

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 124 СЛУЧАЕВ

Б.А. Бакиров

ГОУ ВПО Башкирский Государственный медицинский университет

Бакиров Булат Ахатович,
доцент кафедры госпитальной терапии №1 БГМУ, канд. мед. наук,
450000, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, 3,
тел./факс 8 (347) 228-95-72,
e-mail: bbakirov@mail.ru

В работе представлен сравнительный анализ терапии 124 пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз схемами FC и FCR. Была доказана роль применения моноклонального антитела ритуксимаб с увеличением частоты общего ответа и полных ремиссий. Также показано увеличение выживаемости в группе с началом терапии до 12 месяцев с момента диагностирования и доброкачественной формы заболевания.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, химиотерапия, выживаемость.

RESULTS OF THERAPY AND RISK FACTORS AT PATIENTS WITH THE CHRONIC LYMPHOLEUCOSIS: THE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 124 CASES

B.A. Bakirov

Bashkir State Medical University

The work represents comparative analysis of therapy of 124 patients with the diagnosis chronic lympholeucosis with schemes FC and FCR. The role of application of a monoclonal antibody Rituximab with increase in frequency of the overall response to treatment and complete remissions has been proved. As, the survival rate increase in group with the beginning of therapy till 12 months since the moment diagnosing and the benign form of disease is shown.

The key words: chronic lymphatic leucosis, chemotherapy, survival.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - лимфопролиферативное заболевание, которое насчитывает приблизительно 30% от взрослых лейкозов и 25% от неходжкинских лимфом (НХЛ). Частота ХЛЛ снижается с запада на восток, среди кавказцев-мужчин - 4,3/100000, в то время как у мужчин-азиатов - 0,7/100000. Приблизительно 8,5 тыс. новых случаев ХЛЛ в США и примерно такое же число вновь выявленных пациентов в странах Евросоюза. Средний возраст диагностирования - 72 года [9]. Около 95% пациентов с ХЛЛ имеют оригинальный фенотип (CD5+, CD23+, слабую поверхностную экспрессию CD19, CD20, CD79b и IgM или IgD) и морфологию мазка крови (зрелые лимфоциты и тени Боткина-Гумпрехта) [12]. Множество пациентов в дебюте представлены только лимфоцитозом без другой симптоматики. Прогрессирование болезни харак-

теризуется увеличением лимфатических узлов, гепато- и спленомегалией с поражением костного мозга, комплекса В-симптомов (лихорадка, ночные поты и снижение веса). Общее недомогание и подверженность инфекционным заболеваниям распространены у пациентов с последней стадией ХЛЛ, но иногда могут быть представлены и на ранних стадиях заболевания. Выживаемость больных ХЛЛ варьирует от 2 до 20 лет и более. Существует две клинические системы стадирования, позволяющие разделить пациентов на 3 прогностические группы: хорошую, среднюю и с плохим прогнозом.

По классификации Rai, пациенты с ХЛЛ делятся на 5 стадий (от 0 до IV) [14]. Согласно Европейской системе стадирования, пациентов можно разделить на 3 стадии (A, B, C) [1]. Стадия A по Binet объединяет пациентов, включая почти две трети всех больных с ХЛЛ, имеющих 0-2 области увеличения

лимфоузлов или увеличение органов с нормальным уровнем гемоглобина и тромбоцитов. У этих пациентов медиана выживаемости - более 10 лет. Стадия В Binet – пациенты (25-30%), имеющие 3-5 областей увеличенных лимфоузлов или увеличения органов, а также промежуточный прогноз с медианой выживания 5-7 лет. У стадии С Binet пациенты (10-15%) имеют анемию (гемоглобин <100.0 г/л) и/или тромбоцитопению (тромбоциты <10⁹×10⁹/L), с увеличением или без увеличения лимфатических узлов или органомегалии и медиану выживания 2 года.

Учитывая, что нет ассоциации между выживаемостью и ранним началом терапии [16,11], бессимптомные пациенты на ранних стадиях ХЛЛ (Binet стадия А и В) обычно не получают терапию, а врачи придерживаются принципа «жди и смотри». Лечение обычно начинают, когда болезнь начинает прогрессировать в более поздние стадии заболевания (Binet стадия С). Прогрессирование заболевания у 50% пациентов приводит к началу терапии. До недавнего времени первой линией терапии ХЛЛ была монотерапия с применением алкилирующих агентов – хлорамбуцил – и постепенно перешла к современной терапии пуриновыми аналогами (флударабин, пентостатин, кладрибин) и моноклональными антителами (ритуксимаб, алектумумаб) [3,5,6,7,8,10,13,15].

В настоящее время иммунохимиотерапия с применением флударабина, циклофосфана и ритуксимаба является стандартом терапии первичных, ранее нелеченных пациентов с диагнозом ХЛЛ. Как продемонстрировано в большом рандомизированном исследовании 3-ей фазы, полный ответ в 52% случаев и медиана безпрогрессивной выживаемости 43 месяца могут быть достигнуты при использовании схемы FCR [13].

У пациентов с ХЛЛ монотерапия ритуксимабом имеет ограниченное применение, кроме применения больших доз. Тем не менее, 2 фаза исследования сообщает о частоте ремиссий в 90-95% случаев с полной ремиссией в 50-70% ранее нелеченных пациентов, когда флударабин в режиме монотерапии или в комбинации с циклофосфаном комбинируется с ритуксимабом (FR, FCR) [2,17].

Материалы и методы

Выборка пациентов, наблюдающихся в РКБ им. Г.Г. Куватова, может неточно отражать общую совокупность. В этой выборке наблюдалось 70 мужчин и 54 женщины (М:Ж = 1,29), средний возраст - 62,3 года, разброс по возрасту - от 37 до 83 лет. Распределение по возрасту всей выборки больных показано в таблице 1. Существенных различий по распределению и среднему возрасту у мужчин и женщин нет (62,2 года – мужчины, 62,3 года – женщины).

В группу с доброкачественным течением ХЛЛ вошли больные с медленным нарастанием лейкоцитоза, очаговым типом роста в костном мозге, незначительным увеличением периферических лимфоузлов и селезенки. В начальной стадии за-

болевание лечение таким больным не назначается либо назначается терапия хлорбутином или флударабином в виде монотерапии.

В группу с неблагоприятным, агрессивным течением вошли больные с прогрессирующей формой (быстрое увеличение лимфоузлов, селезенки, диффузный рост опухоли в костном мозге, наличие больших конгломератов лимфоузлов, плохим ответом на проводимую терапию, небольшим сроком выживаемости), данным пациентам необходимо назначение полихимиотерапии с применением нескольких цитостатических препаратов (флударабин+циклофосфан+ритуксимаб, ритуксимаб+СНОР, СНОР, СОР).

Группа больных с доброкачественным течением составила 44 человека, а группа с агрессивным течением – 34 человека.

Таблица 1
Распределение по возрасту больных В-ХЛЛ

Возрастные пределы	Число больных	%	Обобщенный %
36-40	1	0,8	0,8
41-45	6	4,8	26,6
46-50	12	9,7	
51-55	15	12,1	
56-60	18	14,5	46,0
61-65	15	12,1	
66-70	24	19,4	
71-75	19	15,3	27,0
76-80	9	7,3	
81-85	5	4	
Всего	124	100	

Как видно из распределения по возрасту, преимущественно пациенты с ХЛЛ - это лица старшей возрастной группы 56-70 лет (46%), нет отличий в частоте возрастных групп - 41-55 и 71-85 лет (26,6 и 27,0% соответственно). Один пациент в возрасте до 40 лет (0,8%). Данному пациенту было проведено несколько курсов комбинированной химиотерапии без достижения ремиссии, продолжительность заболевания составила 79 месяцев.

Формы и стадии В-ХЛЛ

В таблице 2 представлены данные по распределению 124 больных В-ХЛЛ в зависимости от форм по Binet.

Таблица 2
Распределение больных В-ХЛЛ по стадиям по Binet

Стадия	Число больных	%	Медиана выживаемости
А	23	18,5	298
В	75	60,5	156
С	26	21,0	85

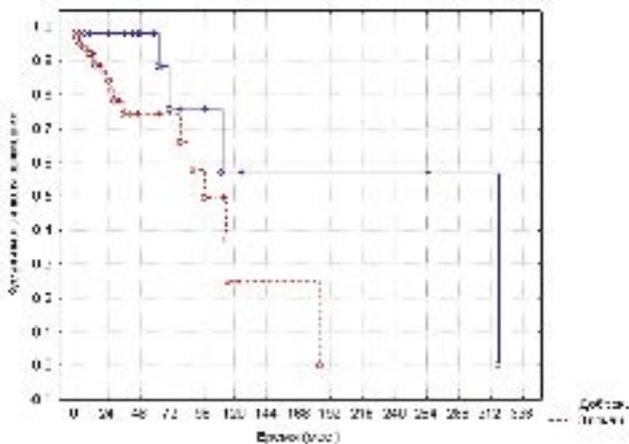
Время удвоения лимфоцитов

Время удвоения лимфоцитов периферической крови (ВУЛ) возможно было оценить у 76 больных, поскольку многие пациенты получали химиотерапию исходно или не было достоверных данных. Результаты представлены в таблице 3. У большинства больных в стадии А и В время удвоения лимфоцитов существенно больше 12 месяцев. И наоборот, в большинстве случаев С стадии лимфоциты удваиваются менее, чем за 12 месяцев.

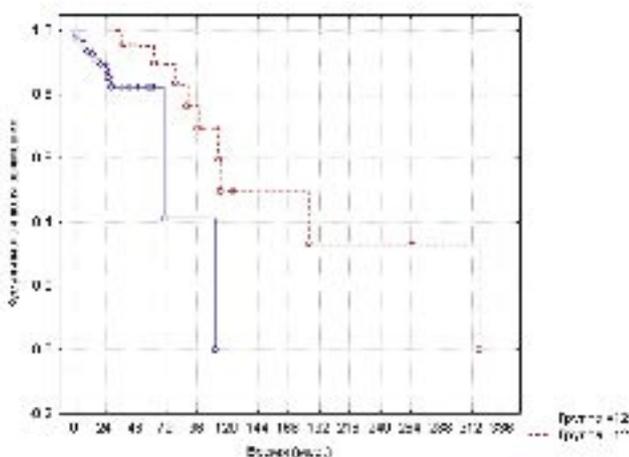
Таблица 3

Распределение больных и сравнение медиан выживаемости в зависимости от времени удвоения лимфоцитов

Выборка	<12 мес.	>12 мес.	Медианы выживаемости, мес.	P
Все больные	34	42	92 / 295	<0,05
А стадия	18	5	72 / 276	<0,05
В стадия	27	48	65 / 167	<0,05
С стадия	9	17	52/98	0,08

**Рис. 1. Выживаемость в зависимости от формы ХЛЛ**

Кривые выживаемости (рис. 1) доброкачественной и злокачественной форм ХЛЛ достоверно отличаются ($p=0,04743$). Худший прогноз имеют больные со злокачественной формой.

**Рис. 2. Выживаемость в зависимости от времени до начала терапии**

Кривые выживаемости (рис. 2) групп достоверно отличаются ($p = 0,04743$). Худший прогноз имеют больные, у которых время до начала терапии менее 12 месяцев.

Пациентам проводились курсы ХТ по схемам FC, FCR и COP. Схемы ХТ были стандартные, без проведения редукции доз препаратов. Схема FC: циклофосфан вводился в дозе 250 мг/м² в 1-й, 2-й и 3-й дни; флударабин – 40 мг/м² в 1-й, 2-й и 3-й дни. Пациенты в группе FCR, кроме этих препаратов получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно в 1-й день каждого цикла или накануне (день 0). Курсы лечения повторяли каждые 28 дней. При развитии цитопении и других осложнений увеличивали межкурсовые промежутки или отменяли лечение.

Результаты и обсуждение

Главным показателем эффективности служила БПВ (беспрогрессивная выживаемость), определяемая как время от начала терапии до одного из следующих событий: прогрессия болезни (ПБ), рецидив после ремиссии, назначение нового варианта лечения, смерть от любой причины. Также оценивалась частота ремиссий и ОВ, вычисляемая от начала терапии до даты смерти или последнего визита к врачу. Полной ремиссией (ПР) считали исчезновение всех пальпируемых и определяемых по данным ультрасонографии и рентгенологического исследования органов грудной клетки лимфатических узлов, нормализацию размеров селезенки и картины крови, лимфоцитоз не более 10% в костном мозге через 2 месяца после завершения курса ХТ. Частичную ремиссию (ЧР) констатировали при сокращении размеров лимфатических узлов и селезенки более чем на 50%, уменьшении лимфоцитоза - более чем на 50%. Прогрессию опухоли констатировали при увеличении размеров ранее пораженных или появлении новых лимфатических узлов, увеличении размеров селезенки и числа лимфоцитов во время терапии. Стабилизацией считали все ситуации, не укладываемые в вышеперечисленное. Кроме того, стабилизацию заболевания констатировали при наличии цитопении, сохраняющейся в течение 2 мес. после завершения терапии, и других критериев, укладываемых в ЧР. Рецидивом после ПР считали появление пальпируемых лимфатических узлов, селезенки, повышение лейкоцитоза более 10¹⁰/л за счет лимфоцитов, появление тромбоцитопении. Рецидивом после ЧР считали рост старых и появление новых лимфоузлов, увеличение размеров селезенки, повышение абсолютного количества лимфоцитов более 1010/л. Многие пациенты с В-ХЛЛ имели цитопению перед началом лечения. В связи с этим для оценки гематологической токсичности использовали критерии токсичности NCI [4]. Данные пациентов, у которых до начала терапии количество тромбоцитов было менее 20 000/мкл и/или количество нейтрофилов не превышало 1000/мкл, при оценке токсичности не учитывали. Тяжесть других осложнений оценивали по стандартным критериям.

Анализ проводился в формате “по намерению лечить”: в исследование были включены пациенты, которые получили хотя бы 1 курс терапии по программе FC или FCR. Статистический анализ был выполнен с помощью программы “Statistica” (StatSoft, Inc.; www.statsoft.com).

В исследование были включены 96 больных, получавших лечение в РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфа (51 пациент получали режим FC и 45 – режим FCR). Выбор терапии между FC и FCR определялся несколькими критериями: возраст пациента до 65 лет, лимфаденопатия, спленомегалия, ВУЛ менее 12 месяцев, рецидив после проведения курса ХТ СОР и FC. Медиана возраста больных в группе FC составляла 62,1 год (37–85 лет), в группе FCR – 56 лет (38–75 лет). В группе FC было 39 мужчин и 12 женщин, в группе FCR – 28 мужчин и 17 женщин. В целом характеристики больных в группах FC и FCR до начала терапии сопоставимы по основным показателям. Отличие было по двум параметрам: во-первых, в группе FCR и FC пациенты моложе 50 лет были в 47 и 18% соответственно, во-вторых, медиана времени до начала терапии в группе FC была в 2 раза больше и составляла 18,4 мес., тогда как в группе FCR – 9,3 мес. ($p=0,03$).

Шесть циклов терапии и более получили 96,1% (49 человек) больных в группе FC и 91,1% (41 человек) в группе FCR. В группе пациентов, получающих FCR, терапия была прекращена у двух пациентов, учитывая летальный исход на фоне инфекционных осложнений, у 5 пациентов интервалы между циклами терапии были увеличены, учитывая затяжную цитопению и инфекционные осложнения после проведенного курса терапии. В группе FC три курса и менее получили 4 пациента на фоне резистентности к проводимой терапии. Случаев прекращения терапии из-за непереносимости ритуксимаба не было.

Таким образом, в группе FC было получено 18 (35,4%) ПР, 24 (47%) ЧР, и у 9 (17,6%) больных наблюдалась первичная резистентность. Общий ответ составил 82,4%. В группе FCR получено 27 (60%) ПР, 15 ЧР (33,3%), и 3 (6,7%) больных были резистентны к терапии. Общий ответ составил 99,3%. При анализе БПВ выявлены достоверные различия. При медиане наблюдения, равной 25 мес., в группе FC зарегистрировано 38 (74,5%) неблагоприятных событий. При медиане наблюдения 25 мес. в группе FCR было 12 (26,7%) неблагоприятных событий. Медиана БПВ в группе FC составила 21 мес., в группе FCR не достигнута: через 23 мес. наблюдения вероятность неблагоприятного события составляла 21% ($p=0,007$, лог-ранк тест). При указанных сроках наблюдения в группе FC умерли 12 (23,5%) человек, в группе FCR – 6 (13,3%). К моменту анализа данных ОВ была выше при использовании режима FCR, однако они не достигали статистической достоверности ($p=0,2$).

Режим FCR чаще вызывал нейтропению III–IV степени (наблюдалась в 17,9% циклов FCR и в 9,2% циклов FC). Различий в частоте тромбоцитопении и анемии не зарегистрировано. Из инфекционных осложнений наиболее часто наблюда-

лись лихорадка на фоне нейтропении, пневмонии и герпетические инфекции. Достоверных различий по частоте этих осложнений не было. Следует подчеркнуть, что инфекционные осложнения имели место преимущественно у больных пожилого возраста и пациентов с активным прогрессированием заболевания (у лиц моложе и старше 60 лет частота нейтропении составила 27 и 42% соответственно). Различий в частоте тромбоцитопении не выявлено. Случаев гемолиза во время лечения по программе FCR и FC не отмечено.

Проведенный анализ показал, что кривые выживаемости пациентов от момента диагностирования до начала терапии достоверно отличаются. Худший прогноз имеют больные, у которых время до начала терапии – менее 12 месяцев.

Также кривые выживаемости доброкачественной и злокачественной форм ХЛЛ достоверно отличаются, худший прогноз имеют больные со злокачественной формой.

Выживаемость пациентов на всех стадиях заболевания по Binet ниже при времени удвоения лимфоцитов менее 12 месяцев.

Результаты проведенного анализа относительно проводимой терапии показали, что добавление ритуксимаба к схеме FC ведет к увеличению общего ответа 99,3 и 82,4, а также к увеличению частоты полных ремиссий с 35,4 до 60%. Медиана БПВ у больных, получавших FCR, не достигнута. Это свидетельствует о значительном и длительно сохраняющемся преимуществе у больных, получавших этот режим. В группе FC было не только меньше ПР, но и существенно больше больных с резистентностью.

Поэтому важна комбинация всех трех препаратов – циклофосфана, флударабина и ритуксимаба.

Наше исследование приближено к реальной клинической практике. В большинстве клинических испытаний не включаются пожилые больные с тяжелой сопутствующей патологией. В нашем исследовании ограничений подобного рода не было: решение о терапии находилось полностью в компетенции лечащего врача.

Сравнительный анализ показал, что добавление ритуксимаба к режиму FC не приводит к существенному увеличению токсичности. Из гематологических осложнений увеличилась только частота нейтропении (с 27 до 42%). В существенно большей степени на миелотоксичность влияют другие факторы, такие как возраст, которые, как показывают наши данные, существенно зависят друг от друга. Частота нейтропении была достоверно выше у больных старше 60 лет. У больных старше 60 лет во избежание миелотоксичности необходимо проводить редукцию доз циклофосфана и флударабина.

В нашем исследовании добавление ритуксимаба к FC привело к улучшению всех показателей эффективности, причем это не сопровождалось увеличением токсичности. Во избежание выраженной миелотоксичности необходимо проведение редукции доз цитостатических препаратов у пациентов не только старшей возрастной группы, но и пациентов с сопутствующей патологией. Необходимо проведе-

ние дополнительных исследований с применением шкалы CIRS, а также проведение адекватной антибактериальной терапии и ГКСФ для профилактики тяжелых инфекционных осложнений.

Список литературы

1. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // *Cancer*. – 1981. – Jul. 1. – Vol. 48(1). – P. 198-206.
2. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A., Park K., Jacobson R., Hoke E., Vardiman J.W., Rai K., Schiffer C.A., Larson R.A. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from // *Blood*. – 2003. – Jan. 1. – Vol. 101(1). – P. 6-14.
3. Cheson B.D. Bennett J.M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 4990-4997.
4. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G., Pasold R., Hensel M., Steinbrecher C. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 885-891.
5. Flinn I.W., Neuberg D.S., Grever M.R., Dewald G.W., Bennett J.M. Pajetta E.M. et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US intergroup trial E2997 // *J Clin Oncol*. – 2007. – P. 793-798
6. French Cooperative Group on CLL, Johnson S., Smith A.G. et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347(9013). – P. 1432-1438.
7. Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T., Jaksic B., Dmoszynska A., Wu J., Sirard C., Mayer A. Fludarabine compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J. J Clin Oncol*. – 2007. – Dec 10. – Vol. 25(35). – P. 5616-5623.
8. Leparrier M., Chevret S., Cazin B., Boudjerra N., Feugier P., Desablens B. et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – P. 2319-2325.
9. Manuela A. Bergmann, Barbara F. Eichhorst, Raymonde Busch, Hartmut Doehner, Ursula Vehling-Kaiser, Wolfgang Abenhardt, Michael Hallek GCLLSG. Early and Risk-Adapted Therapy with Fludarabine in High-Risk Binet Stage A CLL Patients Prolongs Progression Free Survival but Not Overall Survival: Results of the CLL1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – P. 2038.
10. Matutes E., Polliack Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia // *A. Rev Clin Exp Hematol*. – 2000. – Mar. – Vol. 4(1). – P. 22-47.
11. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., Chanana A.D., Levy R.N., Pasternack B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 1975. – Aug. – Vol. 46(2). – P. 219-234.
12. Rai K. R., Peterson B. L., Appelbaum F. R., Kolitz J., Elias L. Shepherd L. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 1750-1757.
13. Shustik C., Mick R., Silver R., Sawitsky A., Rai K., Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation // *Hematol Oncol*. – 1988. – Jan-Mar. – Vol. 6(1). – P. 7-12.
14. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W., Kantarjian H., Wen S., Do K.A., Thomas D.A., Cortes J., Lerner S., Keating M.J. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic Lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2008. – Aug. – Vol. 112(4). – P. 975-980.