

Дайджест

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является лимфопролиферативным заболеванием, чаще встречается у людей в возрасте старше 60 лет. Средний возраст на момент установления диагноза составляет 72 года, и почти 70% новых случаев выявляют у лиц в возрасте 65 лет и старше [1, 2]. При этом для пациентов пожилого возраста часто характерно наличие различных сопутствующих заболеваний и/или снижение функций различных органов [3]. А у 46% пожилых пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ отмечают наличие серьезных сопутствующих заболеваний [4].

В настоящее время иммунохимиотерапия с применением флударабина, циклофосфида и ритуксимаба считается стандартом лечения пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. Лечение с применением указанных препаратов является эффективным методом терапии с приемлемым профилем безопасности. Исследования свидетельствуют о том, что применение комбинации этих препаратов позволяет получить общий ответ у 95% первичных больных ХЛЛ, при этом у большинства пациентов (70%) отмечается полная ремиссия [5].

Применение упомянутой терапевтической схемы показало статистически достоверное повышение выживаемости и у пациентов пожилого возраста с ХЛЛ, ранее не получавших лечения [6]. Пожилыми пациентами с наличием сопутствующей патологии химиоиммунотерапия на основе флударабина, как правило, переносится не так хорошо [7]. Больные часто отказываются от проведения такой химиоиммунотерапии или врачи принимают решение о снижении дозировки лекарственного средства с целью сокращения риска развития и/или уменьшения выраженности побочных явлений [8].

Следует отметить, что для лечения пациентов пожилого возраста с ХЛЛ при наличии сопутствующих заболеваний и/или возрастного снижения функций различных органов также применяются и ряд других терапевтических подходов. Такие терапевтические схемы могут включать применение хлорамбуцила (CLB), монотерапию ритуксимабом, монотерапию флударабином или бендамустином [9, 10]. На сегодня доступен ограниченный пул данных относительно эффективности и профиля безопасности применения указанных терапевтических подходов у пациентов пожилого возраста или ослабленных больных ХЛЛ. Данное утверждение справедливо как в отношении клинических исследований, так и данных рутинного медицинского

применения. По этой причине интересным представляется проведение оценки характеристик пациентов пожилого возраста с ХЛЛ, получавших различные схемы терапии, в сравнении с результатами, полученными в ходе применяемых схем лечения, осуществляемое в условиях реальной клинической практики.

Широкие возможности в данном контексте предоставляет база данных программы медицинской помощи Medicare, внедренная в США. Следует отметить, что в июле 2006 г. охват Medicare был расширен за счет включения отпускаемых по рецепту лекарственных средств (в рамках Medicare Part D). Часть D предусматривает оказание помощи в обеспечении больных препаратами рецептурной группы. Решение об участии в Medicare пациенты принимают на добровольной основе.

Поскольку стоимость препаратов для лечения ХЛЛ возмещается пациентам в рамках Medicare Part D, сегодня доступны данные по их применению в сочетании с показателями выживаемости пациентов, эпидемиологией заболевания и результатами лечения согласно базе данных «Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare» за период 2001–2009 гг. (для CLB — с 2007 по 2009 г.). На основе информации, представленной в указанной базе данных, S. Satram-Hoang и коллеги провели исследование с целью определения уровня эффективности применяющихся терапевтических схем и выявления целевых групп пациентов [11].

База данных SEER-Medicare создана при сотрудничестве Национального института рака США (National Cancer Institute — NCI), реестров SEER и центров услуг медицинской помощи «Centers for Medicare & Medicaid Services» и предоставляет информацию о пациентах, участвующих в программе Medicare и включенных в SEER, объединяющую 18 популяционных реестров всех случаев рака у пациентов

из различных географических регионов по всей стране [12].

В качестве критериев отбора пациентов для последующего анализа в рамках исследования определены: впервые диагностированный ХЛЛ, возраст 66 лет или старше, непрерывное участие в программе Medicare Part A и B в течение 12 мес, предшествующих установлению диагноза, и назначение любых пероральных либо инфузионных химиотерапевтических или иммунотерапевтических препаратов в период с 2001 по 2009 г. Критерии исключения из исследования: летальный исход, который был зафиксирован до или во время того же месяца, когда был установлен диагноз (n=689), а также подача заявки на участие в организации по поддержанию здоровья в любое время в течение 12 мес до установления диагноза (n=2714), поскольку в этом случае данные о проведении лечения и его результаты не будут доступны [11].

Пациенты были классифицированы в одну из 4 групп терапии с учетом всех химиотерапевтических препаратов, применяемых в течение первых 60 дней после начала лечения. Выделены следующие 4 группы: CLB, монотерапия ритуксимабом (R-моно), ритуксимаб и внутривенная химиотерапия (R + IV Chemo) и только внутривенная химиотерапия (IV Chemo-only).

Так, согласно результатам анализа [11], из 2985 пациентов, которые соответствовали критериям исследования, 594 (20%) получали R-моно, 696 (23%) — R + IV Chemo, 1544 (52%) — IV Chemo-only и 151 (5%) — CLB в качестве первой линии терапии. За период проведения исследования (2001–2009 гг.) была отмечена активизация применения ритуксимаба. За период 2007–2009 гг. уровень применения IV Chemo-only в качестве первой линии терапии составил 41%, R + IV Chemo — 24%, R-моно — 20% и перорально CLB — 16%.

Из 696 пациентов, получавших R + IV Chemo, 495 (71%) был назначен ре-

жим лечения, содержащий флударабин, и 376 (54%) — с применением циклофосфамида. Также 192 (28%) больных получали оба препарата в сочетании с ритуксимабом. Из 1544 лиц, получавших IV Chemo-only, 486 (31%) была назначена схема лечения, содержащая флударабин, и у 167 (11%) пациентов проводили терапию, компонентом которой был циклофосфамид. Также у 63 (4%) больных применяли режим лечения, включавший флударабин и циклофосфамид.

Характеристики пациентов в зависимости от назначенных схем лечения рассматривались в два временных промежутка: в 2001–2009 г. (не включая терапию CLB) и в 2007–2009 г. (включая терапию CLB) [11]. По данным за период с 2007 по 2009 г., пациенты, получавшие CLB (средний возраст 77 лет), R-моно (средний возраст 77 лет) и IV Chemo-only (средний возраст 76 лет), на момент установления диагноза ХЛЛ были старше по сравнению с теми, кому был назначен R + IV Chemo (73 лет; $p < 0,0001$). Однако, если рассматривать возрастную группу > 80 лет, почти треть (32%) пациентов получали R-моно, 28% был назначен CLB, 24% — IV Chemo-only и 7% — R + IV Chemo ($p < 0,0001$). Среди больных, у которых применяли CLB и R-моно, было больше лиц женского пола по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$). У пациентов, получавших R-моно, чаще была диагностирована поздняя стадия заболевания (59%) по сравнению с другими группами терапии (45–48%; $p < 0,05$). Кроме того, у больных, которым назначали R-моно, отмечали наибольшую коморбидную нагрузку, в то время как у пациентов, получавших R + IV Chemo, — самую низкую коморбидную нагрузку ($p < 0,001$). У 48% пациентов, у которых применяли терапию R-моно, насчитывали ≥ 4 органов, пострадавших от сопутствующих заболеваний, и 44% набрали ≥ 1 балла по шкале коморбидности NCI. При этом у 31% пациентов, которым назначали R + IV Chemo, отмечено ≥ 4 органов, пораженных сопутствующими заболеваниями, а согласно шкале коморбидности NCI, 28% пациентов набрали ≥ 1 балла.

Далее представлен анализ выживаемости пациентов, получавших CLB, по сравнению R-моно режимом в период 2007–2009 г., а также R + IV Chemo по сравнению с IV Chemo-only в 2001–2009 г. [11]. Нескорректированная общая выживаемость была выше у пациентов, получавших R-моно, по сравнению с теми, кому назначали CLB (log rank $p = 0,0478$). Доля выживших пациентов через 1 год наблюдения составила 95% (стандартная ошибка (SE)=0,79) в группе, получавшей R-моно, и 89% (SE=0,88) — в группе CLB. Многофакторный регрессионный анализ выживаемости (регрессионная модель Кокса)

показал статистически недостоверное снижение смертности среди пациентов, у которых применяли R-моно, по сравнению с больными, которым назначали CLB (относительный риск (ОР) 0,466; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,21–1,05).

Нескорректированная общая выживаемость была статистически достоверно выше в группе, получавшей R + IV Chemo, по сравнению с группой, которой назначали IV Chemo-only (log rank $p < 0,0001$). При этом 5-летняя общая выживаемость составила 73% (SE=1,08) для группы R + IV Chemo по сравнению с 56% (SE=0,94) — для IV Chemo-only. Многофакторный регрессионный анализ выживаемости (регрессионная модель Кокса) с учетом возраста, пола, расы, стадии заболевания, наличия сопутствующей патологии, уровня доходов, года установления диагноза и географического региона проживания пациента показал, что риск летального исхода для пациентов, получавших R + IV Chemo, на 27% ниже по сравнению с пациентами, которым назначали IV Chemo-only. Таким образом, это позволяет утверждать, что химиотерапия является более эффективным режимом лечения даже в когорте пациентов пожилого возраста, многие из которых имели различные сопутствующие заболевания [6, 13].

Кроме того, продемонстрировано, что сокращение смертности было статистически достоверным для отдельных субгрупп лечения в составе расширенных групп R + IV Chemo, IV Chemo-only. Так, сравнивали следующие группы: ритуксимаб + флударабин vs. только флударабин, а также ритуксимаб + флударабин + циклофосфамид vs. флударабин + циклофосфамид. В группе применения ритуксимаба и флударабина смертность была на 44% ниже по сравнению с группой, в которой назначали только флударабин (ОР=0,56; 95% ДИ 0,43–0,73). Аналогичные результаты были получены при сравнении показателей смертности в группе ритуксимаба в сочетании с флударабином и циклофосфамидом по сравнению только с флударабином и циклофосфамидом. Так, смертность в группе, участники которой принимали ритуксимаб в сочетании с флударабином и циклофосфамидом, была на 29% ниже, чем в группе, в которой применяли флударабин и циклофосфамид (ОР=0,71; 95% ДИ=0,44–1,12), однако результаты не были статистически достоверными в связи с небольшой выборкой пациентов, которым назначали флударабин и циклофосфамид ($n=63$).

Также проанализирован уровень смертности для различных групп пациентов относительно наличия коморбидной патологии. В субпопуляции больных с нулевым показателем коморбидности,

согласно шкале NCI, отмечали снижение смертности на 27% в группе, получавшей R + IV Chemo, по сравнению с IV Chemo-only (ОР=0,73; 95% ДИ 0,59–0,89). Терапевтическая схема R + IV Chemo была особенно эффективна у пациентов с показателем коморбидности 1 (согласно шкале NCI), в частности, было отмечено снижение смертности на 41% (ОР=0,59; 95% ДИ 0,41–0,85). Также риск летального исхода был ниже (ОР=0,91; 95% ДИ 0,58–1,46) у пациентов с показателем коморбидности ≥ 2 (согласно шкале NCI), однако ввиду небольшой выборки разница не была статистически достоверной.

Результаты ретроспективного исследования, проведенного S. Satram-Hoang и соавторами, свидетельствуют о том, что выбор схемы лечения в качестве первой линии терапии ХЛЛ варьировал в соответствии с клиническими и демографическими характеристиками пациентов. Примечательно, что больные, получавшие R-моно или CLB, принадлежали к наиболее пожилой возрастной группе и характеризовались наибольшей коморбидной нагрузкой. В противоположность этому, пациенты, у которых применяли R + IV Chemo, были относительно самыми молодыми и имели самую низкую коморбидную нагрузку. Это соответствует действующим рекомендациям Current National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые советуют назначать ослабленным или характеризующимся наличием значительной коморбидной нагрузки пациентам пероральную терапию с применением CLB ± ритуксимаб или R-моно. При этом химиотерапия (например флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб) является предпочтительной для пациентов в возрасте до 70 лет, значительно неотягощенных наличием сопутствующих заболеваний [14].

Результаты работы S. Satram-Hoang и соавторов также согласуются с данными проспективных клинических исследований, свидетельствующих о том, что применение химиотерапии ассоциировано с наиболее благоприятными исходами для относительно младших пациентов без медицинских противопоказаний [6, 13], в то время как больные более пожилого возраста с наличием сопутствующей патологии, могут быть не в состоянии справиться с токсическими эффектами, характерными для данной терапевтической схемы [15]. Недавно немецкие ученые опубликовали результаты исследования, в котором принял участие 781 пациент (медианный возраст — 73 года) с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, ранее не получавший лечения по поводу ХЛЛ [16]. В ходе исследования продемонстрировано, что при применении ритуксимаба и CLB по сравнению с монотерапией

CLB повышаются ответ на терапию и выживаемость без прогрессирования заболевания.

Высокий уровень применения R-моно у очень пожилых людей в реальной клинической практике является важной информацией, которую удалось получить благодаря анализу, проведенному S. Satram-Hoang и соавторами. Ведь несмотря на то что применение этого подхода среди прочих рекомендуется руководством NCCN для этой возрастной группы с сопутствующими заболеваниями, сегодня отмечается нехватка информации относительно применения данной терапевтической схемы [17–19].

Среди пациентов, получавших R-моно, чаще отмечены случаи, в которых заболевание диагностировано в поздней стадии. Такое решение по выбору терапевтического подхода, вероятно, принимали с учетом состояния здоровья пациентов, в частности старшего возраста, на момент установления диагноза и наличия большего количества сопутствующих заболеваний, а не тяжести онкопатологии самой по себе.

Еще одна потенциальная причина более редкого использования IV Chemo-only или R + IV Chemo у пациентов с поздними стадиями ХЛЛ может быть связана с наличием у них почечной недостаточности, поскольку применение флударабина противопоказано больным с тяжелой формой такого заболевания. Это согласуется с данными относительно того, что у <4% пациентов, получавших IV Chemo-only или R + IV Chemo, была диагностирована почечная недостаточность, тогда как среди больных, у которых применяли R-моно или CLB, эту патологию выявили в 9 и 7% случаев соответственно. Кроме того, некоторые врачи могут ошибочно расценивать недостаточность функции костного мозга (проявляющуюся развитием или увеличением выраженности анемии и/или тромбоцитопении) как указание на необходимость снижения дозы или отказа от проведения химиотерапии [20].

Наиболее часто назначаемым режимом лечения пациентов в возрасте 66 лет и старше с впервые диагностированным ХЛЛ был IV Chemo-only, затем ритуксимаб с и без химиотерапии. Примечатель-

но, что удельный вес применения ритуксимаба в структуре терапевтических подходов при лечении ХЛЛ повышался в течение периода исследования с 11% — в 2000 г. до 44% — в 2009 г.

Аналогичные результаты также приведены в исследовании M. Danese и соавторов [21], в этом случае анализируемый период длился до 2007 г. включительно. Подобная положительная динамика применения ритуксимаба может быть связана с растущим пулом данных относительно эффективности применения этого терапевтического подхода [5, 6, 13, 22, 23].

Пациенты, получавшие R-моно и CLB, на момент установления диагноза были старше и характеризовались более ощутимой коморбидной нагрузкой, в то время как больные, у которых применяли R + IV Chemo, были младше (среди пациентов 66 лет и старше) на момент диагностирования заболевания и имели самую низкую коморбидную нагрузку [11]. При этом, учитывая поправку на данные различия, последующий анализ выживаемости показал статистически достоверное снижение риска смерти среди пациентов, получавших R + IV Chemo, по сравнению с IV Chemo-only и статистически недостоверное снижение риска смерти у лиц, которым была назначена R-моно, по сравнению с CLB.

Таким образом, химиоиммунотерапия является более эффективным терапевтическим подходом, чем химиотерапия, у пожилых пациентов с наличием различной сопутствующей патологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Howlader N., Noone A., Krapcho M. et al. (2011) SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). National Cancer Institute, Bethesda.
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. (2012) Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 62(4): 220–241.
3. Yancik R. (1997) Epidemiology of cancer in the elderly. Current status and projections for the future. *Rays* 22(1 Suppl): 3–9.
4. Thurmes P., Call T., Slager S. et al. (2008) Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 49(1): 49–56.
5. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. (2005) Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 23(18): 4079–4088.

6. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 376(9747): 1164–1174.
7. Gribben J.G. (2010) Chronic lymphocytic leukemia: planning for an aging population. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 10(9): 1389–1394.
8. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. et al. (2009) Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 27(4): 498–503.
9. Smolej L. (2012) Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Pharm. Des.*, 18(23): 3399–3405.
10. Leparrier M. (2004) Role of fludarabine as monotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. J.*, 5(Suppl 1): S10–S19.
11. Satram-Hoang S., Reyes C., Hoang K.Q. et al. (2014) Treatment practice in the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia — analysis of the combined SEER and Medicare database. *Ann. Hematol.*, 93(8): 1335–44.
12. Warren J.L., Klabunde C.N., Schrag D. et al. (2002) Overview of the SEER–Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. *Med. Care*, 40(8 Suppl): IV-3–IV-18.
13. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. et al. (2005) 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*, 105(1): 49–53.
14. National Comprehensive Cancer Network (2012) NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. Version 3.2012. Retrieved from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Accessed 4 Feb 2013.
15. Eichhorst B., Goede V., Hallek M. (2009) Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 50(2): 171–178.
16. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1313984.
17. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S. et al. (2001) Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.*, 19(8): 2153–2164.
18. Huhn D., von Schilling C., Wilhelm M. et al. (2001) Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 98(5): 1326–1331.
19. Wierda W.G. (2006) Current and investigational therapies for patients with CLL. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.*, 2006: 285–294.
20. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 111(12): 5446–5456.
21. Danese M.D., Griffiths R.I., Gleeson M. et al. (2011) An observational study of outcomes after initial infused therapy in Medicare patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 117(13): 3505–3513.
22. Lamanna N., Kalaycio M., Maslak P. et al. (2006) Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 24(10): 1575–1581.
23. Robak T., Smolewski P., Cebula B. et al. (2006) Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer*, 107(7): 1542–1550.