

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ РЕЖИМОВ FC И FCR У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Е.А.Стадник¹, Е.А.Никитин², Б.В.Бидерман², Г.Н.Салогуб¹, Ю.Ю.Лорие², Н.Н.Цыба²,
Ю.А.Алексеева¹, В.А.Доронин⁴, В.Н.Машук⁵, Р.И.Вабищев³, А.Л.Меликян²,
Т.И.Колошейнова², Л.Ю.Колосова², А.Б.Судариков², Л.Г.Ковалева², А.Ю. Зарицкий³

¹Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; ²ГУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва; ³Федеральный центр крови, сердца и эндокринологии им. акад. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ⁴Центральная клиническая больница

№2 Министерства путей сообщения, Москва; ⁵Краснодарский краевой онкодиспансер, Краснодар

В доклинических исследованиях показана синергичная противоопухолевая активность ритуксимаба и флударабина. В ретроспективном исследовании проведено сравнение эффективности режимов FC и FCR, применявшихся в качестве первой линии терапии В-ХЛЛ, по длительности ответа, беспрегрессивной и общей выживаемости у первичных больных В-ХЛЛ. Показано, что добавление ритуксимаба к режиму FC у первичных больных В-ХЛЛ улучшает результаты лечения без существенного увеличения токсичности.

COMPARISON OF EFFICACY AND TOXICITY OF FC AND FCR REGIMENS IN PRIMARY B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY.

Stadnik Ye.A., Nikitin Ye.A., Biderman B.V., Salogub G.N., Lorie Yu.Yu., Tsyba N.N., Alexeeva Yu.A., Doronin V.A., Mashuk V.N., Vabishevich R.I., Melikyan A.L., Kolosheina T.I., Kolosova L.Yu., Sudarikov A.B., Kovaleva L.G., Zaritsky A.Yu.

Preclinical studies showed synergic anti-tumor activity of Rituximab and Fludarabine. Comparison of efficacy of FC with FCR regimens administered in first line therapy and their influence on disease-free and overall survival in patients with B-cell lymphocytic leukemia were the main goals of this retrospective study. It has been demonstrated that inclusion of Rituximab into the FC regimen improves outcome of patients with B-cell lymphocytic leukemia without significant increase of toxicity.

В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов взрослых — до сих пор остается неизлечимой болезнью у подавляющего числа пациентов. Примерно у трети больных болезнь протекает доброкачественно и редко требует лечения. Продолжительность жизни этих пациентов не отличается от общепопуляционной. У трети больных наблюдается агрессивное течение заболевания, причем большинство из них погибает в течение 5 лет после установления диагноза. У оставшейся части больных заболевание протекает относительно спокойно, однако и их продолжительность жизни не превышает 7—12 лет от момента постановки диагноза.

В последние годы наблюдается существенный прогресс в терапии В-ХЛЛ, выражающийся, прежде всего, в увеличении числа больных, достигших полной ремиссии (ПР). Само по себе понятие ПР при хроническом лимфолейкозе появилось сравнительно недавно с введением в клиническую практику флударабина. Если монотерапия флударабином позволяла достичь ПР в 7—15% случаев, то комбинированные флударабинсодержащие схемы — в 24 — 38% [1, 2].

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к CD20 класса IgG1. В 1997 г. этот препарат был зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за продуктами и лекарствами) в США для лечения рецидивов и резистентных форм фолликулярных лимфом. В ранних исследованиях I—II фазы показано, что ритуксимаб эффективен в лечении В-ХЛЛ, однако показатель ПР невысок и они непродолжительны (в среднем, около 9 мес) [3, 4]. В применявшемся до сих пор и, возможно, скоро теряющем свое значение режиме введения ритуксимаба (4 еженедельных инъекции по 375 мг/м²) препарат сравнительно малоэффективен при В-ХЛЛ. Причина этого в том, что CD20 относительно слабо экспрессируется на клетках В-ХЛЛ. Кроме того, клетки В-ХЛЛ не только экспрессируют, но и секретируют CD20 в связи с чем часть антитела связывается с растворимой формой CD20 и не достигает мишени [5]. Период полувыведения ритуксимаба при В-ХЛЛ значительно короче, чем при фолликулярной лимфоме. Если обе причины верны, то повышение дозы ритуксимаба должно оказаться эффективным. В исследова-

нии S.O'Brien показано, что частота ответов при В-ХЛЛ напрямую зависит от дозы препарата [6]. В этом исследовании пациенты получали 4 еженедельных введения ритуксимаба. В первое введение всем больным вводилось по 375 мг/м² препарата, в последующие пациенты получали более высокие, но фиксированные дозы. Разным пациентам препарат назначался в разных дозах: 500, 650, 825, 1000, 1500 и 2250 мг/м². Повышение дозы ритуксимаба сопровождалось увеличением числа ремиссий. Так, при применении разовых доз 500 — 825 мг/м² ремиссии достигнуты в 22% случаев, 1000—1500 мг/м² — в 43%, 2250 мг/м² — в 75% случаев. Максимальная переносимая доза достигнута не была [6]. Вопрос об эскалированных дозах ритуксимаба или других антител против CD20 при В-ХЛЛ не закрыт и, вероятно, получит продолжение в будущих клинических исследованиях.

В 2001 г. N. Di Gaetano и соавт. [7] исследовали эффективность различных лекарственных препаратов в сочетании с ритуксимабом на клеточной линии фолликулярной лимфомы Karpas 422. Авторы показали, что ритуксимаб в сочетании с антрациклинами, цисплатином и таксолом имел только аддитивный эффект, в то время как комбинация ритуксимаба с флударабином оказывала синергичное действие: лизис клеток возрастал с 10% при применении каждого из этих препаратов в отдельности до 70% при сочетанном назначении. Причина в том, что флударабин подавляет экспрессию белков защиты клеток от системы комплемента (CD55, CD59, CD49) и, таким образом, усиливает действие ритуксимаба. При этом ритуксимаб sensibilizes клетки В-ХЛЛ к действию флударабина и других цитостатиков [8, 9].

Эти исследования послужили основой для клинических испытаний комбинаций флударабина и ритуксимаба. К настоящему времени опубликованы три крупные работы по сочетанному применению флударабина и ритуксимаба: исследование Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9712), в котором изучались эффективность и безопасность режима FR у больных В-ХЛЛ [10], а также две работы исследователей из MD Anderson Cancer Center, использовавших режим FCR в качестве первой линии терапии [11] и при рецидиве [12].

Исследование CALGB 9712 [10] интересно тем, что в нем изучалось одновременное и последовательное назначение флударабина и ритуксимаба. При одновременном назначении флударабина и ритуксимаба ПР достигает 47% больных, в то время как при последовательном (монотерапия флударабином и затем монотерапия ритуксимабом) только 28%. Таким образом, это исследование подтверждает синергизм действия ритуксимаба и флударабина.

В режиме FCR, предложенном M. Keating, используется наиболее эффективная комбинация препаратов. В 1990-е годы флударабин сочетали

практически со всеми цитостатическими агентами [13—16], кроме винка-алкалоидов, из-за боязни усиления нейротоксического эффекта высоких доз флударабина. В серии этих работ установлено, что оптимальным соотношением эффективности и токсичности обладает комбинация флударабина и циклофосфана. Превосходство режима FC над монотерапией флударабином показано в двух крупнейших международных исследованиях [1, 2]. В свете обсуждавшихся данных о синергизме ритуксимаба и флударабина, комбинация трех препаратов представлялась наиболее эффективной. По данным M. Keating [11], с помощью комбинации FCR у первичных больных В-ХЛЛ удалось достичь в 70% случаев ПР по критериям рабочей группы Национального института рака США (NCI WG). В исследование было включено 224 первичных больных. Четырехлетняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составила 69% (при 95% ДИ 57—81%).

Ритуксимаб — первый за более чем 30 лет препарат, приведший к увеличению общей выживаемости (ОВ) больных с фолликулярной лимфомой и В-крупноклеточной лимфомой. Результаты исследований CALGB и MD Anderson Cancer Center были ретроспективно сопоставлены с данными, полученными в ранее проводившихся испытаниях монотерапии флударабином и комбинации FC [11, 17]. В обоих ретроспективных сравнениях показано увеличение ОВ у больных В-ХЛЛ. Этот результат представляет собой выдающееся достижение, поскольку ни один вариант терапии, применявшийся до сих пор, не приводил к увеличению ОВ больных В-ХЛЛ. Тем не менее публикаций о рандомизированных исследованиях FC и FCR пока нет.

В данной работе мы представляем результаты ретроспективного анализа больных В-ХЛЛ, получавших терапию по программам FC и FCR в пяти центрах. Наше исследование носит наблюдательный характер. Проводимое нами лечение нельзя считать программным. Его преимущество в том, что оно соответствует реальной клинической практике. В клинических испытаниях, независимо от того, это II или III фаза, всегда присутствуют жесткие критерии отбора больных. В нашем исследовании единственным критерием отбора было наличие показаний к терапии.

Материалы и методы

В исследование включали первичных больных В-ХЛЛ, наблюдавшихся в Гематологическом научном центре РАМН (Москва), клинической больнице №31 Санкт-Петербурга, Федеральном центре крови, сердца и эндокринологии им. акад. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), ЦКБ №2 МПС (Москва) и Краснодарском краевом онкодиспансере, получавших терапию по программам FC и FCR. Часть пациентов лечились по месту проживания, но постоянно наблюдались в указанных центрах. Диаг-

ноз В-ХЛЛ устанавливали по стандартным критериям [18]. Мутационный статус определяли по методике, описанной ранее [19]. Данные относительно мутационного статуса были доступны по 63 больным (больным, наблюдавшимся в ГНЦ РАМН и клинической больнице №31 Санкт-Петербурга). Все пациенты имели показания к началу терапии. Демографические данные представлены в таблице 1. Исходно в исследование вошло 104 больных, однако при анализе окончательных данных 2 пациента с лимфомой из малых лимфоцитов были исключены.

Лечение

Режим FC мог проводиться как перорально, так и внутривенно. При внутривенном введении в схеме FC циклофосфан вводился в дозе 250 мг/м² в 1, 2 и 3-й день; флударабин 25 мг/м² в 1, 2 и 3-й день. Большинство пациентов получали по 50 мг флударабина. При пероральном приеме циклофосфан (эндоксан) назначали в дозе 250 мг/м² после завтрака, а флударабин в дозе 40 мг/м² после обеда в 1, 2 и 3-й дни соответственно. Пациенты в группе FCR кроме этих препаратов получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м². В первом цикле ритуксимаб вводился накануне, в последующих циклах при хорошей переносимости в первый день каждого цикла. При этом сначала за 6—8 час вводился ритуксимаб, затем флударабин и циклофосфан. Циклы лечения повторяли каждые 28 дней. Ни у кого из больных не проводилось редукции доз. При развитии цитопений и других осложнений увеличивали межкурсовые промежутки или отменяли лечение. Планировалось проведение 6 циклов лечения. Решение о прекращении терапии принималось лечащим врачом. Основными причинами досрочного прекращения терапии были прогрессия и развитие тяжелых осложнений.

Оценка результатов исследования

Главным показателем эффективности служила БПВ, определяемая как время от начала терапии до одного из следующих событий: прогрессия болезни, рецидив после ремиссии, назначение нового варианта лечения, смерть от любой причины. В качестве дополнительных показателей эффективности оценивали частоту достижения полных и частичных ремиссий (ЧР) и ОВ, вычисляемую от начала терапии до даты смерти или последнего визита.

ПР считали исчезновение всех пальпируемых и определяемых по данным ультразвукографии и рентгенологического исследования органов грудной клетки лимфатических узлов, нормализацию размеров селезенки и картины крови. ЧР констатировали при сокращении размеров лимфатических узлов и селезенки (определяемом по ультразвукографии) более чем на 50%, уменьшение абсолютного лимфоцитоза более чем на 50%. Прогрессию опухоли констатировали при увеличении размеров ранее пораженных или появлении новых лимфатических узлов, увеличении размеров селезенки, увеличении числа лимфоцитов во время терапии. Стабилизацией считали все ситуации, не укладывающиеся в перечисленное.

Рецидивом ПР ремиссии считали момент появления пальпируемых лимфоузлов, селезенки, повышение лейкоцитоза более $10 \times 10^9/\text{л}$ за счет лимфоцитов, появление тромбоцитопении. Рецидивом после частичной ремиссии считали рост ранее увеличенных и появление новых лимфоузлов, увеличение размеров селезенки, повышение абсолютного количества лимфоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$.

Многие пациенты В-ХЛЛ имели цитопению перед началом лечения. В связи с этим для оценки гематологической токсичности мы пользовались критериями токсичности Национального институ-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические данные

Показатель	FC		FCR		p
Число больных	62		40		—
Муж/жен	42/20		27/13		0,8
Средний возраст, годы (разброс)	57,8 (40—78)		56,5 (41—73)		0,5
	n	%	n	%	
<50 лет	11	17	14	35	0,08 (<50 лет против всех)
51 — 60 лет	29	46	12	30	
61 — 70 лет	19	30	13	32,5	
>71 лет	3	5	1	2,5	
A	12	20	7	17,5	(A против B/C)
B	27	45	24	60	
C	21	35	9	22,5	
Медиана времени до начала терапии	28,5 мес (1—240)		14 мес (0—113)		0,03
Вариант без мутаций варибельного региона иммуноглобулинов	61% (n=41)		72% (n=22)		0,6

та рака США (NCI), приведенными в таблице 2 [19]. Пациенты, у которых количество тромбоцитов было менее 20 000/мкл и/или количество нейтрофилов менее 1000/мкл до начала терапии, в оценке гематологической токсичности не учитывались. Тяжесть других осложнений оценивали по стандартным критериям.

Кроме оценки токсичности режимов FC и FCR нами проведено исследование других факторов, определяющих токсичность, в частности возраста и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для расчета СКФ использовали формулу Кокрофта-Голта [20]:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин в мкмоль/л}};$$

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{1,04 \times (120 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин в мкмоль/л}}.$$

Статистический анализ

Анализ проводился в формате «по намерению лечить» (intent to treat analysis): в исследование включены пациенты, которые получили хотя бы 1 курс терапии по программе FC или FCR. Различия в БПВ и ОВ оценивали с помощью лог-ранк-теста, кривые строили по методу Каплан—Мейера. Оценку влияния на исход (БПВ) различных исходных параметров оценивали с помощью многовариантного регрессионного анализа Кокса. Частоту ремиссий и частоту токсических осложнений сравнивали с помощью критерия χ^2 . Статистический анализ был выполнен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, Inc. 2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.

Результаты

Сравнение групп больных

В исследование включено 102 больных, начавших лечение до 1 октября 2006 г. в пяти российских центрах. Режим FC назначили 62 больным, режим FCR — 40. Выбор терапии между FC и FCR определялся доступностью ритуксимаба.

В целом характеристики больных в группах с режимом FC и режимом FCR до начала терапии сопоставимы, за исключениями двух показателей (см. табл. 1). В группе с FCR 14 (35%) больных были моложе 50 лет, тогда как в группе с FC таких пациентов было только 10 (17%). Кроме того, медиана времени до начала терапии в группе с FC была вдвое больше и составляла 28,5 мес, тогда как в группе с FCR — 14 мес ($p=0,03$). Эти различия не преднамеренны и обусловлены ретроспективным характером исследования, отражающим реальную клиническую практику. Меньший период времени до терапии у больных, получавших режим FCR, не говорит о том, что в этой группе было больше пациентов с агрессивным течением В-ХЛЛ.

Лечение

Пять и более циклов терапии получили 77,4% ($n=48$) больных в группе с FC и 90% ($n=36$) в группе с FCR. Это различие обусловлено главным образом тем, что в группе с FCR было меньше больных, переведенных на другие программы терапии из-за недостаточного ответа.

После первого курса FCR 2 больных были сняты с лечения из-за развития длительной цитопении: 1 — после 3 курсов из-за прогрессии, 1 — по решению лечащего врача. В группе с FC 4 и менее курсов получили 14 больных. Из них 2 пациента получили 1 курс: у одного больного из-за резистентности к терапии, у другого больного в период ЧР лечение было прекращено по решению лечащего врача. Двое больных получили 2 курса. Из них у одного после 2-го курса развилась гемолитическая анемия, у другой пациентки, достигшей ЧР, лечение прекращено по решению лечащего врача. У одного пациента, получившего 3 курса, наблюдалась резистентность к терапии. Девять больных получили 4 курса, у 6 из них констатировано отсутствие эффекта или прогрессия. Таким образом, из 14 больных, получивших 4 и менее курсов FC у 8 наблюдалась первичная резистентность к терапии. Случаев прекращения терапии из-за непереносимости ритуксимаба не было.

Эффективность

Результаты представлены в табл. 3 и на рис. 1, 2. В группе с FC ПР достигли 24 (39%) пациента, ЧР — 30 (48%) и у 8 (13%) больных наблюдалась первичная резистентность. Общий ответ составил 87%. В группе с FCR ПР достигли 24 (60%) пациента, ЧР — 14 (35%) — и 2 (5%) больных были резистентны к терапии. Общий ответ составил 95%. Различия в частоте ремиссий достоверны ($p=0,03$, χ^2).

При анализе БПВ выявлены достоверные различия. При медиане срока наблюдения 21 мес (25 и 75% = 11 и 27 мес) в группе с FC было 36 (59%) неблагоприятно-

Таблица 2. Критерии NCI гематологической токсичности

Степень токсичности	Снижение тромбоцитов или Нв в % от исходного уровня	Уровень нейтрофилов
0	Без изменений — 10%	>2000
1	11—24%	1500—2000
2	25—49%	1000—1500
3	50—74%	500—1000
4	>75%	<500

ятных событий. При медиане наблюдения 19,5 мес (25 и 75% = 13 и 25 мес) в группе с FCR — 7 (17,5%) неблагоприятных событий. Медиана БПВ в группе с FC составила 24 мес, в группе с FCR не достигнута: к сроку наблюдения 23 мес вероятность неблагоприятного события составляет 25% ($p=0,009$, лог-ранк-тест, рис. 1). При указанных сроках наблюдения в группе FC умерло 22 (36%) больных, в группе с FCR — 4 (10%) больных. К моменту анализа данных различия в ОВ оказались в пользу режима FCR, однако они не достигают статистической достоверности ($p=0,1$, рис. 2).

С учетом выявленных нами различий в выборках больных (возраст и время до терапии) мы провели регрессионный анализ Кокса различающихся параметров, чтобы оценить, в какой степени они могли повлиять на различия в БПВ. В анализ включены также стадии заболевания. Анализ показал, что добавление ритуксимаба снижает вероятность прогрессии примерно в 2,5 раза во всех категориях больных, кроме пациентов со стадией С (рис. 3).

Для оценки влияния разных факторов на результаты лечения исследовали модель, включавшую возраст, время до терапии, стадии, мутационный статус и режим терапии (табл. 4). С худшей БПВ независимо ассоциировались стадия С (отношение рисков = 2,65, 95% ДИ 1,7 — 4,0; $p = 0,02$), вариант без мутаций варибельного региона (2,58, 95% ДИ 1,8 — 3,6; $p = 0,01$) и лечение без ритуксимаба (2,3, 95% ДИ 1,5 — 3,6; $p = 0,05$). Возраст и время до начала терапии не оказывали влияния на исход лечения. Число циклов терапии в модель не включено. В группе больных, которым было проведено 4 и менее цикла преобладают пациенты с первичной резистентностью, поэтому в нашей выборке меньшее число циклов априорно будет ассоциироваться с худшей выживаемостью. Анализ Кокса проводился нами для того, чтобы установить, не обусловлено ли наблюдаемое нами преимущество ритуксимаба непреднамеренной селекцией пациентов с более или менее агрессивным течением В-ХЛЛ в ту или иную терапевтическую группу. Включение в модель показателя, оцениваемого во время терапии, сочтено неуместным.

Таблица 3. Основные показатели эффективности при сроке наблюдения 20 мес (анализ «по намерению лечить»)

Показатель	FC, n = 62	FCR, n = 40	p
ПР(%)	24 (39%)	24 (60%)	0,035
ЧР(%)	30 (48%)	14 (35%)	—
Общий ответ (ПР + ЧР) (%)	54 (87%)	38 (95%)	0,19
Отсутствие ответа / прогрессия (%)	8 (13%)	2 (5%)	0,19
Медиана БПВ, мес	24	не достигнута	0,009
Неблагоприятные события, число больных (%)	36 (58%)	7 (17,5%)	—
Медиана ОВ	59 мес	не достигнута	0,11
Число смертей (%)	22 (35%)	4 (10%)	—

Побочные эффекты

Анализу токсичности были доступны 439 циклов химиотерапии: 240 циклов FC (53 больных) и 199 циклов FCR (37 больных). Основные осложнения представлены в таблице 5. Достоверных различий в гематологической токсичности режимов FC и FCR не было. Режим FCR чаще вызывал нейтропению III—IV степени, в 39% циклов FCR и в 29% циклов FC. Различий в частоте тромбоцитопении и анемии не было. Из инфекционных осложнений чаще всего наблюдались лихорадка у больных с нейтропенией, пневмонией и герпетическими инфекциями. Достоверных различий по частоте этих осложнений не было. Инфекционные осложнения наблюдались преимущественно у больных с резистентностью к терапии.

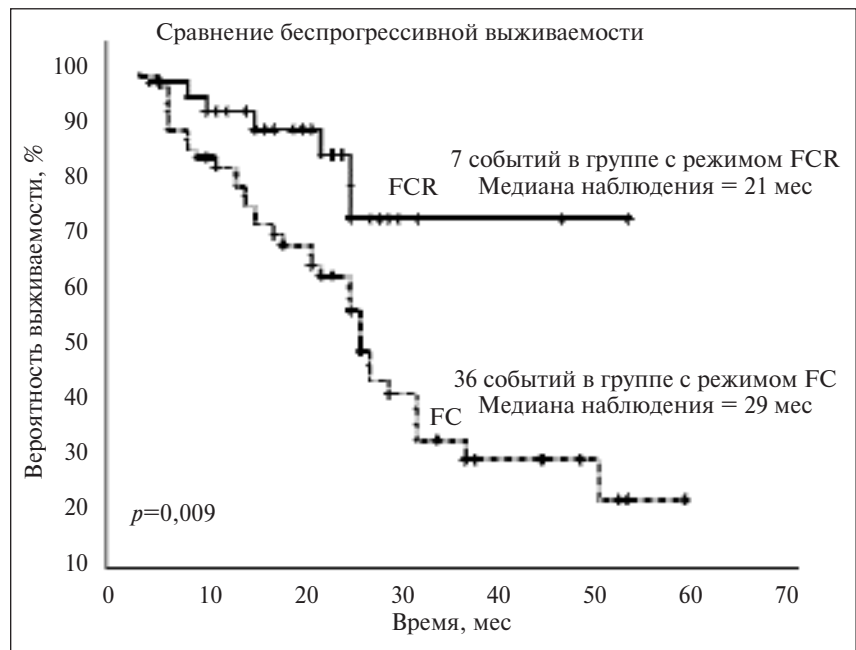


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость

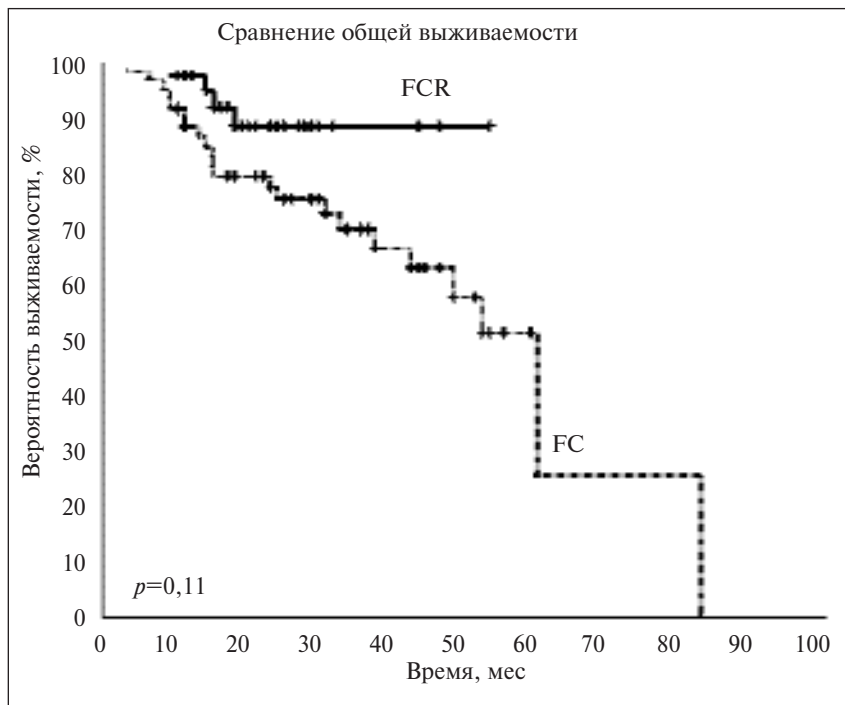


Рис. 2. Общая выживаемость

При анализе факторов, определяющих миелотоксичность, мы установили, что частота возникновения нейтропении существенно больше зависела от возраста и почечной функции, нежели от варианта лечения (табл. 6, 7). Рассчитанная по формуле Кокрофта—Голта СКФ до начала терапии достоверно отличалась у больных старше и моложе 60 лет. Так, у пациентов моложе 60 лет медиана СКФ составила 84 мл/мин, 10% и 90% — 51,7 и 100,8 мл/мин соответственно. У больных старше 60 лет медиана СКФ равнялась 63,4, а 10% и 90% были 34,3 и 84,2 мл/мин (см. рис. 3). У больных с СКФ <70 мл/мин нейтропения наблюдалась в 48,2% циклов, в то время как у пациентов с СКФ >70

мл/мин — в 25,7% циклов ($p<0,001$). Важное значение имел и возраст пациентов: у лиц моложе и у лиц старше 60 лет частота нейтропении составила 28 и 44% соответственно. Частота анемии I—II степени была несколько выше в группе больных с СКФ <70 мл/мин (18% против 14%), однако различия не достигали статистической достоверности. Различий в частоте тромбоцитопении не было. Гемолитическая анемия развилась у 2 пациентов, получавших лечение в режиме FC. Случаев гемолиза во время лечения по программе FCR не было.

Обсуждение

Результаты этого ретроспективного исследования показывают, что добавление ритуксимаба к режиму FC у первичных больных хроническим лимфолейкозом приводит к значительному улучшению всех клиниче-

ских показателей эффективности. Частота ПР возрастает с 39 до 60%. При медиане срока наблюдения около 2 лет БПВ больных, получавших курсы FCR, значительно лучше. Важно отметить, что медиана БПВ у больных этой группы не достигнута, что говорит о качестве ремиссий у больных, получавших лечение в этом режиме. В группе с FCR показатель ПР был выше и существенно меньше было больных с резистентностью и ранним рецидивом.

Учитывая, что в ретроспективном исследовании возможна непреднамеренная селекция, нами проведен многовариантный анализ факторов, которые могли повлиять на результаты лечения. Многовариантный анализ показал, что добавление ри-

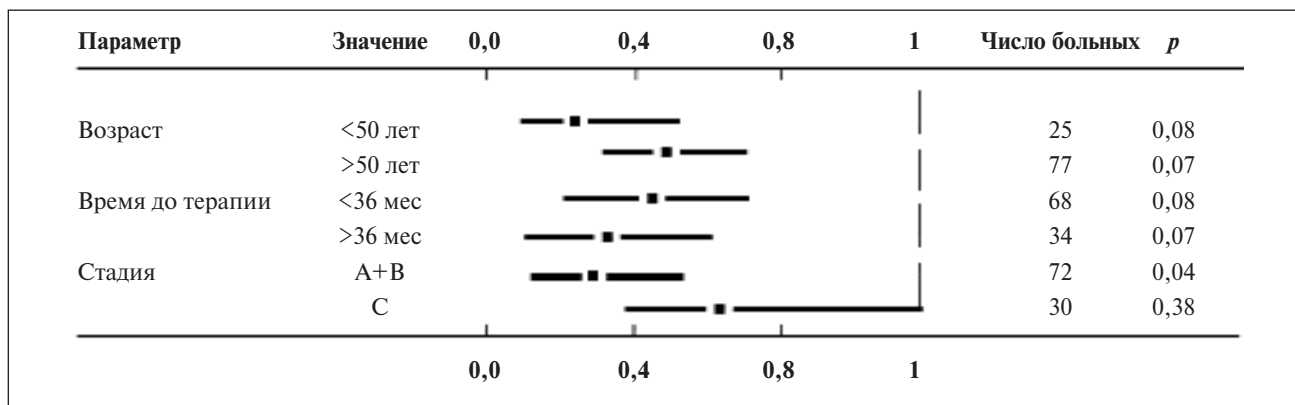


Рис. 3. Регрессионный анализ Кокса-параметров, различающихся в выборках больных, а также стадий (по БПВ)

Примечание. Вертикальная штриховая линия означает отсутствие эффекта (отношение рисков = 1).

Черные квадраты означают полученные отношения рисков, а горизонтальные линии — пределы 95% ДИ.

Справа указано число больных, у которых параметры имели соответствующие значения, а также значения p .

Видно, что ритуксимаб снижает вероятность прогрессии во всех категориях больных примерно в 2,5 раза ($1/0,4=2,5$).

Исключение составляют пациенты со стадией C исходно, где зависимость выражена существенно меньше.

туксимаба к режиму FC при всех прочих равных условиях в 2,3 раза снижает риск прогрессии и рецидива. Превосходство режима FCR не может объясняться различиями в выборках больных.

По данным исследователей из MD Anderson Cancer Center добавление к флударабину циклофосфана сопровождалось умеренным повышением эффективности (с 29 до 35%) [20], а ключевое значение имело добавление именно ритуксимаба. Данные двух недавно опубликованных крупных исследований не вполне согласуются с этим положением. В обоих исследованиях показано двухкратное увеличение частоты ПР и БПВ у больных, получавших флударабин с циклофосфаном, по сравнению с монотерапией флударабином [1, 2]. Это же подтверждается и в исследовании CALGB, где при сочетанном назначении флударабина и ритуксимаба, без циклофосфана, ПР была достигнута в 47% случаев [10]. Поэтому важна комбинация всех трех препаратов — циклофосфана, флударабина и ритуксимаба.

Это исследование приближено к реальной клинической практике. В большинстве клинических испытаний предусмотрены жесткие критерии отбора больных. В частности, к участию в клинических испытаниях не допускаются больные, у которых выявлены гепатит или серологические признаки HBV-, HCV- и HIV-инфекции, повышение креатинина, положительная проба Кумбса. Кроме того, не включаются пожилые больные с тяжелой сопутствующей патологией. В нашем исследовании ограничений подобного рода не было: решение о тактике терапии находилось полностью в компетенции лечащего врача.

Сравнение показало, что добавление ритуксимаба к режиму FC не приводит к существенному увеличению токсичности. Из гематологических осложнений увеличивается только частота развития нейтропении (с 29 до 39%). В существенно большей степени на миелотоксичность влияют другие факторы, такие

как возраст и клиренс креатинина, которые, как показывают наши данные, взаимозависимы. Частота возникновения нейтропении была достоверно выше у больных старше 60 лет, а также у пациентов с расчетной СКФ <70 мл/мин. Поскольку сам по себе возраст мало говорит о способности пациента переносить химиотерапию, ключевое значение имеет СКФ: и флударабин, и циклофосфан выводятся

Таблица 4. Регрессионный анализ Кокса демографических и клинических параметров, в качестве показателя эффективности использовалась БПВ

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	p
Режим FC/FCR	2,3	1,5 — 3,6	0,05
Время до терапии (> или < 36 мес)	1,4	1 — 1,85	0,2
Возраст (> или < 50 лет)	1	0,98 — 1,02	0,9
Мутационный статус	2,58	1,8 — 3,6	0,01

Примечание. ДИ = доверительный интервал.

Таблица 5. Сравнение токсичности режимов FC и FCR

Показатель	FC (240 циклов)	FCR (199 циклов)	p
Нейтропения III—IV степени	29%	39%	0,02
Тромбоцитопения III—IV степени	3,8%	3%	Н.з.
Анемия I—II степени	14,7%	15%	Н.з.
Лихорадка на фоне нейтропении	28 (12%)	19 (9,5%)	Н.з.
Пневмония	10 (4%)	4 (2%)	Н.з.
Герпетическая инфекция	10 (4%)	3 (1,5%)	0,09
Сепсис	2 (0,8%)	1 (0,5%)	Н.з.

Примечание. Н.з. — не значимо.

Таблица 6. Гематологическая токсичность в зависимости от возраста

Показатель	<60 лет	>60 лет	p
Нейтропения III—IV степени	28%	44%	<0,001
Анемия I — II степени	15,8%	15,7%	0,23
Тромбоцитопения III—IV степени	3,2%	3,3%	Н.з.

Таблица 7. Гематологическая токсичность в зависимости от СКФ

Показатель	>70 мл/мин	<70 мл/мин	p
Нейтропения III—IV степени	25,7%	48,2%	<0,001
Анемия I — II степени	14%	18%	0,23
Тромбоцитопения III—IV степени	3,5%	3,4%	Н.з.

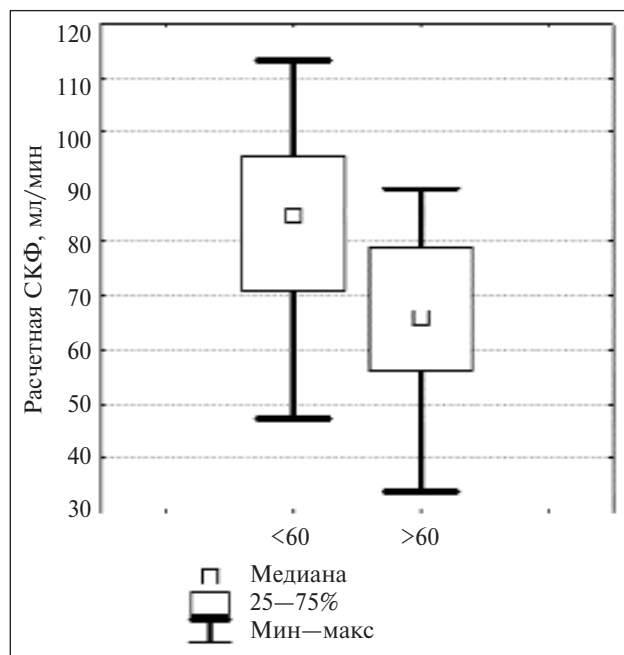


Рис. 4. Расчетная СКФ в зависимости от возраста

преимущественно почками. У больных с СКФ <60 мл/мин во избежание миелотоксичности необходимо проводить редукцию доз циклофосфана и флударабина или включать в сопроводительную терапию препараты колониестимулирующих факторов.

Таким образом, все больше данных, полученных в многоцентровых исследованиях, подтверждают, что добавление ритуксимаба к режиму FC в первой линии терапии значительно улучшает результаты лечения больных В-ХЛЛ. В представляемом исследовании добавление ритуксимаба к курсу FC привело к улучшению всех показателей эффективности, при этом не увеличивая токсичность. Во избежание выраженной миелотоксичности дозы флударабина и циклофосфана следует модифицировать в зависимости от расчетной СКФ.

Если наблюдаемое в исследованиях с одной веткой и при ретроспективных сравнениях превосходство режима FCR подтвердится в рандомизированных клинических испытаниях, режим FCR можно будет считать новым стандартом терапии первой линии у больных В-ХЛЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9583):230—9.
2. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107(3):885—91.
3. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825—33.
4. Huhn D., von Schilling C., Wilhelm M. et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1326—31.
5. Manshouri T., Do K.A., Wang X. et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood* 2003;101:2507—13.
6. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2165—70.
7. Di Gaetano N., Xiao Y., Erba E. et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001;114(4):800—9.
8. Alas S., Bonavida B., Emmanouilides C.

- Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res* 2000;20:2961—6.
9. Demidem A., Lam T., Alas S. et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12:177—86.
10. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101(1):6—14.
11. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4079—88.
12. Wierda W., O'Brien S., Wen S. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4070—8.
13. Rummel M.J., Stilgenbauer S., Gamm H. et al. Fludarabine versus fludarabine plus epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)—preliminary results of a randomised phase-III multicenter study. *Blood* 2002;100(11):384a, abstr 1489.
14. O'Brien S., Kantarjian H., Beran M. et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82:1695700.
15. Bosch F., Perales M., Cobo F. et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) therapy in resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) or follicular lymphoma (FL). *Blood* 1997;90(Suppl 1):530a, abstr 2360.
16. Tsimberidou A.M., Keating M.J., Giles F.J. et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;100(12):2583—91.
17. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105(1):49—53.
18. Cheson B.D., Bennett J.M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990—7.
19. Никитин Е.А., Пивник А.В., Судариков А.Б. и др. Сравнение форм хронического лимфолейкоза в зависимости от мутационного статуса генов вариабельного региона иммуноглобулинов. *Тер арх* 2000;72(7):52—6.
20. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31—41.
21. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92:1165—71.