

# Хронические лимфопролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных)

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Василий Петрович Поп vasilijpop@mail.ru

**Введение.** Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) являются распространенными онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися высоковариабельным клиническим течением, неодинаковым прогнозом и недостаточно изученной выживаемостью как одним из основных критериев длительной эффективности противоопухолевой терапии больных, особенно вне рамок клинических исследований.

**Материалы и методы.** В исследование включена когорта больных ХЛПЗ ( $n = 310$ ), проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ за период с июня 2003 по сентябрь 2014 г. Диагноз конкретной нозологической формы верифицировали в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Изучение исходов лечения проводилось на основе анализа общей выживаемости (ОВ) пациентов по методу Каплана–Майера.

**Результаты и обсуждение.** Большинство пациентов (в основном с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 75 %, или множественной миеломой (ММ) – 80,6 %) имели распространенную стадию заболевания (III–IV), а 20,3 % госпитализированных поступали в тяжелом состоянии (соматический статус по ECOG – 3–4). Значительная часть больных НХЛ и лимфомой Ходжкина (ЛХ) (38,3 %) имела большую опухолевую массу. При анализе выживаемости пациентов с ХЛПЗ медиана ОВ составила 81,1 мес. Вероятность 5-летней выживаемости всей группы пациентов от момента диагностики составила 62 %, а вероятность 10-летней выживаемости – 37 %. Самая короткая медиана ОВ была у больных ММ – 39 мес, а самая продолжительная – у пациентов с хроническим лимфолейкозом – 117,8 мес. При НХЛ медиана ОВ составила 68,1 мес, а при ЛХ – 99,3 мес. Сравнение выживаемости за 2 временных интервала (2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.) выявило тенденцию в увеличении выживаемости для отдельных групп больных ХЛПЗ, что могло быть связано с применением таргетных препаратов и новых лечебных подходов.

**Заключение.** Выраженная эффективность новых препаратов при отдельных нозологических формах привела к возобновлению интереса к результатам терапии ХЛПЗ. В нашем исследовании большинство пациентов с ХЛПЗ имеют долгосрочную ОВ, однако влияние последующих линий терапии на ОВ требует дополнительного изучения. Эти результаты будут способствовать новым разработкам в области организации и планирования терапии, изменения терапевтической практики и индивидуализации лечения.

**Ключевые слова:** хронические лимфопролиферативные заболевания, общая выживаемость, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, таргетная терапия

## Chronic lymphoproliferative diseases: survival in cohort study of 310 patients (single-center study results and literature data)

V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, Russia, 105229

**Introduction.** Chronic lymphoproliferative disease (CLPD) are common hematologic malignancies, accompanied by highly variable clinical course, different prognosis and understudied survival as one of the main criteria for long-term treatment efficacy, especially outside of clinical trials.

**Materials and methods.** Patients with CLPD ( $n = 310$ ) treated in hematology center of Burdenko Main Military Clinical Hospital from June 2003 to September 2014 are included in the study. The diagnosis of specific nosology verified in accordance with national and international recommendations. Analysis of study outcomes was based on overall survival (OS) using the Kaplan–Meier method.

**Results and discussion.** Most patients (mainly with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) – 75 %, or multiple myeloma (MM) – 80.6 %) had advanced disease (III–IV), and 20.3 % admitted to the hospital in poor general condition (ECOG somatic status – 3–4). A significant proportion of patients (38.3 %) with NHL and Hodgkin lymphoma (HL) had a large tumor masses. Median of OS in patients with CLPD was 81.1 months. 5-year survival of total patients from time of diagnosis was 62 %, 10-year survival rate – 37 %. Patients with MM have shortest median of OS – 39 months, while patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) have the longest – 117.8 months. Median OS for NHL patients was 68.1 months, for HL patients – 99.3 months. When comparing survival for two time intervals (2003–2009 and 2009–2014), a tendency to increase the survival rate for certain groups of patients with CLPD was revealed, that could be due to target therapy and new therapeutic approaches.

**Conclusion.** New drug efficacy for certain diseases has led to renewed interest in the results of CLPD therapy. In our study, most CLPD patients have long-term OS, but the subsequent therapy lines influence on OS requires further study. These results will contribute to new developments in the organization and planning of therapy, changes in therapeutic practice and individualization of treatment.

*Key words: chronic lymphoproliferative disorders, overall survival, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, target therapy*

### Введение

Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) являются группой заболеваний, включающей в себя патологию, вызванную злокачественной трансформацией зрелых лимфоцитов, что приводит к инфильтрации лимфатических узлов и/или экстранодальных органов и сопровождается высоковариабельным клиническим течением и неодинаковым прогнозом. В эту группу объединяют лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому (ММ) и макроглобулинемию Вальденстрема. Основными объединяющими признаками ХЛПЗ являются сходные трансформирующие генетические события и вторичные мутации на пост-лимфобластном этапе дифференцировки лимфоцитов как основе лимфоогенеза, иммунодефицит и зависящие от опухолевой массы и стадии заболевания клинические проявления цитопении, а для В-клеточных неоплазий — также и определяющая роль В-клеточного рецептора (ВКР) в каскаде опухолевой пролиферации и новые эффективные возможности воздействия на его сигнальные пути [1].

В России заболеваемость ХЛПЗ в 2009 г. составляла 12 на 100 000, или 70 % всех злокачественных заболеваний лимфатической и кроветворной ткани [2]. Аналогичные показатели отмечаются и в США [3].

В течение нескольких последних десятилетий произошел значительный прогресс в понимании биологических особенностей [4, 5], уточнении классификации [6], определении прогностических признаков [7] и разработке лечебных подходов к терапии ХЛПЗ [8–13]. В качестве оценок эффективности терапии в исследованиях в онкологии и гематологии чаще всего, помимо противоопухолевого ответа и нежелательных побочных реакций, используются общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а иногда — количество лет жизни с поправкой на качество жизни (QALY) [14]. На основе анализа показателей выживаемости можно получить важную информацию как для выявления наиболее эффективных методов лечения, так и для разработки новых видов терапии [15, 16]. Кроме того, изучение выживаемости способствует индивидуализации терапии с выявлением различных групп пациентов в зависимости от факторов прогноза, что приводит к целенаправленному совершенствованию организации лечебного процесса. ОВ является одним из основных критериев длительной эффективности противоопухолевой терапии больных, а также может иметь непосредственное отношение к экономической оценке лечения заболевания.

Этот показатель наиболее изучен в клинических исследованиях, в которые пациенты подбираются согласно критериям включения и исключения, а результаты этих исследований обычно лучше, чем в повседневной практике лечения больных с довольно часто встречающимися распространенными стадиями заболевания и другими факторами плохого прогноза. В то же время ОВ еще относительно редко применяется как для изучения реальных данных популяционных регистров злокачественных новообразований системы крови, так и для сравнительного анализа объективной эффективности лечения всей неселектированной когорты больных в специализированных отделениях онкогематологического профиля учреждений здравоохранения.

**Цель работы** — изучение новых возможностей для улучшения терапевтической практики в общей когорте больных ХЛПЗ в ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ на основе результатов выживаемости как итоговой эффективности лечения.

### Материалы и методы

В исследование включена когорта больных ХЛПЗ, проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ за период с июня 2003 по сентябрь 2014 г. Среди них выделяли больных НХЛ, ЛХ, ММ и ХЛЛ. Диагноз конкретной нозологической формы верифицировали на основании клинико-лабораторных, гистологических, иммуногистохимических и иммунохимических данных в соответствии с классификацией лимфатических опухолей ВОЗ от 2008 г. для НХЛ и ЛХ [17], а также с критериями Международной рабочей группы по миеломе [18], с модификациями [19]. Стадию ММ устанавливали также и по системе ISS [20]. Для стадирования пациентов с ХЛЛ применяли систему, предложенную на основе классификации К. Rai et al. (1975 г.) [21]. Больные получали лечение в соответствии с общепринятыми принципами противоопухолевой терапии и с учетом индивидуальных особенностей: цитостатическая терапия (включая высокодозную терапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при показаниях), консолидирующая лучевая терапия и сопроводительная терапия. Ответ на лечение в большинстве случаев оценивался с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии с КТ (с учетом критериев В. Cheson et al., 2007) [22], а также иммунохимического исследования парапротеинов в сыворотке крови и моче для ММ (критерии Международной рабочей группы по миеломе) [23, 24].

Использовали критерии ответа на терапию ХЛЛ, рекомендуемые рабочей группой NCI-WG [9]. Результаты лечения большинства пациентов отслеживали в процессе повторных госпитализаций для проведения очередных циклов химиотерапии (ХТ) и контрольных обследований. Часто осуществляли телефонный контроль за самочувствием больного.

Изучение исходов лечения проводилось на основе анализа выживаемости пациентов. Выживаемость больных ХЛПЗ считали от даты установления диагноза согласно Приказу № 135 МЗ РФ «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» от 1999 г. [25]. При изучении выживаемости проводилось сравнение показателей для первичных пациентов в 2 отчетных периодах: с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (2014 г.) и STATISTICA Ver. 6.0 (StatSoft, Inc). Для анализа выживаемости использован метод Каплана–Майера [26]. При построении кривых ОВ в расчет брали всех первичных больных ХЛПЗ; фактом выбытия (завершенный случай) считали смерть как от основного заболевания, так и от не связанной с ним причины. Цензурированием считали факт жизни больных, которые закончили наблюдаться в каждом рассматриваемом временном интервале. Статистические различия между группами пациентов оценивали с помощью log-rank теста.

**Результаты**

В анализ включено по 155 первичных больных с онкогематологическими заболеваниями (всего – 310) за период с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В силу специфики контингента больных в ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко преобладали пациенты в возрасте до 60 лет (69,7%), преимущественно – мужчины (78%). Среди нозологических форм превалировали НХЛ, с тенденцией к увеличению числа больных во втором временном периоде (2009–2014 гг.) (табл. 2). Также возросло число пациентов с ММ, а с ЛХ – уменьшилось.

Обобщенные показатели выживаемости больных ХЛПЗ за весь период наблюдения (2003–2014 гг.) в зависимости от нозологических форм представлены в табл. 3.

Медиана выживаемости всей когорты пациентов с ХЛПЗ составила 81,1 мес (рис. 1). Вероятность 5-летней выживаемости составила 62%, а 10-летней – 37%.

Медиана наблюдения за 1-й группой больных (2003–2009 гг., n = 155) составила 29,9 мес, а за 2-й (2009–2014 гг., n = 155) – 26,8 мес. При сравнении выживаемости пациентов с ХЛПЗ в 2 временных интервалах различий не выявлено (p = 0,28), медиана ОВ в 1-й группе равнялась 77,8 мес, а во 2-й – 86,7 мес (рис. 2).

Таблица 1. Общие характеристики пациентов с ХЛПЗ

Характеристики	Пациенты (n = 310)
<b>Возраст (лет)</b>	
медиана	51
интервал	17–84
до 60 лет, n (%)	216 (69,7)
старше 60 лет, n (%)	94 (30,3)
Мужчины, n (%)	242 (78)
Женщины, n (%)	68 (22)
<b>Нозологические формы, n (%)</b>	
ХЛЛ	49 (15,8)
НХЛ	126 (40,7)
ЛХ	54 (17,4)
ММ	81 (26,1)
<b>Стадия заболевания, n (%)</b>	
начальная	108 (34,8)
распространенная	202 (65,2)
<b>Соматический статус по ECOG, n (%)</b>	
0–2	247 (79,7)
3–4	63 (20,3)
Большая опухолевая масса*, n (%)	69 (38,3)

\* – для пациентов с НХЛ и ЛХ (n = 180).

Таблица 2. Структура пациентов с гемобластозами по нозологическим формам в 2 временных интервалах (2003–2014 гг.)

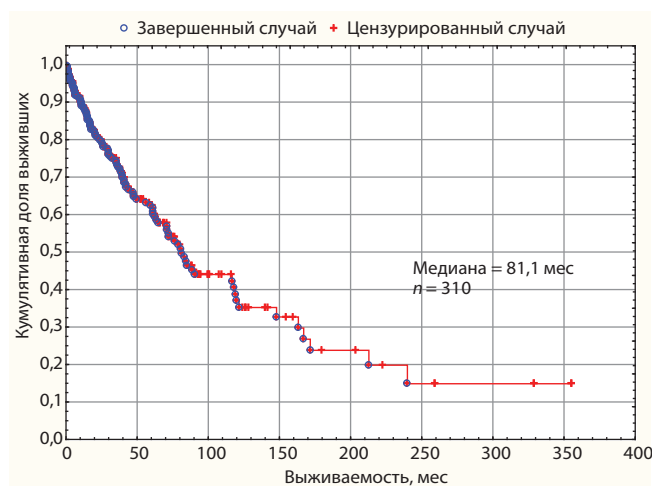
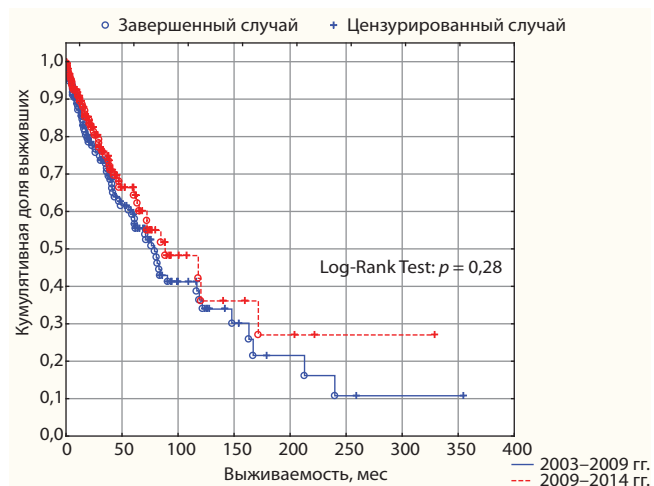
Нозологические формы	Абсолютное число, n		%	
	2003–2009 гг.	2009–2014 гг.	2003–2009 гг.	2009–2014 гг.
ХЛЛ	24	25	15,4	16,1
НХЛ	58	68	37,4	43,9
ЛХ	37	17	24	11
ММ	36	45	23,2	29
Всего	155	155	100	

На рис. 3–6 показаны кривые выживаемости пациентов с ХЛПЗ в сравнении за 2 временных интервала – 2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.

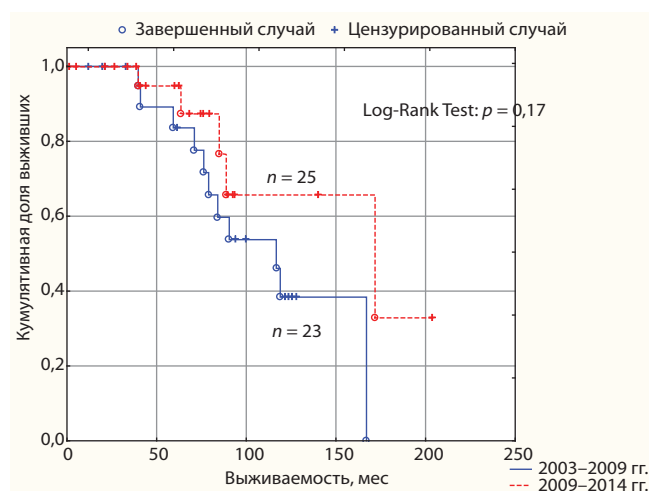
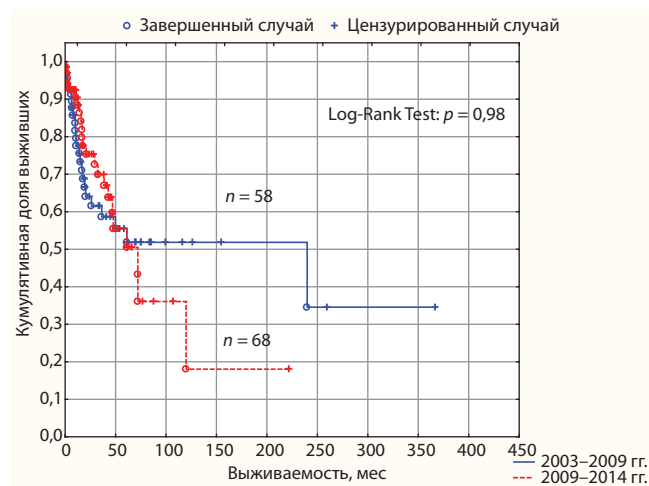
При изучении выживаемости пациентов в зависимости от нозологической формы мы выявили, что имеются статистические различия в ОВ в группах больных: превалирование, как и ожидалось, выжива-

Таблица 3. Показатели ОВ пациентов с ХЛЛЗ ( $n = 310$ )

Показатели выживаемости / нозологическая форма	ХЛЛ ( $n = 48$ )	НХЛ ( $n = 126$ )	ЛХ ( $n = 54$ )	ММ ( $n = 81$ )
Полные наблюдения, $n$ (%)	16 (33,33)	46 (36,51)	10 (18,52)	39 (48,15)
Цензурированные наблюдения, $n$ (%)	32 (66,67)	80 (63,49)	44 (81,48)	42 (51,85)
Интервал выживаемости, мес	1,3–204	0,4–367	1,6–329	0,8–213
Вероятность 5-летней выживаемости, %	88	52	80	38
Вероятность 10-летней выживаемости, %	44	39,5	37	18
Медиана выживаемости, мес	117,8	68,1	99,3	39

Рис. 1. ОВ пациентов с ХЛЛЗ с момента диагностики (2003–2014 гг.,  $n = 310$ )Рис. 2. Сравнение ОВ пациентов с ХЛЛЗ (2003–2014 гг.,  $n = 310$ )

емости при ХЛЛ по сравнению с НХЛ и ММ, а также больных ЛХ над больными НХЛ и ММ. Кроме того, оказалось, что отсутствуют статистические различия в выживаемости пациентов ХЛЛ и ЛХ, а также НХЛ и ММ (рис. 7).

Рис. 3. Сравнение выживаемости больных ХЛЛ (за 2 временных интервала,  $n = 48$ )Рис. 4. Сравнение выживаемости больных НХЛ (за 2 временных интервала,  $n = 126$ )

### Обсуждение

ХЛЛЗ являются морфологически, иммунологически и клинически гетерогенными заболеваниями с различным клиническим исходом. Особенности биологических и молекулярных аномалий опухолевых клеток

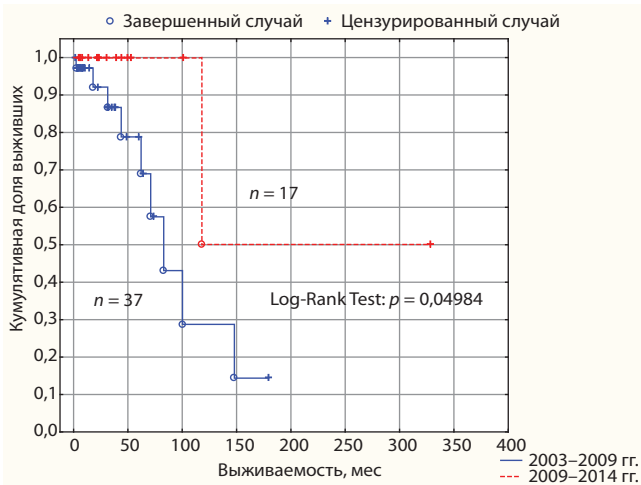


Рис. 5. Сравнение выживаемости больных ЛХ (за 2 временных интервала,  $n = 54$ )

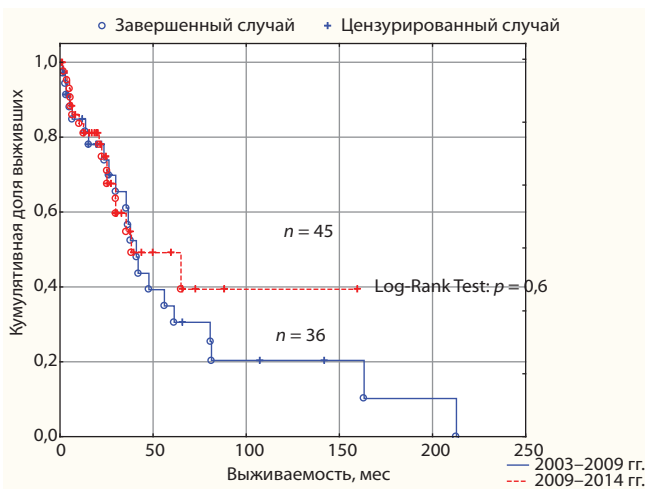


Рис. 6. Сравнение выживаемости больных ММ (за 2 временных интервала,  $n = 81$ )

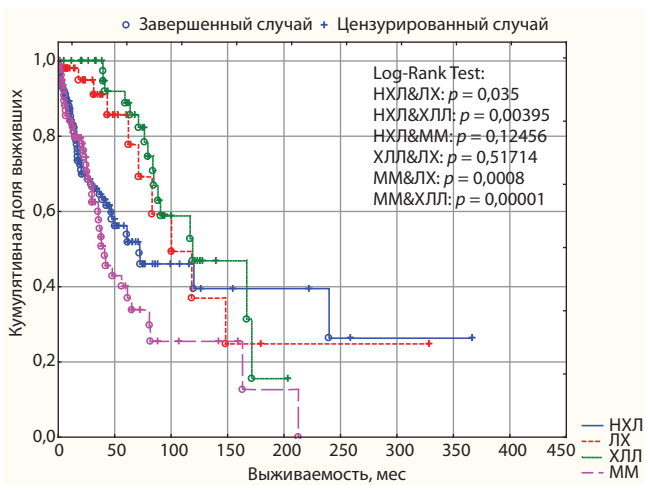


Рис. 7. ОВ пациентов с ХЛПЗ в зависимости от нозологической формы ( $n = 310$ )

при ХЛПЗ могут быть использованы для прогнозирования клинического исхода заболевания, а также для разработки таргетной лечебной стратегии [4, 6–8, 13, 28].

У многих пациентов на момент диагностики клиническая симптоматика может отсутствовать, а заболевание выявляется случайно при осмотре или рутинном клиническом исследовании крови, что во многом определяет тактику с минимальным лечебным вмешательством («наблюдай и жди»). Значительная группа больных ХЛПЗ манифестирует агрессивным течением с выраженной лимфаденопатией (включая синдромы сдавления окружающих органов), гепато- и спленомегалией, признаками системного поражения (В-симптомы, проявления костномозговой недостаточности и др.), инфекционными, аутоиммунными и другими жизнеугрожающими осложнениями, что требует срочного медицинского вмешательства с необходимостью назначения противоопухолевой терапии, нередко имеющей серьезные побочные эффекты, которые также могут ограничивать продолжительность жизни пациентов.

В нашем исследовании мы изучили ОВ как один из главных конечных показателей эффективности лечения онкогематологических больных. Когорта за 2 временных периода (с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г.) составила 310 пациентов. Несмотря на отсутствие достоверных статистических различий, отмечается тенденция к увеличению медианы ОВ. Так, среди больных во втором временном интервале (апрель 2009 г. – сентябрь 2014 г.) она была 86,7 мес, по сравнению с первым (77,8 мес). При этом следует отметить, что большинство больных с распространенной стадией заболевания (III–IV) в основном страдали НХЛ (75 %) или ММ (80,6 %). Практически каждый 5-й больной поступал на лечение в тяжелом состоянии (соматический статус по ECOG – 3–4), а значительная часть пациентов – 38,3 %, среди страдающих НХЛ и ЛХ, при поступлении имели большую опухолевую массу. Эти особенности ограничивали терапевтическую активность и определяли более частые тяжелые побочные эффекты лечения. Распространенные стадии ХЛПЗ и плохой соматический статус пациентов ухудшают группу риска, что значительно уменьшает их ОВ. Так, 5-летняя ОВ больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой низкого риска, согласно классическому Международному прогностическому индексу IPI (1993 г.) и современному NCCN-IPI (2014 г.), разработанному для оценки пациентов, получавших лечение с ритуксимабом, составляла 85 % и 91 %, а высокого – всего 39 % и 30 % соответственно [7, 27].

При сравнении выживаемости больных НХЛ в нашем исследовании, ОВ всей когорты, без выделения прогностических групп ( $n = 126$ ), составила 68,1 мес, а за 2 временных интервала различий не отмечено. Вероятность 5-летней выживаемости была 52 %, что несколько ниже результатов других исследований. Так, по данным статистического регистра распространенности онкологических заболеваний SEER Национального института рака США за период с 2004 по 2010 г.

5-летняя выживаемость составила 69,3 % [28]. Одним из объяснений этому может быть различие в лекарственном обеспечении и небольшая выборка нашей когорты пациентов.

Среди больных ММ также значительно повышается риск смертности и прогрессирования при более высокой стадии R-ISS (пересмотренная классификация ISS – с учетом цитогенетических маркеров высокого риска и повышенного уровня лактатдегидрогеназы сыворотки (S. Oliva et al., 2014 г.): при I стадии 5-летняя ОВ была 81 %, при II стадии – 62 %, а при III – всего 39 % [29].

В нашем исследовании больные ММ имели медиану ОВ 39 мес, что практически близко к значениям регистра SEER (США) за период с 2004 по 2010 г. – 44,9 % [30]. Во втором временном интервале наблюдения (апрель 2009 г. – сентябрь 2014 г.) различий в ОВ не отмечено. Это связано с тем, что в течение обоих периодов наблюдения все больные активной ММ, нуждающиеся в лечении, получали противоопухолевую терапию согласно 2–3-компонентным индукционным схемам с включением бортезомиба и других новых препаратов, выполнением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при наличии показаний и поддерживающее лечение бортезомибом, а в последнее время – и леналидомидом. Активная терапия ММ за последнее время способствует улучшению ОВ за счет появления в арсенале гематолога новых лекарственных препаратов для лечения рецидивов и рефрактерности, особенно у пожилых пациентов, например леналидомида и бендамустина, обладающих высокой эффективностью и приемлемой токсичностью [8, 31].

У пациентов с ХЛЛ и ЛХ, в отличие от больных НХЛ и ММ, на момент диагностики чаще выявляли начальные стадии заболевания (I–II) – 54,2 % и 54 % соответственно. Во 2-й группе больных (апрель 2009 г. – сентябрь 2014 г.) выявлена тенденция к улучшению ОВ при ХЛЛ без учета прогностических групп. Немецкая группа по изучению ХЛЛ в 2014 г. (N. Pflug et al., German CLL Study Group) предложила новый прогностический индекс на основе изучения 23 различных биомаркеров у 1223 пациентов с выделением 8 основных характеристик, влиявших на ОВ: del (17p), del (11q), тимидинкиназа и  $\beta_2$ -микроглобулин сыворотки, мутационный статус *IGHV*, соматический статус по ECOG, мужской пол и возраст [32]. При этом 5-летняя ОВ значительно варьировала: у больных ХЛЛ низкой группы риска она составила 95,2 %, а при очень высоком риске – только 18,7 %.

В лечении ХЛЛ наступает эра, когда эффективность современных препаратов значительно увеличивает перспективы излечения заболевания, по сравнению с базисной терапией, включающей ритуксимаб, флударабин и циклофосфамид (R-FC), которая не подходит пожилым или больным с выраженной коморбидностью. При наличии противопоказаний

к флударабину оптимальной терапией является комбинация бендамустина с ритуксимабом (BR). По данным В. Eichhorst et al. (III фаза исследования CLL10, промежуточный анализ; 2013 г.), у больных с ранее не леченным активным ХЛЛ без del (17p) и с хорошим физическим состоянием при сравнении эффективности комбинаций R-FC ( $n = 274$ ) и BR ( $n = 273$ ), после медианы наблюдения 27,9 мес общий ответ (ОО) был одинаковым (97,8 %), при этом полный ответ (ПО) был выше в группе лечения R-FC (47,4 % против 38,1 %;  $p = 0,03$ ), медиана БПВ не достигнута при лечении R-FC и составила 44,9 мес при терапии BR, а 2-летняя ОВ не отличалась в обеих группах (94,2 % против 95,8 %) [33].

В терапии ХЛЛ эффективны и новые моноклональные антитела к CD20, помимо химерного анти-CD20 антитела ритуксимаба. В 2014 г. показана высокая эффективность гуманизированного моноклонального антитела обинутузумаба (III фаза, исследование CLL11, преимущественно пожилые пациенты,  $n = 781$ ) [34]. Оказалось, что обинутузумаб с хлорамбуцилом приводят к значительно большей частоте ПО и молекулярной ремиссии, чем ритуксимаб с хлорамбуцилом (20,7 % против 7,0 %). При этом по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом приводила к достоверному улучшению ОВ, а ритуксимаба с хлорамбуцилом – нет, что нечасто бывает при изучении новых препаратов при ХЛЛ. На основе этого исследования обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом одобрен для лечения ранее не леченных первичных пациентов с ХЛЛ. Высокоэффективным и многообещающим препаратом оказался необратимый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, который нарушает проведение активирующих сигналов через ВКР внутрь клетки ХЛЛ, вызывая, таким образом, апоптоз. При комбинации ибрутиниба с ритуксимабом (J. Burger et al., 2014 г.) у рефрактерных больных ОО составил 95 %, медиана БПВ (после медианы наблюдения 18 мес) составила 72 % для больных с del (17p) (или мутацией *p53*) и 84 % без del (17p) [35]. Поскольку в проведении активирующих сигналов в опухолевой клетке ХЛЛ через ВКР значительную роль играет  $\delta$ -изоформа фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K $\delta$ ), то новой возможностью таргетной терапии при ХЛЛ является ингибирование PI3K $\delta$ . R. Furman et al. (2014 г.) опубликовали результаты III фазы клинического исследования иделалисиба (CAL-101) – перорального ингибитора PI3K $\delta$  – в комбинации с ритуксимабом в сравнении с ритуксимабом и плацебо у рецидивирующих пожилых больных ХЛЛ с сопутствующими заболеваниями ( $n = 220$ ) [36]. Медиана БПВ была 5,5 мес в группе с плацебо и не достигнута для участников с иделалисибом, а пациенты, получавшие иделалисиб, имели достоверно лучший ОО (81 % против 13 %) и одногодичную ОВ (92 % против 80 %). Пациенты с делецией 17p, мутацией *p53* или с немутированным ХЛЛ, принимавшие иделалисиб, имели

преимущество в ответе по сравнению с монотерапией ритуксимабом.

В нашей работе медиана ОВ при ЛХ составила 99,3 мес, а вероятность 5-летней выживаемости — 80 %, что согласуется с результатами других исследований. По данным статистического регистра распространенности онкологических заболеваний SEER Национального института рака США, за период с 2004 по 2010 г. 5-летняя выживаемость составила 85,3 % [37]. Согласно нашим данным, при исследовании ОВ в 2 временных интервалах выявлено достоверное увеличение выживаемости за период апрель 2009 г. — сентябрь 2014 г., в отличие от первого интервала (с июня 2003 по март 2009 г.). Однако во 2-й группе пациентов с ЛХ было существенно меньше, что могло повлиять на результат.

Так как опухолевые клетки Рид–Штернберга экспрессируют на поверхности антиген CD30, это стало поводом для создания таргетной терапии с применением брентуксимаба ведотина (SGN-35) — конъюгата анти-CD30 антитела с лекарственным средством, разрушающим микротрубочки, — монометилом ауристатина Е (ММАЕ или ведотина). Результаты II фазы исследования (A. Younes et al., 2012 г.) 102 рецидивирующих и первично рефрактерных (более 70 %) пациентов с ЛХ, которые получили много режимов ХТ (медиана — 4) и высокодозную ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), показали, что 75 % достигли объективного ответа после терапии брентуксимабом (в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед, до 16 циклов), включая 34 % ПО и 41 % частичных ответов [38].

Длительность ответа в среднем составила 6,7 мес (диапазон — 1,3–21,9 мес), а для достигших ПО — 20,5 мес. Медиана БПВ для всех пациентов составила 5,6 мес, после медианы наблюдения более 1,5 года у 31 пациента не отмечалось признаков болезни. Брентуксимаб ведотин официально одобрен в США и Европе для лечения пациентов с ЛХ, рецидивировавших после ВДХТ с ауто-ТГСК. В настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы по сравнению классической терапии АВВД с комбинацией брентуксимаба ведотина и АВД у первичных не леченных пациентов с распространенной ЛХ (исследование NCT01712490 на ClinicalTrials.gov).

Выраженная эффективность новых препаратов при отдельных нозологических формах привела к возобновлению интереса к результатам терапии ХЛПЗ. Для новых препаратов, регистрируемых на основе рандомизированных контролируемых исследований, характерно также наличие новых побочных эффектов, которые, хотя и менее значимы для пациентов, но заставляют осторожно оценивать ответ на лечение, а также обращать внимание на серьезные токсичные эффекты, которые могут оказывать влияние на ОВ [39].

Так, при терапии ибрутинибом, а также иделалисидом, в связи с воздействием на ВКР опухолевой

клетки ХЛЛ, может отмечаться длительный перераспределительный лимфоцитоз и синдром «пламенеющей» опухоли (tumor flare) на фоне хорошего нодулярного ответа на лечение [35, 36]. Для обинутузумаба наиболее характерны в качестве побочных эффектов инфузионные реакции и нейтропения [34]. Брентуксимаб наиболее часто вызывает периферическую нейропатию, а ибрутиниб — диарею и умеренную кровоточивость [38].

Непосредственной причиной смерти большинства умерших с ХЛПЗ, по нашим данным, было прогрессирование основного заболевания; летального исхода от побочных эффектов в фазе ремиссии не отмечено. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов при аутопсии не выявлено. Потенциально летальные побочные эффекты лечения (ХТ), которые могли повлиять на исход в фазе прогрессирования основного заболевания, были у 18 % умерших. В нашем предыдущем анализе влияния индукционной терапии на показатели выживаемости мы изучили группу из 132 пациентов с ХЛПЗ и показали, что резистентность к индукционной терапии (включая ВДХТ с ауто-ТГСК), отмечавшаяся у 22,7 % больных, значительно ухудшает ОВ [40]. Медиана ОВ у рефрактерных больных составила всего 10,2 мес, что значительно меньше медианы ОВ для всех остальных пациентов (71 мес).

Основными ограничениями этой работы были неоднородная выборка пациентов, значительная вариабельность выживаемости больных ХЛПЗ с отдельными нозологическими формами, различия в используемых методах лечения. Кроме того, в цели этой работы не входил отдельный анализ результатов лечения всей когорты больных после прогрессирования заболевания или неэффективности лечения, что не позволяет оценить влияние последующих линий терапии (нередко более эффективные препараты и методики) на ОВ.

Таким образом, при традиционных методах лечения ХЛПЗ остаются неизлечимыми заболеваниями, а потенциально излечивающая терапия с применением аллогенной или даже ауто-ТГСК подходит для меньшинства пациентов, молодого возраста с хорошим соматическим статусом и отсутствием значительных сопутствующих заболеваний. Дальнейшее развитие терапии ХЛПЗ основано на необходимости проведения идентификации биологических маркеров и факторов, связанных с лечением (рефрактерность, сильная предлеченность), для селекции пациентов с высоким риском неудачи лечения с целью более адресной (таргетной) терапии в связи с большим количеством побочных эффектов современного противоопухолевого лечения, которые могут оказывать негативное влияние на ОВ. Вне рамок клинического исследования, что наиболее часто встречается в практической медицине, от врача требуется индивидуальный подход с учетом значительного объема теоретических и экспериментальных знаний, претерпевающих

постоянное развитие. Для улучшения результатов практической деятельности целесообразно разрабатывать и обновлять национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХЛПЗ, а также создавать рациональные алгоритмы терапии ХЛПЗ [41–43].

### Заключение

В нашем исследовании большинство больных ХЛПЗ имеют долгосрочную ОВ. При сравнении выживаемости за 2 временных интервала (2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.) отмечены тенденции в увеличении выживаемости для отдельных групп пациентов с ХЛПЗ, что может быть связано как с применением

современных лекарственных препаратов и методов лечения, так и с индивидуализацией терапии. Эти результаты способствуют также необходимости новых разработок в области организации и планирования терапии и изменения терапевтической практики. Правильный выбор адекватного алгоритма лечения может быть сделан на основе анализа выживаемости гематологических больных. Следует разрабатывать практические прогностические модели при принятии решения о выборе агрессивной терапии у гематологических больных для своевременного распознавания возрастания рисков тяжелых осложнений, влияющих на исход, с целью их предотвращения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Fowler N., Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:553–60.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3) (прил. 1). [Malignancies statistics in Russia and CIS countries in 2009. Eds.: Davydov M.I., Aksel E.M. *Vestnik RONC RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(3) (Suppl.1). (In Russ.)].
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *Cancer Statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
- Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013;122(23):3723–34.
- Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART). *Consensus Guidelines* 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360–76.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48.
- Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42.
- Ludwig H., Miguel J.S., Dimopoulos M.A. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981–92.
- Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446–56.
- Abramson J.S., Zelenetz A.D. Recent advances in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5 Suppl):671–5.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* 2014;32(27):3059–67.
- Diefenbach C., Steidl C. New strategies in Hodgkin lymphoma: better risk profiling and novel treatments. *Clin Cancer Res* 2013;19(11):2797–803.
- Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii70–5.
- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 240 с. [Greenhalgh T. *The Basics of Evidence Based Medicine*. Trans. from English. M.: GEOTAR-MED, 2004. 240 pp. (In Russ.)].
- Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с. [Vlasov V.V. *Introduction to evidence-based medicine*. M.: Media Sfera, 2001. 392 pp. (In Russ.)].
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA*. M.: Media Sfera, 2002. 312 pp. (In Russ.)].
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC, Lyon, 2008. 439 p.
- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9.
- Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20.
- Rai K.R., Savitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219–34.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86.
- Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–73.
- Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691–5.
- «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». Приказ МЗ РФ № 135 от 19 апреля 1999 г. 172 с. [“On Improving of the State Cancer Registry”. Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 135; 19 April 1999. 172 pp. (In Russ.)].
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.



28. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
29. Oliva S., Caltagirone S., Passera R. et al. Revised international staging system (R-ISS): a new and simple prognostic assessment for multiple myeloma. EHA 2014 Congress Milan, abstr. S1289.
30. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
31. Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122–8.
32. Pflug N., Bahlo J., Shanafelt T.D. et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124(1):49–62.
33. Eichhorst B., Fink A., Busch R. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of The German CLL Study Group (GCLLSG). Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7–10, 2013; New Orleans, Louisiana. Abstr. 526.
34. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101–10.
35. Burger J.A., Keating M.J., Wierda W.G. et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1090–9.
36. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E. et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997–1007.
37. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
38. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–9.
39. Niraula S., Seruga B., Osana A. et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012;30(24):3012–9.
40. Поп В.П., Кучма Ю.М. Резистентность к индукционной терапии ухудшает общую выживаемость больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационаро-замещающих технологий. Тезисы докладов научно-практической конференции. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2009. С. 204. [Pop V.P., Kuchma Yu.M. Resistance to induction therapy worsens the overall survival of patients with chronic lymphoproliferative disorders. Abstracts book of Russian Conference “Actual problems of specialized medical care in a hospital and use of hospital-replacing technologies”. М.: Burdenko Main Military Clinical Hospital, 2009, p. 204 (In Russ.)].
41. Wildes T.M., Goede V., Hamlin P. Personalizing therapy for older adults with lymphoid malignancies: options and obstacles. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e240–8.
42. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М.: ММА МедиаМедика, 2014. 128 с. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. М.: MMA MediaMedica, 2014. 128 pp. (In Russ.)].
43. Национальное руководство по гематологии. Под ред. О.А. Рукавицына (в печати). [Hematology National Guidance. Ed.: Rukavitsyn O.A. (in press). (In Russ.)].