

Минимальная остаточная болезнь и мутационный статус как основные предикторы ответа на ХЛЛ

Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю.

Институт гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Для общепринятых схем химиотерапии FC, FCR, BR доказано, что МОБ-статус является предиктором общей и беспрогрессивной выживаемости. Мутационный статус также имеет важное прогностическое значение. В настоящем исследовании проанализировано влияние мутационного статуса и эрадикации МОБ у пациентов, получивших стандартный иммунохимиотерапевтический режим BR в первой линии терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2015 гг. в исследование включено 202 пациента с критерияльно верифицированным диагнозом ХЛЛ и наличием показаний для начала терапии согласно рекомендациям iwCLL (Hallek et al., 2008). У 108 пациентов определен уровень МОБ после 3 и после 6 курса терапии. У 98 из них доступны данные по мутационному статусу IGVH-генов. 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. Мутационный статус IGHV-генов оценивался в соответствии с рекомендациями ERIC. При оценке ответа использовались данные МСКТ и/или УЗИ. МОБ оценивалась методом 4х-цветной проточной цитометрии по Rawstron с соавт, 2007.

Рис. 1. Схема исследования

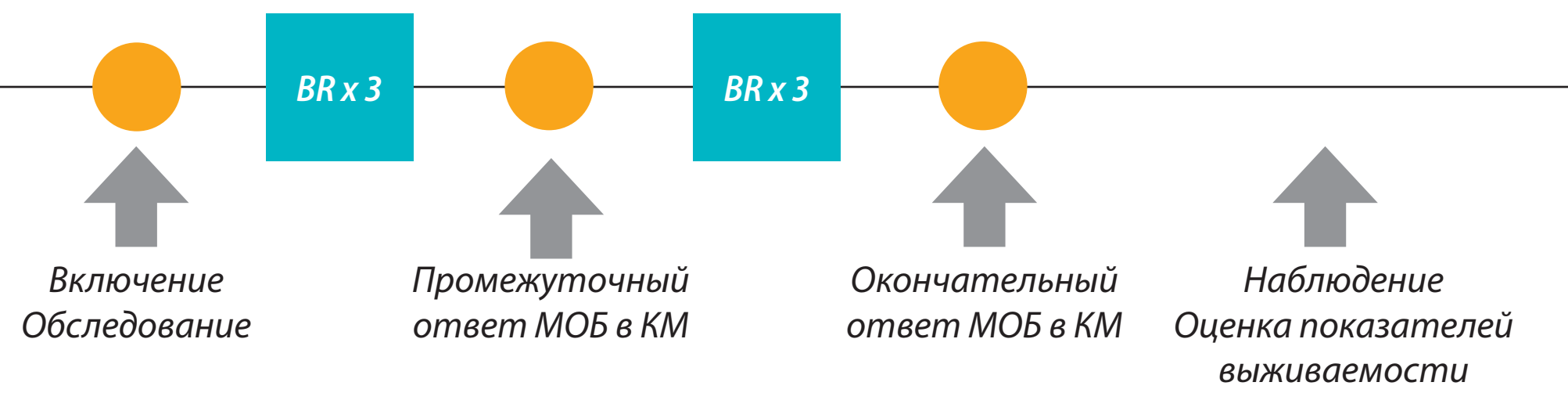


Табл. 1

Показатель	Кол-во пациентов	МОБ-N	МОБ-% от пациентов	МОБ+п	МОБ+%	P
Всего пациентов	108	33	31	75	69	
Возраст, лет						0,2
≥ 65 лет	30	13	43	17	57	
< 65 лет	78	20	26	58	74	
Стадия заболевания по Binet						0,871
Binet A (число, доля)	13	5	38	8	62	
Binet A (число, доля)	13	5	38	8	62	
Binet C (число, доля)	25	8	32	17	68	
Массивная лимфаденопатия						0,479
имеется	26	6	23	20	77	
отсутствует	82	27	33	55	67	
Уровень β2-микроглобулина, г/л						0,26
< 3,5 мг/л	27	6	26	21	74	
> 3,5 мг/л	34	14	41	20	59	
		20/33		41/75		
Цитогенетическое исследование методом FISH						0,915
del 17p	4	2	50	2	50	69
del 11q	25	7	28	18	72	
del 13q	29	10	34	19	66	
трисомия 12	11	2	18	9	82	
нормальный кариотип (число, доля)	18	6	33	13	67	
Мутационный статус						0,47
Unmut	64	18	28	46	72	
Mut	34	13	38	21	62	
		31/33		67/75		
Ответ на терапию						0,573
Полная ремиссия	86	30	35	56	65	
Частичная ремиссия	18	3	17	15	83	
Нет ответа	4	0	0	4	100	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 108 проанализированных пациентов МОБ-негативности достигли 33 пациентов (31%). Характеристики пациентов, достигших и не достигших элиминации МОБ, приведены в таблице 1. Согласно полученным данным не получено достоверных различий в достижении МОБ-негативности ни по одному фактору, включая возраст, пол, цитогенетические aberrации, мутационный статус. Эрадикация МОБ коррелировала с лучшей БПВ (p = 0,01). Мутационный статус IGVH-генов также достоверно влиял на беспрогрессивную выживаемость (p = 0,006).

Рис. 2. МОБ и беспрогрессивная выживаемость

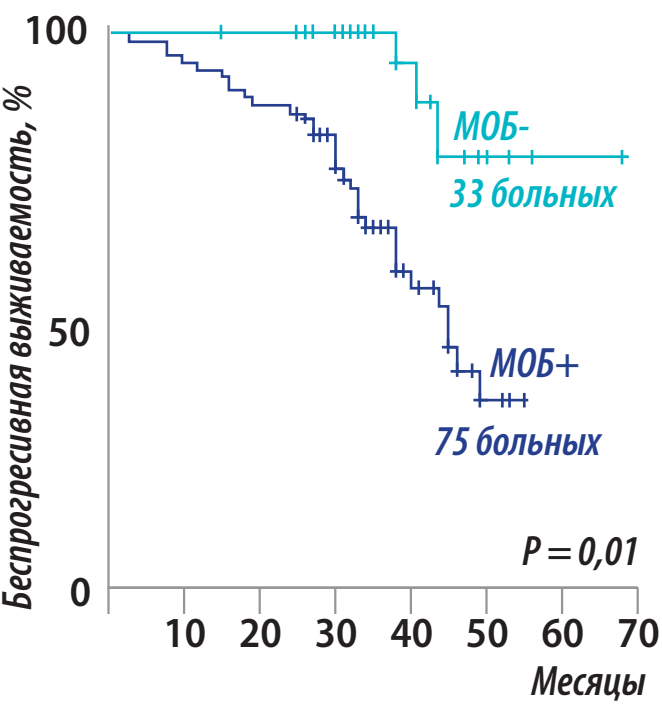
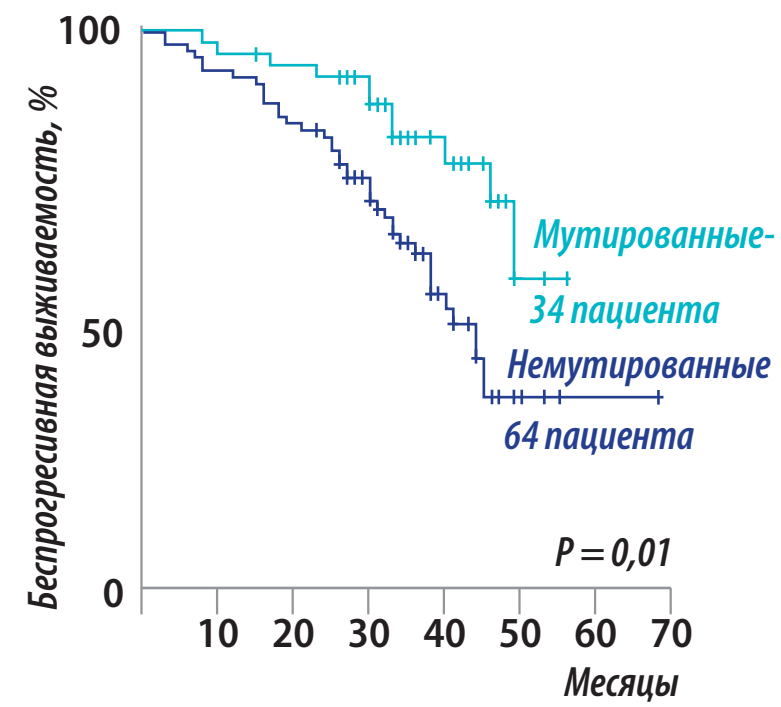


Рис. 3. МОБ и беспрогрессивная выживаемость



Получены достоверные различия при оценке беспрогрессивной выживаемости в зависимости от эрадикации МОБ как в группе мутированных, так и немутированных пациентов.

Наилучшие показатели получены у МОБ-негативных, мутированных пациентов, у которых за время наблюдения не произошло ни одного неблагоприятного события, в то время как беспрогрессивная выживаемость МОБ-отрицательных немутированных пациентов и МОБ-положительных мутированных значительно не различалась. Наихудшие показатели были в группе МОБ-положительных немутированных пациентов (p = 0,002).

ВЫВОДЫ

При анализе беспрогрессивной выживаемости больных ХЛЛ в зависимости от достижения МОБ-негативности было выявлено, что несмотря на то, что МОБ-негативность является одним из главных положительных факторов, она не может считаться универсальным предиктором прогноза. На выживаемость в группе МОБ-негативных пациентов оказывают влияние независимые факторы, в частности мутационный статус. На основании данных об эрадикации МОБ на момент окончания терапии и мутационного статуса была выделена группа пациентов у которых стандартная иммунохимиотерапевтическая схема BR давала наилучшие результаты. Вместе с тем группа пациентов не достигшая эрадикации МОБ и имеющая немутированный статус является прогностически неблагоприятной, и возможно нуждается в раннем применении таргетных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают свою благодарность всем пациентам, принявшим участие в исследовании, а также их родственникам и близким. Данное исследование является результатом сотрудничества нескольких гематологических центров. Часть исследований выполнена в рамках государственного задания института гематологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» на 2012–2014 гг.

Рис. 4. Мутированные пациенты в зависимости от достижения эрадикации МОБ, p = 0,04

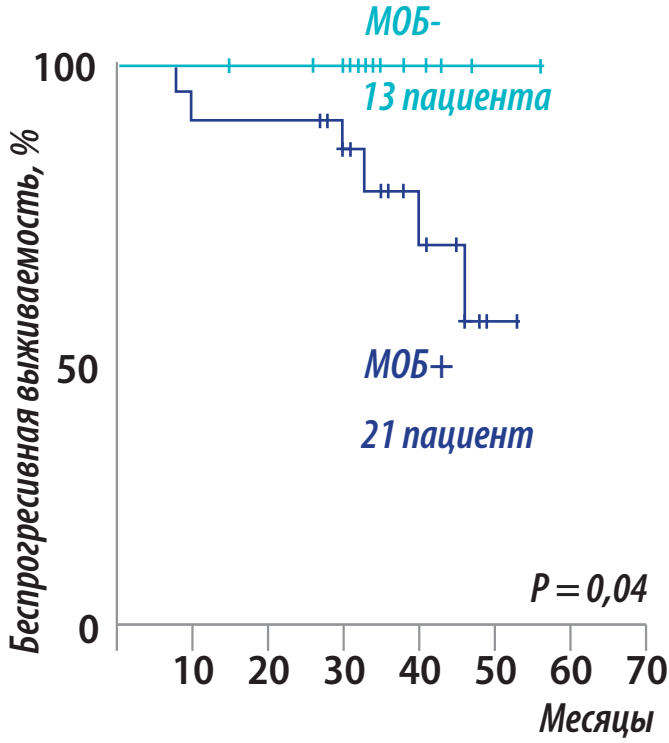


Рис. 5. Немутированные пациенты в зависимости от достижения эрадикации МОБ, p=0,008

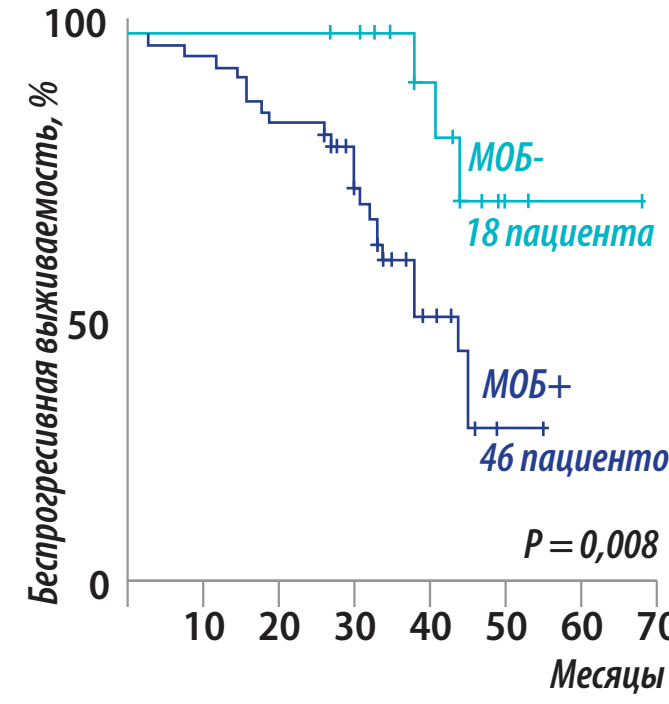


Рис. 6.

