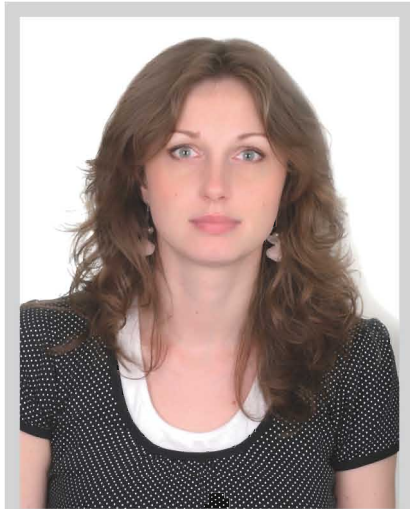


Національний інститут раку, Київ

# ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА: СТАНДАРТНІ ТА ПОШУК НОВИХ



О.І. Новосад, І.А. Крячок,  
Н.М. Храновська, Н.М. Свєргун,  
О.М. Грабовий, С.О. Антонюк

Адреса:  
Новосад Ольга Ігорівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-10-90  
E-mail: novosad.o.ua@gmail.com

**Ключові слова:** лімфома Ходжкіна, фактори ризику, хіміотерапія, прогноз, виживаність.

Планування оптимального режиму хіміотерапії первинних хворих на лімфому Ходжкіна необхідно проводити з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу захворювання. Актуальними залишаються питання подальшого пошуку та вивчення прогностичних факторів, які дозволять не тільки прогнозувати перебіг захворювання в цілому, але й вдосконалити індивідуальний прогноз для кожного пацієнта.

Лімфоми об'єднують велику групу злоякісних новоутворень лімфоїдної тканини. Лімфома Ходжкіна (ЛХ) становить близько 1% усіх злоякісних пухлин та майже 30% лімфом у світі. У США щорічно діагностують близько 8000 нових випадків захворювання [1]. В Україні зберігається стійка тенденція до збільшення захворюваності на злоякісні лімфоми, показник приросту в регіонах України за період 1999–2007 рр. становив від 4,2 до 8,1%. Заданими Національного канцер-реєстру, у 2010 р. в Україні діагностовано більше ніж 1000 первинних ЛХ, захворюваність становила 2,4, а смертність — 1,1 на 100 тис. населення [2].

Загальна 5-річна виживаність хворих на ЛХ становить 96,0%, а летальність до року — 9,0%, однак в Україні вона не перевищує 71,0%, а летальність до року майже в 1,5 раза (16,3%) вища від світових показників [3]. У розвинутих країнах 5-річна виживаність хворих на ЛХ у пізніх стадіях рідко перевищує 60,0%, в Україні дорівнює 45,5% у хворих з III та 31,4% — з IV стадією [2].

Незважаючи на досягнення позитивної відповіді на першу лінію терапії в більшості хворих, у 25–35% пацієнтів з ЛХ у пізніх стадіях виявляють рецидив захворювання в перші 5 років [4].

На сьогодні планування оптимальної хіміотерапії (ХТ) первинних хворих на ЛХ необхідно проводити з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу захворювання [5].

У середині минулого сторіччя першими факторами, що дозволяли прогнозувати перебіг захворювання і вибір лікування, були стадія хвороби й наявність симптомів інтоксикації.

Стадіювання захворювання дозволило визначити групу хворих з локалізованим ураженням (I і II стадія), для яких

радикальна променева терапія виявилася найбільш успішною [6].

Аналіз виживаності 14 000 хворих на ЛХ, проведений дослідницькою групою «Міжнародна база даних з вивчення ЛХ» (International Database on Hodgkin's Disease — IDHD) в 1990 р., це підтвердив.

У цьому самому дослідженні в групі з 9087 хворих з локалізованими стадіями, які одержували радикальну променево-терапію, підтверджено, що наявність симптомів інтоксикації визначає гіршу загальну виживаність.

Дотепер система стадіювання, запропонована в Ann Arbor в 1971 р. і доповнена в Cotswolds в 1989 р., залишається основою при складанні комплексу прогностичних ознак для визначення груп ризику у хворих на ЛХ [7].

З 90-х років минулого сторіччя стало відомо, що маса пухлини має не менше значення, ніж її поширеність. Німечкою групою з вивчення ЛХ (German Hodgkin Lymphoma Study Group — GHSG) запропоновано використовувати наступну групу прогностичних факторів (факторів ризику) [8]:

- екстранодальне ураження в межах, позначуваних символом E;
- масивне ураження середостіння;
- масивне ураження селезінки ( $\geq 5$  воглиць або дифузне ураження);
- ураження  $\geq 3$  зон лімфатичних вузлів;
- на стадії A швидкість зсідання еритроцитів понад 30 мм/год, на стадії B — понад 50 мм/год.

Відповідно до наявності або відсутності цих факторів хворих розподіляють на 3 прогностичні групи: зі сприятливим, проміжним та несприятливим прогнозом.

Хворих із I–II стадією без факторів ризику віднесено до групи зі сприятливим прогнозом.

Хворих із I–IIA стадією з наявністю будь-яких факторів ризику, а також з IIВ стадією з 4 і 5 факторами ризику та хворих із IIA стадією без факторів ризику об'єднано в групу з проміжним прогнозом.

Хворих із стадією IIВ з факторами ризику 1–3, IIIA стадією з будь-якими факторами ризику та IIВ і IV стадією виділено в групу з несприятливим прогнозом.

Накопичений до 80-х років минулого сторіччя значний досвід застосування радикальної променевої терапії у хворих з локалізованими стадіями захворювання показав, що, крім стадії й симптомів інтоксикації, існують інші критерії, які прогноують ефективність лікування у хворих на ЛХ [6, 9]. Тому останніми роками проведено численні дослідження, спрямовані на виявлення додаткових факторів ризику, що дозволяють виділити групу хворих з локалізованими стадіями захворювання та вилікувати їх за допомогою тільки променевої терапії та групу, яка потребує ХТ.

Опубліковане в 1975 р. M.J. Peckharn та співавторами з Royal Marsden Hospital (Лондон) дослідження показало, що і при локалізованих стадіях ЛХ ризик рецидиву після застосування радикальної променевої терапії залежить від поширеності захворювання, тобто від кількості початково уражених зон лімфатичних колекторів [10]. При ураженні 1–2 лімфатичних зон показник 7-річної безрецидивної виживаності (БРВ) у цьому дослідженні досягав 70,0%, при ураженні 3 зон — близько 50,0%, а при ураженні більшої їх кількості — лише 20,0%. Надалі ці дані були підтвержені й іншими дослідницькими центрами [9–12].

Однак при проведенні мультицентрового аналізу виявлено, що для хворих з локалізованими стадіями набагато важливішою є загальна маса пухлини, ніж кількість зон ураження, особливо при залученні медіастинальних лімфатичних вузлів. Так, за даними T.L. Thar (1979), 10-річна БРВ у групі хворих з локалізованими стадіями й масивним ураженням середостіння становила 53,0 проти 86,0% у групі хворих з меншими розмірами медіастинальних лімфатичних вузлів.

Ці дані згодом були підтвержені численними дослідженнями інших центрів [1].

Так, за даними Російського онкологічного наукового центру (РОНЦ) ім. М.М. Блохіна (Москва), масивне ураження середостіння також знижує 10-річну загальну виживаність даної групи хворих з 82,0 до 61,0% в групі хворих без масивного ураження середостіння. Таким чином, виявлено ще дві прогностичні ознаки — кількість зон ураження і масивне ураження лімфатичних вузлів середостіння [6, 13, 14].

Прогностичне значення віку хворих на момент встановлення діагнозу доведено

багатьма дослідженнями. Так, прогностична система, рекомендована EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [15], включає як несприятливий фактор перебігу захворювання вік понад 40 років, а NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada/Eastern Cooperative Oncology Group) — понад 50 років. Старший вік асоціюється з гіршою виживаністю хворих. Однак при аналізі причин смерті в групі хворих старшої вікової категорії з I–II стадією захворювання P. Mauch та співавтори не відзначили підвищення смертності від ЛХ. У цій групі хворих частота смертності від інших пухлин перевищувала частоту смертності через прогресування ЛХ, чим пояснювалася гірша загальна виживаність у старшій віковій групі [16].

Дослідження Стенфордської групи показало, що у хворих старшої вікової групи з локалізованими стадіями ЛХ, які одержали лікування з урахуванням стадії захворювання, нескориговане за віком, відзначали виживаність, аналогічну виживаності хворих у молодших вікових групах.

Таким чином, перебіг ЛХ у групі хворих літнього віку не відрізняється від перебігу захворювання в групі молодих хворих, однак у літніх пацієнтів частіше відзначають несприятливі прогностичні ознаки й гіршу переносимість лікування, особливо інтенсифікованого, що призводить до порушення програми лікування й багато в чому пояснює відмінності в показниках виживаності [9].

На відміну від групи хворих із локалізованими стадіями ЛХ, у якій вплив прогностичних факторів на перебіг захворювання висвітлено докладно й на достатньому клінічному матеріалі, у групі хворих на ЛХ в III–IV стадії цьому питанню приділено значно менше уваги.

В 1995 р. дослідницька група «Міжнародний проект з прогностичних факторів у хворих із розповсюдженою хворобою Ходжкіна» (International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease) оцінила вплив різних прогностичних ознак на перебіг захворювання у 5141 пацієнта з ЛХ в розповсюдженій III–IV стадії [17].

Оцінено вплив віку, статі, гістологічних варіантів ЛХ, IV стадії захворювання, об'єму пухлинної маси, симптомів інтоксикації, показників загального аналізу крові (гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів та швидкості зсідання еритроцитів), рівнів альбуміну, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і b2-мікроглобуліну в сироватці крові.

У результаті багатофакторного аналізу виявлено 7 факторів, які мають статистично достовірний вплив на виживаність, вільну від невдач лікування, у хворих на ЛХ з розповсюдженими стадіями:

- вік понад 45 років;
- чоловіча стать;
- IV стадія захворювання;
- рівень гемоглобіну <105 г/л;
- рівень альбуміну в сироватці крові <40 г/л;
- лейкоцитоз >15x10<sup>9</sup>/л;
- лімфопенія <0,6x10<sup>9</sup>/л;
- кількість лімфоцитів у формулі крові <8%.

При відсутності зазначених прогностичних факторів 5-річна виживаність, вільна від невдач лікування, у групі хворих на ЛХ з розповсюдженими стадіями, становила 80,0%, а за наявності 5 факторів — 45,0%. Цей набір прогностичних ознак названий Міжнародною прогностичною шкалою (International Prognostic Score — IPS). Однак виділити з групи хворих на ЛХ з розповсюдженими стадіями групу з дуже високим ризиком за допомогою IPS не вдалося, тому окремо виділено фактори ризику для стадій III–IV [8, 15, 17].

На сьогодні найчастіше використовують щонайменше 3 системи клінічних прогностичних факторів ризику, пропнованих великими кооперованими групами — EORTC, GHSG і NCIC/ECOG, NCCN (National Cancer Care Network) та ESMO (European Society for Medical Oncology).

Ці системи дещо різняться між собою за комплексом прогностичних факторів і трактуванням груп ризику, але всі вони дозволяють віднести хворого до певної прогностичної групи для вибору найбільш адекватного обсягу лікування [18–20].

Наведені прогностичні фактори добре себе зарекомендували, а використання їх у повсякденній практиці у хворих на ЛХ для вибору програми й обсягу лікування сприяє досягненню високих безпосередніх та віддалених результатів: майже 90,0% повних ремісій (ПР) у первинних пацієнтів, незалежно від стадії хвороби; 5-річна виживаність перевищує 80–90% у кожній групі, що дозволяє говорити про виліковність абсолютної більшості пацієнтів з даним захворюванням.

Досі в кожній групі ризику залишається 10–20% хворих, у яких застосування сучасних хіміопроменевих програм недостатньо ефективне.

Отже, на сьогодні постає питання про вивчення пухлинного процесу на більш глибокому рівні. Імунофенотип зловласних лімфом, молекулярно-генетичний профіль та проліферативна активність на сьогодні є актуальним та важливим питанням у діагностиці й прогнозі перебігу ЛХ у хворих груп проміжного й високого ризику.

Імунофенотипічне (ІФТ) дослідження пухлинної тканини при ЛХ є необхідним компонентом діагностичного процесу, оскільки дозволяє не тільки верифікувати

діагноз, але й може надати важливу інформацію для оцінки прогнозу захворювання.

У РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН проводили дослідження з вивчення клінічного значення ІФТ параметрів пухлинної тканини при різноманітних варіантах ЛХ. Імунологічну ідентифікацію пухлинних клітин при ЛХ проводили за гістологічною цитоплазматичною експресією антигену CD15, оскільки даний маркер, на відміну від антигену CD30, ніколи не експресується при неходжкінських лімфомах. Встановлено, що у хворих на класичну ЛХ CD15-позитивні клітини Рід — Штернберга визначалися в 67% випадків, у 14% — клітин з експресією CD15 не виявлено. Крім того, виділено групу хворих на ЛХ (19%), у тканині яких виявлялися великі CD15-позитивні пухлинні клітини, які не мали типового вигляду клітин Рід — Штернберга, у зв'язку з чим встановлено, що дана група хворих з позитивною експресією цього маркера вирізнялася вкрай несприятливим прогнозом — частота ПР становила тільки 64%. Водночас експресія CD15 або відсутність її на типових клітинах Рід — Штернберга ніяк не позначались на ефективності терапії — частота ПР у цих випадках була 87,0 та 91,0% відповідно ( $p > 0,05$ ). Подальші дослідження в поєднанні з визначенням інших біологічних чинників прогнозу допоможуть виявити найбільш несприятливі групи хворих і вплинути на вибір адекватної програми лікування ЛХ [21].

Недостатньо вивченим залишається роль експресії антигену Ki-67 у пухлинних клітинах як фактора ризику несприятливого перебігу ЛХ. Сербською групою з вивчення лімфом проведено дослідження в групі 40 хворих на ЛХ, пролікованих за схемою ABVD. У даній групі хворих визначали прогностичні фактори за IPS та експресію маркера Ki-67. Згідно з результатами дослідження виявлено, що в пацієнтів з високим рівнем експресії антигену Ki-67 та IPS  $> 3$  існує високий ризик рецидиву захворювання та є необхідність у призначенні більш інтенсивного первинного лікування [22].

Також згідно з результатами дослідження поверхневого клітинного імунофенотипування при ЛХ за допомогою CSC технології v2.0 виявлено 3 додаткових діагностичних поверхневих біомаркери (мембранні протеїни), які в подальшому можуть допомогти відрізнити ЛХ від подібних за імунофенотипом В-клітинних лімфом [23].

Останнім часом усе більше досліджень ведеться в напрямі вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні [24]. Відомо, що сімейство ферментів глутатіон-S-трансферази (GST) каталізує кон'югацію різноманітних ксенобіотиків (хімічних агентів). Ці ферменти мають субстратну

специфічність, яка включає субстанції з відомими мутагенними властивостями, та каталітичну активність, що забезпечує механізм захисту від шкідливого впливу цих речовин. Сімейство ферментів GST відіграє суттєву роль як у метаболізмі канцерогенів, ліпідів, продуктів вільнорадикальних реакцій та інших, так і в обміні катехолестрогенів. GST також виконує роль детоксифікуючого агента, забезпечуючи кон'югацію генотоксичних метаболітів з глутатіоном, що викликає їх інактивацію, як і кон'югація з N-ацетилцистеїном та цистеїном [25].

Відомо 4 основні класи GST та декілька типів поліморфізму генів цього ферменту: GST  $\alpha$  (альфа) GSTA,  $\mu$  (мію) GSTM,  $\theta$  (тета) GSTT та  $\pi$  (пі) GSTP [26].

GSTM  $\mu$  містить нульовий алель у 30–60% людей з 0/0 генотипом. Етнічні порівняння показали, що частота поширеності 0/0 генотипу нижча в негроїдній расі (35%) порівняно з європейською (49%).

Підродина GST  $\pi$  включає один фермент — глутатіон-S-трансферазу P1 (GSTP1). Ген, що кодує GSTP1, розташований на 11-й хромосомі (11q13). Поліморфізм гена GSTP1 за одним нуклеотидом у 105-му кодоні (5-й екзон) є результатом заміщення нуклеотиду аденіну (A) на гуанін (G), що призводить до заміни в пептидному ланцюгу молекули ферменту амінокислоти ізолейцину на валін (Ile $\rightarrow$ Val) [27, 28]. Мутантний тип алеля, що кодує валін, асоціюється з вищою активністю ферменту порівняно з диким типом алеля, що кодується ізолейцином. Окрім участі в детоксикації ксенобіотиків, GSTP1 також задіяний у регулюванні клітинної проліферації та апоптозу. Алель дикого типу знижує проліферативну активність клітин та захищає їх від апоптозу, тоді як мутантний алель не впливає на проліферацію, але також захищає клітини від апоптозу [28]. Дикий генотип (Ile/Ile) частіше виявляють у пацієнтів з III–IV стадіями захворювання та в пацієнтів з агресивними формами ЛХ і пов'язують з високим ризиком розвитку рецидивів та швидким прогресуванням захворювання [29].

У сучасних дослідженнях генотип GSTP1 за 105-им кодоном визначають як можливий незалежний прогностичний фактор клінічного перебігу захворювання та ризику виникнення рецидивів у хворих на ЛХ, а також як маркер чутливості до ХТ [24, 30].

Згідно з результатами італійського дослідження S. Nohaus та співавторів, у якому вивчали поліморфізм GSTT1, встановлено, що генотип GSTT1-null був пов'язаний з підвищенням у цих хворих вірогідності вільної від хвороби виживаності порівняно з хворими, у яких відсутній генотип GSTT1. На підставі проведених досліджень зроблено висновок, що генотип GSTT1-null можна віднести до сприятливого прогностичного

фактора перебігу захворювання у хворих на ЛХ [31].

Норвезьке дослідження групи J. Sarpmanová та співавторів при вивченні біотрансформації генів у хворих на ЛХ та неходжкінські лімфоми підтверджує факт, що алель Val/Val генотипу GSTP1 може відігравати надзвичайно важливу роль у розвитку лімфопроліферативних захворювань [32].

Варто згадати, що факторами, які блокують апоптоз клітин, можуть бути також віруси, наприклад вірус Епштейна — Барр (Epstein — Barr virus — EBV). Припускають, що EBV може активувати протоонкоген BCL-2, який, у свою чергу, блокує процес апоптозу, і таким чином клітини Рід — Штернберга уникають запрограмованої загибелі [33].

Виявлено, що EBV присутній приблизно в 50% клітин Ходжкіна та Рід — Штернберга. У пацієнтів, у яких проявляється Т-клітинний дефіцит, а В-клітини інфіковані EBV, підвищується ризик генетичних мутацій, що може призвести до розвитку лімфопроліферативних захворювань [34].

Невизначеною залишається роль EBV як фактора прогнозу перебігу ЛХ. Це важливий факт, але він не є доказом для багатьох хворих на ЛХ [35]. Згідно з результатами французького дослідження виявлено кореляцію EBV-інфекції у хворих на ЛХ із мікрооточенням та встановлено, що подальше вивчення противірусної відповіді у пацієнтів з ЛХ, інфікованих EBV, може стати основою для розробки нових стратегій лікування [36].

Вважається, що EBV активує NF-kB, що запускає каскадний механізм блока Fas-опосередкованого апоптозу пухлинних клітин. Навряд чи це пояснення може бути задовільним. Адже подібний механізм, що призводить до резистентності пухлинних клітин до апоптозу, характерний і для EBV-негативних випадків ЛХ. Крім того, активація NF-kB присутня в інших В-клітинних пухлинах, не асоційованих з інфікованістю EBV.

К. Farrell та співавтори підтвердили гіпотезу, що у цитомегаловірус-позитивних осіб підвищується ризик виникнення EBV-асоційованої класичної ЛХ, особливо в похилому віці. Достовірність результатів на даний час порівнюють з незалежною групою контролю [37].

На сьогодні проведено цитогенетичні дослідження, які продемонстрували безпосередню послідовність, характерну для клональної проліферації клітин при ЛХ, які мають ознаки злоякісності, а саме, різні анеуплоїдії зі складними хромосомними аберациями. На жаль, при ЛХ не виявлено специфічних порушень, таких як транслокації, які могли б дати ключ до хро-

мосомної локалізації гена або генів, які беруть участь в етіології ЛХ.

Наприклад, С. Ху та співавтори дослідили, що експресія C-Met онкогена в клітинах пухлини спостерігається в 52% хворих на ЛХ. І хоча функціональні дослідження демонструють роль HGF/Met як сигнального патологічного шляху в регулюванні прогресії клітинного циклу в L428, експресія Met онкогена в пацієнтів з ЛХ корелює зі сприятливим прогнозом у двох незалежних когортах [38].

Z. Vadasz та співавтори вперше довели, що WT-1(Wilms' tumor gene 1) і NP-1 (NEUROFILIN 1) експресуються в ендотеліальних клітинах при ЛХ, та виявили, що тривалість ангиогенезу більш висока при ЛХ, ніж у реактивних лімфатичних вузлах, хоча експресія фактора росту судинного ендотелію (vascular endothelial growth factor — VEGF) була нижчою. Це могло бути результатом вищої експресії NP-1, яка посилює біологічні ефекти VEGF. Отже, виявлено позитивну кореляцію між ангиогенезом та WT-1 експресією. Це свідчить, що в подальшому WT-1 можна використовувати як клінічний маркер для прогнозу при ЛХ [39, 40].

D. Montgomery та співавтори виявили високу експресію хемокіну TARC (CCL17) на клітинах Ходжкіна та Рід — Штернберга в сироватці хворих на ЛХ до початку терапії. Проміжні результати дослідження підтверджують у значній кількості хворих на ЛХ високий рівень TARC у плазмі на момент встановлення діагнозу. Високі рівні TARC, які з'являються під час лікування, можуть бути асоційовані з незадовільною відповіддю на лікування та рецидивом у деяких випадках; однак у певних пацієнтів з рефрактерним захворюванням виявляли нормальні рівні TARC [41, 42].

M'kacher R. та співавтори за допомогою молекулярних методів дослідження (fluorescence in situ hybridization — FISH) ідентифікували в лімфоцитах периферичної крові хворих на ЛХ активацію людського нейротропного поліомавірусу (John Cunningham virus — JCV), EBV та хромосомно нестабільність, які виявилися асоційованими з несприятливим прогнозом, особливо у пацієнтів, інфікованих EBV (коротка тривалість вільної від прогресування виживаності;  $p < 0,001$ ). Ці спостереження вказують на нову роль EBV та JCV у патогенезі ЛХ. Контроль статусу цих вірусів у подальшому може передбачити клінічний напрямок захворювання та привести до нових противірусних та молекулярних стратегій [43, 44].

Функціональне дослідження А. Diepstra та співавторів генетич-

них асоціацій та HLA експресії у пацієнтів з ЛХ з наявністю EBV (EBV+) та його відсутністю (EBV-) підтверджує, що вивчення презентації антигену в патогенезі ЛХ є вкрай необхідним для того, щоб ідентифікувати, який саме з антигенних пептидів залучений у патологічний процес виникнення ЛХ [45–47].

Отже, актуальними залишаються питання подальшого пошуку та вивчення прогностичних факторів, які дозволять не тільки прогнозувати перебіг захворювання в цілому, але й вдосконалити індивідуальний прогноз для кожного пацієнта.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Diehl V., Josting A. (2004) 25 Years German Hodgkin Study Group. *Munich: Medizin & Wissen*, 207 p.
- Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2011) Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / за ред. І.Б. Щепотіна. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 12. Київ: 73–74.
- Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 348: 2386–2395.
- Lister A. (2008) Treatment of Stage IIIa Hodgkin's Disease: Long Follow-Up Perspective. *J. Clin. Oncol.*, 26(32): 5144–5146.
- Engert A., Diehl V., Franklin J. (2009) Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study. *J. Clin. Oncol.*, 27(27): 4548–4554.
- Henry-Amar M., Somers R. (1990) Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international database on Hodgkin's disease. *Semin. Oncol.*, 17(6): 758–768.
- Деміна Е.А., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. (2007) Лимфома Ходжкіна: лечение больных неблагоприятной прогностической группы. *Практ. онкология*, 8(2): 82–89.
- Lister T.A., Crowther C., Sutcliffe S.B. et al. (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 7(11): 1630–1636.
- Деміна Е.А. (2008) Лимфома Ходжкіна: от Томаса Ходжкіна до наших дней. *Клин. онкогематология*, 1(2): 114–118.
- Имянитов Е.Н. (2007) Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкіна. *Практ. онкология*, 8(2): 53–56.
- Hasenclever D., Diehl V. (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *International Prognostic Score Project on Advanced Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med.*, 339: 1506–14.
- Specht L. (1996) Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin. Rad. Oncol.*, 6: 146–161.
- Деміна Е.А. (2002) Современное лечение лимфомы Ходжкіна (лимфогранулематоза). *Рус. мед. журн.*, 10(2): 1112–24.
- Stein H. (1999) Hodgkin's disease: biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat. Rev.*, 25: 161.
- Mani H. (2009) Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights in to classification. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 9: 206–216.
- Henry-Amar M., Friedman S., Hayat M. et al. (1991) Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease: the EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.*, 114(5): 361–365.
- Shur D.J., Mauch P.M., Van Den Abbeele A. et al. (2009) Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann. Oncol.*, 20: 1848–1853.
- Moccia M.A., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. (2009) The International Prognostic Factor Project Score (IPFS) in advanced stage Hodgkin lymphoma has limited utility in patients treated in the modern era. *Blood*, 114: 1554.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Disease/ Lymphoma.V.2.2008.*

([http://archives.who.int/professionals/physician\\_gls/PDF/hodgkins.pdf](http://archives.who.int/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf)).

20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Disease/Lymphoma.V.2.2012.* ([http://archives.who.int/professionals/physician\\_gls/PDF/hodgkins.pdf](http://archives.who.int/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf)).

21. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. (2000) Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 96(4): 1280–1286.

22. Тумян Г.Н., Тупицын Н.Н., Пробатова Н.А. и др. (2008) Иммунологические критерии прогноза при лимфоме Ходжкіна. *Онкогематология*, 1(1): 44–49.

23. Jovanović M.P., Jaković L., Bogdanović A. et al. (2009) Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki-67-positive tumor cells. *Vojnosanit. Pregl.*, 66(9): 738–743.

24. Hofmann A., Thiesler T., Gerrits B. et al. (2010) Mass-spectrometric cell surfaceprotein phenotyping of Hodgkin Lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 95, suppl. 4: 3.

25. Hayes J.D., Purford D.J. (1995) The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 30(6): 445–600.

26. Conney A.H., Zhu B.T. (1998) Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis*, 19: 1–27.

27. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. (2005) Glutathione transferases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45: 51–88.

28. Holley S.L., Frye A.A., Haycock J.W. et al. (2007) Differential effects of glutathione S-transferase pi(GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis. *Carcinogenesis*, 28: 2268–2273.

29. Gustavo J., Iramaia A., Sforzi C.S. et al. (2010) Polymorphisms of glutathione-S-transferase Mu 1, glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase Pi 1 genes in Hodgkin's lymphoma susceptibility and progression. *Leukemia & Lymphoma*, 50(6): 1005–1009.

30. Колісниченко Л.С., Кулінський В.І. (1999) Глутатіонтрансферази. *Успіхи сучасної біології*, 107(3): 179–191.

31. Hohauss S., Di Ruscio A., DiFebo A. et al. (2005) Glutathione S-transferase P1 genotype and prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 11: 2175–79.

32. Hohauss S., Massini G., D'Alo F. et al. (2003) Association between glutathione S-transferase genotypes and Hodgkin's lymphoma risk and prognosis. *Clin. Cancer Res.*, 9: 3435–40.

33. Sarmanová J., Benesová K., Gut I. et al. (2001) Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Hum. Mol. Genet.*, 10(12): 1265–1273.

34. Kamper P., Bendix K., Hamilton-Dutoit S. et al. (2011) Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein — Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 96(2): 269–276.

35. Yuce soy B., Johnson V.J., Kason M.L. et al. (2005) Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners. *Thorax*, 60: 429–492.

36. Asano K., Matsuhita T., Umeno J. et al. (2009) A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat. Genet.*, 41(12): 1325–29.

37. Chetaille B., Bertucci F., Finetti P. et al. (2009) Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome. *Blood*, 113: 2765–3775.

38. Farrell K., Shield L., Montgomery D. et al. (2010) Seropositivity for human cytomegalovirus is associated with an increased risk of both EBV-negative and EBV-positive classical Hodgkin Lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 2.

39. Xu C., van den Berg A., Plattel W. et al. (2010) Expression of the C-Met oncogene correlates with favorable progression free survival in classical Hodgkin Lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 1.

40. Vadasz Z., Shasha-Lavsky H., Nov Y. et al. (2010) Is WT-1 a new Pro-angiogenic marker in Hodgkin Lymphoma? *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 6.

41. Gutierrez A., Mestre F., Ramos R. et al. (2009) Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neoplastic Hodgkin — Reed — Sternberg cells is an independent adverse prognostic factor for relapse in Hodgkin lymphoma. *Blood*, 114: 1561.

42. Montgomery D. et al. (2010) Pilot study to assess the clinical of Tarcas a biomarker in Hodgkin Lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 8.

43. Hsi E. (2008) Biologic features of Hodgkin lymphoma and the development of biologic prognostic factors in Hodgkin lymphoma: tumor and microenvironment. *Leuk. Lymphoma*, 49(9): 1668–1680.

44. M'kacher R., Andreoletti L., Knowles W.A. et al. (2010) JC Human polyomavirus is associated to chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of Hodgkin Lymphoma patients and orclinical outcome. *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 12.

45. Sánchez-Espiridión B., Montalbán C., Lopez A. et al. (2010) A molecular risk score based on 4 functional pathways for advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 116(8): e12–e17.

46. Diepstra A., Niens M., Vellenga E. et al. (2010) HLA expression and genetic associations in EBV positive and EBV negative classical Hodgkin Lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 95(suppl. 4): 12.

47. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. (2010) Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 362: 875–885.

### Прогностические факторы риска неблагоприятного течения лимфомы Ходжкина: стандартные и поиск новых

О.И. Новосад, И.А. Крячок, Н.Н. Храновская, Н.Н. Свергун, А.Н. Грабовой, С.А. Антонюк

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Планирование оптимального режима химиотерапии первичных больных лимфомой Ходжкина необходимо проводить с учетом факторов риска неблагоприятного течения заболевания. Актуальными остаются вопросы дальнейшего поиска и изучения прогностических факторов, которые позволят не только прогнозировать течение заболевания в целом, но и усовершенствовать индивидуальный прогноз для каждого пациента.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, факторы риска, химиотерапия, прогноз, выживаемость.

### Prognostic risk factors of unfavorable Hodgkin's lymphoma's run: standard and new

O.I. Novosad, I.A. Kryachok, N.M. Khranovska, N.M. Svergun, O.M. Grabovyy, S.A. Antonuk

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Planning optimal initial chemotherapy of patients with HL should be carried out taking into account the unfavorable risk factors. Actual questions remain for further search and study of prognostic factors that can not only predict the course of disease in general, but also to improve individual prognosis for each patient.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, risk factors, chemotherapy, prognosis, survival.