

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ
ФЛУДАРАБИНОМ, ЦИКЛОФОСАМИДОМ, РИТУКСИМАБОМ (FCR) У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.**

Катаева Е.В., Клинушкина Е.Ф., Голенков А.К., Чуксина Ю.Ю., Митина Т.А., Захаров С.Г.,
Трифорова Е.В., Черных Ю.Б., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Варданян Р.В.,
Харасова З. М., Богинская Е.С.

ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского, г.Москва, ул. Щепкина, 61/2.

+7(499)-674-07-09, +7(495)-681-03-03 monikiweb.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования - изучение клинической эффективности лечения программой FCR в первой линии у больных ХЛЛ в условиях клинической модели, интегрированной в реальную практику.

Материалы и методы. В исследование включено 108 больных с впервые выявленным CD20-позитивным ХЛЛ с показаниями для лечения. Стадию болезни оценивали согласно классификации Rai, функциональное состояние определяли по шкале ECOG, коморбидность - по шкале SIRS-G. Делецию 17p13/TP53 выявляли методом FISH, мутационный статус VH генов Ig исследовали методом ПЦР. Программа FCR состояла из 6 стандартных курсов, проведенных за более длительное время, что пролонгировало индукционный период и уменьшало его плотность. Оценку минимальной остаточной болезни (МОБ) осуществляли по международному стандартизованному протоколу (Rawstron, 2007) методом 4-х цветной проточной цитофлуориметрии. После индукции FCR части пациентов проводилось поддерживающее лечение Ритуксимабом в течение 2-х лет, результаты сравнивались с группой больных без поддерживающей терапии. Главными контрольными точками анализа были ВБП и ОВ. ОВ оценивали по принципу intent-to-treat.

Результаты. Эффективность лечения оценивали по международным критериям 2008г. Общее число ответивших больных составило 92,6%, полная ремиссия (ПР) выявлена у 53,9%. Неопределяемая МОБ (НМОБ) (содержание остаточного клона В-ХЛЛ менее 0,01%) достигнута по данным периферической крови у 52,8%, по данным костного мозга – у 39,3% больных. Ме наблюдения за больными, получившими FCR-индукцию составила 51 мес (8-150). Ме ВБП от начала FCR-индукции составила 42 мес. ВБП была

продолжительнее у больных, достигших ПР ($p=0,0001$), при коморбидности пациентов ниже 5 баллов ($p=0,02$) и при достижении НМОБ ($p=0,002$). Не влияли на длительность ВБП снижение плотности лечения, поддерживающая терапия Ритуксимабом. ОВ от начала FCR-индукции при Ме наблюдения 150 мес составила 120 мес у 60% больных.

Заключение. Исследование показало, что снижение плотности индукции FCR-программы в условиях реальной клинической практики у больных ХЛЛ сопровождалось высокими показателями эффективности и не приводило к значимому снижению ВБП по сравнению с пациентами, получившими стандартную программу.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, химиоиммунотерапия, FCR, иммунофенотипическое исследование, минимальная остаточная болезнь, реальная практика

THT EFFICACY OF FRONT-LINE CHEMOIMMUNOTHERAPY WITH FLUDARABINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AND RITUXIMAB (FCR) IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN REAL CLINICAL PRACTICE.

Kataeva E., Klinushkina E., Golenkov A., Chuksina Yu., Mitina T., Zakharov S., Trifonova E., Chernykh Yu., Visotskaya L., Belousov K., Vardanyan R., Kharasova Z., Boginskaya E.

SBUZ MO MONIKI im. M. F. Vladimirovsky

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the clinical efficacy of front-line FCR program treatment in CLL patients within a clinical model integrated into real practice.

Design and Methods. The study included 108 previously untreated patients with CD20-positive chronic lymphocytic leukemia. The stage of the disease was assessed according to the Rai classification, the functional state was determined on the ECOG scale, and the comorbidity was assessed on the SIRS - G scale. The 17p13/TP53 deletion was calculated using the FISH method, and the IGHV-status observed through PCR. The FCR program consisting of 6 standard courses was being conducted over a longer period of time, which extended the induction period and reduced treatment density. Minimal residual disease (MRD) was assessed according to the international standardized protocol (Rawstron, 2007) by 4-color flow cytometry. Some patients were receiving maintenance treatment with Rituximab for 2 years, compared to the group of patients without maintenance therapy. The main control points of the analysis were PFS and OS. The OS was evaluated according to the intent-to-treat principle.

Results. The clinical efficacy of the treatment was evaluated according to the iwCLL 2008. The overall response rate was 92.6%, complete remission(CR) was detected in 53.9%. 52.8% patients had undetectable MRD (UMRD) in the peripheral blood and 39.3% patients had UMRD in the bone marrow. The Me follow-up was of 51 months (range 8-150). The Me of PFS from the beginning of FCR induction was 42 months. PFS was significantly longer in patients who achieved CR ($p=0,0001$), with comorbidity in patients below 5 points ($p=0,02$), and with achievement of UMRD ($p=0,002$). Reduced treatment density and maintenance therapy with Rituximab did not affect the duration of PFS. OS from the beginning of FCR-induction was 120 months in 60% of patients.

Conclusion. The study showed that the decrease in the density of the FCR program induction in real clinical practice in patients with CLL was accompanied by high efficacy and did not lead to a significant decrease in the PFS compared to patients who received the standard program.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, FCR, immunophenotyping, minimal residual disease, real practice

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к В-клеточным лимфопролиферативным процессам с накоплением опухолевых лимфоцитов с характерным иммунофенотипом (CD19+CD5+CD23+) в периферической крови, костном мозге, лимфатической системе, печени, селезенке и имеет неуклонно прогрессирующее течение.

За последние десятилетия в клиническую практику лечения ХЛЛ было внедрено достаточно много противоопухолевых препаратов. Применение Флударабина впервые продемонстрировало достижение большего количества полных ремиссий (ПР) по сравнению с Хлорамбуцилом [1]. В то же время Флударабин в сочетании с Циклофосфамидом давал лучший клинический результат, чем монотерапия Флударабином [2]. Особенно значимым стало рандомизированное исследование CLL-8 германской группы по изучению ХЛЛ (GCLLSG) [3], в котором исследовалась сравнительная эффективность лечения программами FCR (Флударабин, Циклофосфамид, Ритуксимаб) (408 больных) и FC (Флударабин, Циклофосфамид) (409 больных) в первой линии. Цикл FCR-терапии составлял 28 дней, было проведено 6 циклов лечения. Дальнейшая терапия после индукции не определялась программой исследования (принцип «intention- to-treat»). Первичной контрольной точкой анализа являлась выживаемость без прогрессии (ВБП). Было установлено, что к 3-му году после рандомизации в группе больных, получивших FCR-терапию, ВБП составляла 65%, в группе сравнения (FC-терапия) - 45%. Общая выживаемость (ОВ) за 3 года была примерно одинаковой и составила более 80%. Ме ВБП составляла 30 мес в группе больных, получавших FC-терапию, и 50 мес в группе FCR-терапии. Следует отметить, что количество нейтропений было меньше в группе больных, получавших FC по сравнению с FCR-терапией (21% и 34%, соответственно), количество инфекционных осложнений было одинаковым. Анализируя данную работу, следует подчеркнуть её актуальность не только в том, что была сформулирована концепция химиоиммунотерапии (ХИТ), но и создана эффективная FCR-программа для лечения впервые выявленного ХЛЛ с возможностью широкого внедрения в реальную клиническую практику.

По обновленным данным исследования CLL-8 [4], при Ме наблюдения 5,9 года Ме ВБП составила 56,8 мес и 32,9 мес для групп пациентов, получивших FCR и FC, соответственно. Ме ОВ не была достигнута при применении FCR и составила 86,0 мес в группе FC-терапии. Следует отметить, что долгосрочный анализ безопасности показал, что количество длительных нейтропений было меньше в группе больных, получивших FC- по сравнению с FCR-терапией (8,8% и 16,6%, соответственно).

Эффективность FCR-комбинации также продемонстрирована в другой работе [5]. Применение этой программы у 175 больных с впервые выявленным ХЛЛ показало общий ответ (ОО) у 81%, полный ответ (ПО) у 30%, неопределяемую минимальную остаточную болезнь (НМОБ $<10^{-4}$) — у 59%, 3-х летняя ВБП составила 79%, ОВ за 3 года — 92%. Широко применяемая в реальной практике комбинация Бендамустина и Ритуксимаба (BR) предварительно была изучена в клинических исследованиях у больных с ХЛЛ. У 183 пациентов с впервые выявленным ХЛЛ ОО составлял 81%; ПО-26%; НМОБ-8%; 2-х летняя ВБП — 74%; ОВ - 95%. Непрямое сравнение FCR и BR в первой линии лечения показало лучшие результаты FCR по НМОБ, ВБП и ОВ [6]. В то же время программа BR, изученная в группе больных с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ, продемонстрировала достижение 72% ОО, 4% ПО, 69% частичных ответов (ЧО), 13% НМОБ, 2-х летняя ВБП составила 63% и ОВ - 87% [7]. Примерно схожая эффективность BR у аналогичной группы больных была показана в других работах [8,9].

Дальнейшее развитие фармакохимических исследований привело к созданию новых лекарственных молекул, воздействующих на различные жизненно важные сигнальные пути опухолевой клетки при ХЛЛ. Эти исследования прошли клинические испытания, и часть инновационных препаратов допущена к клиническому применению. К основным новым препаратам, эффективность которых доказана в рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях, относятся Ибрутиниб, Иделалисиб, Венетоклак, Обинутузумаб, Акалабрутиниб [6-10].

Основная терапевтическая идея использования этих препаратов заключается в том, чтобы последовательно применять их на практике для максимального увеличения ВБП и ОВ. Однако реализация этой идеи сталкивается с определенными проблемами. В частности, применение этих препаратов сопровождается токсичностью и прогрессией заболевания, а также высокой нагрузкой на бюджеты медицинских организаций, которым предстоит финансировать эти программы в реальной клинической практике. Становится очевидным, что принцип последовательного использования этих препаратов до рецидива или токсичности становится не только медицинской, но и медико-социальной проблемой. В связи с этим идея длительного лечения инновационными препаратами с последовательной их сменой стала заменяться альтернативными подходами. В частности, речь идет о комбинациях инновационных препаратов между собой, а также их комбинациях с препаратами ХИТ с фиксированным временем их применения и увеличением времени без лечения - так называемый «time limited» и «free treatment» формат [10]. При этом разрабатываемый новый подход не теряет своей эффективности по сравнению с исходным.

Важно отметить, что, несмотря на большое количество публикаций, касающихся инновационных лекарственных препаратов, программа FCR используется во многих рандомизированных исследованиях в качестве эталона сравнения, что свидетельствует о её важности не только для научных задач, но и для современной клинической практики, так как она остается одной из самых доступных.

По данным Шведского онкологического регистра, отражающего состояние реальной практики по лечению ХЛЛ, программа FCR обладала наибольшим эффектом (ОО составил 84%) среди других программ 1-й линии [11]. На сегодняшний день программа FCR входит в современный алгоритм 1-й линии лечения больных ХЛЛ [10,12]. Согласно этому алгоритму, FCR-программу рекомендовано применять больным ХЛЛ до 65 лет с интактным TP53, независимо от IGHV-мутационного статуса. Следует отметить, что представленный аналитический материал по лечению ХЛЛ ХИТ базируется в основном на рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. В то же время недостаточно научных работ, проведенных на клинических моделях реальной практики [13].

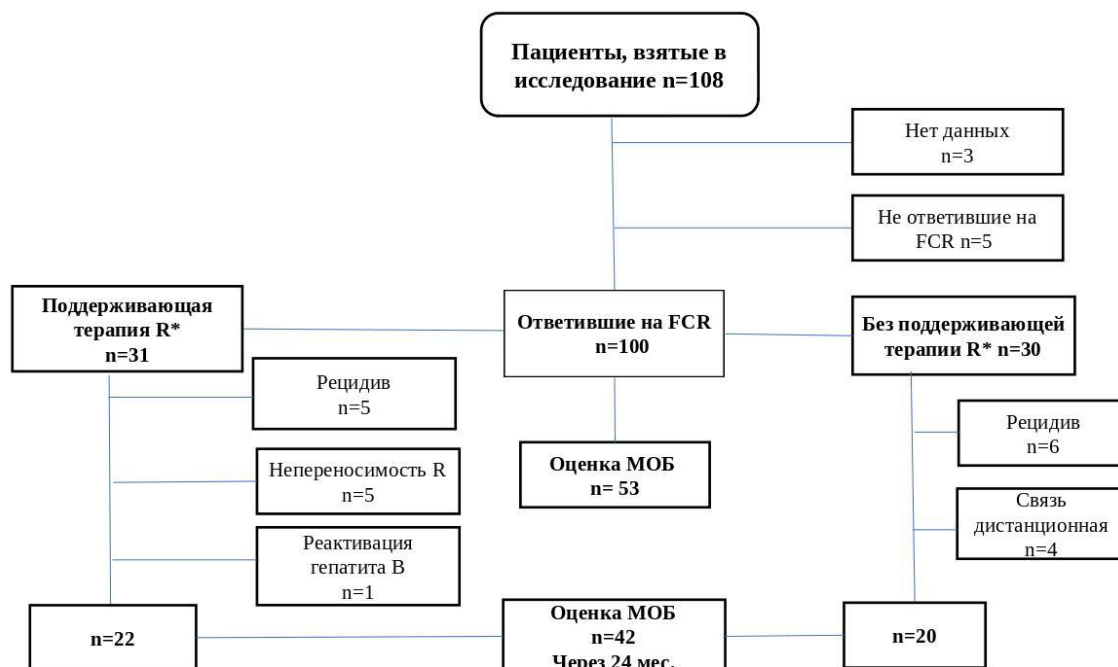
Учитывая вышеизложенное, предпринято настоящее исследование, целью которого стало изучение клинической эффективности лечения программой FCR в первой линии больных ХЛЛ в условиях клинической модели, интегрированной в реальную практику.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное одноцентровое клиническое рандомизированное исследование было включено 108 больных с впервые выявленным ХЛЛ с установленными показаниями для проведения лечения. Все пациенты подписали информированное согласие, одобренное Независимым комитетом по этике. Основными характеристиками клинической модели были: неселективный принцип включения больных в исследование, вариабельная длительность циклов FCR-программы в зависимости от наличия инфекционных осложнений, динамики коечного фонда отделения, где проходило исследование, обеспеченности лекарственными препаратами по Федеральным и региональным программам. Согласно дизайну исследования (Рис. 1) всем больным проводили 6 курсов стандартной FCR-терапии: Ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап., день 1; Флударабин – 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3; Циклофосфамид – 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3 [40]. Эффективность лечения оценивали по международным критериям 2008г [14], как полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию болезни (СБ), прогрессию болезни (ПБ).

После проведения FCR-индукции при достижении ПР или ЧР 31 случайно выбранному пациенту проводилась поддерживающая терапия Ритуксимабом с частотой

введения препарата 1 раз в 2 месяца в течение 24 мес или до наступления прогрессии или рецидива. В качестве сравнения выделена группа из 30 пациентов, которым после проведения FCR-индукции и достижения ПР и ЧР поддерживающее лечение не проводилось.



Примечание: R* - Ритуксимаб

Рис.1. Дизайн исследования

При развитии прогрессии или рецидива больным применяли в качестве второй и последующих линий лечения по выбору лечащих врачей различные режимы ХИТ: Бендамустин и Ритуксимаб (BR), Ритуксимаб, Циклофосфамид, Винкристин, Преднизолон (R-COP), Флударабин и Алемтузумаб (FluCam), а с момента старта региональной программы дополнительного лекарственного обеспечения - инновационный препарат Ибрутиниб. При этом Ибрутиниб назначался пациентам, если у них развивался ранний рецидив (до 24 мес) или появлялась делеция 17p.

Основными точками анализа были ВБП и ОВ. ВБП анализировали в зависимости от категории противоопухолевого ответа (ПР и ЧР) после FCR-индукционного лечения, категории иммунофенотипического (ИФ) ответа, плотности лечения, коморбидности, наличия или отсутствия поддерживающего лечения Ритуксимабом. ОВ оценивали от начала FCR-индукции.

Стадию болезни оценивали согласно классификации Rai на основании физикального осмотра и дополнительного обследования (компьютерной томографии

органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства или УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства с рентгенографией органов грудной клетки) в начале и в конце лечения или при развитии прогрессии. Функциональное состояние определяли по шкале ECOG [15]. Коморбидность оценивали по шкале SIRS-G [16]. При этом каждой нозологической форме сопутствующих заболеваний присваивали баллы, значение которых зависело от степени функциональных нарушений. ИФ исследование лимфоцитов периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) проводили с диагностической целью до начала лечения методом 4-х цветной лазерной проточной цитофлуориметрии (2-лазерный проточный цитофлуориметр FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Использовали моноклональные антитела (МАТ), конъюгированные с флюоресцентными красителями производства BD Biosciences, (США). Определяли экспрессию CD45, CD19, CD20, CD22, CD79b, CD5, CD23, CD43, CD200, CD25, CD38, а также экспрессию легких цепей иммуноглобулинов (Кappa/Lambda). Критерием позитивной экспрессии CD38 считался уровень позитивных клеток более 20%. ИФ оценку МОБ через 3 мес после 6 курсов FCR-индукции и после 2-х лет поддерживающей терапии Ритуксимабом проводили методом 4-х цветной проточной цитофлуориметрии по международному стандартизированному протоколу для мониторинга МОБ ХЛЛ European Research Initiative in CLL (ERIC) [17].

Были использованы следующие комбинации МАТ: 1) CD45/CD14/CD19/CD3; 2) anti-Kappa/anti-Lambda/CD19/CD5; 3) CD20/CD38/CD19/CD5; 4) CD22/CD81/CD19/CD5; 5) CD43/CD79b/CD19/CD5, меченные, соответственно, FITC/PE/PerCP-Cy5,5/APC. Оценка МОБ в пробах КМ проводилась с учетом гемодилюции (M.R. Loken, 2008) [18]. В анализ включали не менее 500000 событий. Уровень чувствительности составлял 10^{-4} .

Для расчета ВБП в зависимости от результатов ИФ оценки МОБ после лечения пациентов разделили на 3 подгруппы: 1 подгруппа – с НМОБ, при которой содержание остаточного опухолевого клона В-ХЛЛ не превышало 0,01%; 2 подгруппа с промежуточной МОБ, при которой содержание остаточного клона В-ХЛЛ составляло от 0,01 до 1,0% и 3 подгруппа пациентов, у которых детектируемая величина остаточного опухолевого клона была более или равна 1,0% [19, 20]. Диагностику делеции 17p 13/TP53 или моносомии 17p в опухолевых лимфоцитах проводили методом FISH в лаборатории кариологии НМИЦ гематологии МЗ РФ.

Мутационный статус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) методом ПЦР оценивали в лаборатории молекулярной биологии НМИЦ гематологии МЗ РФ.

Статистика

Для статистической обработки полученных результатов применяли компьютерную программу IBM SPSS Statistics с использованием t-критерия Student, критерия Fisher. Для анализа и сравнения качественных и количественных данных использовались методы описательной статистики (медианы, стандартные отклонения). Кривые выживаемости строились по методу Kaplan-Meier, а различия между ними оценивались с помощью logrank test. ОВ больных после лечения FCR-программой оценивали в соответствии с принципом intent-to-treat.

Результаты

Общая характеристика больных представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе составляло 1,6.

Таблица 1. Общая характеристика больных с впервые выявленным ХЛЛ с показаниями к терапии.

Количество больных	108
Мужчины/женщины	67/41
Возраст (годы, Ме)	61 (30-76)
Наблюдение до ХИТ (мес)	5 (1-34)
Стадии Rai	
1	5/108 (4,6%)
2	77/108 (71,2%)
3	18/108 (16,6%)
4	8/108 (7,4%)
Лимфатические узлы более 5 см	33/108 (30,6%)
Наблюдение от начала FCR терапии (мес)	51(8-150)
Коморбидность (%)	92/108 (85,2%)
Коморбидность, баллы (SIRS-G, Ме)	5 (0-12)
Клиренс креатинина (мл/мин, Ме)	60,4 (43-121)
Количество эпизодов инфекции в стационаре на 1 больного	0,9
Количество инфекционных эпизодов на 1 больного в месяц	0,19
Иммунофенотип	
CD20-позитивность (%)	108/108 (100,0%)
CD38-позитивность (%)	22/108 (20,3%)
Оценка МОБ после FCR-индукции (%)	53/100 (53,0%)

Оценка МОБ после 24 мес поддерживающей терапии R (%)	22/31 (71,0%)
Оценка МОБ после 24 мес наблюдения (%)	20/30 (66,7%)
FISH- исследование (%)	25/108 (23,1%)
Del 17p 13 /моносомияTP53 (%)	1/25 (4%)
Исследование статуса VH генов Ig (%)	23/108(21,3%)
Статус IGVH без мутаций (%)	21/23 (91,3%)

Средний возраст пациентов составил 61 год. Преобладали больные II и III ст. Rai (87,8%), более тяжелые больные (IV ст.) составляли 7,4%. У 30,6% обследованных выявлялись большие лимфатические узлы (более 5 см). Время наблюдения до появления признаков активности болезни и начала ХИТ составляло 5 месяцев (Ме без лечения). Ме наблюдения (время от начала FCR-индукции до выхода из-под наблюдения) составляла 51 месяц. Важным показателем общего состояния больных является шкала коморбидности, исчисляемая в баллах, медиана составила 5. У 85,2% пациентов установлен хотя бы 1 балл коморбидности. Почечную функцию оценивали по клиренсу креатинина, определяемому с помощью формулы Кокрофта-Голта. Ме клиренса креатинина составила 60,4 мл/мин.

Одним из показателей токсичности применяемой FCR-программы являлись инфекционные осложнения. Количество инфекций, зафиксированных в стационаре, приходящихся на одного больного, составляло 0,9. Количество эпизодов инфекций на одного больного в месяц было 0,19. Этот показатель практически не отличался от аналогичного показателя контрольной группы, которую представляли штатные сотрудники отделения.

У всех больных клетки В-ХЛЛ были CD20-позитивными, что являлось условием включения в исследование. Позитивная экспрессия CD38 установлена у 20,3% пациентов. Оценка МОБ проведена у 53% больных, достигших ПР и ЧР, через 3 мес после окончания 6 курсов лечения по программе FCR, затем через 24 мес у 71,0% пациентов после проведения поддерживающей терапии Ритуксимабом и у 66,7% больных из группы сравнения (без поддерживающего лечения Ритуксимабом).

FISH-исследование было проведено у 23,1% больных. При этом делеция 17p выявлена всего у 4% обследованных, что соответствует данным литературы [21, 22]. Мутационный статус определялся у 21,3% пациентов. Большинство обследованных пациентов (91,3%) имели прогностически неблагоприятный немутированный статус IGVH- генов.

Оценивая противоопухолевый ответ на индукционные циклы FCR (табл.2), следует отметить, что количество ПР составило 53,7%, ЧР- 38,9%, стабилизация болезни констатирована у 1,9%, прогрессия заболевания - у 2,8%.

Таблица 2. Характеристика противоопухолевого ответа после FCR-индукции у 108 больных с впервые выявленным ХЛЛ

Количество FCR циклов (Ме)	Длительность FCR цикла (дни, Ме)	Длительность индукционного периода (мес, Ме)	Плотность * индукции	Ответ **					
				Общий	ПР	ЧР	СБ	ПБ	НД
6 (4-7)	50 (30-67)	9 (6-14)	0,6 (0,31-1,0)	100/108 92,6%	58/108 53,7%	42/108 38,9%	2/108 1,9%	3/108 2,8%	3/108 2,8%

Примечания: *Плотность - отношение протяженности стандартного цикла (календарный месяц) к протяженности реального цикла. ** ПР - полная ремиссия; ЧР-частичная ремиссия; СБ-стабилизация болезни; ПБ-прогрессия болезни; НД-нет данных

В реальной клинической практике длительность циклов увеличивалась из-за несвоевременной обеспеченности лекарственными препаратами, инфекционных осложнений или определялась динамикой коечного фонда. В связи с этим нами введено понятие плотности лечения (отношение длительности стандартного цикла к оригинальному). Мы использовали этот показатель для характеристики интенсивности противоопухолевого воздействия FCR-программы. Ме FCR-цикла составляла 50 дней, что превышало аналогичный показатель в опубликованных работах [3, 23]. Соответственно, Ме длительности индукционного периода лечения увеличивалась до 9 месяцев, а плотность лечения уменьшалась до 0,6. За эталон плотности принимали длительность FCR-цикла 28 дней [3], при котором плотность составляла 30/28, приблизительно 1,0.

Следовательно, примененный нами вариант программы был менее интенсивный, чем эталон, но, тем не менее, полученные результаты противоопухолевого ответа после завершения индукционного лечения мало отличались от опубликованных данных других авторов.

Среднее количество циклов лечения составляло 6, хотя положительный результат мог быть получен у некоторых больных после 4-х или 7 циклов. Ме ВВП всех

обследованных больных (n=100) от начала FCR-индукции составила 42 мес (95%; ДИ: 34,2-49,7). Эти данные представлены на рис. 2.

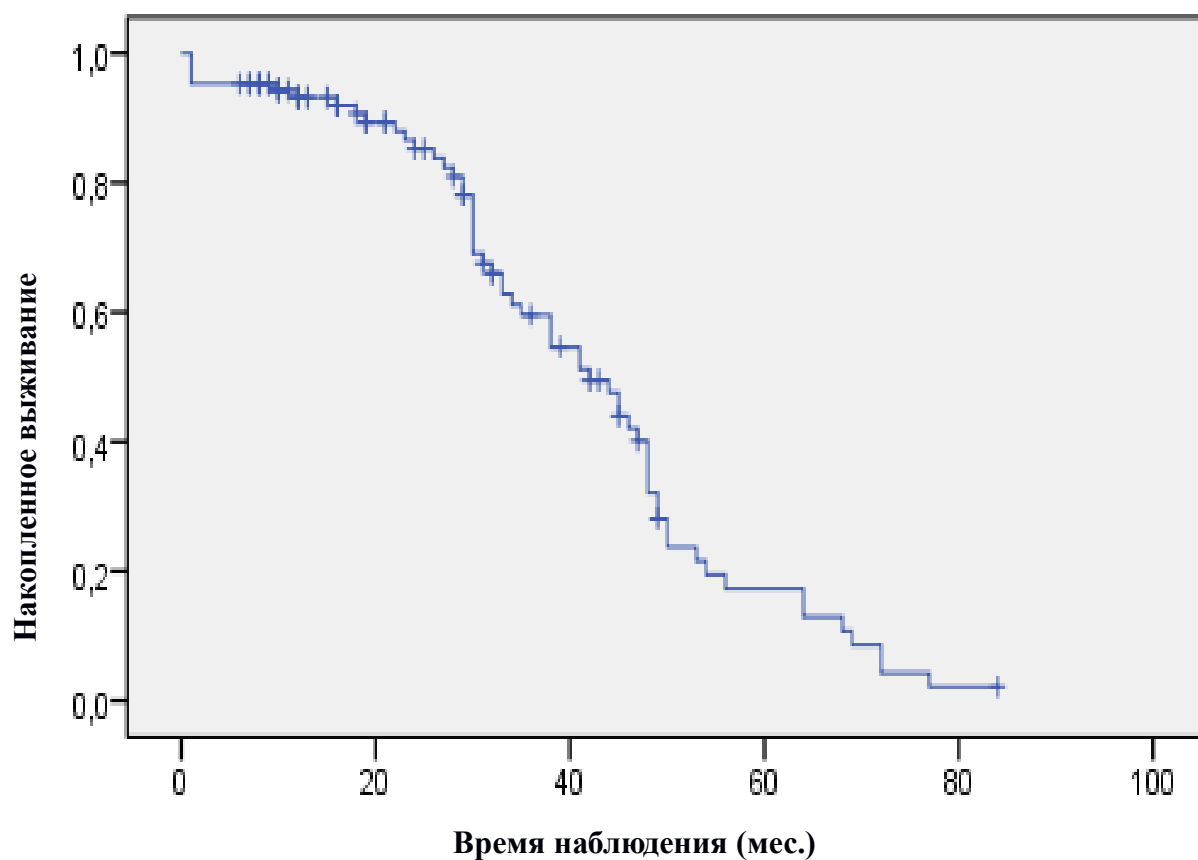


Рис. 2 Выживаемость без прогрессии общей группы больных ХЛЛ от начала FCR индукции (ME 42 мес; 95% ДИ: 34,2 – 49,7) (n=100)

Выявлены достоверные различия в ВБП у двух групп больных – достигших ПР и достигших лишь ЧР (long-rank $p=0,0001$). Ме ВБП больных с ПР составляла 50 месяцев, а в группе сравнения - 30 месяцев (Рис. 3)

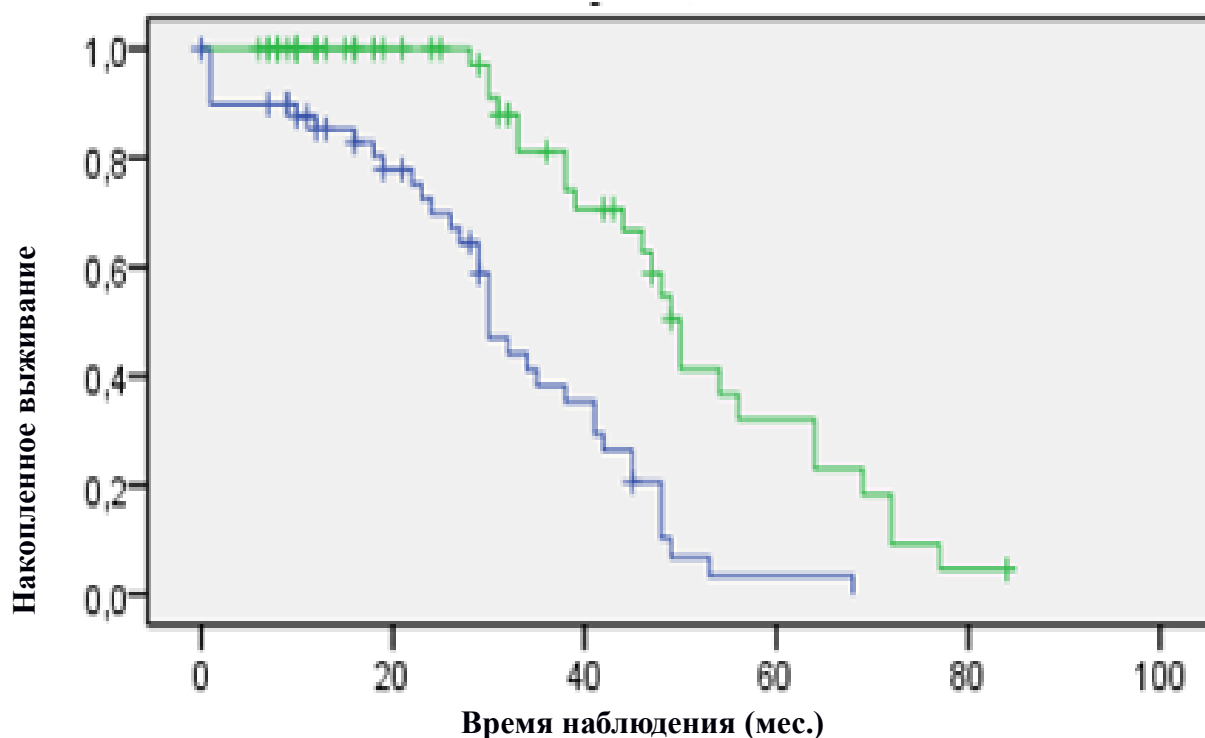


Рис. 3 Зависимость ВБП от категории ответа: (1) - с полной (n=58) и (2) – частичной (n=42) ремиссиями на FCR –индукцию

В дальнейшем все пациенты с ПР и ЧР были разделены на 2 подгруппы в зависимости от показателя средней плотности лечения (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных, ответивших на FCR-индукцию в зависимости от средней плотности* лечения

Подгруппы	Плотность лечения	Количество ПР n=58	Р	Количество ЧР n=42	Р
I n = 55	$\geq 0,6$	33/58 (56,9%)	0,19	22/42 (52,4%)	0,83
II n = 45	$< 0,6$	25/58 (43,1%)		20/42 (47,6%)	

Примечания:

*Плотность лечения – отношение протяженности стандартного цикла (календарный месяц) к протяженности реального цикла.

Не было выявлено достоверных различий в количестве ПР и ЧР в 2-х подгруппах больных с различной плотностью лечения. Это означает, что снижение плотности лечения не влияло на качество противоопухолевого ответа.

Зависимость ВБП от плотности FCR-индукции представлена на рис. 4.

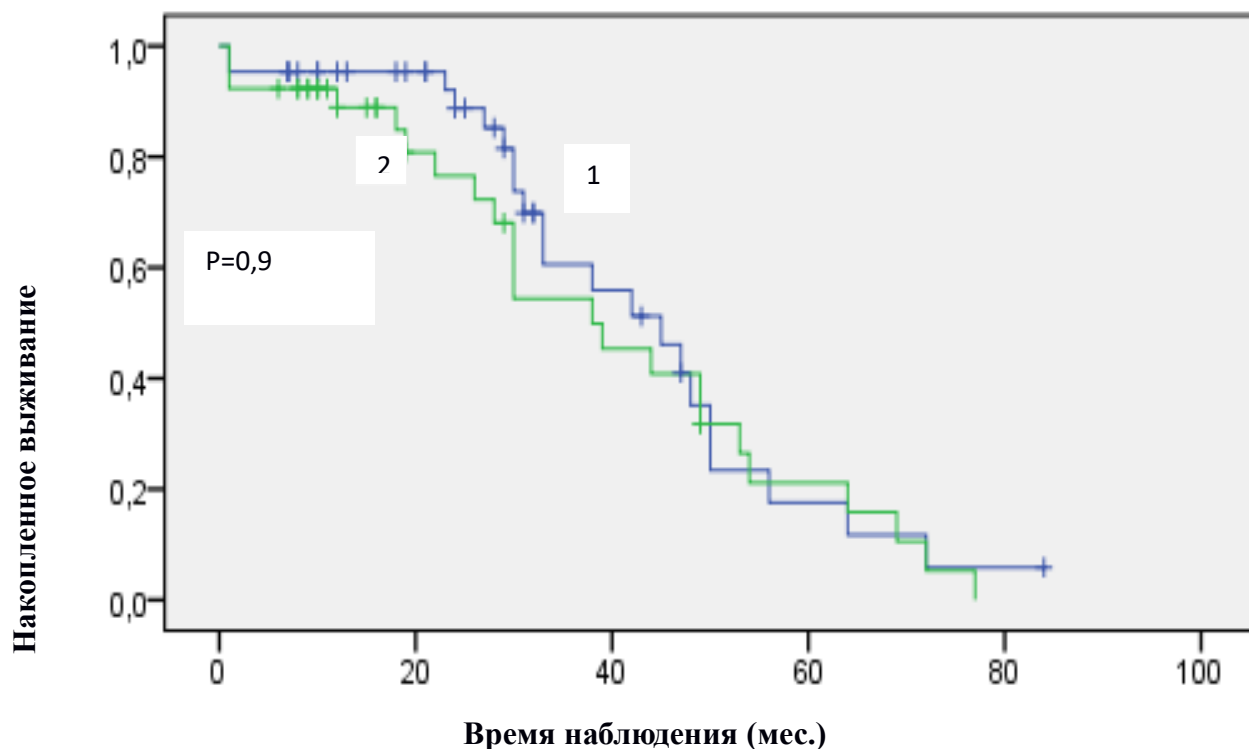


Рис. 4. Зависимость ВБП от плотности FCR-индукции в 2-х подгруппах: (1) - с менее плотным ($<0,6$) ($n=30$) и (2) - более плотным ($\geq 0,6$) лечением ($n=52$)

Ме ВБП была одинаковой в 2-х подгруппах пациентов с различной плотностью лечения и составляла 40 мес.

У большинства больных (85,2%), включенных в исследование, установлено наличие коморбидности (табл.1). Более подробная характеристика сопутствующих заболеваний представлена в табл. 4.

Таблица 4. Характеристика коморбидности у 92 больных с впервые выявленным ХЛЛ

Органы и системы	Нозологические форма
Сердечно-сосудистая	Фибрилляция предсердий, ГБ II,III ст., стенокардия, ИБС, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, внутрижелудочковая блокада, блокада ножки п. Гисса
Бронхо-легочная	Туберкулез; фиброз средней доли, хр.бронхит, очаговая пневмония, буллезная эмфизема, рецидивирующая пневмония, плеврит, пневмосклероз.

Желудочно-кишечная	Хр.гепатит, кисты печени, калькулезный холецистит, хр.панкреатит, гемангиома печени, жировой гепатоз, язвенная болезнь желудка, полип желчного пузыря, киста поджелудочной железы, опухоль поджелудочной железы
Эндокринная	Кальциноз щитовидной железы, резекция щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа инсулинозависимый, узловой зоб.
Урогенитальная	Хр.пиелонефрит, кисты почки, камни почки, аденома простаты, хр.нефрит
Хронические инфекции	Вирусные инфекции (Herpes zoster, herpes simplex, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус), аденовирусный конъюнктивит, отит, фурункулез, мастоидит, хр.мезотимпанит.
Другие	Посттравматическая компрессия позвонков, дерматофибромы, спленэктомия, инфаркт селезенки, грыжа межпозвоночного диска, олигодендроглиома, спондилез.

Чаще всего у наблюдаемых больных диагностировались сердечно-сосудистые и бронхо-легочные заболевания. В связи с этим был проведен анализ ВВП двух подгрупп больных с большей или меньшей коморбидностью относительно медианы в целом по группе. Ме ВВП в группе с меньшей коморбидностью составляла 48 месяцев, а с высокой - 31 месяц (long-rank $p=0,02$) (Рис. 5).

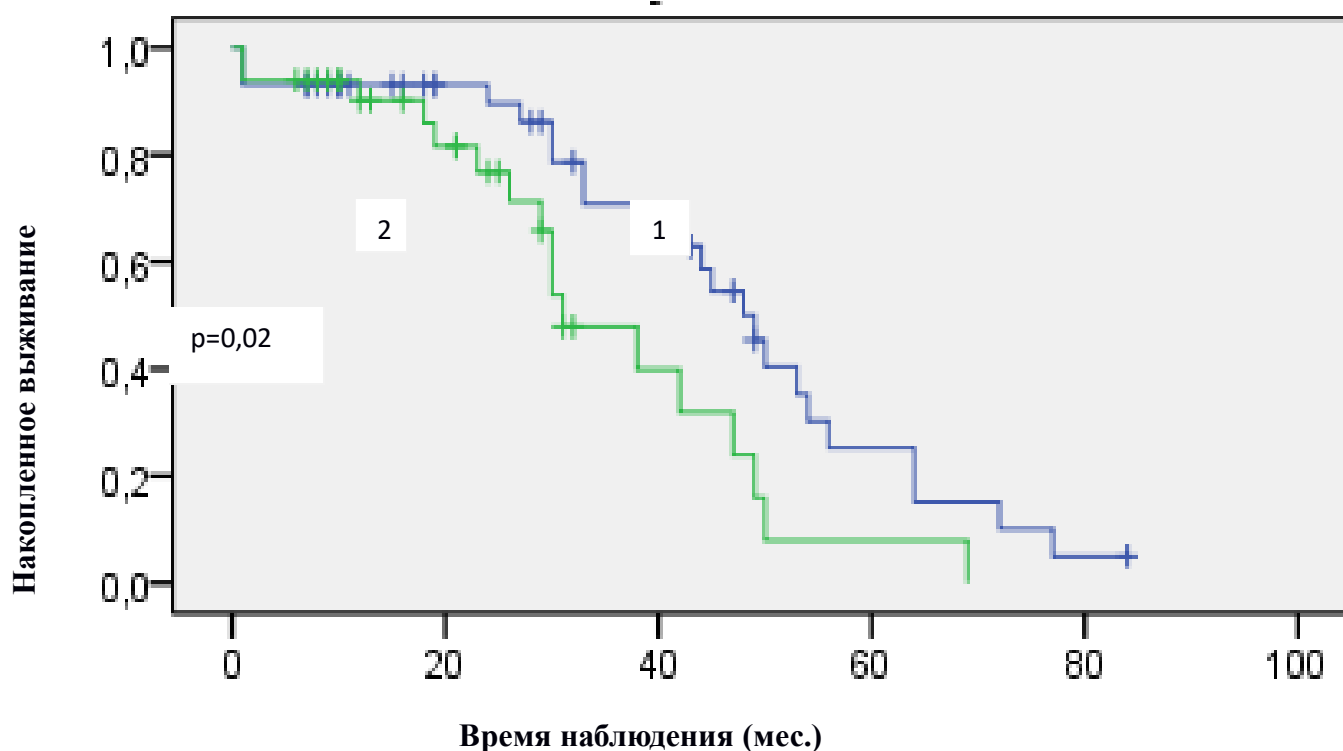


Рис. 5 Зависимость ВБП от коморбидности у двух групп больных с (1)-низкими (<5) (n=43) и (2) высокими (>5) баллами (n=33)

Таким образом, выявлено достоверное увеличение ВБП у больных с коморбидностью менее 5 баллов по сравнению с ВБП пациентов, имеющими большее количество сопутствующих заболеваний. Из 100 больных, достигших ПР и ЧР, у 53 было проведено исследование МОБ в образцах ПК и КМ через 3 мес после окончания 6 курсов FCR-индукции. Из 53 пациентов ПР была констатирована у 24 пациентов (45,3%), ЧР - у 29 (54,7%). Результаты исследования МОБ в этой когорте больных представлены в табл. 5.

Таблица 5. Оценка МОБ у больных ХЛЛ с ПР и ЧР после окончания индукции FCR (% наблюдений)

Клинико-гематологическая эффективность	МОБ при исследовании ПК n= 53		МОБ при исследовании КМ n=28	
	НМОБ (<0,01%)	МОБ (>0,01%)	НМОБ (<0,01%)	МОБ (>0,01%)
ПР, n=24 (45,3%)	15 / 24 (62,5%)	9 / 24 (37,5%)	7 / 15 (46,7%)	8/15 (53,3%)
ЧР, n=29 (54,7%)	13 / 29 (44,8%)	16 / 29 (55,2%)	4 / 13 (30,8%)	9 / 13 (69,2%)

Всего, n=53	28/53 52,8%	25/53 47,2%	11/28 39,3%	17/28 60,7%
-------------	----------------	----------------	----------------	----------------

У 28 из 53 пациентов (52,8%) остаточный опухолевый клон В-ХЛЛ в ПК составлял менее 0,01% (НМОБ), при этом 62,5% больных имели ПР, а 44,8% - ЧР. Лишь у 11 из 28 (39,3%) статус НМОБ выявлен и при исследовании КМ: у 46,7% больных с ПР и у 30,8% больных с ЧР. Таким образом, ИФ ремиссия констатирована у 39,3% пациентов после завершения индукционного курса FCR.

Оценка влияния поддерживающего лечения после проведения FCR-индукционной терапии на длительность ВБП была одной из задач предпринятого исследования, имеющего важное научно-практическое значение.

Из 31 больного, взятого на поддерживающую терапию Ритуксимабом, 9 пациентов прервали лечение по следующим причинам: у 5 развился рецидив (через 6, 8, 9, 14, 23 мес), у 3 отмечена непереносимость Ритуксимаба, у 1 пациента произошла реактивация гепатита В. В подгруппе без поддерживающего лечения Ритуксимабом (n=30) к 24 мес наблюдения у 6 пациентов развился рецидив ХЛЛ (через 5, 8, 10, 11, 15, 21 мес), с 4 пациентами связь осуществлялась дистанционно и оценка МОБ не проводилась.

Сравнительные данные оценки МОБ пациентов с поддерживающей и без поддерживающей терапии Ритуксимабом представлены в табл. 6.

Таблица 6. Статус МОБ ПК у пациентов после FCR-индукции в подгруппах наблюдения и после поддерживающей терапии Ритуксимабом, (% наблюдений)

Статус МОБ	После 6 курсов FCR n=53	Через 24 мес после поддерживающе й терапии R* n=22	Р (2;3)	Через 24 мес без поддержи- вающей терапии R* n=20	Р (2;5)	Р (3;5)
1	2	3	4	5	6	7
НМОБ <0,01%	28/53 (52,8%)	12/22 (54,5%)	0,45	9/20 (45,0%)	0,28	0,27
МОБ >0,01%	25 / 53 (47,2%)	10/22 (45,5%)	0,44	11/20 (55,0%)	0,27	0,28

R*- Ритуксимаб

В подгруппе пациентов после поддерживающей терапии Ритуксимабом обнаружено увеличение числа больных с неопределяемым МОБ-статусом ПК ($<0,01\%$ остаточных клеток В-ХЛЛ) по сравнению с пациентами только после FCR-индукции, в то время, как у пациентов без поддержки Ритуксимабом отмечено снижение этого показателя, хотя достоверных различий выявлено не было.

Зависимость ВБП от категории иммунофенотипического ответа (МОБ) после лечения представлена на рис. 6.

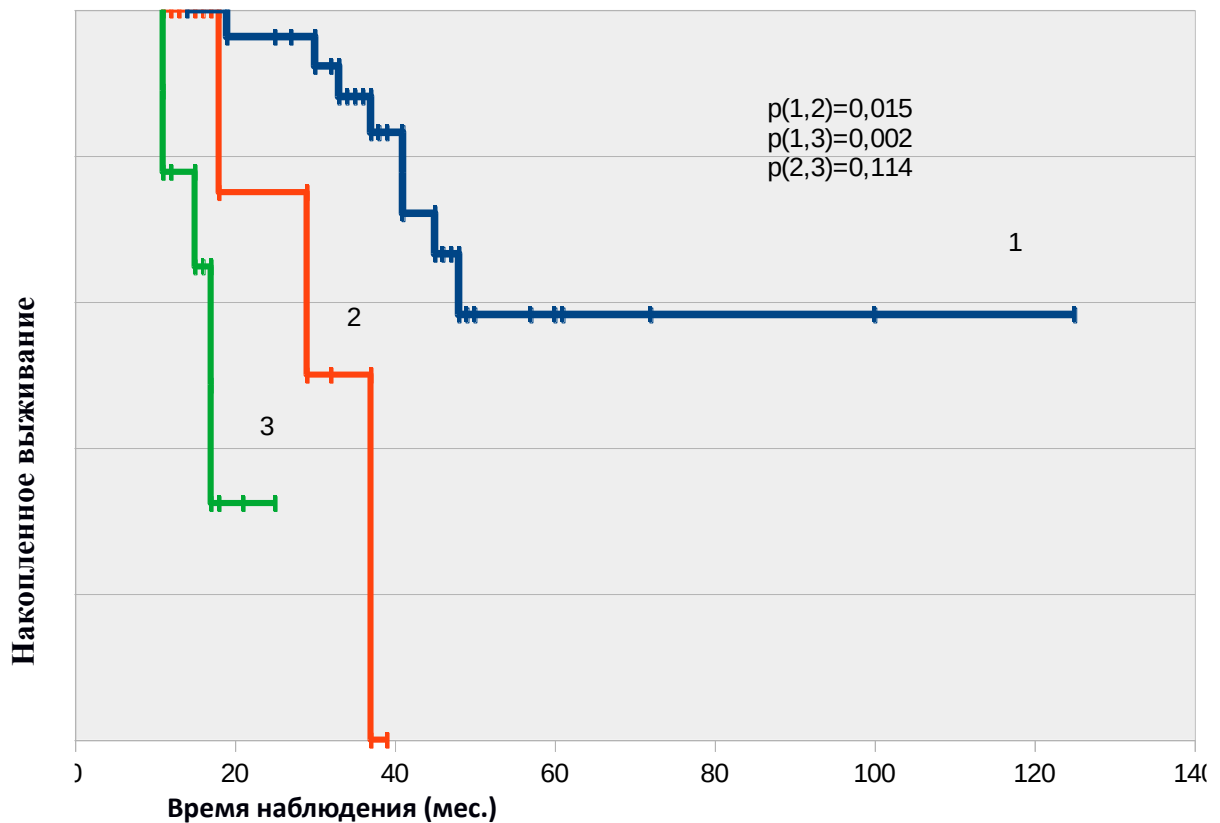


Рис.6 Зависимость ВБП после FCR-индукции от категории ИФ-ответа:
 (1) $<0,01\%$; (2)- от $0,01\%$ до $1,0\%$; (3) $>1,0\%$ ($n=53$). $P(1;3) = 0,002$

Как следует из рис. 6, ВБП была достоверно больше в подгруппе больных с достижением НМОБ ($<0,01\%$), чем в подгруппах пациентов с определяемой МОБ ($>0,01\%$).

При анализе ВБП у пациентов 2 подгрупп больных в зависимости от проведения поддерживающей терапии Ритуксимабом, было отмечено, что к 24 мес наблюдения Ме не достигнута (рис. 7).

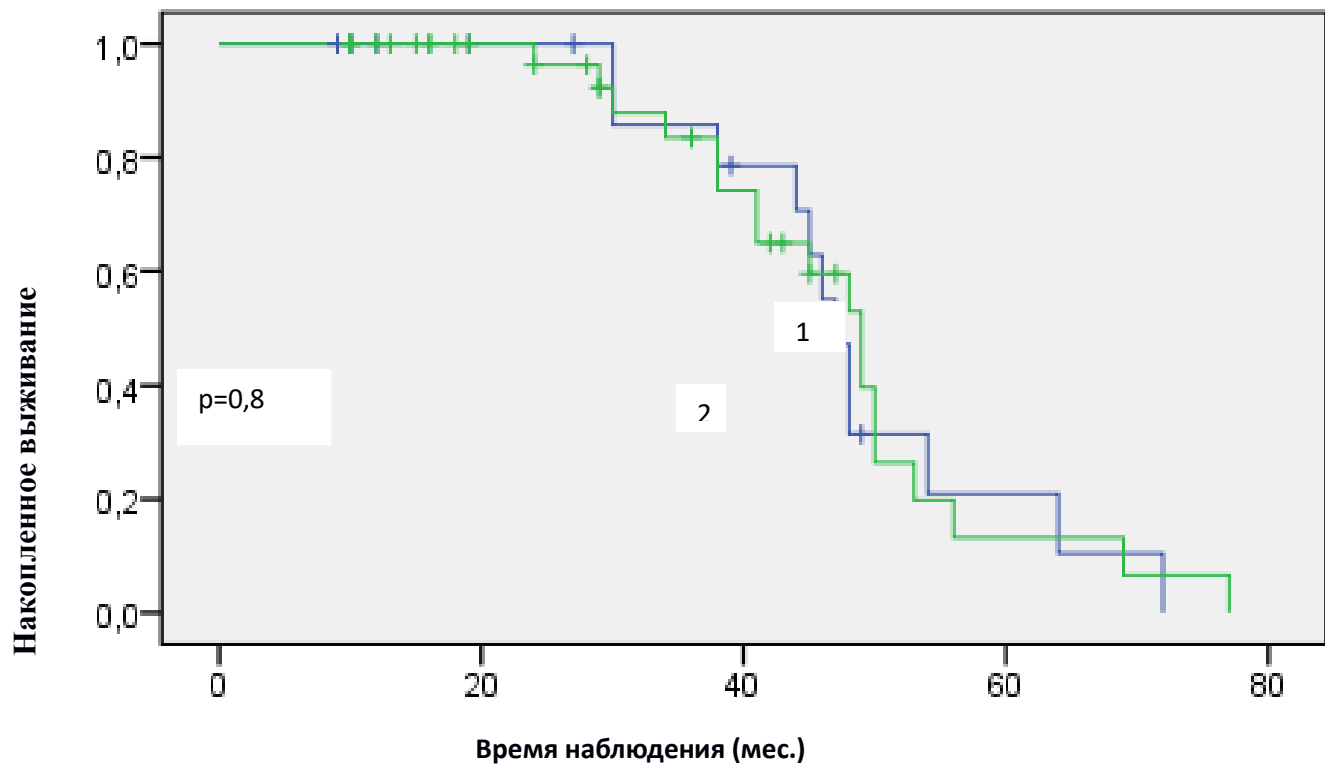


Рис. 7 Зависимость ВБП от проведения поддерживающей терапии Ритуксимабом: (1) – у не получавших (n=30) и (2) - получавших поддерживающую терапию Ритуксимабом (n=31)

Установлено, что не было выявлено достоверных различий в ВБП между этими двумя категориями больных. Таким образом, в нашем исследовании показано, что проведение поддерживающей терапии Ритуксимабом не ведет к увеличению ВБП.

Одним из важных показателей FCR-индукционной программы является ОВ. В целом по группе Ме ОВ не была достигнута при времени наблюдения 150 мес, а у 60% больных Ме ОВ составляла 120 мес (95% ДИ: 42 – 77%) (Рис. 8).

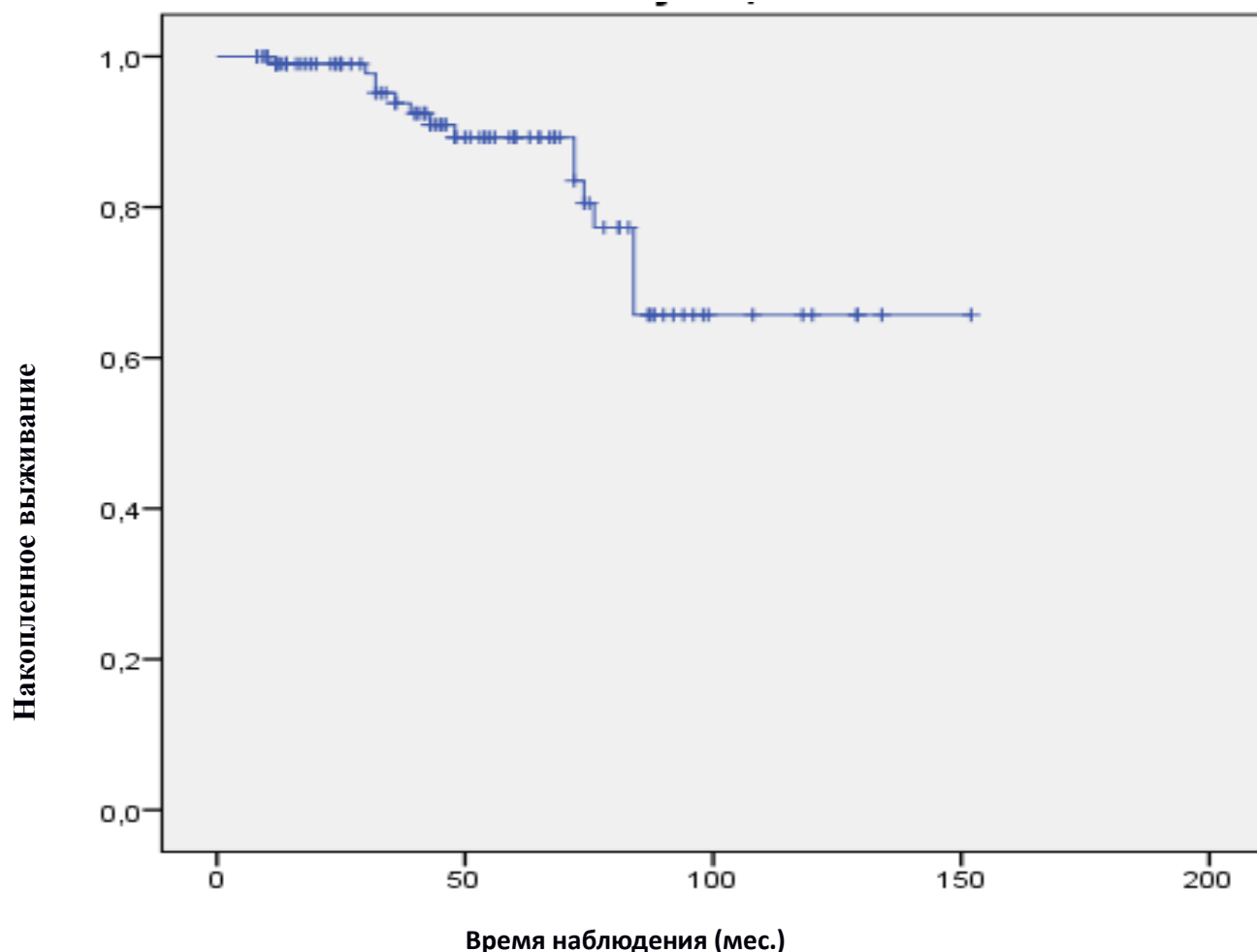


Рис. 8. Общая выживаемость больных (n=108) с впервые выявленным ХЛЛ от начала FCR – индукционной терапии (60%- 120 мес. 95% ДИ: 42 – 77%)

Обсуждение.

Предпринятое проспективное, сравнительное клиническое рандомизированное исследование позволило получить обстоятельную информацию об эффективности программы FCR в первой линии ХИТ у больных ХЛЛ в модели реальной клинической практики. Наше исследование было совмещено с задачами практического здравоохранения, что существенно отличало его от многоцентровых, проспективных, рандомизированных исследований. Одним из основных отличительных признаков нашей исследовательской модели было неселективное включение пациентов в исследование, что послужило причиной формирования группы больных с высокой коморбидностью. Вторым важным фактором отличия от опубликованных данных был более длительный цикл FCR-терапии, что пролонгировало индукционный период и уменьшало его плотность. Ориентируясь на эти показатели, становится очевидной возможность применения менее интенсивного варианта FCR-индукции в нашей модификации. Согласно сформулированной концепции клинических исследований в гематологии,

интегрированных в реальную практику [13], такая модель позволяет визуализировать менее интенсивные варианты противоопухолевых программ, как правило, без существенного отличия клинических результатов от более интенсивных режимов ХИТ. Тем самым более точно подтверждены противоопухолевый ресурс программы и ее терапевтическая широта. Примененная в нашем исследовании FCR-программа характеризовалась Ме длительности цикла 50 дней и низкой плотностью индукции (0,6). Согласно данным (M.Hallek et al, 2010) [3], длительность цикла и плотность лечения составляли, соответственно, 28 дней и 1,0. Интенсивность FCR-программы в нашем исследовании была значительно ниже, но непосредственные показатели клинической эффективности, а именно: достижение ОО-92,6%; ПР-53,7%; ЧР-38,9%, были сопоставимы с данными, приведенными выше.

Важными критериями отдаленных результатов эффективности терапии являются показатели ВБП и ОВ. По нашим данным, Ме ВБП составляла 42 месяца, что несколько ниже, чем в опубликованной работе. Исследование клинических факторов, влияющих на длительность ВБП, позволило выявить наиболее значимые из них. Так, ВБП была достоверно продолжительнее у больных, достигших ПР ($p=0,0001$), при коморбидности пациентов ниже средних значений в целом по группе ($p=0,02$) и при достижении НМОБ (остаточный опухолевый клон менее 0,01%) ($p=0,002$).

По обновленным данным немецкой исследовательской группы CLL (GCLLSG) исследования CLL-8, у больных ХЛЛ, получивших FCR в первой линии, при Ме наблюдения 5,9 года Ме ВБП составила 56,8 мес, а Ме ОВ в этой группе не была достигнута. Пациенты, достигшие НМОБ, имели значительно более длительную ВБП (64 мес), в то время как Ме ОВ не была достигнута (Fischer K. et al, 2016) [24]

По данным испанских исследователей (Garcia-Marco J.A. et al, 2019) [20], при Ме наблюдения 6,3 года Ме ВБП и ОВ не была достигнута у пациентов с НМОБ при применении длительных курсов поддерживающей терапии Ритуксимабом в течение 36 мес. Нами выявлено, что поддерживающее лечение Ритуксимабом в течение 24 мес не показало достоверного увеличения продолжительности ВБП.

С другой стороны, французское исследование (Bouvet E. et al, 2013) [23] показало, что более, чем 20%-ное уменьшение интенсивности дозы препаратов, входящих в FCR-программу, ведет к достоверному снижению ВБП. В нашем исследовании дозы препаратов не были редуцированы, но были увеличены межкурсовые интервалы, и, вследствие этого, снижена плотность лечения, что, в конечном счете, не приводило к достоверному снижению ВБП по сравнению с пациентами, получившими более плотную ХИТ.

По данным некоторых исследователей [20,24, 25], поддерживающая терапия Ритуксимабом приводила к увеличению к ВБП и даже ОВ.

Ключевым фактором оценки эффективности FCR-программы явилось изучение ОВ от момента начала лечения до выхода из-под наблюдения. Этот период включал FCR индукцию, период ремиссии, которая поддерживалась или не поддерживалась Ритуксимабом, а также противорецидивное лечение программами ХИТ (BR, R-COP, FluCam), а с момента старта региональной программы дополнительного лекарственного обеспечения - инновационным препаратом Ибрутиниб при развитии раннего рецидива или появлении делеции 17p. Обоснованность назначения Ибрутиниба доказана в работах зарубежных и отечественных исследователей [5,6,10, 26, 27, 28]. В целом по общей группе больных 60%-ная ОВ составляла 120 месяцев (95% ДИ:42-77%).

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность первой линии FCR-программы лечения ХЛЛ в клинической модели, интегрированной в реальную практику. Следует подчеркнуть, что снижение плотности FCR-индукции у неселективной группы больных улучшало переносимость лечения, о чем свидетельствует количество инфекционных эпизодов, приходящихся на одного больного в месяц (0,19), которое не отличалось от аналогичного показателя здоровых лиц.

Полученные данные имеют большое научное и практическое значение. Более «мягкий» режим FCR-индукции у больных ХЛЛ в модели реальной практики обладает хорошей переносимостью, не меняет противоопухолевую фармакодинамику программы, о чем свидетельствуют непосредственные и отдаленные результаты лечения. Кроме того, о высоком противоопухолевом эффекте данной программы свидетельствует достижение у 52,8% пациентов НМОБ в ПК и более продолжительная ВБП. Этими данными подтверждается факт значения НМОБ как предиктора ВБП (Böttcher S, et al) [29].

Таким образом, клиническая модель нашего исследования, апробированная в условиях реальной практики, подтверждает, что данный вариант программы имеет достаточные основания для широкого применения у больных ХЛЛ в первой линии терапии.

Библиография.

1. Rai KR, Peterson BZ, Applebaum F et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N.Engle. J.Med 2000,343: 1750-57.
2. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006 (4): 92-101
3. Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rowson Y et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia a randomized open-label:phase 3 trial. Lancet 2010, 376 (9747): 1164-1174.
4. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marlton P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Fischer K, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127 (2): 208-15.
5. Shanafelt T.D. Wang X.V, Kay N.E. et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2019; Aug 1; 381 (5): 432-443.
6. Woyach J.A, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with antreated CLL. N. Engl J Med. 2018,379(26)2517-25.
7. Seymour j.F, Kippsi j, Eichhorst B et al. Venetoklax, rituximab in relapsed or refractory Chronic Lymphocytic leukemia. N. Engle j Med 2018,378 (12); 1107-1120.
8. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine and rituximab for preriously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, dauble-blind, phase 3 study. Lancet oncol 2016,17(2) 200-211.
9. Zelenetz AD, Barrientos jC, Brow JR et al. Idelaliseb or placelo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or cefractory chronic lymphocytic leukemia: interim zesicts from phase randomised, dencle-blind, phlacebo-centrolledtial Zancet uncol. 2017,18 (3) 297-311.
10. Firstenam M, Hallen M, Eichhorst B. Sequentral and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. Hematologica 2019 104 (II): 2144-2154.
11. Sylvan SE, Askliid A, Johansson H et al. First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia a Swedish nation-wide real- world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. Haematologica 2019; 104(4):797-804 <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200204>
12. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ :.2020 // ID:134/1 <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/134>

13. Голенков А.К., Бессмельцев С.С. Концепция клинических исследований, интегрированных в реальную клиническую практику. Вестник гематологии 2020 XVI 1 стр 6-14
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute –Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446-56.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky Detal. IWCLL guidelines for diagnosis, indication for treatment, response assessment, and supportive management of all. *Blood*.2018;131 (25):2745-2760
16. De Groot V, Beekerman H, Lankhorst G. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003, v 56, N3, p 221-229.
17. Rawstron, A.C., et al., International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K*, 2007. **21**(5): p. 956-64.]
18. Loken MR, Chu SC, Fritschle W, Kalnoski M., Wells DA. Normalization of bone marrow aspirates for hemodilution in flow cytometric analyses. *Cytometry B Clin. Cytom*. 2008; 76B: 27-36
19. Del Giudice I., Raponi S., Della Starza I., De Propriis M.S., Cavalli M., De Novi L. A., Cappelli L.V., Ilari C., Cafforio L., Guarini A. and Foà R. Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: A New Goal? *Frontiers in Oncology* | www.frontiersin.org August 2019, Vol. 9, Article 689 P. 1-15 doi: 10.3389/fonc.2019.00689
20. Garcia-Marco J. A., Jimenez J. L., Recasens V., Zarzoso M. F., et all. High prognostic value of measurable residual disease detection by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia patients treated with front-line fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab, followed by three years of rituximab maintenance. *Haematologica*, 2019, 104 (11): 2249-2257; doi:10.3324/haematol.2018.204891
21. Rasi S, Monti S, Spina V, Foa R, Gaidano G, Rossi D. Analysis of NOTCH1 mutations in monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2012; 97(1): 153-154
22. Rossi D, Bruscaggin A, SpinaV, Rasi S, Khiabani H, Messina M et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood*. 2011; 118: 6904-08.
23. Bouvet E., Borel C., Obéric L., Compaci G., Cazin B., Michallet A.-S., Laurent G., and Ysebaert L. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and

rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia

Haematologica, 2013; 98 (1) P. 65-70 doi:10.3324/haematol.2012.070755

24. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Longterm remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-215.

25. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide- rituximab in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2015;126(16):1921-1924.

26. Сорокина Т.В., Горячева С.Р., Спирина В.А., Аль-Ради Л.С., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Моисеева Т.Н. Медицинский совет. 2017, №6, с. 132-38.

27. Никитин Е.А., Дмитриева Е.А., Пантелеев М.А., Емелина Е.И. и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017, том 10, №3, с. 271-81.

28. Стадник Е.А., Тимофеева Н.С., Стругов В.В., Зарицкий А.Ю. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2018, том 11, №1, с. 42-49.

29. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):980-988.