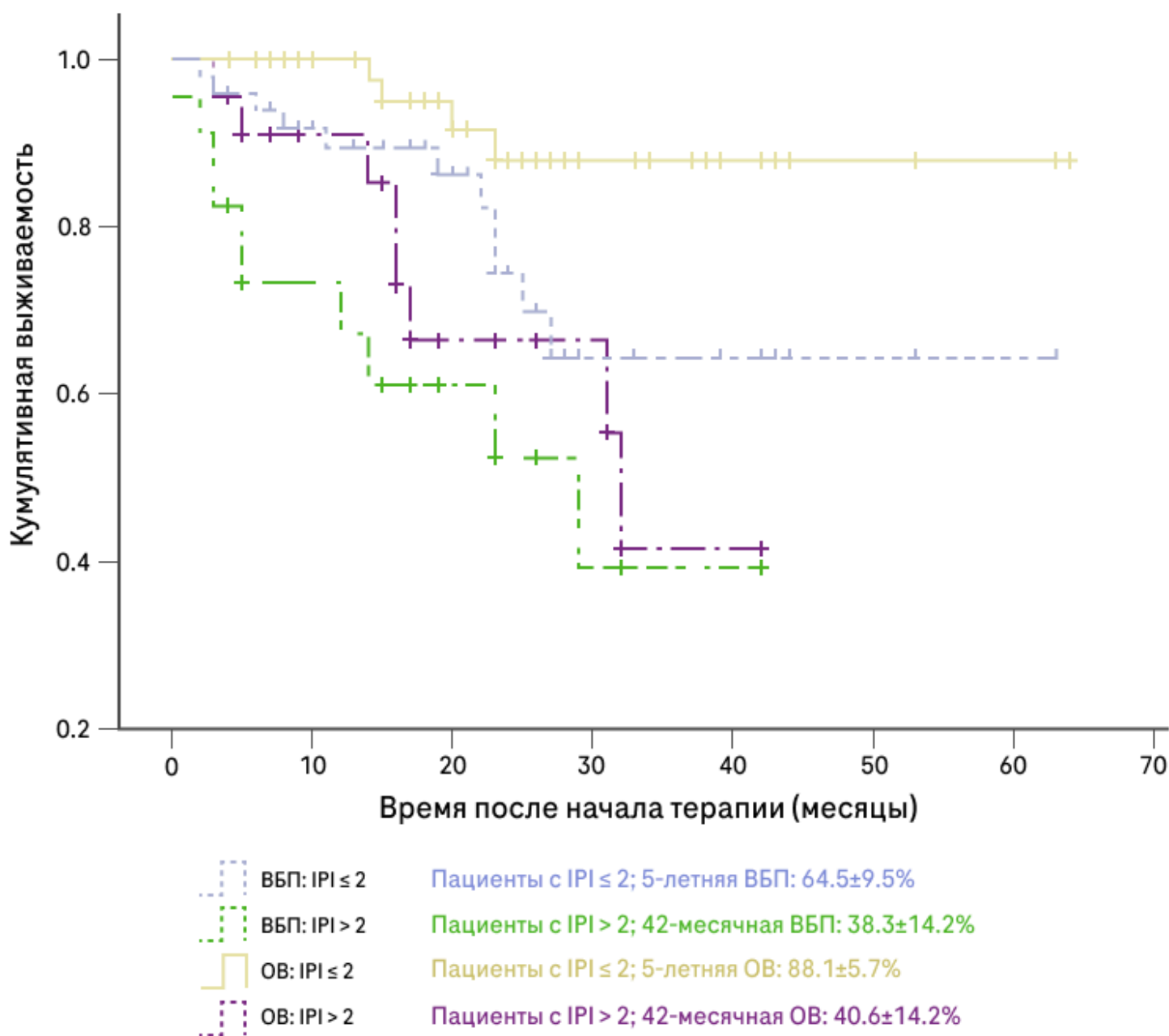


График Каплан-Мейера ОВ, ВБП для пациентов с ДВКЛ в зависимости от значения IPI.⁵

В эпоху применения ритуксимаба была разработана шкала R-IPI (пересмотренный Международный прогностический индекс, Revised IPI), которая позволяет как планировать тактику лечения, так и интерпретировать результаты клинических исследований^{2,24}. В R-IPI включены схожие клинические и биохимические параметры, что и в шкалу IPI^{3,6,7}.

Прогностическая шкала R-IPI

Вариант IPI	Прогностические факторы	Группы риска (баллы)	ОВ
R-IPI пересмотренный (2007)	возраст: > 60 (1)	Очень хороший прогноз (0)	94%
	ECOG: > 1 (1)	Хороший (1–2)	79%
	стадия: III или IV (1)	Плохой (3–5)	55%
	ЛДГ: > верхней границы нормы (1)		
	экстранодальные очаги: > 1 (1)		

Также рассмотрим некоторые другие прогностические шкалы: NCCN-IPI и GELTAMO-IPI^{2,23}.

Прогностическая шкала NCCN-IPI

Вариант IPI	Прогностические факторы	Группы риска (баллы)	ОВ
NCCN-IPI (2014)	возраст: < 40 лет (0)	Низкий (0-1)	96%
	40–60 лет (1)	Промежуточно низкий (2–3)	82%
	60–75 лет (2)	Промежуточно высокий (4–5)	64%
	> 75 лет (3)	высокий (≥6)	33%
	ЛДГ выше 1-3х норм (1)		
	> 3х норм (2)		
	ECOG: ≥2 (1)		
	стадия III или IV (1)		
	экстранодальные очаги: ≥1 (1)		

NCCN-IPI включает в себя 5 факторов: возраст, активность ЛДГ, поражение более 1 экстранодальной зоны, стадия по классификации Ann-Arbor и соматический статус по шкале ECOG, при этом больные по возрасту разделяются на 4 группы, показатели ЛДГ - на две⁸.

Этими дополнениями NCCN-IPI отличается от предыдущих вариантов IPI. Модифицированный NCCN-IPI вносит уточнения в подгруппы высокого и низкого рисков в сравнении со стандартным шкалами: 5-летняя ОВ составляет 33% и 96%, соответственно. Результаты подтверждены на когорте из 1138 больных гематологами национального онкологического общества США⁸.

Система оценки прогноза GELTAMO-IPI основана на включении бета-2-микроглобулина (β 2-МГ) в NCCN-IPI с исключением экстранодальных зон поражения в качестве прогностического фактора²³. В данной прогностической шкале большое внимание в определении прогноза уделяется β 2-МГ, увеличение которого отмечается примерно в 40% случаев. По результатам исследования доказано, что чем выше уровень β 2-МГ, тем хуже прогноз течения болезни²¹.

Прогностическая шкала GELTAMO-IPI

Вариант IPI	Прогностические факторы	Группы риска (баллы)	ОВ
GELTAMO IPI (2017)	возраст: < 65 (0)	Низкий (0)	93%
	65–79 (1)	Промежуточно низкий (1–3)	79%
	≥80 (2)	Промежуточно высокий (4)	66%
	ECOG: 2 (1)	Высокий (> 5)	39%
	3–4 (2)		
	стадия: III или IV (1)		
	ЛДГ: > выше верхней границы нормы (1)		
	β2М: > выше верхней границы нормы (1)		

По данным литературы, существуют дополнительные факторы, которые могут оказывать независимое влияние на прогноз течения заболевания, ОВ и БРВ (безрецидивную выживаемость) при ДВКЛ. К ним относятся В-симптомы, поражение экстранодальных органов, индекс массы тела, гематологические, биохимические показатели и молекулярно-генетические факторы^{9,10}. При поражении ЦНС можно использовать шкалу CNS-IPI²⁵. Вовлечение CNS при ДВКЛ встречается редко и традиционно считается неблагоприятным фактором течения заболевания¹¹⁻¹³. Рецидивы ДВКЛ с поражением ЦНС чаще возникают при вовлечении экстранодальных органов таких, как яички, матка, почки, надпочечники и костный мозг¹⁴.

Прогностическая шкала CNS-IPI

Вариант IPI	Прогностические факторы	Группы риска (баллы)	ОВ
CNS- IPI	возраст: >60 лет (1)	Низкий (0-1)	< 5 %
	ECOG: >1 (1)	Промежуточный (2–3)	< 5%
	стадия: III или IV	Высокий (4-6)	> 10%
	ЛДГ: > выше верхней границы нормы (1)		
	экстранодальные очаги: ≥1 (1)		
	Вовлечение почек и/или надпочечников (1)		

В настоящей статье были рассмотрены наиболее часто встречающиеся клинические индексы - IPI, R-IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI, CNS-IPI. Несмотря на многообразие имеющихся подходов, необходимо отметить, что главной целью применения шкалы IPI и других, созданных на ее основе систем, является стратификация пациентов с определением тех из них, кто имеет наибольший риск прогрессирования. Подобная стратификация необходима для пересмотра подходов к терапии пациентов в пользу риск-адаптированной стратегии. Применение подхода R-CHOP в первой линии демонстрирует недостаточную эффективность у порядка 40% пациентов²⁶. Для пациентов этой группы особенно важно применение новых подходов терапии первой линии для достижения лучших клинических результатов, что может способствовать увеличению шанса на излечение у большего числа пациентов с ДВКЛ.

ДВКЛ- Диффузная В-крупноклеточная лимфома; БПВ - беспрогрессивная выживаемость; ОВ - общая выживаемость; ОО - общий ответ; ПО - полный ответ; β 2-МГ - бета-2-микроглобулина; CNS (Central nervous system) ЦНС- центральная нервная система; IPI (International Prognostic Index) - международный прогностический индекс (МПИ); ЛДГ - лактатдегидрогеназа; БРВ - безрецидивная выживаемость.

Список литературы:

1. Sara Ekberg et al., British Journal of Cancer volume 127, pages1642–1649 (2022)
2. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications / Sotirios G Papageorgiou, Thomas P Thomopoulos, et al / Review Ther Adv. Hematol. / May 2021.
3. Shipp, M., The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma / M. Shipp, D. Harrington , J. Anderson et al. // N Engl J Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 987-994.
4. Bellas, C. Immunohistochemical and molecular characteristics with prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. / C. Bellas, D. Garcia, Y. Vicente, et al. // PLoS One. - 2014. - Vol. 9 (6). - P. 98169.
5. Li, J. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients / J. Li, L. Wang, Y. Shen et al. // Annals of Hematology September. - 2007. - Vol. 86 (9). - P. 639-645.
6. Sehn, L.H. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP / L.H Sehn, B. Berry, M. Chhanabhai, C. Fitzgerald, et al. // Blood. - 2007. - Mar 1. - Vol. 109 (5). - P. 1857-61.
7. Rosenberg, S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. / S.A. Rosenberg // Cancer Treat Rep. - 1977. - Vol. 61 (6). - P. 1023-7.
8. Zhou, Z, An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era / Z. Zhou, L. Sehn, A. Rademaker, et al. // Blood. - 2014. - Vol. 123(6). - P. 837-42.
9. Wight, J. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. / J. Wight, G. Chong, E. Hawkes. et al. // Blood Reviews. - 2018 Sep. - Vol. 32 (5). - P. 400-415.
10. El-Galaly, T.C. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. / T.C. El-Galaly, D.Villa, T.Y. Michaelsen, et al. // Eur J Cancer. - 2017. - Vol. 75. - P.195-203.
11. Cai, Q.Q. New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. / Q.Q. Cai, L.Y. Hu, Q.R. Geng, et al. // Chin J. Cancer. - 2016. - Vol. 35 (1) 87.
12. Fletcher, C.D. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. / C.D. Fletcher, B.S. Kahl. // Leuk Lymphoma. - 2014. - Vol. 55 (10). - P. 2228-40.
13. Kanemasa, Y. Central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma: analysis of the risk factors and proposal of a new prognostic model. / Y. Kanemasa, T. Shimoyama, Y. Sasaki, et al. // Ann Hematol. - 2016. - Vol. 95 (10). - P. 1661-9.
14. El-Galaly, T.C. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. / T.C. El-Galaly, C.Y. Cheah, M. Hutchings, et al. // Br J. Haematol. - 2016. - Vol. 175 (5). - P. 876-83.
15. Campbell, J. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. / J. Campbell, JF. Seymour, J. Matthews J, et al. // Eur J Haematol. - 2006. - Vol. 76 (6). - P. 473-80.
16. Kim, D.H. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. / D.H. Kim, J.H. Baek, Y.S. Chae, et al. // Leukemia. - 2007. - Vol. 21 (10). - P. 2227-30.
17. Cox M. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse large B-cell-lymphoma. / M. Cox, I. Nofroni, L. Ruco, et al. // Leuk Lymphoma. - 2008. - Vol. 49 (9). - P. 1745-51.
18. Wang, J. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. / J. Wang, K. Gao, W. Lei, et al. // Oncotarget. - 2017. - Vol.8 (3). - P. 5414-25.
19. Oki, Y. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. / Y. Oki, K. Yamamoto, H. Kato, et al. // Eur J Haematol. - 2008. - Vol. 81 (6). - P. 448-53.
20. Judd, J. Low level of blood CD4 (+) T cells is an independent predictor of inferior progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma. / J. Judd, E. Dulaimi, T. Li, M. Millenson, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2017. - Vol. 17 (2). - P.83-8.
21. Kanemasa, Y. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma. / Y. Kanemasa, T. Shimoyama, Y. Sasaki, et al. // Hematol Oncol. - 2017. - Vol. 35 (4). - P. 440-446.

22. Miyashita, K. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. / K. Miyashita, N. Tomita, M. Taguri, et al. // Leuk Res. - 2015. - S0145-2126 (15). - 30368-4.
23. Montalban, C. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. / C. Montalban, A. Diaz-Lopez, et al. // Br J Haematol. - 2017. - Vol. 176 (6). - P. 918-28.
24.  <https://ashpublications.org/blood/article/109/5/1857/23212/The-revised-International-Prognostic-Index-R-IPI>
25.  https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/#_Toc96601257
26. Maurer MJ, et al. J Clin Oncol 2014;32:1066–73

M-RU-00010176 Март 2023