

На правах рукописи

КАЛАШНИКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА

**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ
ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Никитин Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Саржевский Владислав Олегович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 19 июня 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте www.bloodscience.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук

Т.В. Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее часто встречающийся хронический лейкоз взрослых [Jemal A., 2007]. Биологическая гетерогенность заболевания лежит в основе различий клинического течения ХЛЛ, необходимости терапии, ее эффективности и прогноза пациентов в целом. За последние 20 лет разработано и внедрено в клиническую практику рекордное количество новых препаратов, достигнуты значимые успехи в терапии этого заболевания. В то же время результаты применения одних и тех же режимов в условиях клинических исследований (КИ) [Burger J.A. et al., 2015; Eichhorst B. et al., 2013; Goede V. et al., 2014; Hallek M. et al., 2010] и в условиях реальной клинической практики [Ladyzynski P. et al., 2015; Michallet A-S. et al., 2013; Panovská A. et al., 2020; Sylvan S.E. et al., 2019] существенно отличаются. Модификация схем лечения, удлинение межкурсовых интервалов, изменение интенсивности доз, сокращение числа циклов, отмена терапии из-за нежелательных явлений — характерные и частые атрибуты адаптации режимов терапии ХЛЛ к повседневным клиническим условиям [Никитин, Е.А., 2014; Foon K.A. et al., 2019; Herishanu Y. et al., 2015], влияющие на эффективность лечения в целом.

Ключевыми прогностическими факторами, определяющими выбор варианта лекарственной терапии, по настоящее время являются биологические предикторы ответа: мутационный статус генов варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IGHV) и статус гена *TP53* [Hallek M. et al., 2018]. Четко установлено их прогностическое значение у пациентов, ранее не получавших лечение [Eichhorst B. et al., 2016; International CLL-IPI working group, 2016]. Однако имеются лишь ограниченные литературные данные о влиянии альтераций гена *TP53* на эффективность лекарственной терапии второй и последующих линий [Badoux X.C. et al., 2011; Jones J.A. et al., 2018; Tam C.S. et al., 2014]. Кроме того, данные о влиянии комплексного кариотипа (КК) на эффективность проводимой терапии и клинический прогноз при ХЛЛ противоречивы [Badoux X.C. et al., 2011; Herling C.D. et al., 2016; Munir T. et al., 2019; Thompson P.A. et al., 2015]. Отсутствует и однозначное определение понятия «комплексный кариотип» при ХЛЛ. По аналогии с другими гемобластозами под КК при ХЛЛ в настоящее время понимается наличие ≥ 3 структурных и/или количественных aberrаций [Juliusson G. et al., 1985; Rigolin G.M. et al., 2017]. Однако в крупных многоцентровых исследованиях последних лет показано, что независимым негативным прогностическим значением обладают только случаи с ≥ 5 поломками, а 3–4 поломки значимы только при наличии среди них *del17p* [Baliakas P. et al., 2019; Leeksma A.C. et al., 2021]. В настоящее время существуют одиночные публикации, изучающие влияние различного числа цитогенетических aberrаций на эффективность таргетной терапии [Kittai A.S. et al., 2021]. Этот фактор не включен в современные прогностические модели и алгоритмы выбора варианта лечения как первой, так и последующих линий терапии ХЛЛ [Eichhorst B. et al., 2021; Hallek M. et al., 2018].

Анализ клинической практики ведения пациентов с ХЛЛ указывает на то, что даже рекомендуемый объем обследования (исследование статуса генов IGHV, выявление альтераций гена *TP53*) далеко не всегда выполняется в повседневных клинических условиях [Chanan-Khan A. et al., 2021; Mato A.R. et al., 2021]. Это неизбежно отражается на терапевтическом выборе и, как следствие, эффективности проводимого лечения. Однако в настоящее время не опубликованы работы,

демонстрирующие ухудшение прогноза пациентов с ХЛЛ в связи с неоптимальным выбором терапии при наличии лишь частичной прогностической информации.

Таким образом, изучение прогностической ценности таких параметров как выполнение запланированного объема лечения, эффективность применяемых в реальной практике режимов терапии, влияние на их эффективность клинических и биологических факторов, в том числе комплексного кариотипа, будет способствовать оптимизации выбора варианта лечения, что в конечном итоге повысит эффективность терапии пациентов с ХЛЛ.

Степень разработанности научной темы

Влияние на клинический прогноз ХЛЛ сокращения числа циклов для фиксированных по длительности режимов терапии первой линии (ЛТ1) косвенно подтверждается рядом исследований [Ahn I.E. et al., 2017; Bouvet E. et al., 2013; Herishanu Y. et al., 2015; Mato A. et al., 2020], однако работ, детализирующих значимость этого фактора в отношении показателей выживаемости на сегодняшний день не представлено. Также ограничены данные об эффективности терапии первого рецидива ХЛЛ [Badoux X.C. et al., 2011; Fornecker L.M. et al., 2015; Tam C.S. et al., 2014], а прогностическое значение применения таргетных агентов (ТА) в сравнении со стандартными опциями при прогрессировании ХЛЛ как правило оценивается после множества линий терапии и вне дифференцированной оценки влияния клинических и биологических факторов риска [Ghia P. et al., 2020; Lew T.E. et al., 2021; Munir T. et al., 2019; O'Brien S. et al., 2018; Seymour J.F. et al., 2018].

В подавляющем большинстве исследований прогностическая значимость альтераций *TP53* не анализируется дифференцированно в контексте наличия или отсутствия КК. Тем временем ряд работ демонстрирует благоприятное течение заболевания у пациентов с del17p вне КК [Baliakas P. et al., 2019; Kittai A.S. et al., 2021; Leeksa A.C. et al., 2021]. Для определения тактики ведения таких пациентов требуется оценка влияния дефектов *TP53* вне КК на эффективность последовательно назначаемых линий терапии. В то же время накопилось достаточное количество предпосылок в пользу влияния КК на эффективность как первой, так и последующих линий [Обухова Т.Н. и др., 2020; Al-Sawaf O. et al., 2020; Kittai A.S. et al., 2021; Kreuzer K.A. et al., 2020; Thompson P.A. et al., 2015]. С учетом данных о значимости количества генетических альтераций требуется детализированная оценка влияния КК на прогноз ХЛЛ, в том числе, в контексте клональной эволюции и числа проведенных линий терапии.

Эти положения определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение, и при рецидивах заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных иммунохимотерапевтических режимов и прогностическую значимость выполнения исходно запланированного объема терапии первой линии пациентов с хроническим лимфолейкозом.
2. Определить эффективность различных методов терапии первого прогрессирования хронического лимфолейкоза в прогностических группах.
3. Определить влияние клинических и биологических факторов прогноза на эффективность терапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом в первой и последующих линиях.

4. Изучить влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза.

Научная новизна

Проведен комплексный сравнительный анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии ХЛЛ первой и последующих линий в отношении частоты и структуры общего ответа, беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ). Впервые на большой выборке пациентов и при длительной медиане наблюдения произведена оценка эффективности различных режимов терапии ХЛЛ, последовательно применяемых в условиях реальной клинической практики в РФ. Впервые проанализировано влияние на прогноз реально выполненного объема лечения для фиксированных по длительности иммунохимиотерапевтических (ИХТ) режимов.

Продемонстрировано отрицательное прогностическое значение КК высокого риска (определяемого как 3–4 структурных и/или количественных поломок, одной из которых является *del17p*, или ≥ 5 структурных и/или количественных поломок независимо от статуса гена *TP53*) на всех этапах терапии ХЛЛ как для БПВ, так и для ОВ. Впервые показано отрицательное влияние отсутствия прогностической информации о генетическом профиле заболевания на ОВ пациентов с ХЛЛ.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования показана целесообразность проведения не менее четырех циклов FCR в ЛТ1. Определены оптимальные сроки назначения таргетных агентов на последовательных этапах терапии ХЛЛ. Выявлены клинические и биологические факторы риска неблагоприятного исхода ХЛЛ. Выделены наиболее значимые биологические маркеры, ухудшающие прогноз выживаемости ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии. Продемонстрирована необходимость расширения объема обследования пациентов с ХЛЛ перед каждой планируемой линией терапии.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования основывается на системном подходе к изучаемой проблеме и комплексном рассмотрении процессов патогенеза и терапии заболеваний крови опухолевой природы. В работе использованы клинические, статистические и специальные методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При терапии первой линии хронического лимфолейкоза режимом FCR проведение не менее 4 циклов значительно улучшает прогноз беспрогрессивной выживаемости. Риск прогрессирования значительно повышается при назначении любых неинтенсивных и паллиативных режимов по сравнению с 4–6 циклами FCR. При этом невыполнение запланированного объема терапии неинтенсивными и паллиативными режимами не имеет прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости.
2. Независимо от сроков первого рецидива и наличия факторов генетического риска таргетная терапия значительно уменьшает риск прогрессирования по сравнению с любыми нетаргетными вариантами лечения. Назначение нетаргетной терапии ассоциировано с увеличением риска летальности пациентов с прогрессированием хронического лимфолейкоза.
3. Среди клинических факторов время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев ухудшает беспрогрессивную выживаемость после первой линии терапии. Цитопенические стадии (III и IV по Rai) в дебюте хронического лимфолейкоза увеличивают риск прогрессирования после первой линии терапии и после терапии первого рецидива.

4. Из биологических предикторов немутированный вариант генов IGHV негативно влияет только на время до прогрессирования при проведении иммунохимиотерапии в первой линии. Вне комплексного кариотипа del17p является независимым фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость, при терапии второй, но не первой линии. Комплексный кариотип высокого риска (3–4 абберации с del17p или ≥ 5 аббераций независимо от статуса TP53) является значимым независимым прогностическим фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость при проведении первой и второй линий терапии хронического лимфолейкоза.
5. При рецидивах и прогрессировании хронического лимфолейкоза на прогноз общей выживаемости негативно влияют наличие del17p вне комплексного кариотипа и комплексный кариотип высокого риска. Независимым фактором, ассоциированным с увеличением риска летальности, является отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов, применением информативных и адекватных поставленным задачам методик исследования, обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (2021), научно-практической конференции «Молекулярно-генетический взгляд на проблемы диагностики, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. Практическое применение стандартов и клинических рекомендаций» (2021), VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы – от диагностики к терапии» (2021), XVI Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (2022). Результаты исследования были также представлены в виде тезисов и постерных докладов на российских и международных конференциях: XIII Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (2019), XVI Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, а также в практическую работу СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» и ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Публикации

Результаты исследования представлены в виде 5 публикаций, в том числе 4 научные статьи в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 26 рисунков. Библиографический список включает 19 источников на русском языке и 287 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

Исследование выполнено на основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации пациентов с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ), наблюдавшихся в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ. Оценка эффективности последовательно назначаемых линий терапии проведена среди 409 пациентов, получавших лекарственную терапию первой линии, и 180 пациентов, получавших только лекарственную терапию по поводу прогрессирования заболевания. Сводная структура исследования представлена на рисунке 1.

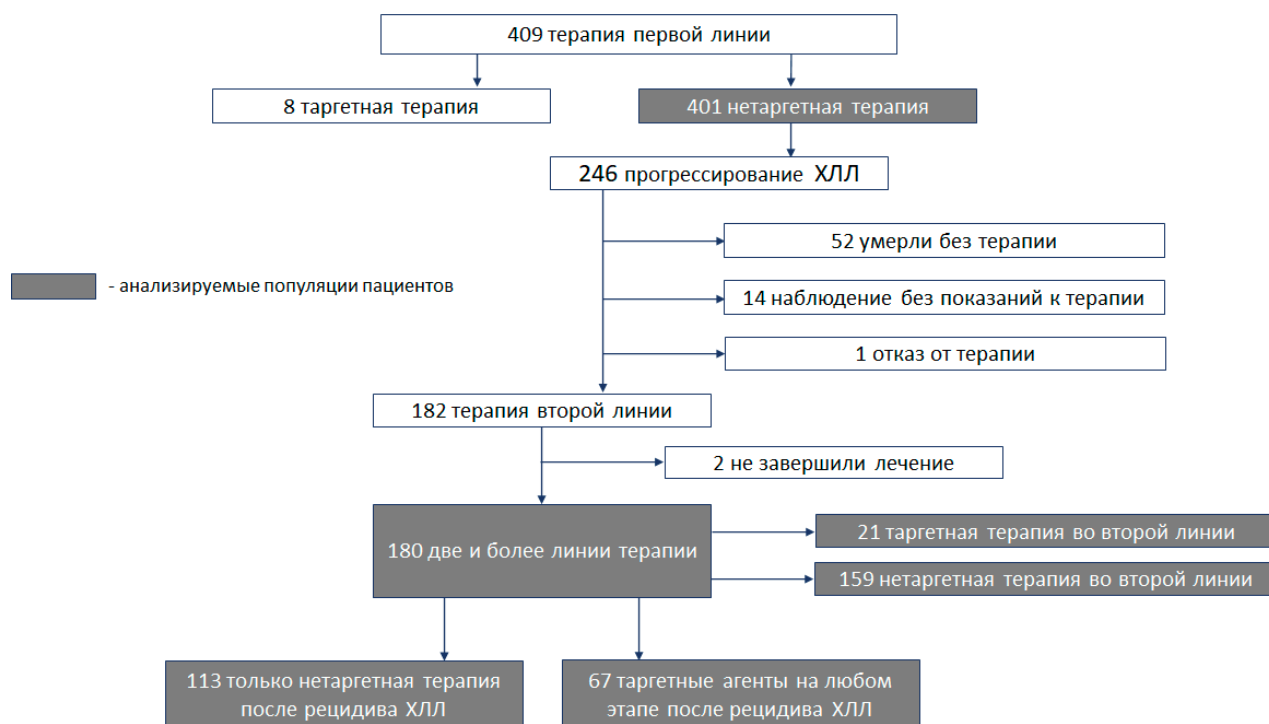


Рисунок 1 — Структура исследования и анализируемые популяции пациентов

Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ ставился на основании данных иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (ПК) или костного мозга (КМ) методом проточной цитометрии или на основании морфоиммуногистохимического исследования биоптата лимфоузла или трепанобиоптата КМ. Стадия заболевания определялась на основании систем стадирования K. Rai [Rai K. et al., 1975] и Ann Arbor в модификации Lugano [Cheson B.D. et al., 2014] для ХЛЛ и ЛМЛ соответственно.

К генетическим исследованиям отнесены FISH, секвенирование по Сэнгеру и стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) лимфоцитов ПК или КМ. Исследование FISH проводилось с использованием стандартной панели локус-специфичных зондов для определения делеций 13q14, 13q34, 11q22, 17p13 и трисомии 12-й хромосомы. Секвенирование по Сэнгеру для поиска мутаций в гене *TP53* выполнялось с включением всех кодирующих экзонов (2–11). СЦИ выполнялось с применением 72-часового культурального протокола. Наличие КК устанавливалось на основании результатов СЦИ при выявлении ≥ 3 структурных и/или количественных хромосомных aberrаций. Как одно событие трактовались одновременное выявление del17p и мутаций *TP53*, одновременное обнаружение aberrаций в локусах 13q14 и 13q34, а также сбалансированные транслокации. Неблагоприятным прогностическим фактором считались только случаи КК с 3–4 aberrациями, одна из которых del17p, и все случаи с ≥ 5 aberrациями. Описанные варианты КК обозначены как КК высокого риска. Понятие «цитогенетический риск» (ЦГ-риск) определялось как наличие del17p и/или наличие КК высокого риска.

Среди пациентов ($n = 8$), получавших ТА в ЛТ1, на момент анализа данных не было зарегистрировано событий, поэтому параметры выживаемости среди них не оценивались. Оставшиеся 401 пациент получали в ЛТ1 режимы ИХТ. Эта популяция была разделена на три подгруппы в зависимости от интенсивности схем проводимой терапии: 1) пациенты ($n = 122$, 30,4%), получавшие интенсивный режим (ИР), 2) пациенты ($n = 161$, 40,1%), получавшие неинтенсивные режимы (НИР) и 3) пациенты ($n = 118$, 29,4%), получавшие паллиативные режимы (ПР). К ИР отнесен только полнодозный режим FCR. К НИР отнесены режимы FCR-lite, BR, ChlR, CNOP \pm R, FC или флударабин в монорежиме. К ПР отнесены монотерапия ритуксимабом, монотерапия хлорамбуцилом, режим COP \pm R. Характеристики указанных подгрупп и всей анализируемой популяции пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика общей группы пациентов на начало первой линии терапии

Параметр	Все ($n = 401$)	ИР ($n = 122$)	НИР ($n = 161$)	ПР ($n = 118$)	<i>P</i>
Возраст на момент диагностики, медиана (диапазон), годы	61,4 (23,5–92,9)	55,1 (28,1–81,4)	63,9 (23,5–83,5)	67,3 (38,3–92,9)	<0,001 ¹
Возраст на начало терапии, медиана (диапазон), годы	64,0 (23,5–93,0)	58,4 (28,2–82,0)	65,6 (23,5–88,3)	70,5 (42,2–93,0)	<0,001 ¹
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	190 (47,4)	26 (21,3)	88 (54,7)	76 (64,4)	<0,001 ²
Время до начала терапии, медиана (диапазон), мес.	13,0 (0,2–332,2)	10,2 (0,1–208,4)	12,2 (0,2–251,9)	18,7 (0,2–332,2)	0,181 ¹
Мужской пол, n (%)	211 (52,6)	67 (54,9)	88 (54,7)	56 (47,5)	0,409 ²
III и IV ст. по Rai, n (%)	81 (20,2)	18 (14,7)	38 (23,6)	25 (21,2)	0,002 ²
Генетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	145 (36,2)	60 (49,2)	62 (38,5)	23 (19,5)	<0,001 ²
del11q вне КК, n (% от обследованных)	35 (24,1)	13 (21,7)	17 (27,4)	5 (21,7)	0,727 ²
del17p/ <i>TP53</i> ^{mut} вне КК, n (% от обследованных)	18 (12,4)	8 (13,3)	10 (16,1)	0 (0,0)	0,037 ²
СЦИ выполнялось, n (% от всех)	50 (12,4)	18 (14,8)	21 (13,0)	11 (9,3)	0,427 ²

пациентов)					
КК (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	14 (28,0)	5 (27,8)	7 (33,3)	2 (18,9)	0,705 ²
Всего пациентов с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	32 (22,1)	13 (21,7)	17 (27,4)	2 (8,7)	0,180 ²
Статус генов IGHV исследовался, n (% от всех пациентов)	81 (20,2)	35 (28,7)	25 (15,5)	21 (17,8)	0,018²
Немутированный вариант генов IGHV, n (% от обследованных)	58 (71,6)	27 (77,1)	21 (84,0)	10 (47,6)	0,015²
Поддерживающая терапия ритуксимабом, n (%)	47 (11,5)	18 (14,8)	27 (16,8)	2 (1,7)	<0,001²

Примечание: 1 — критерий Краскела–Уоллиса; 2 — критерий χ^2 ; ИР — интенсивные режимы; КК — комплексный кариотип; НИР — неинтенсивные режимы; ПР — паллиативные режимы; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Оценка эффективности терапии

Достижение ПО констатировалось при исчезновении всех проявлений ХЛЛ: отсутствии конституциональных симптомов, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, абсолютном числе лимфоцитов (АЧЛ) $< 4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобине $\geq 110 \text{ г/л}$. Исследование КМ для подтверждения ПО не требовалось. Под ЧО понимался регресс размеров лимфоузлов и селезенки $> 50\%$ от исходного, регресс АЧЛ $> 50\%$ с приростом уровня гемоглобина и/или тромбоцитов $\geq 50\%$ (при их исходном снижении) при условии сохранения улучшения указанных параметров как минимум в течение 2 мес. после окончания терапии. При росте АЧЛ $\geq 50\%$ и/или лимфоузлов, гепато- и/или спленомегалии $\geq 50\%$ от исходного, появление новых очагов опухолевого роста или появление ассоциированной с ХЛЛ цитопении (снижение тромбоцитов $\geq 50\%$ и/или гемоглобина $\geq 20 \text{ г/л}$ от исходного уровня) констатировалось прогрессирование заболевания (ПЗ). Стабилизация заболевания (СЗ) регистрировалась при параметрах ответа, не соответствующих критериям ЧР, но без признаков ПЗ. Рецидив ХЛЛ констатировался только у пациентов ранее достигших ПО или ЧО, в срок ≥ 6 мес. от окончания фиксированных по длительности режимов. Резистентное заболевание (РЗ) регистрировалось, если у пациента наблюдались СЗ или ПЗ во время лечения или в течение 6 мес. от последнего введения препаратов.

Структура ответа оценивалась на основании данных документированного ответа, оцененного в течение 6 мес. от окончания фиксированной по длительности терапии. В случае терапии непрерывными режимами ответом считался наилучший из зафиксированных в течение 1 года от их начала, и определялся как фаза лечения, на которой не наблюдается дополнительного улучшения в течение, по крайней мере, 2 мес. продолжающейся терапии [Hallek M. et al., 2018]. Частота общего ответа (ЧОО) определялась как сумма ПО и ЧО на терапию. Неудача лечения определялась как сумма ответов, определенных как ПЗ, рецидив заболевания, СЗ или РЗ.

Характеристика пациентов, получающих терапию по поводу первого рецидива хронического лимфолейкоза

У 249 (60,9%) из 409 включенных в исследование пациентов задокументировано ПЗ. Лечение не получали 67 (26,9%) из них: 52 (77,6%) умерли без назначения терапии, 14 (20,9%) наблюдались ввиду отсутствия критериальных показаний к терапии, одна

пациентка (1,5%) отказалась от лечения. В анализ эффективности лекарственной терапии рецидивов и прогрессирования ХЛЛ включены 180 последовательных пациентов, завершивших фиксированные по длительности режимы второй линии терапии (ЛТ2) или продолжающие получать непрерывное лечение. Для анализа эффективности терапии первого рецидива ХЛЛ эта популяция была разделена на 3 группы в зависимости от варианта терапии: 1) пациенты (n = 120, 66,7%), получавшие стандартные режимы (СР) (FCR, FCR-lite, FC/F, BR, CNOP ± R, ChlR), 2) пациенты (n = 39, 21,6%), получавшие ПР (монотерапия хлорамбуцилом, монотерапия ритуксимабом, режим CNOP ± R) и 3) пациенты (n = 21, 11,7%), получавшие режимы на основе ТА: ибрутиниб (n = 17), акалбрутиниб (n = 3), венетоклакс (n = 1). Характеристики этих пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходные характеристики пациентов, получавших терапию второй линии

Параметр	Все (n = 180)	СР (n = 120)	ПР (n = 39)	ТА (n = 21)	P
Возраст на начало ЛТ2, медиана (диапазон), годы	65,0 (24,4–89,4)	63,6 (24,4–84,7)	70,5 (40,8–89,4)	61,7 (31,9–77,2)	0,002¹
Раннее прогрессирование, n (%)	82 (45,6)	46 (38,3)	20 (51,3)	16 (76,2)	0,004²
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	90 (50,0)	54 (45,0)	26 (66,7)	10 (47,6)	0,061 ²
Мужской пол, n (%)	99 (55,0)	74 (61,7)	12 (30,8)	13 (61,9)	0,003²
Исходная стадия по Rai ≥ III, n (%)	37 (20,6)	20 (16,7)	14 (35,9)	3 (14,3)	0,102 ²
Генетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	132 (73,3)	88 (73,3)	25 (64,1)	19 (90,5)	0,088 ²
del11q вне ЦГ-риска, n (% от обследованных)	19 (14,4)	13 (14,8)	3 (212,0)	3 (15,7)	0,637 ²
del17p/TP53 ^{mut} вне КК или статус КК неизвестен, n (% от обследованных)	30 (22,7)	18 (20,5)	5 (20,0)	7 (36,8)	0,074 ²
СЦИ выполнялось, n (% от общего числа пациентов)	68 (37,8)	45 (37,5)	11 (28,2)	12 (57,1)	0,087 ²
КК высокого риска, n (% от обследованных)	35 (51,5)	27 (60,0)	4 (36,4)	4 (33,3)	0,143 ²
Всего пациентов с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	68 (51,5)	48 (54,5)	9 (36,0)	11 (57,9)	0,218 ²

Примечание: ¹ — критерий Краскела–Уоллиса; ² — критерий χ^2 ; КК — комплексный кариотип; ЛТ2 — линия терапии 2; ПР — паллиативные режимы; СР — стандартные режимы; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ТА — таргетные агенты; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Характеристика пациентов с рецидивами и прогрессированием

Среди 180 пациентов с рецидивами ХЛЛ две линии терапии проведены 84 (47%) пациентам, три — 54 (30%), четыре и более — 42 (23%) пациентам. Эти пациенты разделены на подгруппы в зависимости от характера терапии рецидивов на всех этапах после первого рецидива ХЛЛ: пациенты (n = 113, 62,8%), которые получали в качестве второй и последующих линий только нетаргетную терапию (нТТ), и пациенты (n = 67, 37,2%), которые получили на любом из этапов терапию на основе ТА. Медиана числа линий терапии в анамнезе до назначения ТА составила 3 (1–9).

Восемьдесят пять пациентов (47%) из всей популяции остаются живы, 95 (53%) умерли. В группе получавших нТТ остаются живы 46 (41%), умерли 67 (59%) пациентов. В группе получавших ТА остаются живы 39 (58%), умерли 28 (42%) пациентов. Характеристики описанных групп пациентов в отношении анализируемых факторов прогноза представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходные характеристики пациентов с прогрессированием ХЛЛ

Параметр	Все (n = 180)		P
	нТТ (n = 113)	ТА (n = 67)	
Возраст на начало ЛТ2, медиана (диапазон), годы	66 (30–89)	65 (27–82)	0,218 ¹
Мужской пол, n (%)	60 (53)	39 (58)	0,325 ¹
Время от постановки диагноза до ЛТ2, медиана (диапазон), месяцы	47,4 (7,1–311,9)	46,6 (0,9–234,5)	0,162 ²
III и IV ст. по Rai исходно, n (%)	26 (23)	11 (16,4)	0,216 ¹
Достижение ответа на ЛТ1 (ЧО и ПО), n (%)	75 (66%)	45 (67%)	0,850 ¹
Раннее (< 24 мес.) прогрессирование после ЛТ1, n (%)	44 (39%)	36 (54%)	0,937 ¹
Цитогенетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	71 (63%)	61 (91%)	0,796 ¹
СЦИ выполнялось, n (% от обследованных)	26 (37%)	40 (66%)	0,404 ¹
del17p/TP53 ^{mut} вне КК или при неизвестном статусе КК, n (% от обследованных)	16 (23%)	19 (31%)	0,758 ¹
Всего случаев КК (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	14 (19%)	20 (33%)	0,809 ¹
Всего пациентов с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	30 (42%)	39 (65%)	0,814 ¹

Примечание: ¹ — критерий χ^2 ; ² — критерий U Манна–Уитни; КК — комплексный кариотип; ЛТ2 — линия терапии 2; нТТ — нетаргетная терапия; ПО — полный ответ; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ТА — таргетные агенты; ЧО — частичный ответ; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Статистическая обработка результатов исследования

Для анализа результатов исследования использовались методы непараметрической статистики согласно международным рекомендациям по обработке и представлению данных с учетом особенностей медико-биологических исследований.

При описании групп пациентов и полученных данных использованы число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений и 95% доверительные интервалы (ДИ). Эффективность лечения анализировали с помощью оценки ЧОО, ОВ, БПВ. Беспрогрессивная выживаемость определялась как интервал времени от начала соответствующей линии терапии до задокументированного рецидива, ПЗ или смерти от любой причины в зависимости от того, что случилось раньше. ОВ определялась как время от начала соответствующей линии терапии до смерти от любой причины. При анализе БПВ и ОВ пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта. При анализе влияния ЦГ-риска на прогноз ОВ оценивалась как время от выявления неблагоприятного кариотипа или

констатации его отсутствия до смерти от любой причины или последнего контакта с пациентом. При наличии серийного исследования цитогенетического профиля в течение заболевания с отсутствием выявленных маркеров ЦГ-риска в качестве первоначальной точки отсчета для ОВ бралось первое исследование. Пациенты, у которых не произошло событие, цензурировались на момент последнего контакта, а также начала дополнительной терапии, если ранее не произошел рецидив/прогрессирование заболевания.

В результате однофакторного анализа с оценкой БПВ и ОВ методом Каплана–Майера с использованием параметрических и ранговых тестов были выявлены факторы, которые имели значимые различия в двух группах для зависимой переменной. Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов χ^2 и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью U критерия Манна–Уитни. На втором этапе значение данных факторов исследовалось в многофакторном анализе посредством создания регрессионной модели Кокса для исследуемой зависимой переменной с представлением значения отношения рисков (ОР). Поскольку переменные ЦГ-риска, числа линий терапии и характера проводимой терапии имели разные значения в разные периоды времени и не были систематически связаны со временем, для анализа степени значимости этих предикторов использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с временно-зависимыми переменными. В анализе использовались одногодичные временные интервалы за период общей 6-летней выживаемости.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ SPSS v. 26.0 (SPSS, Inc., Chicago, Ill) и «R» v.3.6.3. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический прогноз пациентов в зависимости от вариантов терапии первой линии

Медиана наблюдения за всеми 409 пациентами от постановки диагноза составила 78,4 (2,0–344,5) месяца, от начала ЛТ1 — 45,5 (0,9–291,7) месяцев. Медиана БПВ для всей популяции составила 38,6 (32,8–44,4), медиана ОВ — 104,4 (88,3–120,4) месяцев. На момент обработки данных 168 (41,1%) пациентов умерли, 241 (58,9%) оставались живы.

Медиана наблюдения за 122 пациентами, получавшими ИР (полнодозный FCR), от начала ЛТ1 составила 46,7 (0,9–180,9) месяцев. Тридцать восемь (31,1%) из этих пациентов умерли, 84 (68,9%) оставались живы.

Невыполнение запланированного объема лечения у 51 (41,8%) пациента привело к сокращению БПВ до 46,4 мес. (95% ДИ 26,3–66,5), в то время как у пациентов, получивших 6 циклов терапии медиана БПВ составила 67,6 мес. (95% ДИ 50,9–84,3), $p = 0,037$. Статистически значимое ухудшение БПВ наблюдалось у пациентов ($n = 20$), получивших ≤ 3 циклов FCR, в сравнении с пациентами ($n = 31$), получившими 4–5 циклов ($p = 0,043$) и в сравнении с пациентами ($n = 71$), получившими 6 циклов FCR ($p = 0,001$). При проведении 4–5 циклов терапии не отмечено значимого ($p = 0,395$) ухудшения БПВ пациентов по сравнению с теми, кто получил 6 циклов терапии: медианы составили 56,0 мес. (95% ДИ 50,0–62,0) и 67,6 мес. (95% ДИ 50,9–84,3) соответственно. Кривые БПВ пациентов в зависимости от числа проведенных циклов режима FCR представлены на рисунке 2.

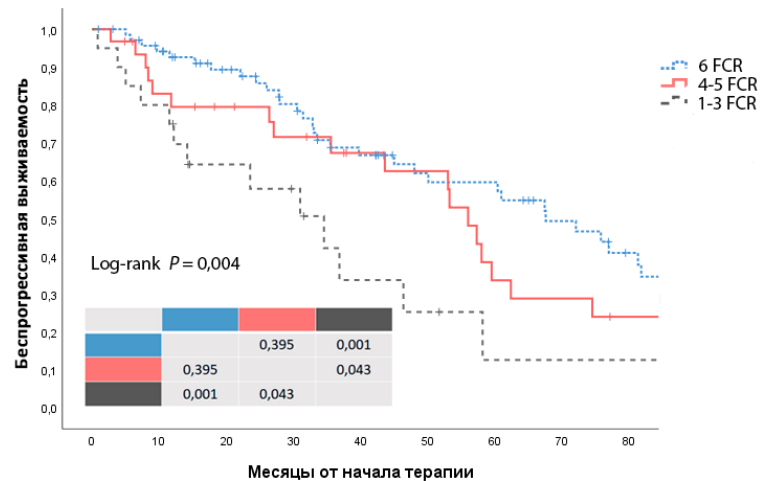


Рисунок 2 — БПВ пациентов в зависимости от количества циклов FCR в первой линии

Среди причин преждевременного прекращения лечения наиболее часто ($n = 33$, 65%) регистрировалась гематологическая токсичность, реже ($n = 9$, 17%) причиной сокращения объема терапии была негематологическая токсичность, неудачи лечения ($n = 6$, 12%) и отказ от продолжения лечения ($n = 3$, 6%).

Пациенты ($n = 161$), которым в качестве ЛТ1 назначались режимы FCR-lite ($n = 22$), BR ($n = 84$), ChlR ($n = 12$), CHOP ± R ($n = 24$), FC и монотерапия флударабином ($n = 19$), объединены в группу получивших НИР. Медиана наблюдения за данной группой от начала ЛТ1 составила 45,5 (0,7–291,7) месяцев. Шестьдесят шесть (41%) пациентов из этой когорты умерли, 95 (59%) оставались живы.

Медиана БПВ для всех пациентов этой группы составила 32,4 мес. (95% ДИ 25,4–39,3). Наилучшая БПВ была среди получавших режимы на основе флударабина и режим BR: при назначении режима FCR-lite медиана БПВ составила 45,1 мес. (95% ДИ 21,1–69,1), при назначении режима FC или монотерапии флударабином — 42,0 мес. (95% ДИ 20,5–63,4), при терапии режимом BR — 40,8 мес. (95% ДИ 29,4–52,1). Медиана БПВ пациентов, получавших режим ChlR, составила 32,4 мес. (95% ДИ 22,8–41,9) и статистически значимо уступала БПВ пациентов, получавших FCR-lite ($p = 0,039$), но не имела значимых отличий в сравнении с остальными режимами. Наихудшие результаты в качестве ЛТ1 продемонстрировал режим CHOP ± R: медиана БПВ составила всего 24,0 мес. (95% ДИ 19,5–28,4) и значимо отличалась от медиан БПВ пациентов, получавших режимы FCR-lite ($p = 0,010$) и BR ($p = 0,009$). При этом не было выявлено значимых отличий при попарном сравнении БПВ после проведения CHOP ± R с режимом ChlR ($p = 0,503$) и CHOP ± R с режимами FC/F ($p = 0,179$). Кривые БПВ пациентов в зависимости от варианта НИР представлены на рисунке 3.

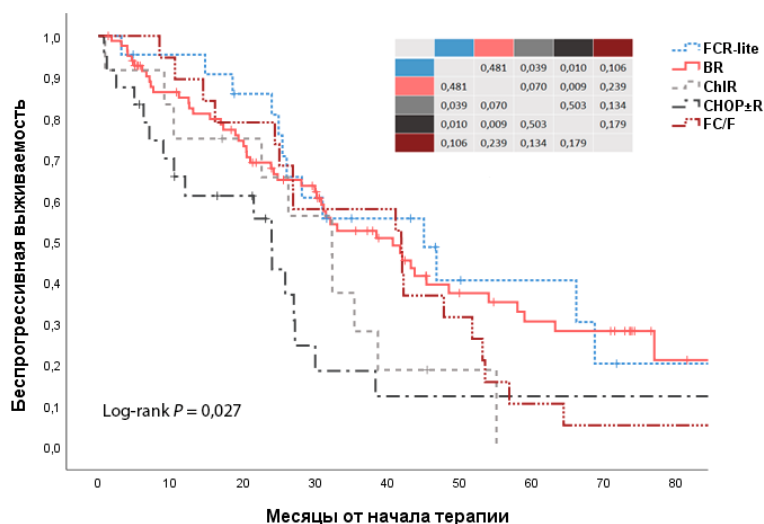


Рисунок 3 — БПВ пациентов, получивших неинтенсивные режимы в первой линии

Пациенты ($n = 118$), которым в качестве ЛТ1 проводилась монотерапия хлорамбуцилом ($n = 70$), ритуксимабом ($n = 37$) или режим $СОР \pm R$ ($n = 11$), объединены в группу получивших ПР. Медиана наблюдения за этими пациентами от начала лечения составила 35,3 (0,6–291,7) месяца. На момент обработки данных 64 (54,2%) пациента умерли, 54 (45,8%) оставались живы.

Для этой популяции пациентов медиана БПВ составила 26,0 мес. (95% ДИ 15,8–36,3). Не было выявлено статистически значимой разницы прогноза в подгруппах пациентов в зависимости от варианта ПР, в том числе при попарном сравнении. Медиана БПВ пациентов, получавших хлорамбуцил в монорежиме, составила 34,7 мес. (95% ДИ 15,5–53,8), получавших ритуксимаб — 24,3 мес. (95% ДИ 18,9–29,8), режим $СОР \pm R$ — 22,1 мес. (95% ДИ 18,1–26,2). Кривые БПВ пациентов, получавших ПР в ЛТ1, отражены на рисунке 4.

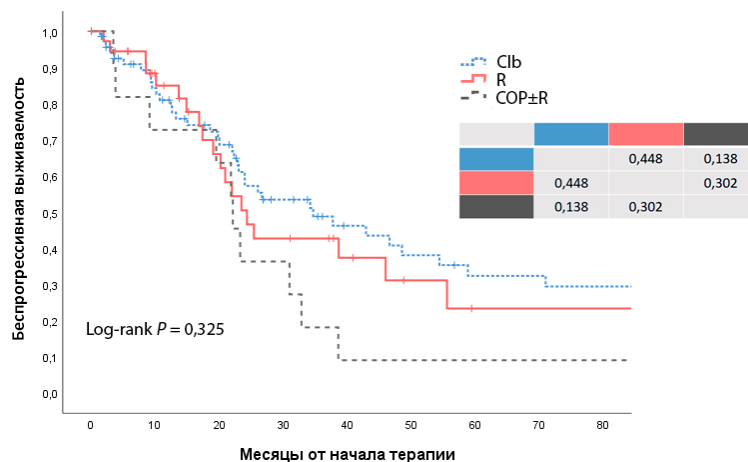


Рисунок 4 — БПВ пациентов, получивших паллиативные режимы в первой линии

Структура ответа и клинический прогноз пациентов в зависимости от интенсивности режима терапии первой линии

Из анализа эффективности режимов ЛТ1 были исключены пациенты ($n = 20$), получившие менее 4 циклов полнодозного режима FCR, поскольку такой объем терапии был расценен как неудача лечения. Медиана наблюдения за оставшимися 381 пациентами от начала лечения составила 50,4 (0,2–291,7) месяцев.

В ходе сравнительного анализа эффективности ЛТ1 среди групп пациентов, получивших ИР (4–6 циклов FCR; $n = 102$), НИР (FCR-lite, BR, ChIR, $СНОР \pm R$, FC, F; $n = 161$) и ПР (хлорамбуцил, ритуксимаб, $СОР \pm R$; $n = 118$), выявлена статистически

значимая ($p < 0,0001$) разница в структуре ответов (рисунок 5).

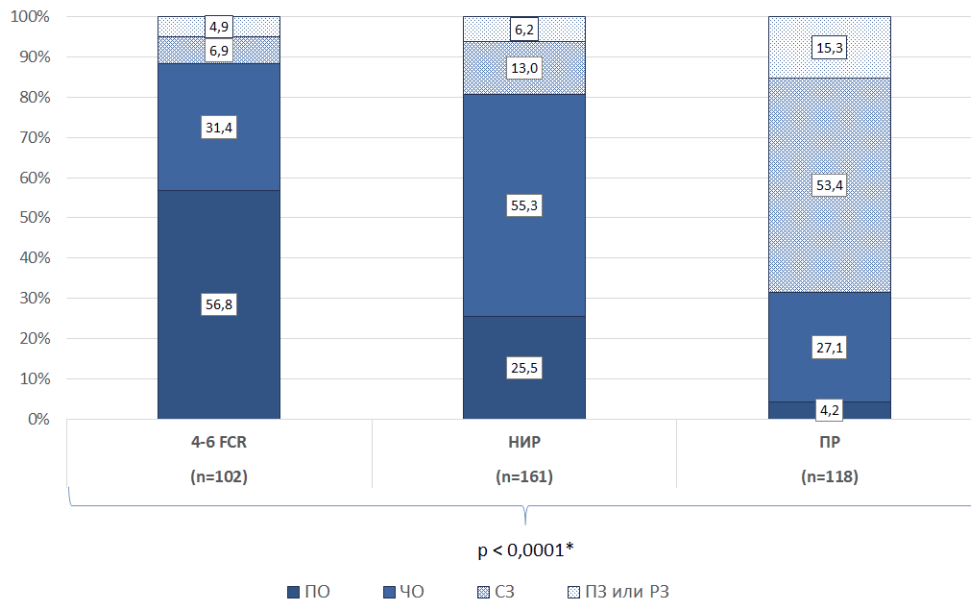


Рисунок 5 — Структура ответа в зависимости от интенсивности режимов ЛТ1

Медианы БПВ пациентов, получавших ИР, НИР и ПР, составили 60,4 (95% ДИ 48,7–72,1), 32,4 (95% ДИ 26,3–38,4) и 26,0 (95% ДИ 16,6–35,4) месяцев соответственно. Медиана БПВ пациентов, получавших ИР, статистически значимо отличалась от медиан БПВ пациентов, получивших НИР ($p < 0,001$) и ПР ($p = 0,001$), в то время как прогноз БПВ пациентов, получавших НИР и ПР не отличался ($p = 0,847$). Среди клинических предикторов БПВ потенциальное значение имели мужской пол ($p = 0,074$), стадия ХЛЛ \leq II ($p = 0,003$), время до начала ЛТ1 < 12 мес. ($p = 0,057$), преждевременное завершение терапии ($p = 0,0004$), проведение в ЛТ1 4–6 циклов FCR в сравнении с остальными режимами ($p < 0,0001$), достижение ПО в сравнении с ЧО ($p < 0,0001$), проведение поддерживающей терапии ритуксимабом ($p = 0,001$). Среди биологических предикторов в однофакторном анализе значимое влияние на БПВ показали вариант ХЛЛ с IGHV-UM ($p = 0,003$) и КК высокого риска ($p < 0,0001$).

Медианы ОВ для пациентов, получавших ИР, НИР и ПР, составили 112,9 (95% ДИ 83,9–141,9), 93,1 (95% ДИ 65,5–120,7) и 80,9 (95% ДИ 49,3–112,4) месяцев соответственно. Статистически значимой оказалась разница ОВ пациентов, получивших ИР в сравнении с НИР ($p = 0,034$) и ПР ($p = 0,001$). Не было выявлено значимой разницы медиан ОВ пациентов, получавших НИР и ПР ($p = 0,1$). Потенциальное влияние на прогноз ОВ среди клинических факторов оказывали возраст ≥ 65 лет ($p < 0,0001$), мужской пол ($p = 0,013$), исходная стадия \leq II ($p = 0,074$), преждевременное завершение терапии ($p = 0,0002$), проведение 4–6 циклов FCR в сравнении с другими вариантами СР ($p = 0,006$), достижение ПО в сравнении с ЧО ($p = 0,0002$), проведение поддерживающей терапии ритуксимабом ($p = 0,003$). Из биологических факторов потенциальное прогностическое значение в отношении ОВ имели IGHV-UM ($p = 0,087$) и наличие КК высокого риска ($p < 0,0001$). Эти факторы были включены в многофакторный анализ пропорциональных рисков прогрессирования и смерти после первой линии терапии ХЛЛ (таблица 4).

Таблица 4 — Многофакторный анализ предикторов беспрогрессивной и общей выживаемости в результате терапии первой линии

Фактор (% доступных данных)	БПВ ОР (95% ДИ)	<i>P</i>	ОВ ОР (95% ДИ)	<i>P</i>
Возраст на начало терапии (100)				
< 65 против ≥ 65	0,735 (0,51–1,06)	0,10	1,22 (0,76–1,95)	0,417
Пол (100)				
Женский против мужской	1,28 (0,89–1,83)	0,18	1,96 (1,20–3,21)	0,007
Стадия по Rai (100)				
0–II против III–IV	1,52 (1,02–2,26)	0,039	1,43 (0,82–2,49)	0,206
Время до начала терапии (100)				
≥ 12 месяцев против < 12 месяцев	1,50 (1,05–2,14)	0,026	1,08 (0,68–1,70)	0,756
Статус генов IGHV (17,5)				
IGHV-M против IGHV-UM	3,02 (1,43–6,36)	0,004	5,11 (0,64–40,54)	0,123
Генетические параметры				
FISH (36,2)				
Нет del17p против есть del17p	1,06 (0,63–1,80)	0,821	1,55 (0,82–2,94)	0,178
Стандартное кариотипирование (12,4)				
Нет КК / КК низкого риска против КК высокого риска	3,88 (2,13–7,09)	<0,001	4,54 (2,33–8,86)	<0,001
Вариант терапии (100)				
4–6 FCR против НИР	1,93 (1,34–2,69)	<0,001	1,53 (0,99–2,36)	0,055
4–6 FCR против ПР	1,75 (1,22–2,50)	0,002	2,01 (1,29–3,12)	0,002
Объем терапии (100)				
Завершен против не завершен	1,36 (0,92–2,01)	0,122	2,25 (1,38–3,64)	0,001
Общий ответ на терапию (67,6)				
Полный против частичного	2,93 (1,95–4,41)	<0,001	2,01 (1,23–3,30)	0,005
Поддерживающая терапия ритуксимабом (100)				
Не проводилась против проводилась	0,44 (0,24–0,78)	0,005	0,26 (0,09–0,74)	0,011

Примечание: БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ДИ — доверительный интервал; КК — комплексный кариотип; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Изложенный выше анализ показывает, что независимыми факторами, ассоциированными с ухудшением БПВ после ЛТ1, являются цитопенические стадии в дебюте ХЛЛ (ОР 1,52; [95% ДИ 1,02–2,26], $p = 0,039$), время от постановки диагноза до начала ЛТ1 менее 1 года (ОР 1,5; [95% ДИ 1,05–2,14], $p = 0,026$), любые варианты нетаргетной терапии, кроме 4–6 циклов FCR (ОР 1,93; [95% ДИ 1,34–2,69], $p < 0,001$). Только проведение поддерживающей терапии ритуксимабом было ассоциировано с уменьшением риска прогрессирования ХЛЛ (ОР 0,44; [95% ДИ 0,24–0,78], $p = 0,005$). Из биологических факторов с ухудшением БПВ были ассоциированы вариант ХЛЛ с

IGHV-UM (ОР 3,02; [95% ДИ 1,43–6,36], $p = 0,004$) и наличие КК высокого риска (ОР 3,88; [95% ДИ 2,13–7,09], $p < 0,001$). Наличие del17p вне КК не оказывало значимого влияния на прогноз БПВ (0,821).

Среди значимых независимых факторов, повышающих риск летального исхода после ЛТ1, были мужской пол (ОР 1,96; [95% ДИ 1,20–3,21], $p = 0,007$) и невыполнение запланированного объема лечения (ОР 2,25 [95% ДИ 1,38–3,64], $p = 0,001$). Среди биологических факторов наличие варианта IGHV-UM в многофакторном анализе утратило статистически значимое влияние на ОВ. Единственной биологической характеристикой, независимо от других факторов ассоциированной с повышением риска летальности, был КК высокого риска (ОР 4,54; [95% ДИ 2,33–8,86], $p < 0,001$), а единственным фактором, снижающим риск летальности после ЛТ1 было проведение поддерживающей терапии ритуксимабом (ОР 0,26; [95% ДИ 0,09–0,74], $p = 0,011$).

Эффективность режимов терапии первого рецидива хронического лимфолейкоза

У 249 (60,9%) пациентов после ЛТ1 задокументировано ПЗ. Медиана времени до прогрессирования этих пациентов составила 25,4 (0,8–281,5) месяцев, а медиана наблюдения за 180 пациентами, получавшими дальнейшую лекарственную терапию, — 35,4 (0,8–174,9) месяца.

Наиболее часто назначаемыми опциями при терапии первого рецидива ХЛЛ оставались ИХТ режимы. С частотой $\geq 20\%$ назначались BR ($n = 45$, 25%) и FCR ($n = 36$, 20%). Всего на долю СР приходилось 66,7% ($n = 120$), на долю ПР — 21,7% ($n = 39$), на долю ТА — 11,7% ($n = 21$). Среди ТА в ЛТ2 назначались ибрутиниб ($n = 17$), акалабрутиниб ($n = 3$) и венетоклакс ($n = 1$).

Структура ответа значимо ($p < 0,0001$) отличалась в зависимости от варианта ЛТ2. Наибольшая ЧОО (81,0%) была при терапии ТА, а на долю неудач лечения приходилось всего 19,0%. При проведении СР ЧОО составила 60,8%, а доля неудач лечения — 39,2%. При проведении ПР ЧОО составила всего 23,0%, а неудачи лечения были в 77,0%. Кривые БПВ и ОВ пациентов в зависимости от варианта терапии второй линии представлены на рисунке 6.

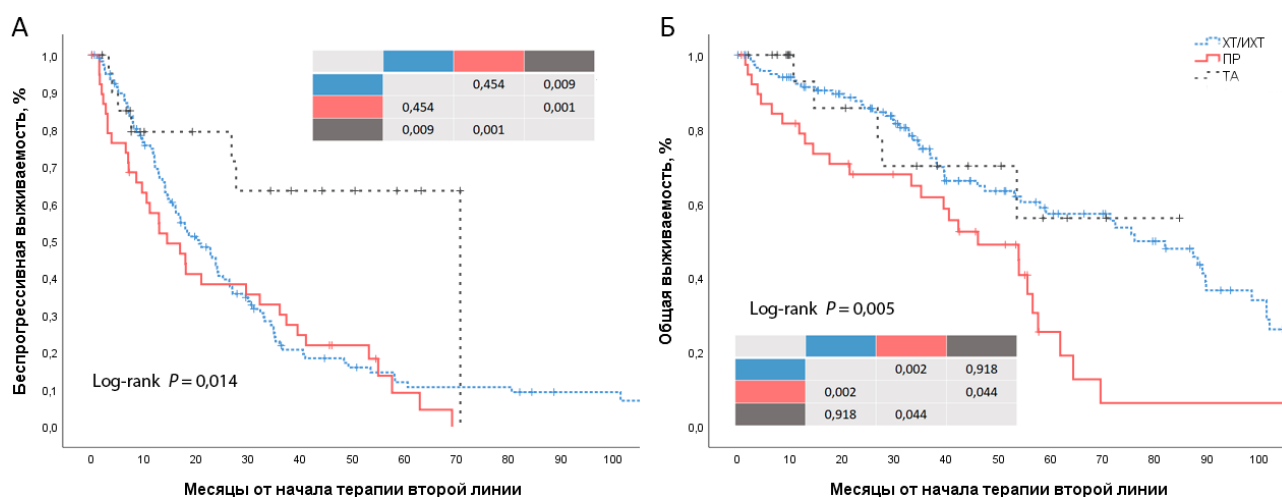


Рисунок 6 — БПВ (А) и ОВ (Б) пациентов в зависимости от варианта терапии второй линии

При анализе БПВ (рисунок 6А) наилучший прогноз был среди пациентов, получавших ТА: медиана БПВ составила 70,7 мес., в то время как у пациентов, получавших СР, — 20,5 мес. (95% ДИ 15,4–25,7), а у пациентов, получавших ПР, — всего 14,4 мес. (95% ДИ 6,4–22,5). Имелись статистически значимые отличия при

попарном сравнении медиан БПВ пациентов, получавших ТА и СР ($p = 0,009$), а также ТА и ПР ($p = 0,001$). При этом значимой разницы БПВ пациентов, получавших СР и ПР, не было ($p = 0,454$).

При анализе ОВ (рисунок 6Б) статистически значимой была разница медиан ОВ пациентов, получавших СР и ПР ($p = 0,002$), а также ТА и ПР ($p = 0,044$). Медиана ОВ пациентов, получавших ТА, не была достигнута, а пациентов, получавших СР, составила 76,1 мес., однако статистически значимой разницы в прогнозе этих групп пациентов не было ($p = 0,918$).

В зависимости от наличия факторов ЦГ-риска и вариантов его исследования (FISH, $n = 132$; СЦИ, $n = 68$) было выявлено значимое отличие медиан БПВ. Среди пациентов без del17p и с исключенным КК или неизвестным статусом КК медиана БПВ составила 27 мес. (95% ДИ 16,8–37,2) и была значимо лучше, как в сравнении с пациентами с del17p вне КК или неизвестным статусом КК (медиана БПВ 17,8 мес. [95% ДИ 7,4–28,2], $p = 0,023$), так и в сравнении с пациентами с КК (12,9 мес. [95% ДИ 10,4–15,5], $p = 0,0001$). При этом не было разницы БПВ среди пациентов с del17p без КК или неизвестным статусом КК и пациентов с КК ($p = 0,337$).

Среди аналогичных групп пациентов проанализирован прогноз ОВ. Медиана ОВ пациентов без del17p и без КК или неизвестным статусом КК составила 75,5 мес. (95% ДИ 38,0–113,0) и была значимо лучше в сравнении с пациентами с del17p вне КК или неизвестным статусом КК (медиана ОВ 38,1 мес. [95% ДИ 28,3–47,8], $p = 0,022$) и пациентами с КК (медиана ОВ 53,5 мес. [95% ДИ 33,2–73,8], $p = 0,006$).

Предикторы прогноза БПВ и ОВ, показавшие в однофакторном анализе статистическую значимость $p < 0,1$, были включены в многофакторный анализ пропорциональных рисков прогрессирования и летальности после ЛТ2. Значимыми независимыми факторами, ассоциированными с ухудшением БПВ, были III и IV ст. по Rai в дебюте ХЛЛ (ОР 1,24; [95% ДИ 0,86–1,77], $p = 0,01$), наличие del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (ОР 2,53; [95% ДИ 1,55–4,13], $p < 0,001$) и наличие КК высокого риска (ОР 2,31; [95% ДИ 1,46–3,67], $p < 0,001$). Независимым фактором, ассоциированным со снижением риска прогрессирования, было назначение в ЛТ2 терапии ТА (ОР 0,24; [95% ДИ 0,10–0,54], $p = 0,001$).

Независимое значение, ассоциированное с ухудшением ОВ после ЛТ2, показали возраст ≥ 65 лет (ОР 1,98; [95% ДИ 1,126–3,10], $p = 0,003$), наличие del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (ОР 2,53; [95% ДИ 1,41–4,53], $p = 0,002$) и наличие КК высокого риска (ОР 2,45; [95% ДИ 1,45–4,14], $p = 0,001$).

Общая выживаемость пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза

Медиана наблюдения за пациентами с рецидивами ХЛЛ, получавшими ≥ 2 линии терапии, составила 36,1 (0,1–183,6) месяца. На момент анализа данных 85 (47%) пациентов оставались живы, 95 (53%) умерли. Для 113 (63%) пациентов, получавших на всех этапах лечения только нТТ, медиана наблюдения составила 32,9 (0,1–183,6) месяцев. Для 67 (37%) пациентов, получавших на любом этапе лечения после первого рецидива заболевания ТА, медиана наблюдения составила 44,5 (2,0–134,7) месяцев.

Медиана ОВ 180 пациентов с рецидивами ХЛЛ составила 61,8 мес. (95% ДИ 47,1–76,5). Медиана ОВ пациентов, получавших только нТТ, составила 46,0 мес. (95% ДИ 31,3–60,8), а медиана ОВ пациентов, получавших после рецидива на любом этапе лечения ТА, значимо ($p = 0,001$) отличалась и составила 88,2 мес. (95% ДИ 79,3–97,0).

Фактор ЦГ-риска анализировался с учетом четырех вариантов значения переменной: 1) цитогенетический риск исключен, т.е. проводилось исследование FISH и

проводилось СЦИ: del17p (-) КК (-); 2) исключены только альтерации гена *TP53*, т. е. проводилось только исследование FISH, а СЦИ не выполнялось, вследствие чего статус КК был неизвестен: del17p (-) КК (?); 3) пациенты с альтерациями гена *TP53* и отсутствием КК или неизвестным статусом по КК, т. е. проводилось исследование FISH и были выявлены дефекты гена *TP53*, а также методом СЦИ был исключен КК, или СЦИ не проводилось, и статус КК остался неизвестным: del17p (+) КК (-/?); 4) пациенты у которых выявлен КК высокого риска, т.е. проводилось СЦИ: КК (+).

На рисунке 8 представлены кривые ОВ пациентов с известным или частично известным генетическим профилем, получавших по поводу рецидивов ХЛЛ нТТ (А) или ТА (Б).

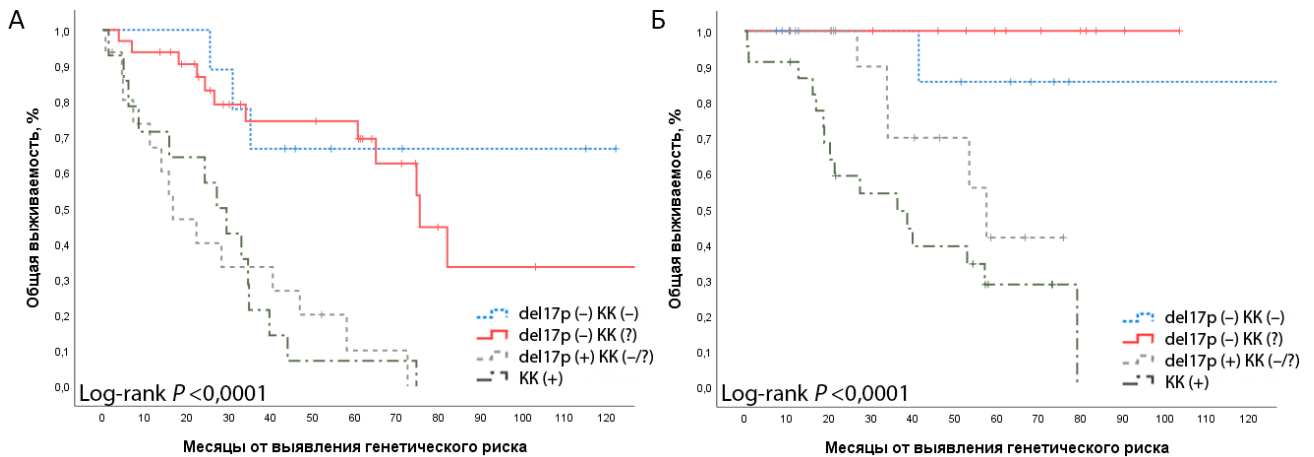


Рисунок 8 — ОВ пациентов с известным или частично известным генетическим профилем в зависимости от проведения нетаргетной (А) или таргетной (Б) терапии при рецидивах

Наилучший прогноз (медиана ОВ не достигнута) оказался среди пациентов с исключенным ЦГ-риском ($n = 9$), т. е. среди тех, кому выполнялось и FISH исследование, и СЦИ. Хуже был прогноз у пациентов ($n = 32$), которым была исключена del17p (выполнялся FISH), но не был исключен КК (не выполнялось СЦИ). Их медиана ОВ составила 75,5 мес. (95% ДИ 60,5–90,4). Наихудший прогноз был у пациентов с ЦГ-риском: при наличии del17p вне КК или при неизвестном статусе КК ($n = 16$) медиана ОВ составила всего 16,7 мес. (95% ДИ 6,2–27,2), а среди пациентов с КК высокого риска — 27,2 мес. (95% ДИ 17,7–36,6). Причем медианы ОВ двух последних подгрупп пациентов не имели статистически значимого отличия ($p = 0,97$).

Для многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков с временно-зависимыми переменными (рисунок 9) были выбраны параметры со значимостью в однофакторном анализе $p < 0,1$: наличие ответа на ЛТ1, число проведенных линий терапии (2–3 и ≥ 4), возраст ≥ 65 лет, наличие ЦГ-риска. Вариант терапии за весь период времени после рецидива (нТТ или ТА) был включен в многофакторный анализ как потенциальный предиктор ОВ.

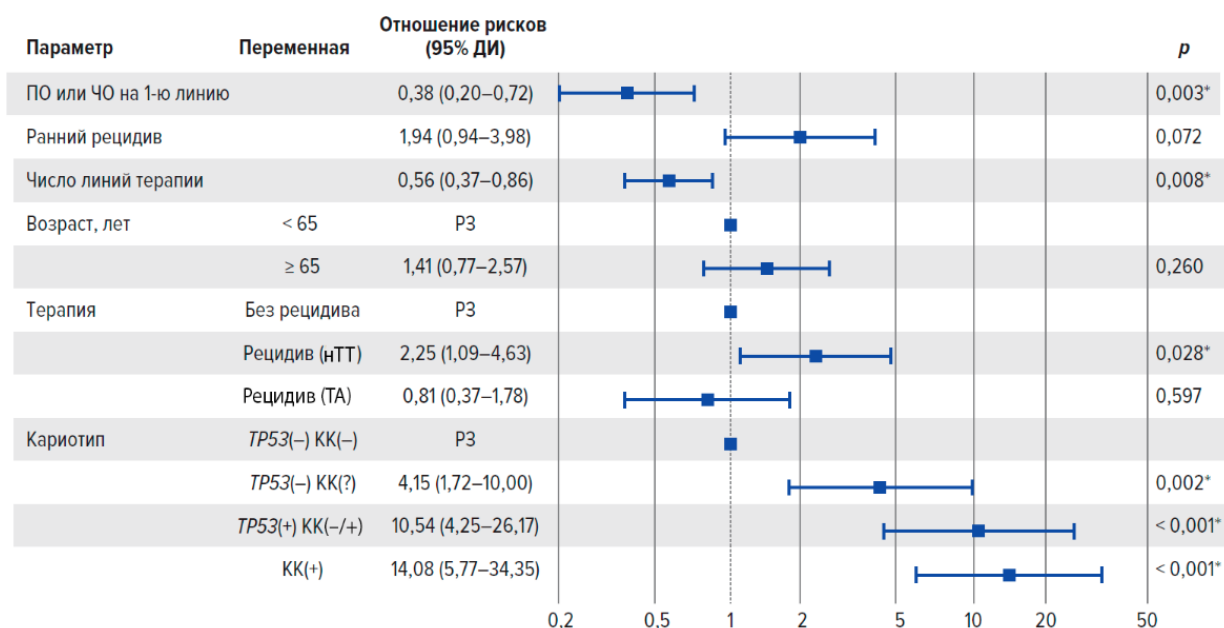


Рисунок 9 — Регрессионная модель Кокса с временно-зависимыми переменными в отношении общей 6-летней выживаемости

Примечание: * — факторы, достигшие статистической значимости; КК — комплексный кариотип; нТТ — нетаргетная терапия; ПО — полный ответ; ТА — таргетные агенты; ЧО — частичный ответ; *TP53*(-) КК(-) — исключены дефект гена *TP53* и КК, *TP53*(-) КК(?) — исключен дефект гена *TP53*, но не исключен КК, *TP53*(+) КК(-/?) — есть дефект гена *TP53* и исключен или неизвестен статус КК, КК(+) — есть комплексный кариотип. Референтные значения (R3): 1 — стабилизация заболевания, отсутствие рецидива, возраст < 65 лет, отсутствие терапии, отсутствие дефекта гена *TP53* и КК; <1 — уменьшение риска летальности, >1 — увеличение риска летальности.

В полученной регрессионной модели со снижением риска летального исхода статистически значимо было ассоциировано достижение ПО или ЧО на ЛТ1 (ОР 0,38; [95% ДИ 0,20–0,72], $p = 0,003$) и количество суммарно проведенных линий терапии (ОР 0,56; [95% ДИ 0,37–0,86], $p = 0,008$). Примечательно, что фактор назначения ТА после рецидива заболевания не показал значимого влияния ($p = 0,597$) на прогноз ОВ, при этом ОР было близко к референтному значению: 0,81 (95% ДИ 0,37–1,78). Это свидетельствует в пользу того, что риск летальности при назначении ТА сопоставим с риском летальности в общей популяции пациентов с ХЛЛ, не нуждающихся в терапии. Однако в случае применения при рецидивах ХЛЛ только нТТ риск летального исхода значимо повышался (ОР 2,25; 95% ДИ 1,09–4,63; $p = 0,028$). Возраст пациентов не показал самостоятельного прогностического значения.

Наиболее значимыми и весомыми независимыми предикторами неблагоприятного исхода ХЛЛ оказались характеристики ЦГ-риска: альтерации гена *TP53* без КК или с неизвестным статусом КК (ОР 10,54; [95% ДИ 4,25–26,17], $p < 0,001$) и наличие КК независимо от статуса гена *TP53* (ОР 14,08; [95% ДИ 5,77–34,35], $p < 0,001$). Крайне важным результатом стало выявление независимого прогностического значения фактора неполной информации о генетическом профиле ХЛЛ: исключение только альтераций гена *TP53* без исключения КК вело к значимому увеличению риска летального исхода (ОР 4,15; [95% ДИ 1,72–10,0], $p = 0,002$). Данный результат свидетельствует в пользу наличия высокого генетического риска среди пациентов, которым исключены только входящие в стандартную панель FISH генетические аберрации.

ВЫВОДЫ

1. При терапии первой линии хронического лимфолейкоза режимом FCR проведение не менее 4 циклов значительно улучшает беспрогрессивную выживаемость (ОР 0,38; [95% ДИ 0,15–0,95], $p = 0,039$). Риск прогрессирования значительно повышается при назначении любых неинтенсивных (ОР 1,93; [95% ДИ 1,34–2,69], $p < 0,001$) и паллиативных (ОР 1,75; [95% ДИ 1,22–2,5], $p = 0,002$) режимов по сравнению с 4–6 циклами FCR. При этом невыполнение запланированного объема терапии неинтенсивными и паллиативными режимами не имеет прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости.
2. Независимо от сроков первого рецидива и наличия факторов генетического риска таргетная терапия значительно уменьшает риск прогрессирования по сравнению с любыми нетаргетными вариантами лечения (ОР 0,24; [95% ДИ 0,10–0,54], $p = 0,001$). Назначение нетаргетной терапии ассоциировано с увеличением риска летальности пациентов с прогрессированием хронического лимфолейкоза (ОР 2,25; [95% ДИ 1,09–4,63], $p = 0,028$).
3. Среди клинических факторов время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев ухудшает беспрогрессивную выживаемость после первой линии терапии (ОР 1,50; [95% ДИ 1,05–2,14], $p = 0,026$). Цитопенические стадии (III и IV по Rai) в дебюте хронического лимфолейкоза увеличивают риск прогрессирования после первой линии терапии (ОР 1,52; [95% ДИ 1,02–2,26], $p = 0,039$) и после терапии первого рецидива (ОР 1,71; [95% ДИ 1,14–2,57], $p = 0,01$).
4. Из биологических предикторов немутированный вариант генов IGHV негативно влияет только на время до прогрессирования при проведении иммунохимиотерапии в первой линии (ОР 3,02; [95% ДИ 1,43–6,36], $p = 0,004$). Вне комплексного кариотипа del17p является независимым фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость, при терапии второй (ОР 2,53; [95% ДИ 1,55–4,13], $p < 0,001$), но не первой линии. Комплексный кариотип высокого риска (3–4 абберации с del17p или ≥ 5 аббераций независимо от статуса TP53) является значимым независимым прогностическим фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость при проведении первой (ОР 3,88; [95% ДИ 2,13–7,09], $p < 0,001$) и второй (ОР 2,31; [95% ДИ 1,46–3,67], $p < 0,001$) линий терапии хронического лимфолейкоза.
5. При рецидивах и прогрессировании хронического лимфолейкоза на прогноз общей выживаемости негативно влияют наличие del17p вне комплексного кариотипа (ОР 10,54; [95% ДИ 4,95–26,17], $p < 0,001$) и комплексный кариотип высокого риска (ОР 14,08; [95% ДИ 5,77–34,35], $p < 0,001$). Независимым фактором, ассоциированным с увеличением риска летальности, является отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза (ОР 4,15; [95% ДИ 1,72–10,0], $p = 0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом возрастной структуры популяции пациентов с хроническим лимфолейкозом на момент постановки диагноза в Российской Федерации (порядка половины пациентов моложе 65 лет) режим FCR может быть рекомендован к более широкому применению как самая эффективная и доступная из всех нетаргетных опций.
2. Режим СНОР±R не может быть рекомендован для терапии хронического лимфолейкоза ни на одном из этапов ввиду крайне низкой эффективности при данном заболевании.
3. Поддерживающая терапия ритуксимабом может быть рекомендована всем пациентам, получавшим неинтенсивные режимы терапии в первой линии.

4. В случае рецидивов и прогрессирования хронического лимфолейкоза оптимальным методом лечения является назначение режимов на основе таргетных агентов, поскольку оно ассоциировано со снижением риска летальности у пациентов этой категории.
5. Выполнение стандартного кариотипирования со специфической стимуляцией лимфоцитов может быть рекомендовано во всех случаях наличия показаний к терапии, поскольку комплексный кариотип высокого риска является строгим предиктором беспрогрессивной и общей выживаемости независимо от варианта терапии на всех этапах течения хронического лимфолейкоза, а отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза ассоциировано с увеличением риска летальности при рецидивах заболевания.
6. Необходимо дифференцированно подходить к прогнозу пациентов с альтерациями гена *TP53* вне комплексного кариотипа и в рамках комплексного кариотипа, в связи с чем стандартное кариотипирование перед каждой линией терапии необходимо дополнять скринингом на дефекты *TP53* (FISH, секвенирование по Сэнгеру).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках настоящей работы, могут являться основой для продолжения изучения вопросов оптимизации терапии пациентов с ХЛЛ. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Прямой сравнительный анализ эффективности режимов на основе таргетных агентов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза с учетом прогностической значимости комплексного кариотипа.
2. Изучение эффективности терапии первого прогрессирования ХЛЛ в прогностических подгруппах с учетом цитогенетических факторов риска.
3. Анализ прогностической значимости изолированной *del17p* и изолированных мутаций гена *TP53* при таргетной терапии ХЛЛ среди пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов с рецидивами заболевания.
4. Изучение прогностической значимости количества генетических aberrаций, выявляемых методом стандартного кариотипирования, в отсутствие альтераций гена *TP53* при терапии ХЛЛ первой и последующих линий.
5. Оценка эффективности режимов на основе таргетных агентов при комплексном кариотипе, определяемом как 5 и более генетических aberrаций, независимо от статуса гена *TP53*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. E. A. Moskalev, K. Luckert, I. A. Vorobjev, S. E. Mastitsky, A. A. Gladkikh, A. Stephan, M. Schrenk, K. D. Kaplanov, O. B. Kalashnikova, O. Pötz, T. O. Joos and J. D. Hoheisel. **Concurrent epigenetic silencing of wnt/ β -catenin pathway inhibitor genes in B cell chronic lymphocytic leukaemia** // *BMC Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 213.
2. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. **COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus** // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, №9. – P. 2354-2363.
3. Калашникова О.Б., Иванова М.О., Волков Н.П., Кондакова Е.В., Измайлова Е.А., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Бабенко Е.В., Кулагин А.Д., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б. **Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения** // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. –2020. – Vol.27, №3. – P. 80-96.

4. Калашникова О.Б., Моисеев И.С., Гиндина Т.Л., Измайлова Е.А., Иванова М.О., Кондакова Е.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д. Прогноз эффективности терапии при рецидивах хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. – 2021. – Vol. 14, №4. – P. 466–76.

5. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study // Leukemia. –2021. – Vol.35, №12. – P. 3444-3454.

Список сокращений

АЧЛ	—	абсолютное число лимфоцитов
БПВ	—	беспрогрессивная выживаемость
ДИ	—	доверительный интервал
ИР	—	интенсивный режим
ИХТ	—	иммунохимиотерапия, иммунохимиотерапевтический
КК	—	комплексный кариотип
КМ	—	костный мозг
ЛМЛ	—	лимфома из малых лимфоцитов
ЛТ1	—	линия терапии 1
ЛТ2	—	линия терапии 2
НИР	—	неинтенсивный режим
нТТ	—	нетаргетная терапия
ОВ	—	общая выживаемость
ОР	—	отношение рисков
ПЗ	—	прогрессирование заболевания
ПК	—	периферическая кровь
ПО	—	полный ответ
ПР	—	паллиативный режим
СЗ	—	стабилизация заболевания
СР	—	стандартный режим
СЦИ	—	стандартное цитогенетическое исследование
ТА	—	таргетный агент
ХЛЛ	—	хронический лимфолейкоз
ЦГ-риск	—	цитогенетический риск
ЧО	—	частичный ответ
ЧОО	—	частота общего ответа
IGHV	—	immunoglobulin heavy chain variable region genes, гены вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина
χ^2	—	критерий Хи-квадрат