

Проспективный анализ эффективности и безопасности режима BR в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

Стадник Е.А., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В., Миролюбова Ю.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю.
Институт гематологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Основной контингент больных ХЛЛ в рутинной практике – пожилые люди с множественными коморбидностями, не соответствующие типичным критериям включения/исключения интервенционных клинических исследований. Комбинация бендамустина и ритуксимаба (BR) является одним из стандартных вариантов первой линии терапии ХЛЛ. Нами проведен систематический проспективный анализ эффективности и безопасности этого режима у “рутинных” больных ХЛЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2015 г в исследование включено 179 пациентов с критерияльно верифицированным диагнозом ХЛЛ и наличием показаний для начала терапии согласно рекомендациям iwCLL (Hallek et al., 2008). Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Критерии исключения соответствовали противопоказаниям к назначению бендамустина и ритуксимаба. Всем пациентам проведена стандартная ХТ в режиме BR (ритуксимаб 375 мг/м² → 500 мг/м² x 1 день, бендамустин 90 мг/м² x 2 дня, 6 курсов по 28 дней). Ключевые временные точки исследования приведены на рисунке 1. При FISH-исследовании использовался набор ДНК-зондов Vysis CLL FISH Probe Kit (Abbott Molecular). Мутационный статус IGHV-генов оценивался в соответствии с рекомендациями ERIC. Анализ мутаций NOTCH1 проводился методом секвенирования и аллель-специфичной ПЦР. При оценке ответа использовались данные МСКТ и/или УЗИ. Трепанобиопсия КМ не выполнялась. МОБ оценивалась методом 4х-цветной проточной цитометрии по Rawstron с соавт, 2007. Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Рис. 1. Схема исследования

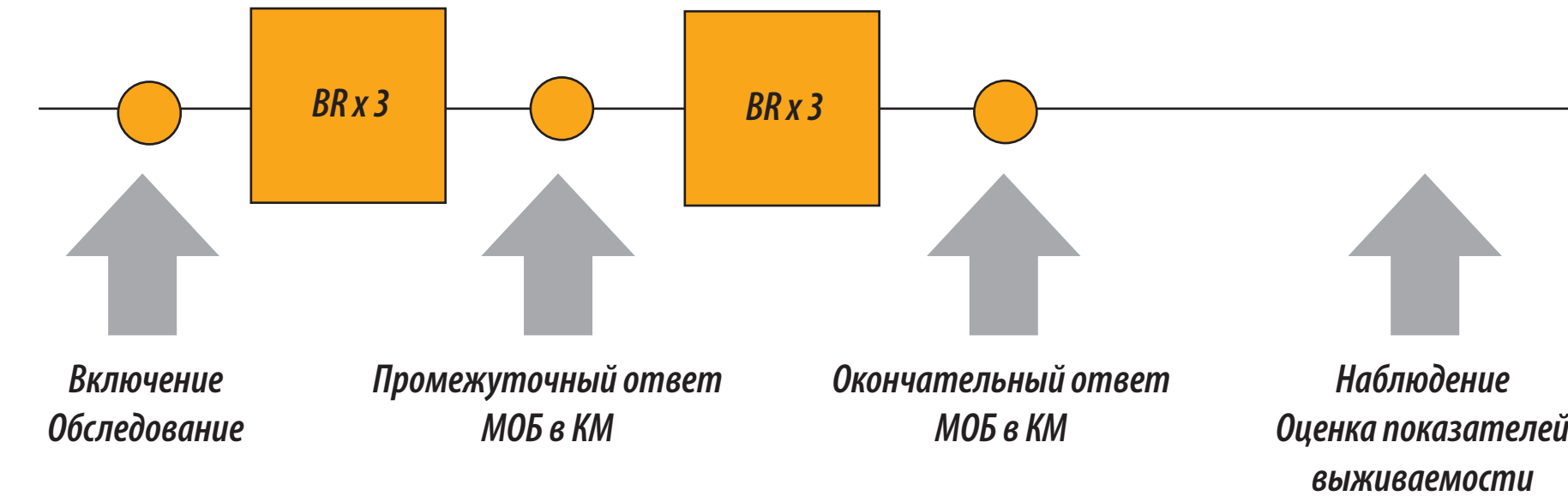


Табл. 1. Характеристики пациентов на момент включения в исследование (N = 179)

Общее число:	179 (Ж 69, М 110)
Медиана возраста:	61 год (35–79)
Стадия по Binet (A / B / C):	19 / 116 / 38
ECOG 0 - 1:	129/179 (72%)
ECOG 2 - 3:	50/179 (28%)
Медиана CIRS-G:	3 (0–12)
CIRS-G < 6:	146/179 (82%)
СКФ MDRD < 70 мл/мин:	78/173 (45%)
Увеличение внутрибрюшных и забрюшинных л/у:	108/178 (61%)
Массивная лимфаденопатия (“bulky”):	53/179 (30%)
Экспрессия CD38 ≥ 30%:	41/137 (30%)
IGHV статус (UM):	107/161 (66,5%)
β2-микроглобулин > 3,5 мг/дл:	50/96 (52%)
del17p13:	9/149 (6%)
del11q22:	52/149 (35%)
Мутации NOTCH1:	18/134 (13,4%)
Время до начала терапии < 2 лет:	151/179 (84%)
Медиана числа курсов терапии:	6 (1–8)
Медиана времени наблюдения:	24 месяца (1–45)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 61 год (35–79). У 154/173 (89%) диагностирована стадия Binet B или C. У 50/179 (28%) функциональный статус оценен в 2–3 балла по шкале ECOG. Медиана индекса CIRS-G составила 3 (0–12). Снижение СКФ < 70 мл/мин наблюдалось у 78/173 (45%). У 50/96 (52%) имелось повышение β2-МГ более 3,5 мг/дл. У 107/161 (66,5%) был выявлен IGHV-UM вариант ХЛЛ. Наиболее часто встречались стереотипные группы #2, #1 и #7. Мутации в гене NOTCH1 (преимущественно с.7541_7542delCT) выявлены у 18/134 (13,4%) больных. del11q обнаружена у 52/149 (35%), del17p – у 9/149 (6%).

Табл. 2. Показатели ответа на терапию (промежуточная оценка N = 160, окончательная оценка N = 141)

	Промежуточная оценка	Окончательная оценка
Общий ответ	142/160 (89%)	132/141 (93%)
Полный ответ	66/160 (41%)	106/141 (75%)
Частичный ответ	76/160 (48%)	26/141 (18%)
Стабилизация/прогрессия	18/160 (11%)	9/141 (6%)
Эрадикация МОБ в КМ	19/131 (15%)	29/105 (28%)

132/141 (93%) больных ответили на терапию. Из них у 106/141 (75%) документирована полная и у 26/141 (18%) – частичная ремиссия. У 28/105 (28%) достигнута эрадикация МОБ в КМ. При медиане времени наблюдения в 24 месяца (интервал 1-45 месяцев) медианы БСВ и ОВ не достигнуты. Возраст (порог 65 лет),

коморбидность по CIRS-G (порог 6) и функция почек (порог 70 мл/мин) не оказывали влияние на выживаемость (рисунки 4 и 5).

Эрадикация МОБ коррелировала с лучшей БСВ (p = .009). Ни у одного из 29 пациентов, достигших МОБ-негативности в костном мозге к моменту окончательной оценки ответа, не было зарегистрировано клинических событий за время наблюдения (при медиане времени наблюдения для этих больных в 26 месяцев, интервал 4–45 мес). Показатели БСВ и ОВ были достоверно ниже в группе IGHV-UM ХЛЛ (p=.003 и p=.023). Нейтропения 3-4 ст наблюдалась у 8% больных, инфекции 1-4 ст у 32%, кожные реакции у 28%.

Рис. 2. Общая и бессобытийная выживаемость (N = 179)

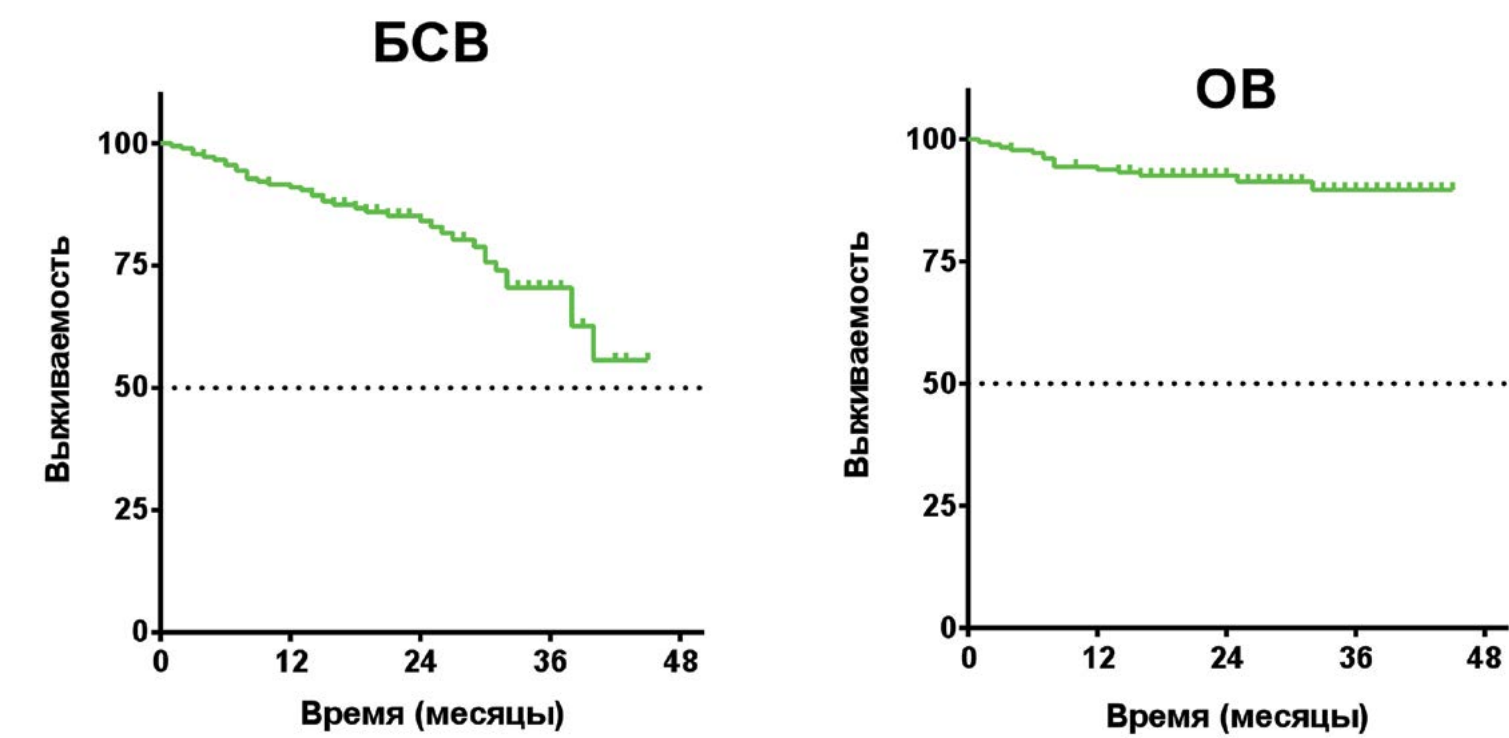


Рис. 3. Динамика МОБ в КМ после 3 и после 6 курсов терапии (N = 90)

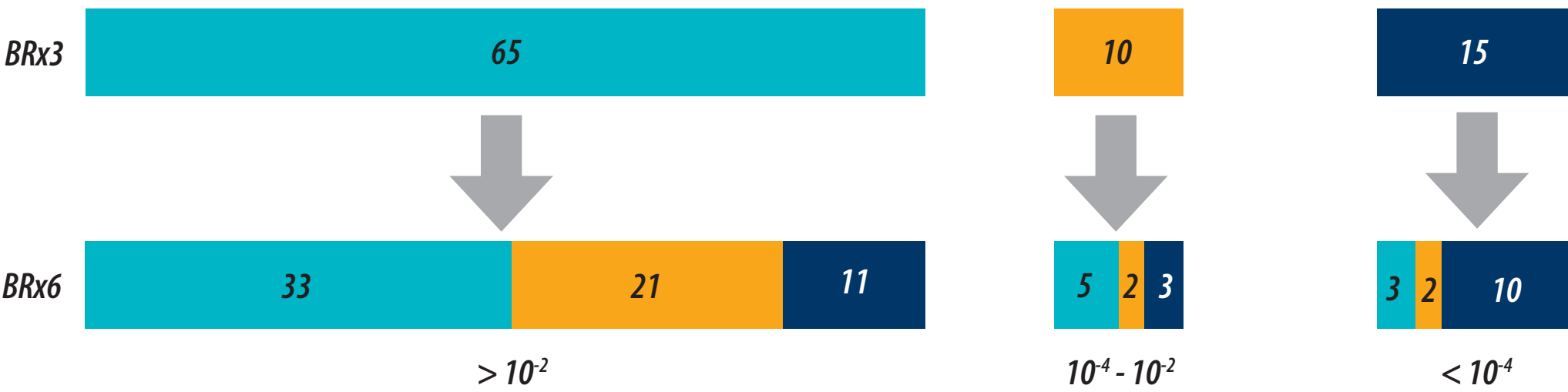


Рис. 4. Общая выживаемость у пациентов старше и младше 65 лет (N = 179)

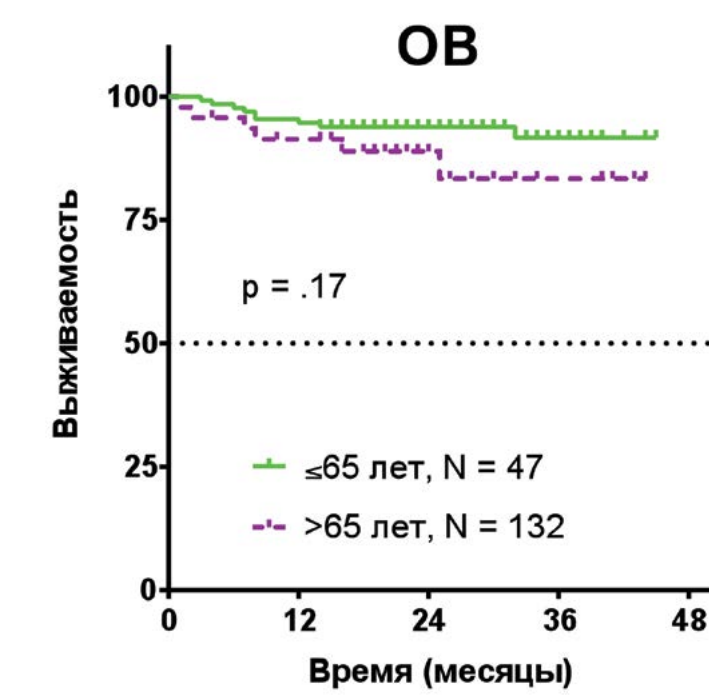


Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от индекса коморбидности по шкале CIRS-G (N = 179)

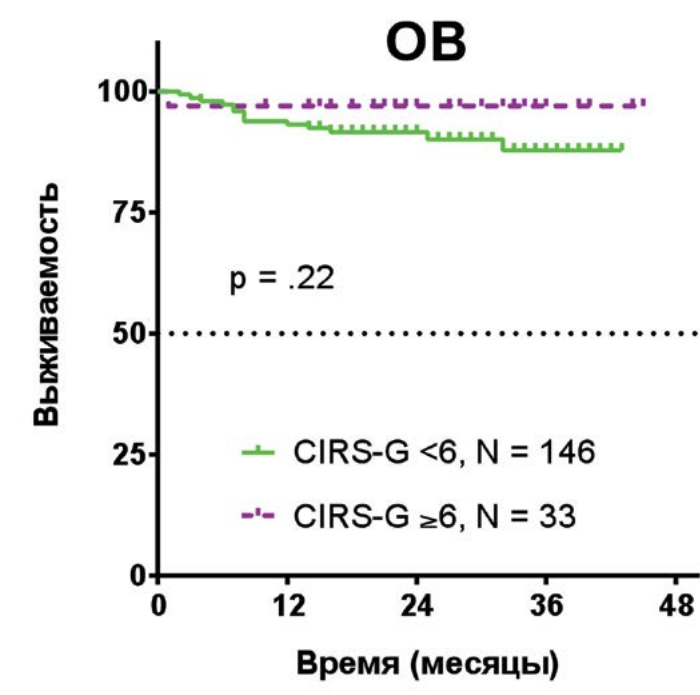


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия МОБ в КМ (N = 107)

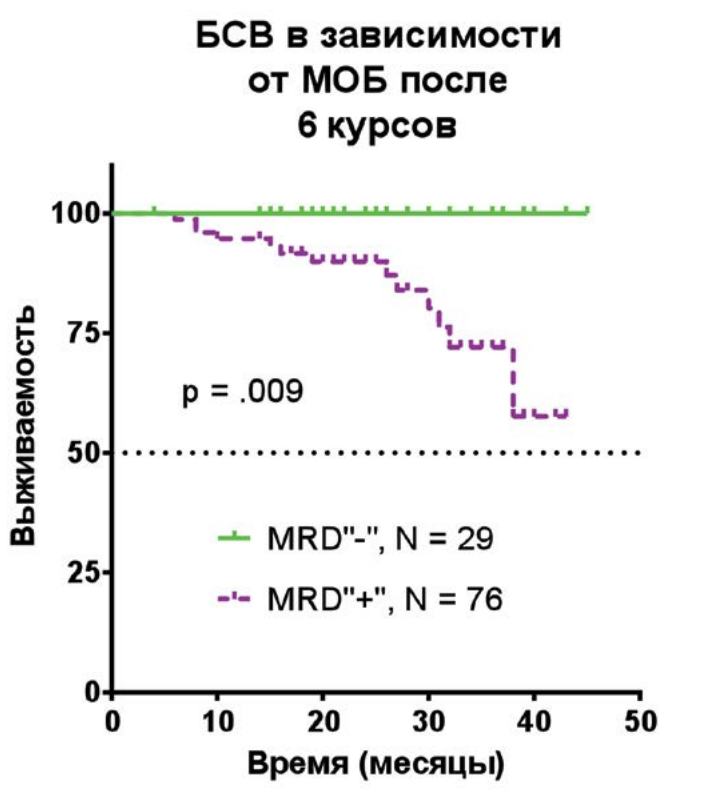


Рис. 7. Бессобытийная и общая выживаемость в зависимости от мутационного статуса IGHV-генов (N = 161)

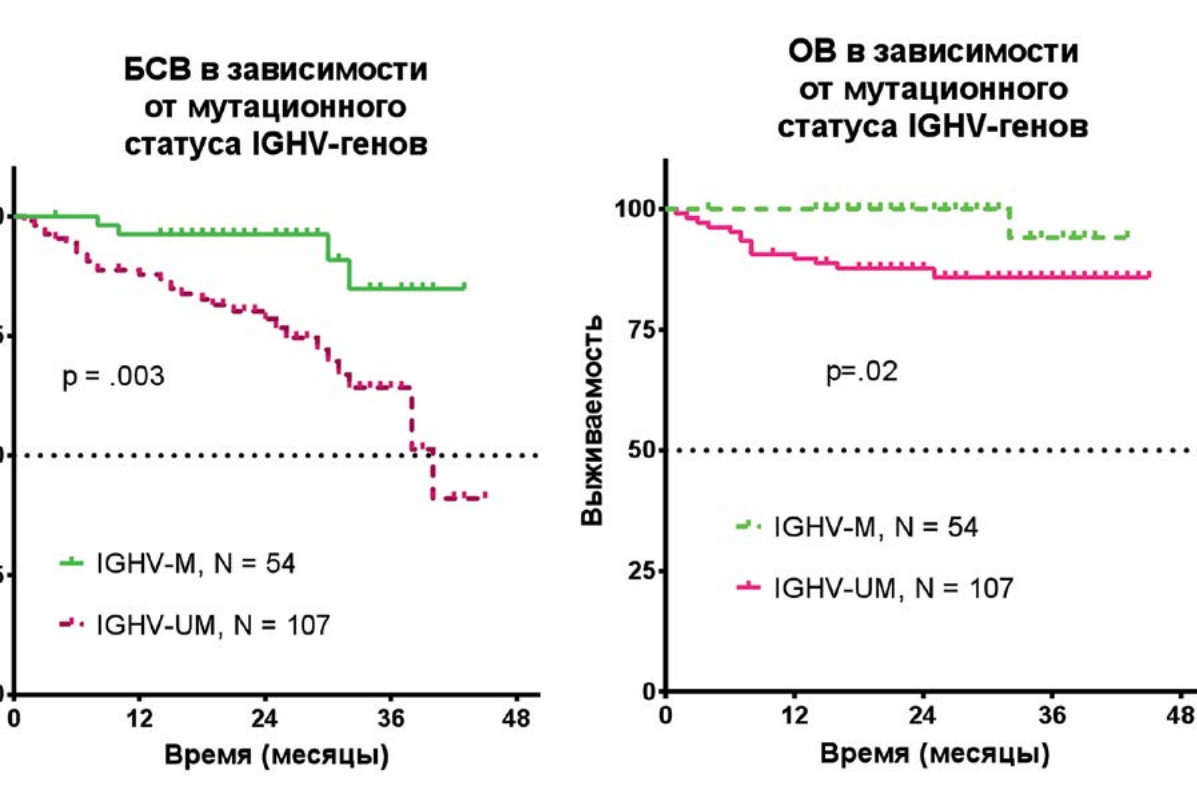
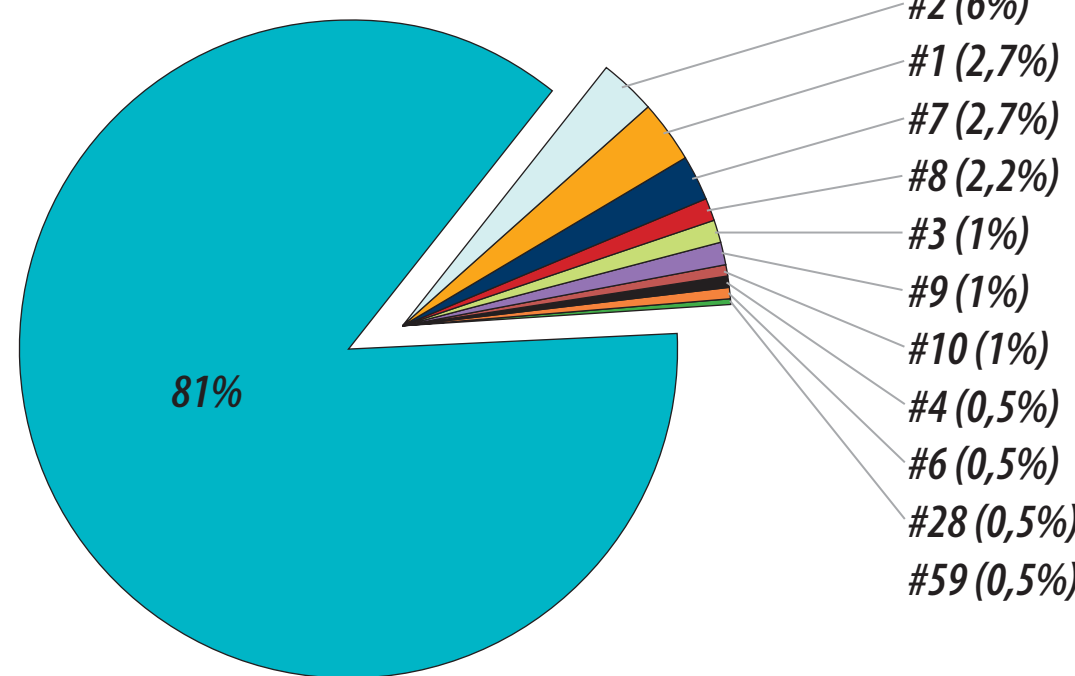


Рис. 8. Представленность стереотипных групп строения В-клеточного рецептора (по Agathangelidis с соавт., 2012)



ВЫВОДЫ

Режим BR обладает высокой эффективностью и сравнительно низкой токсичностью в первой линии терапии ХЛЛ. В отличие от режима FCR режим BR хорошо переносится пациентами с коморбидностью и нарушением функции почек. Эффективность BR ниже у пациентов с IGHV-немутированным вариантом ХЛЛ. Достижение эрадикации МОБ в КМ является предиктором лучшей БСВ. Скорость эрадикации МОБ < 10⁻² после 3 курса является важным предиктором ответа на терапию