

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ
«ФЛУДАРАБІН-ЦИКЛОФОСФАН» В ЯКОСТІ ПЕРШОЇ І ДРУГОЇ
ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ В-КЛІТИННОЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ
ЛЕЙКЕМІЇ**

План:

Перелік умовних сорочень

Вступ

Розділ 1. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: сучасні підходи до терапії (огляд літератури)

- 1.1. Епідеміологічні та демографічні характеристики В-клітинної лімфоцитарної лейкемії
- 1.2. Сучасні принципи вибору схеми хіміотерапії у хворих на В-клітинну лімфоцитарну лейкемію
- 1.3. Аналіз частоти розвитку та характеру токсичних реакцій на фоні застосування флударабінвмісних схем ХТ

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Розділ 3. Порівняльна оцінка ефективності схеми FC (флударабін-циклофосфан) та COP (циклофосфан, вінкрістін, преднізолон) (аналіз архівного матеріалу)

Розділ 4. Оцінка ефективності та переносимості хіміотерапії згідно режиму FC (флударабін, циклофосфан)

Висновки

Список літератури

Перелік скорочень

АЛТ – аланінова амінотрнсфераза

АСТ – аспарагінова амінотрансфераза

ХЛЛ – хронічна лімфоцитрана лейкемія

ХТ– хіміотерапія

В-ХЛЛ – В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

САР – вінкрістін, адриаміцин, преднізолон

СІ – довірчий інтервал

СНОР – вінкрістін, адриаміцин, циклофосфамід, преднізолон

СОР – вінкрістін, циклофосфамід, преднізолон

ФСР– ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід

ФС – флударабін, циклофосфамід

RR – відношення ризиків

Вступ

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) залишається найпоширенішим типом лейкемії у країнах Європи та Північної Америки, яка складає близько 30% всіх лейкемій [1, 14, 25, 27, 39]. У даних країнах щорічна захворюваність складає 3-4,2 на 100 000 населення із чіткою тенденцією до збільшення показника до 30 на 100 000 у віковій категорії старше 80 років [6, 9, 11, 27]. Медіана віку під час первинної постановки діагнозу ХЛЛ складає 72 роки [25, 27, 40]. Тільки 10% від загальної кількості хворих на ХЛЛ складають особи молодше 55 років [7, 24, 25, 27]. Згідно з даними національного канцер-реєстру в Україні станом на 2015 рік захворюваність складала 3,19 на 100 000 населення [1, 17].

На ХЛЛ частіше хворіють чоловіки. Так, за даними аналізу більше 24 000 ХЛЛ протягом 10 років спостереження виявлено, що ризик захворіти на ХЛЛ серед осіб старше 80 років у порівнянні із віковою категорією молодше 40 років віще для чоловіків у 503 рази, а для жінок – у 251 рази [12, 14, 15, 25].

Для ХЛЛ характерний доброякісний перебіг та повільне прогресування, що зумовлює різні підходи під час курації пацієнтів даної категорії. Загальне виживання на пізніх стадіях більш ніж 5 років зустрічається у 40% випадків [21, 26, 35]. Тому обґрунтованим є вивчення прогностичних факторів, що сприяють більш ранньому виявленню захворювання і раціональному підходу до терапії. Критеріями, що використовують для вибору тактики лікування є розповсюдженість пухлинного процесу і його активність, гістологічні особливості пухлини, вік пацієнта, наявність супутньої патології [1, 2, 3, 8].

Найрозповсюдженішими у наш час з точки зору ефективності є використання пуринового аналогу флударабіну у поєднанні з цитостатичними препаратами та моноклональними антитілами. У дофлударабінову еру ефективність лікування даного захворювання була досить низькою. Досягнення повних ремісій стало можливим завдяки

поширенню флударабінвмісних режимів у лікуванні даного лімфопроліферативного захворювання [1, 4, 13, 13, 18, 31, 33].

Застосування різних режимів хіміотерапії (ХТ) залежить від групи ризику та стадії захворювання. Порівняльний аналіз результатів застосування різних флударабінвмісних схем у хворих високого, середнього та високого ризику дозволяє максимально ефективно оцінити їх роль у досягненні ремісії або ж прогресії захворювання [1, 13, 29, 31, 34].

Дослідженнями вчених за останні роки доведена найбільша ефективність таких режимів як флударабін-циклофосфамід (FC), флударабін-ритуксимаб та флударабін-циклофосфамід-ритуксимаб (FCR) [1, 13, 18, 31, 34]. Медіану виживаності пацієнтів знижує рефрактерність до флударабіну та флударабінвмісних схем, яка виникає після монотерапії флударабіном та комбінованого застосування флударабіну і циклофосфаміду. Це призводить до ранніх рецидивів ХЛЛ і нижчої ефективності подальших ліній ХТ [1, 20, 31, 34]. У зв'язку з проблемою відсутності відповіді на цитостатичну терапію, вивчаються фактори, що можуть спровокувати продукцію рефрактерних клонів пухлинних клітин. На даний час у невід'ємному зв'язку з групами ризику продовжується вивчення значення наявності делеції і мутації TP53, делеції 11q, рівня В2-мікроглобуліну і тимідинкінази, мутації варіабельного регіону імуноглобулінів у відсутності досягнення повної ремісії та формуванні ранніх рецидивів ХЛЛ [5, 10, 22, 28]. Також негативний прогноз мають хворі, що не підпадають під критерії рефрактерності, але мають рецидив раніше ніж через 2-3 роки після проведення першої лінії ХТ. При повторному проведенні тієї самої лінії ХТ терапевтичний ефект нижчий [23, 28, 30, 41].

Згідно з сучасними підходами до лікування В-клітинної ХЛЛ (В-ХЛЛ) в Україні в якості першої лінії найбільш часто застосовують наступні схеми лікування: монохіміотерапію хлорамбуцилом, бендамустіном або флударабіном, комбіноване призначення циклофосфану-преднізолону-вінкрістіну (СОР), циклофосфану-преднізолону-вінкрістіну-адриаміцину

(СНОР), FC, що можуть призначатись із препаратом моноклонаних антитіл анти-CD20 ритуксімабом [29, 37, 38].

Таким чином, особливе значення має оцінка негативних прогностичних факторів, які необхідно враховувати під час клінічного спостереження за хворими на ХЛЛ та вирішення питання початку специфічної терапії та вибору першої лінії ХТ, що буде мати особливе значення для впливу на показники досягнення ремісії, тривалості ремісії, загальної та безрецидивної виживаності хворих на ХЛЛ.

Мета – провести порівняльну оцінку ефективності та токсичності схеми FC (флударабін-циклофосфан) у якості першої та другої лінії ХТ В-ХЛЛ з урахуванням факторів негативного прогнозу.

Завдання дослідження:

1. На підставі даних архівного матеріалу вивчити вплив клініко-гематологічних факторів негативного прогнозу та CD38 позитивного статусу на досягнення ремісії хворих на В-ХЛЛ на фоні першої лінії ХТ.
2. Оцінити вплив CD38 позитивного статусу та рівня В2-мікроглобулінів сироватки крові хворих на В-ХЛЛ на термін початку ХТ.
3. Визначити частоту досягнення загальної відповіді і повної ремісії на фоні призначення схеми FC в якості першої лінії ХТ В-ХЛЛ.
4. Визначити частоту досягнення загальної відповіді і повної ремісії за умов застосування схеми FC в якості другої лінії ХТ В-ХЛЛ.
5. Оцінити токсичний вплив схеми FC в якості першої і другої лінії ХТ на показники біохімічної панелі у хворих на В-ХЛЛ.

РОЗДІЛ 1. В-КЛІТИННА ХРОНІЧНА ЛІМФОЦИТАРНА ЛЕЙКЕМІЯ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологічні та демографічні характеристики В-клітинної лімфоцитарної лейкемії

В-ХЛЛ належить до найбільш поширеного типу лейкемії у структурі онкогематологічних захворювань [1, 2]. Так, у країнах Європи та Північної Америки серед дорослого населення на ХЛЛ припадає близько 30% всіх лейкемій і 1,3% всіх видів раку [27, 9]. За даними Національного інституту раку США (National Cancer Institute) захворюваність на ХЛЛ протягом останніх десятиліть зберігає тенденцію до зростання [26,]. За результатами окремих клінічних досліджень у 90-ті роки захворюваність на ХЛЛ складала 3,5 на 100 000 населення (5,0 – у чоловіків та 2,5 – у жінок) [9, 12], а у 2014 році даний показник становив приблизно 4,6 випадків на 100 000 осіб на рік [6, 14, 15, 36].

У більшості випадків під час первинної постановки діагнозу ХЛЛ середній вік пацієнтів становить 71-72 роки. Захворюваність на даний вид лейкемії збільшується з віком. Випадки ХЛЛ не часто зустрічають у осіб молодше 55 років і діагностується не більше ніж у 11% пацієнтів даної вікової групи. ХЛЛ більш ніж 70% випадків виявляють вперше у осіб старше 65 років [6, 15, 35, 39, 26].

У Сполучених Штатах кожного року ХЛЛ виявляють у 15 000 осіб. До того ж щорічно 4500-5000 пацієнтів з даною формою лейкозу помирають [17, 25, 9, 12]. Захворюваність ХЛЛ вища у осіб білої раси, ніж в інших расових групах, у том числі і у осіб з азійським і близько-східним походженням [14, 24, 7, 40]. У Азії у структурі загальної захворюваності лейкозами на ХЛЛ припадає лише 5% [7, 9, 12]. Чоловіки хворіють на ХЛЛ захворювання частіше ніж жінки, співвідношення захворюваності чоловіків до жінок складає 1,25: 1 [12, 27, 36, 40].

Виникненню ХЛЛ у ряді випадків передує тривалий період моноклонального В-клітинного лімфоцитозу за відсутності лімфаденопатії, органомегалії і цитопенії. За даними окремих досліджень клонові В-лімфоцити можна виявити приблизно у 5% здорових осіб старше 40 років. Деякі дослідники повідомляють про ризик прогресування у осіб цієї вікової групи моноклонального В-клітинного лімфоцитозу до ХЛЛ складає приблизно 1–2% на рік [29, 32].

ХЛЛ є найпоширенішою формою лейкозу, що передається як по горизонтальній, так і по вертикальній лінії серед осіб кровної спорідненості. За результатами епідеміологічних досліджень у родичів хворих на ХЛЛ спостерігається 7-кратне збільшення захворюваності на ХЛЛ і 2,5-кратне збільшення захворюваності на інші лімфоїдні злоякісні новоутворення, особливо лімфоплазмацитарної лімфоми і волосяно-клітинного лейкозу [11].

Таким чином, В-клітинна ХЛЛ належить до найбільш розповсюджених пухлин у структурі онкогематологічних захворювань. В усьому світі, у тому числі і в Україні, протягом останніх десятиліть зберігається чітка тенденція до зростання показників захворюваності та розповсюдженості даного виду гемобластозу, що обумовлює високий рівень зацікавленості науковців у визначенні прогностичних факторів, які можна широко застосовувати у клінічній практиці, у розробці нових підходів до лікування.

1.2. Сучасні принципи вибору схеми хіміотерапії у хворих на В-клітинну лімфоцитарну лейкемію

На відміну від інших варіантів гемобластозів ХЛЛ потребує тактики очікування та виваженого підходу до призначення ХТ. Дана тактика обумовлена результатами клінічних досліджень, які доводять відсутність значущих статистичних відмінностей показників виживаність пацієнтів, яким специфічне лікування було призначено відразу після встановлення діагнозу у порівнянні з хворими, яким ХТ розпочали за умов появи ознак прогресії

захворювання. Проте, включення пацієнтів у дослідження проводилось без стратифікації груп ризику. Проводили порівняння специфічної терапії хлорамбуцилом із спостереженням за пацієнтами без призначення ХТ. За результатами інших досліджень, в які включали хворих на ХЛЛ групи високого ризику, була підтверджена доцільність застосування тактики очікування із призначенням специфічної терапії після появи ознак прогресії захворювання [1, 29, 35].

З метою оцінки ефективності лікування використовують критерії, що були розроблені Міжнародною робочою групою по ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) або Національним інститутом раку США. Оцінюють дані фізикального обстеження, наявність В-симптомів (гарячки, профузного поту, прогресуючої втрати ваги), показники гематологічної панелі (рівень лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, гемоглобіну), рівень лімфоцитів у кістковому мозку. В залежності від отриманих результатів розрізняють повну і часткову відповідь, прогресія захворювання і стабільний стан [1, 2, 6].

Існує велика кількість варіантів терапії хворих на ХЛЛ. Протягом останніх десятиліть найбільш часто застосовували монотерапію алкілюючими препаратами (хлорабуцилом, циклофосфамідом) або ж у сполученні їх з кортикостероїдами у схемах ХТ COP та CNOP [1, 29]. В Україні дані підходи до лікування ХЛЛ зберегли свою актуальність. На даний момент в усьому світі широко застосовують пуринові аналоги та їх комбінацію з іншими цитостатичними препаратами. Високою ефективністю порівняно із стандартними схемами ХТ відрізняються моноклональні антитіла (ритуксимаб, алектумаб), які можуть застосовуватись як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з ХТ [19].

Тактика терапії хворих залежить від групи ризику, що на пряму пов'язана з стадією захворювання. Керуючись результатами двох рандомізованих досліджень, які були проведені у Франції, до пацієнтів з низьким ризиком використовують підхід «wait and watching», і лише у

випадку наявності інфекційних ускладнень проводять симптоматичну терапію [29, 30, 35]. Якщо відбувається прогресія захворювання відповідно до критеріїв Cheson et al. (1996) починають специфічне лікування. Використовують наступні показання до початку цитостатичної терапії ХЛЛ: наявність системних симптомів без ознак інфекції, прогресуючий лімфоцитоз, прогресуюча гепатоспленомегалія чи прогресуюче збільшення лімфатичних вузлів, масивна спленомегалія, наявність анемії та/або тромбоцитопенії внаслідок прогресуючої метаплазії кісткового мозку, резистентні до кортикостероїдів анемія та/або тромбоцитопенія автоімунного генезу. У пацієнтів середньої групи ризику специфічне лікування починають одразу після встановлення діагнозу [28]. Використовують пуринові аналоги, алкілюючі агенти та курси ХТ. У лікуванні пацієнтів високої групи ризику призначають монотерапію пуриновими аналогами або ж у комплексі з іншими препаратами. Найбільш розповсюдженим у лікуванні пацієнтів середньої та високої групи ризику є використання флударабіну та флударабінвмісних схем. Застосування флударабіну та його комбінації з циклофосфаном дозволило збільшити показник загальної відповіді на ХТ до 65-100%, повної ремісії – до 20-47% випадків, загальна ефективність складає 65-100%, та часу до прогресії захворювання – до 30-39 місяців [1, 13, 20, 29, 35].

За результатами порівняльного аналізу ефективності флударабіну та хлорамбуцилу виявлено, що загальна ефективність флударабіну вища, ніж у хлорамбуцилу. Так, застосування флударабіну у пацієнтів середнього і високого ризику дозволяє отримати тривалість ремісії 23 та 18 місяців відповідно, а хлорамбуцилу – 16 і 12 місяців відповідно [13, 18, 31, 34].

При порівнянні ефективності монотерапії флударабіну та ХТ CAP (циклофосфан-адриаміцин-преднізолон) виявлено, що у хворих, що отримували флударабін загальна відповідь на 11% більше, а повних ремісій на 50% більше ніж у хворих, що лікувалися за схемою CAP [18].

Якщо порівнювати результати використання флударабіну, режиму САР і режиму СНОР то флударабін більш ефективний, ніж режим САР, і майже не відрізняється за загальною ефективністю від режиму СНОР. Оцінювали показник загальної виживаності хворих, який зростав за умов використання флударабіну [18].

У пацієнтів з високим ризиком потребують використання флударабіну у комплексі з іншими хіміотерапевтичними препаратами. Найбільш ефективною і розповсюдженою комбінацією у наш час залишається застосування схеми FC. При порівняльному аналізі монотерапії флударабіну та комбінованому використанні флударабіну та циклофосфаміду у хворих високого ризику, загальна ефективність схеми FC на 4,7% вище, ніж монотерапії флударабіном, а повна ремісія при використанні комбінованої схеми була досягнута на 12,9% пацієнтів більше, ніж при використанні монорежиму. Тривалість ремісії більш ніж 10 місяців була у 85% хворих, що отримували комбіноване лікування, у порівнянні з 71% у пацієнтів після монотерапії флударабіном [33].

У хворих на ХЛЛ резистентних до стандартної ХТ, а також за умов короткої тривалості ремісії, застосовують препарати моноклональних антитіл. Найбільший клінічний досвід було накопичено стосовно препаратів алектумабу, ритуксимабу. Так, алектумаб представляє собою гуманізоване κ-моноклональне антитіло (IgG₁), яке зв'язується з глікопротеїном CD52 на поверхні, експресуючих його, нормальних та малігнізованих В- і Т-лімфоцитів, більшості моноцитів, макрофагів, НК-клітин, певних субпопуляцій (менше 5%) гранулоцитів та клітин кісткового мозку, у тому числі і CD34⁺-клітин. Клінічними дослідженнями показаний високий відсоток відповіді на монотерапію алектумабом у хворих на ХЛЛ, які мали рецидив захворювання та проведення 3-4 ліній ХТ в анамнезі. Проте, продемонстровано, що на фоні лікування алектумабом часто (до 58%) розвиваються гематологічні ускладнення обумовлені мієлотоксичністю III та IV ступеню, які потребували проведення замісної терапії компонентами

крові та гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором. Паралельно був зафіксований розвиток пневмонії у 28% пацієнтів, які отримували лікування алемтузумабом, внаслідок імуносупресивної дії [16, 19].

Іншим препаратом моноклональних антитіл, що широко застосовується у клінічній практиці є ритуксимаб, що блокує CD20 рецептори на поверхні клітин. Ефективність даного препарату у якості монотерапії за умов призначення хворим на ХЛЛ з резистентними формами і рецидивами не можна вважати високою. Частота досягнення повної ремісії не перевищує 6%, а часткової відповіді – 42% [10]. Ритуксимаб найчастіше комбінують із препаратами цитостатичного ряду. Згідно з даними клінічного дослідження Keating M.J. (2005) застосування схеми ХТ FCR дозволяє отримати загальну відповідь у 95% випадків, повну ремісію – у 70% випадків [20]. Автори зазначають, що на ефективність лікування схемами ХТ, які включають ритуксимаб впливає рівень експресії CD20 на поверхні пухлинних клітин [10, 34].

В інших клінічних дослідженнях отримані подібні результати. Показано, що загальна відповідь за умов застосування схеми FCR складає 87-95%, повна ремісія – 33-67% випадків, що значно вище ніж у випадку використання монорежиму флударабіну [34, 35]. До того ж у значного відсотку пацієнтів, які досягли клініко-гематологічної ремісії, було отримано молекулярну повну ремісію [34, 35].

Незважаючи на високу ефективність флударабіну та флударабінвмісних схем, у деяких пацієнтів спостерігається рефрактерність до флударабіну і, відповідно, низький рівень ефективності лікування. Медіана загального виживаності у пацієнтів з рефрактерністю до FCR складає 1-2 роки [19, 37].

Рефрактерність найчастіше спостерігається у пацієнтів, що отримували монотерапію флударабіном, порівняно із хворими, що отримували ХТ за режимом FC. Так, відсутність відповіді на специфічне лікування зареєстровано у 20% хворих на ХЛЛ, яким призначали схему FC і тільки у

10% пацієнтів при використанні схеми FCR [13]. За результатами досліджень, ранній рецидив після FCR свідчить про негативний прогноз [3, 8, 20, 22, 23, 28, 37, 41]. Пацієнти з рефрактерністю до FC, що отримували терапію другої лінії мали кращий прогноз, ніж пацієнти, що спочатку отримували FCR [42]. У випадку рефрактерності до FCR при рецидивах було виявлено делецію 17p. Медіана загальної виживаності у даних пацієнтів складала 10-11 місяців. Хворі, що отримували більш ніж три варіанти терапії, медіана загальної виживаності складала 25 місяців, а у пацієнтів рефрактерних до флударабіну – 38 місяців. Частота повної ремісії не перевищувала 7% [4].

Під час аналізу груп пацієнтів, що отримували FCR у першій лінії, відмежувавши пацієнтів, що не потрапляють під критерії рефрактерності, але мають рецидив на ранньому етапі – 24-36 місяців, було виявлено, що вони мають негативний прогноз [37]. У хворих, що потребували повторного лікування протягом 36 місяців, медіана виживаності складала менш ніж 24 місяці з початку 2 лінії хіміотерапії. При повторному лікуванні пацієнтів за схемою FCR, ефект отримали у 55% пацієнтів. Протипухлинний ефект при повторній лінії корелював з відповіддю на режим FCR першої лінії. Хворі з ремісією мали попередньо повну відповідь у 68-78% випадків, а хворі з частковою відповіддю – тільки у 30-33% випадків [13, 41].

Згідно з категоріями по прогнозуванню відповіді на ХТ виділяють ряд факторів, що у кожній групі ризику можуть стати причиною рефрактерності до режиму FCR [42]. У групі найвищого ризику пацієнти з делецією та мутаціями TP53, рефрактерністю до флударабіну і хворі, час ремісії після ПХТ у яких менше 24 місяців. До групи високого ризику також відносять хворих з високим рівнем бета-2-мікроглобуліну або тимідинкінази, з делецією 11q. Є дані, що додавання ритуксимабу до FC у цій групі сприяє кращій відповіді, показників загальної виживаності без прогресування [13, 38].

До групи низького ризику відносять хворих з варіантом ХЛЛ з мутаціями варіабельного регіону імуноглобулінів та низьким рівнем В2-мікроглобуліну. Особливістю пацієнтів з делецією 17p та мутаціями TP53 є те, що тривалий час показання до терапії можуть бути відсутні і передчасна терапія у них може спровокувати продукції рефракторних клонів пухлинних клітин і, відповідно, стати причиною відсутності відповіді на ХТ [5, 10].

Таким чином, згідно з сучасними поглядами клініцисти мають широкий спектр можливостей лікування пацієнтів із ХЛЛ. Проте вибір тактики ведення пацієнтів у кожному конкретному випадку може залишатись складним. Під час визначення схеми ХТ слід враховувати групу ризику ХЛЛ і обов'язково – наявність супутніх захворювань, які часто діагностують у даної категорії пацієнтів, враховуючи вікові особливості. Отже, потребують подальшого вивчення шляхи досягнення максимальної ефективності ХТ із мінімізацією ризику формування побічних ефектів.

1.3. Аналіз частоти розвитку та характеру токсичних реакцій на фоні застосування флударабінвмісних схем ХТ

Окремим є питання токсичності використовуваних режимів у лікуванні ХЛЛ. Під час проведення клінічних досліджень, у незначній кількості хворих на ХЛЛ, що отримували флударабін, спостерігалось підвищення активності трансаміназ. Повідомляється про випадки клінічно вираженого ураження печінки внаслідок дії флударабіну, але з цього приводу існують лише поодинокі і суперечливі дані [21]. Часто зустрічаються випадки мієлосупресії на фоні призначення флударабіну. Ризик мієлотоксичності значно зростає за умов комбінованого призначення флударабіну і циклофосфану та особливо потенціюється у схемі FCR.

Для флударабіну характерний імуносупресивний ефект і, як наслідок, терапія флударабіном була пов'язана з випадками реактивації хронічного гепатиту В. Реактивація зазвичай відбувається в період між третіми та

шостими курсами і найчастіше через 2-4 місяці після завершення хіміотерапії. Частота і тяжкість реактивації вірусу після терапії флударабіном призвели до того, що пацієнтам в обов'язковому порядку проводять скринінг на HBsAg і анти-HBc до початку ХТ. За умов позитивного статусу рекомендовано призначення антивірусної терапії протягом всього періоду проведення специфічного лікування [18].

У 43% хворих на ХЛЛ, які отримують циклофосфамід, виявляються м'які та транзиторні підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз. Клінічно виражене ураження печінки для стандартних доз циклофосфаміду не є характерним, але було опубліковано декілька повідомлень про гостре ураження печінки, що супроводжувалось жовтяницею. Розвиток гепатотоксичної реакції було виявлено у діапазоні від 2 до 8 тижнів після початку терапії циклофосфамідом [13].

Формування уражень печінки на фоні терапії ритуксимабом спостерігається досить не часто. Згідно даних окремих клінічних досліджень підвищення активності амінотрансфераз діагностують у 10-15% хворих. Було опубліковано декілька випадків вираженого гострого ураження печінки із вираженими клінічними симптомами або жовтяницею. Вони, як правило, характеризуються швидким і різким ураженням печінки протягом декількох днів після початку введення ритуксимабу. Пошкодження нагадувало гострий некроз печінки, який може виникати при прямій токсичній дії препарату або при ішемії тканини. Ритуксимаб є основною причиною реактивації гепатиту В. Так, у літературі було висвітлено більш ніж 100 випадків клінічно вираженої реактивації гепатиту В, що пов'язані з ритуксимабом. Початок ураження печінки має віддалений характер і може відбуватися через місяці після 3 - 6 курсів терапії ритуксимабом [13].

У дослідженнях проведених німецькою дослідницькою групою (German CLL Study Group – GCLLSG) під час порівняння токсичності режимів FC і FCR було виявлено, що дані режими володіють значною

токсичністю, у зв'язку з чим їх можна використовувати лише у пацієнтів з ХЛЛ без виражених супутніх захворювань [7].

Таким чином, схеми ХТ, які володіють максимальною ефективністю, викликають найбільшу кількість побічних ефектів з боку різних органів і систем. В першу чергу руйнуються клітини, що швидко проліферують, а саме клітини кісткового мозку, що супроводжується формуванням мієлотоксичності різного ступеню тяжкості. Розвиток гематологічної токсичності призводить до необхідності застосування замісної терапії препаратами крові та колонієстимулюючих факторів. Друге місце за частотою виникнення та ступенем ризику порушення відповідності доз і режимів введення цитостатиків займають інфекційні ускладнення, імовірність виникнення яких значно зростає за умов застосування імунохіміотерапії. Гепатотоксичні реакції не часто фіксують на фоні схем ХТ ХЛЛ. Існують лише описання поодиноких випадків гепатотоксичних реакцій тяжкого ступеню. Отже, потребують подальшого вивчення частота і характер змін печінкових функціональних тестів у хворих на ХЛЛ з урахуванням стратифікації груп ризику, схеми ХТ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективний аналіз 123 історій хвороб 35 пацієнтів із діагнозом В-ХЛЛ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського з 2015 по 2016 рік. До дослідження були включені історії хвороб хворих, яким раніше не проводили специфічну терапію. Вік пацієнтів склав 45-80 років, співвідношення чоловіків і жінок – 27(74,1%)/8(25,9%) осіб. Проводили порівняльну оцінку ефективності схем ХТ згідно режиму FC (флударабін 25 мг/м² – 1-й, 2-й, 3-й день, циклофосфан 300 мг/м² – 1-й, 2-й, 3-й день) та COP (циклофосфан 400 мг/м² – з 1-го по 5-й день, вінкрістін 1,4 мг/м² – в 1-й день, преднізолон 60 мг/м² – з 1-го по 5-й день).

Проводили оцінку відповіді на ХТ проводили після 2-х курсів за схемою FC. В залежності від відповідності на ХТ пацієнти були розподілені на 3 групи: I (n=7) – хворі на ХЛЛ, у яких отримано повну відповідь; II (n=20) – хворі на ХЛЛ, у яких отримано часткову відповідь; III (n=8) – хворі на ХЛЛ, у яких зберігались ознаки прогресії захворювання. Визначали вплив факторів негативного прогнозу на ефективність специфічної терапії.

Проведено клінічне обстеження 50 хворих на ХЛЛ В-клітинного походження, що отримували ХТ на базі гематологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського з 2017 по 2018 рік, із них 29(58%) чоловіків та 21(42%) жінка. Вік пацієнтів склав 40-75 років (середній вік на момент обстеження 64,71±11,9). Діагноз ХЛЛ було встановлено згідно з наказом МОЗ України від 12.05.2016 №439 на підставі відповідності клініко-гематологічних критеріїв, результатів імунофенотипування клітин периферичної крові. Стадію захворювання оцінювали за класифікацією Rai (1975, 1987) та Binet (1981, 2006). Визначення показань до початку специфічної терапії та подальшу курацію пацієнтів виконували відповідно до наказу МОЗ України від 12.05.2016 №439. До дослідження включено 32 пацієнти, що не отримували раніше ХТ, та 18 хворих, яким за даними амбулаторних карт було проведено 1 лінію ХТ згідно режимів COP, CNOP. З

метою порівняльної оцінки ефективності ХТ за схемою FC пацієнти були розподілені на 2 групи: I (n=32) – хворі на ХЛЛ, яким призначено режим FC в якості першої лінії ХТ; II (n=18) – хворі на ХЛЛ, яким призначено режим FC в якості другої лінії ХТ. Оцінку стану пацієнтів проводили двічі перед початком лікування та після 2 курсів ХТ.

Загальний стан хворих визначали за шкалою ECOG: 0 ступінь – у хворих відсутні скарги і ознаки пухлинного процесу, збережена нормальна активність; I ступінь – відмічається незначне зниження активності та толерантності до навантаження; II ступінь – нормальна фізична активність неможлива, хворих може доглядати за собою; III ступінь – час від часу пацієнти потребують сторонньої допомоги, загалом самообслуговування збережене, вимагають частого спостереження медперсоналу; IV ступінь – хворі вимушені перебувати у ліжку більшість часу, потребують постійного спеціалізованого догляду кваліфікованої медичної сестри, важкохворі, яким необхідне підтримуюче лікування, помираючі.

Визначали характер відповіді на ХТ згідно з рекомендаціями Міжнародного семінару з ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) [2, 29].

Аналізували наявність факторів негативного прогнозу: наявність гіперпластичного синдрому: лімфаденопатія більше 3 см та/або печінки більше 5 см нижче краю реберної дуги та/або селезінки більше 10 см нижче краю реберної дуги; гіперлейкоцитозу більше $100 \times 10^9/\text{л}$, атипової морфології лімфоцитів: від $>5\%$ до $<30\%$ пролімфоцитів; еспресію CD 38 $< 30\%$ В-клітин, $>30\%$ В-клітин; рівень В2-мікроглоблінів.

В клінічній лабораторії Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського було виконано загальноклінічний аналіз крові на гематологічному аналізаторі та біохімічний аналіз крові. У гематологічній панелі: рівень еритроцитів, гемоглобіну, рівень лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, рівень тромбоцитів, показники гематологічних індексів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Оцінювали наступні показники біохімічної панелі: алінінову амінотрансферазу (АЛТ), аспарагінову амінотрансферазу (АСТ), загальний білірубін та його фракції, загальний білок, сечовина.

Всім пацієнтам проводили дослідження В2-мікроглобуліну сироватки крові імунохімічним методом з електрохемилюмінисцентною детекцією ECLIA у клінічній лабораторії «SYNEVO».

Рівень експресії CD38 на В-лімфоцитах визначали за даними імунофенотипування клітин периферичної крові. Імунологічні дослідження периферичної крові методом проточної цитометрії були виконані у відділі клінічної імунології Інституту клінічної радіології ДУ Наукового центру радіаційної медицини Національної академії медичних наук України.

Критеріями виключення були: пацієнти із загальним станом за ECOG III і IV, хворі із аутоімунною гемолітичною анемією, хворі, що мають хронічний вірусний гепатит В та/або С, пацієнти із тяжкими супутніми захворюваннями, що могли б вплинути на результати дослідження.

Дані біохімічних досліджень були оброблені методом варіаційної статистики Стюдента-Фішера. Проводили підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Достовірність результатів аналізували з використанням таблиць критичних точок розподілу Стюдента за допомогою критеріїв t і p, кореляційний аналіз проводили за Пірсоном. З метою визначення непараметричних результатів дослідження застосовували розрахунок за Вилкоксоном. З метою оцінки відносного ризику розраховували відношення ризиків (RR) та його 95% довірчий інтервал (CI). Розрахунок відношення ризиків виконували за формулою:

$$RR=A(C+D) / C(A+B)$$

де А, В, С, D – кількість спостережень в осередках таблиці сполучення.

Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США).

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОТІ СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ FC та COP (аналіз архівного матеріалу)

Аналіз архівного матеріалу було проведено з метою порівняльного визначення ефективності схеми ХТ згідно режимів FC та COP в якості першої лінії лікування з урахуванням факторів негативного прогнозу. Пацієнти були розподілені на групи в залежності від досягнення ремісії, часткової відповіді або відсутності відповіді на лікування.

Вік пацієнтів у групах порівняння не відрізнявся і склав для I, II та III груп $62,29 \pm 10,16$ років, $62,85 \pm 9,4$ років, $68,38 \pm 11,07$ років відповідно. В усіх групах переважали чоловіки. Так, у I групі співвідношення чоловіків і жінок склало $5(71,4\%) / 2(28,6\%)$, у II – $15(75\%) / 5(25\%)$, у III – $7(87,5\%) / 1(12,5\%)$ осіб.

Під час аналізу схем ХТ, що були проведені хворим на ХЛЛ, виявлено, що всім 7 (100%) пацієнтам I групи, які досягли повної відповіді, проведено специфічну терапію за режимом FC. Співвідношення пацієнтів, яким призначено схеми FC і COP, у II групі хворих, що отримали часткову відповідь, склало $12(60\%) / 8(40\%)$ осіб, а у III групі хворих на фоні збереження ознак прогресії захворювання – $3(37,5\%) / 5(62,5\%)$ осіб відповідно. Отже, можна думати, що призначення схеми ХТ FC дозволяє досягти більшого відсотка повної відповіді ніж схема COP. Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників, які демонструють більший відсоток досягнення загальної відповіді та повної відповіді саме на фоні режиму FC. Так, за даними окремих клінічних досліджень показник повної відповіді за умов призначення FC складає 38%, а на фоні терапії COP – 28% [1].

Важливо провести порівняння співвідношення стадій В-ХЛЛ за класифікаціями Rai і Binet, тяжкість яких могла вплинути на отримані результати. Так, серед пацієнтів із повною відповіддю за класифікацією Rai спостерігався наступний розподіл: 0-I стадії не виявлено, II стадія зафіксована у 5 (71,4%) пацієнтів, III – у 1 (14,3%) і IV – у 1 (14,3%) хворого.

У групі пацієнтів із частковою відповіддю за класифікацією Rai II стадія виявлено у 3 (15%) пацієнтів, III стадія – у 8 (40%), IV стадія – у 9 (45%) хворих. За умов відсутності відповіді на лікування за класифікацією Rai не було зафіксовано 0-II стадії, спостерігалось рівне співвідношення III і IV стадії 4 (50%) / 4 (50%) пацієнтів. За класифікацією Binet спостерігалась подібна тенденція. Стадії A у хворих не виявлено, співвідношення стадії B і C у I групі склало 6 (85,7%) до 1 (14,3%) хворого, у II групі – 14 (70%) до 6 (30%), у III групі – 3 (37,5%) до 5 (62,5%) пацієнтів відповідно. Отже, на результати специфічного лікування впливає стадія В-ХЛЛ за Rai і Binet. Пізні стадії захворювання чітко асоціюються з негативним прогнозом, що співпадає з даними інших дослідників [1].

Паралельно було проведена оцінка клінічних факторів негативного прогнозу. Наявність гіперпластичного синдрому, що передбачав наявність лімфоаденопатії більше 3 см та/або печінки більше 5 см нижче краю реберної дуги та/або селезінки більше 10 см нижче краю реберної дуги, не виявлено у I і II групах хворих на В-ХЛЛ із повною і частковою відповіддю. В III групі пацієнтів, що не отримали відповіді на ХТ, ознаки гіперпластичного синдрому виявлено у 6 (75%) осіб (у 3-х хворих – лімфоаденопатія більше 3 см, у 2-х – гепатоспленомегалія, у 1-го пацієнта – поєднання гепатомегалії та спленомегалії). Отже, наявність гіперпластичного синдрому можна вважати клінічно значущим фактором негативного прогнозу.

Важливим фактором негативного прогнозу можна вважати гіперлейкоцитоз більше $100 \times 10^9/\text{л}$. Під час оцінки показників гемограми в історіях хвороби пацієнтів, які потребували початку специфічної терапії, виявлено, що гіперлейкоцитоз спостерігався в усіх групах. Проте, у I групі хворих на В-ХЛЛ, які отримали повну відповідь на ХТ, гіперлейкоцитоз, що не супроводжувався атиповою морфологією лімфоцитів, спостерігався у 1 (14,3%) пацієнта, а за умов часткової відповіді та ознак прогресії захворювання у II і III групах – у 6 (30%) та 3 (37,5%) хворих відповідно

(рис. 3.1.). Крім цього у II групі у атипова морфологія лейкемічних клітин діагностована у 4-х пацієнтів із 6, які мали гіперлейкоцитоз, а за умов відсутності відповіді на лікування у 1-го із 3-х хворих з гіперлейкоцитозом (рис. 3.1.).

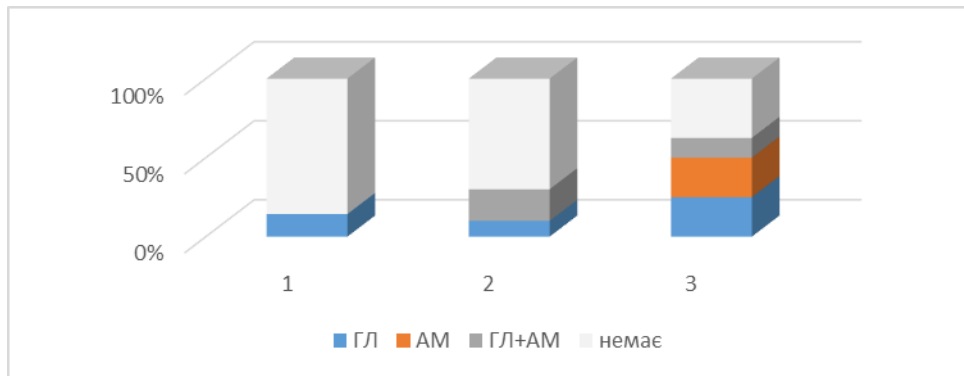


Рис. 3.1. Показники гіперлейкоцитозу та атипової морфології лейкоцитів у групах порівняння

Примітка: ГЛ – гіперлейкоцитоз, АМ – атипова морфологія В-клітин, ГЛ+АМ – гіперлейкоцитоз, поєднаний з атиповою морфологією В-клітин

Додатково саме у III групі зареєстровано 2 пацієнти, у гемограмі яких виявлено ізольоване збільшення відсотку пролімфоцитів більше 5%, що не супроводжувалось гіперлейкоцитозом (рис. 3.1.). Отже, саме у III групі зареєстрований максимальний відсоток пацієнтів із наявністю негативних прогностичних ознак гіперлейкоцитоз і атипова морфологія лейкемічних клітин, що може широко застосовуватись у клінічній практиці під час вибору схеми специфічного лікування.

За результатами імунофенотипування наявність експресії CD38 зафіксовано у всіх пацієнтів. До того ж загальна кількість пацієнтів, лейкемічні клітини яких експресували CD38, суттєво не відрізнялась у групах порівняння.

Так, у I групі експресія CD38 виявлена у 3 (42%) хворих, у II групі – у 9 (45%), у III групі – у 5 (62,5%) пацієнтів. Проте, високий рівень експресії

більше 30% В-клітин діагностовано у I групі у 1 (14,3%) хворого, у II – у 4 (20%), у III – у 2 (25%) пацієнтів.

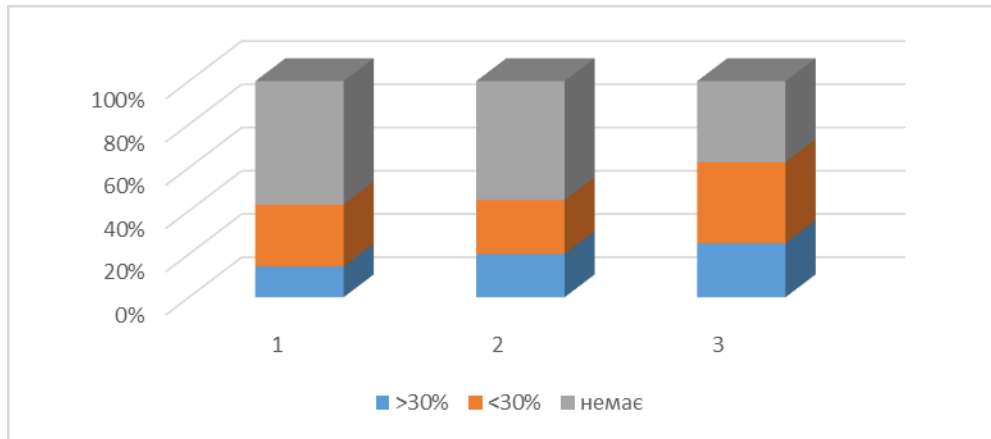


Рис. 3.2. Показник експресії CD 38 у групах порівняння

Таким чином, на підставі аналізу архівного матеріалу можна зробити висновок, що ХТ згідно з режимом FC є більш ефективною, ніж COP за показниками загальної та повної відповіді на специфічне лікування. Стадія С за класифікацією Vinet, гіперлейкоцитоз із атиповою морфологією В-клітин, гіперпластичний синдром чітко асоціюється із відсутністю відповіді на лікування, що необхідно враховувати під час вибору схеми ХТ.

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗГІДНО РЕЖИМУ FC

Згідно з сучасними стандартами ведення хворих на В-ХЛЛ в Україні серед схем ХТ, що можуть бути призначені в якості першої та/або другої лінії лікування, широко застосовують режим FC, який характеризується високим відсотком загальної відповіді та досягнення ремісії. Проте, потребує подальшого вивчення оцінка ефективності режиму FC, що призначається у якості першої лінії ХТ, з урахуванням факторів негативного прогнозу. З іншої точки зору не менш важливим залишається питання щодо збереження або втрати ефективності схеми FC якщо вона застосовується у якості другої лінії специфічної терапії.

З метою порівняльної оцінки ефективності схеми FC пацієнти були розподілені на дві групи. До I групи увійшли хворі на В-ХЛЛ, що отримували ХТ FC у якості першої лінії, а до другої пацієнти, яким призначали FC у якості другої лінії. В обох групах хворі за віковими та гендерними характеристиками були подібними. Співвідношення чоловіків і жінок у I групі склало 19(59,4%)/13(40,6%) осіб, а у II групі – 12(66,7%)/6(33,3%) осіб. Середній вік пацієнтів у I і II групах був $63,18 \pm 12,3$ роки і $64,22 \pm 10,3$ роки відповідно. За оцінкою загального стану із використанням шкали ECOG в обох групах пацієнти відповідали I-II ступеню.

Всі обстежені хворі знаходились на розгорнутій стадії В-ХЛЛ. У I групі пацієнтів, у яких критерії до початку ХТ розвинулись вперше, стадія III і IV за Rai діагностована у 20 (62,5%) хворих, а у II групі на фоні рецидиву захворювання – у 13 (72,2%) хворих (табл. 4.1). Проте, стадія С за Vinet, що передбачає наявність гемоглобіну менше 100 г/л, тромбоцитів менше 100×10^9 /л за умов будь-якої кількості зон із збільшеними лімфовузлами та незалежно від збільшення органів, зафіксована у 11 (34,4%) хворих I групи і у 13 (72,2%) пацієнтів II групи (табл. 4.1). За даними амбулаторних карт у II групі перед проведенням першої лінії ХТ стадія С за Vinet була виявлена у 6 (33,3%) пацієнтів. Отже, рецидив В-ХЛЛ супроводжувався збільшенням

відсотку хворих із стадія С за Binet, що зменшує імовірність досягнення загальної та повної відповіді на ХТ. Хворі на В-ХЛЛ із стадією III і IV за Rai та стадією С за Binet належать до групи негативного прогнозу із медіаною виживаності 1,5-2 роки.

Таблиця 4.1.

Розподіл пацієнтів згідно з класифікацією Rai, Binet

Група	Класифікація Rai		Класифікація Binet	
	Стадія	Кількість пацієнтів/%	Стадія	Кількість пацієнтів/%
I (n=32)	II	12 (37,5%)	A	0
	III	8 (25%)	B	21 (65,6%)
	IV	12 (37,5%)	C	11 (34,4%)
II (n=18)	II	5 (27,8%)	A	0
	III	2 (11,1%)	B	5 (27,8%)
	IV	11 (61,1%)	C	13 (72,2%)

Важливим прогностичним фактором є час від постановки діагнозу до необхідності початку ХТ. У I і II групах показник терміну часу від постановки діагнозу до виникнення показань до ХТ у 15 (46,9%) і у 9 (50%) хворих відповідно склав 6-12 місяців, у 7 (37,5%) і 4 (22,2%) пацієнтів відповідно – 12-24 місяці і у 10 (31,2%) і 9 (27,7%) пацієнтів відповідно – більше 24 місяці, тобто значущої різниці між групами порівняння не виявлено. У II групі рецидив захворювання у період до 12 місяців після завершення першої лінії терапії розвинувся у 4 (22,2%) хворих, до 24 місяців – у 6 (33,3%), більше 24 місяців – у 8 (44,4%) пацієнтів. Відповідно до даних сучасних клінічних досліджень ризик швидкого прогресування та рецидивування В-ХЛЛ залежить від наявності факторів негативного прогнозу [29].

У хворих була оцінена наявність експресії CD38 і її вплив на термін від постановки діагнозу до необхідності проведення ХТ і тривалість безрецидивного періоду. Експресія CD38 у I групі зафіксована у 14 (43,7%) хворих (<30% В-клітин – у 8 (25%), >30% В-клітин – 6 (18,8%) пацієнтів), у II групі – у 10 (55,6%) хворих (<30% В-клітин – у 6 (33,3%), >30% В-клітин – 4

(22,2%) пацієнтів). У I групі із 15 пацієнтів, показання до специфічного лікування у яких виникли протягом 12 місяців від постановки діагнозу, експресію CD38 виявлено у 12 хворих (RR=5,14; CI=1,79-14,76; $p<0,05$). У II групі із 9 хворих, необхідність проведення ХТ у яких виникла до 12 місяців від постановки діагнозу, у 7 осіб діагностовано експресію CD38 (RR=6,4; CI=1,1-41,1; $p<0,05$). До того ж саме у всіх 4-х хворих із експресію CD38 >30% В-клітин рецидив В-ХЛЛ розвинувся до 12 місяців (3-6 місяців) від завершення першої лінії ХТ. Таким чином, наявність експресії CD38 можна вважати фактором ризику швидкого прогресування та рецидивування В-ХЛЛ.

Під час визначення показника В2-мікроглобулінів у групах порівняння виявлено, що за умов відсутності експресії CD38 на В-клітинах рівень В2-мікроглобулінів у сироватці крові хворих I і II груп у 1,8 та рази нижче ніж за умов наявності експресії CD38 ($p<0,05$). Так, у I групі рівень В2-мікроглобулінів у сироватці крові за умов відсутності експресії CD38 склав 2,1(1,4-6,6) мг/л і за її наявності – 3,2 (2,1-12,4) мг/л, а у II групі на фоні відсутності експресії CD38 – 2,8 (1,39-5,9) мг/л та за її наявності – 3,9 (2,3-16,4)) мг/л, що співпадає з результатами інших досліджень.

У I групі на фоні призначення ХТ згідно режиму FC в якості терапії першої лінії на 56-й день критерії повної відповіді зафіксовані у 22 (68,7%) хворих, часткова відповідь – у 6 (18,7%), прогресія захворювання – у 4 (12,5%) пацієнтів. У хворих II групи, що отримували ХТ FC у якості другої лінії, на 56-й день критерії повної відповіді зафіксовані у 6 (33,3%) хворих, часткової відповіді – у 3 (16,7%), прогресії захворювання – у 9 (50%) пацієнтів. Таким чином, загальна відповідь на ХТ у I групі склала 87%, а у II групі – 50%. Відповідно ризик не отримати відповіді на схему FC на фоні проведення другої лінії ХТ достовірно вищий, ніж за умов призначення її як першої лінії ХТ (RR=4,0; CI=1,43-11,16; $p<0,05$).

Під час аналізу показників гематологічної панелі виявлено, що у пацієнтів обох груп на фоні призначення специфічної терапії відмічалось

достовірне зменшення кількості лейкоцитів уже на 28-день спостереження. Так, у I групі на 28-й день кількість лейкоцитів зменшилась у 2,3 рази, а у II групі – у 1,37 рази ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням (табл. 4.2). Порівняно із другим обстеженням на 56-й день кількість лейкоцитів тільки у I групі зменшилась у 1,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 4.2). До того ж під час другого і третього обстеження рівень лейкоцитів був в 1,8 та 2,8 разів відповідно нижче у I групі, ніж у II ($p < 0,05$) (табл. 4.2). Даний факт пояснюється більшим відсотком загальної відповіді та повної ремісії у хворих I групи, що отримували ХТ згідно режиму FC в якості першої лінії.

Таблиця 4.2.

Динаміка показників гематологічної панелі у хворих на В-ХЛЛ на фоні режиму FC

Група	Е	RBC($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	PLT ($\times 10^9/л$)	WBC ($\times 10^9/л$)
I (n=32)	1	3,58 \pm 1,08	118,6 \pm 13,69	134,4 \pm 11,33	69,24 \pm 14,79
	2	3,76 \pm 0,82	104,2 \pm 21,31	145 \pm 7,42	30,75 \pm 10,26*&
	3	3,89 \pm 0,86	90,63 \pm 25,40	145,3 \pm 9,33 \$	18,87 \pm 7,25**\$
II (n=18)	1	3,05 \pm 0,70	116,6 \pm 12,03	98,67 \pm 16,02	74,97 \pm 13,17
	2	3,14 \pm 0,75	105,7 \pm 21,88	102,2 \pm 17,04	54,62 \pm 12,32*&
	3	3,42 \pm 0,88	88,88 \pm 5,64	97,56 \pm 14,18 \$	53,89 \pm 13,99*\$

Примітка: Е – обстеження, Е-1 – до ХТ, Е2 – обстеження на 28-й день, Е3 – обстеження на 56 день; RBC – еритроцити, Hb – гемоглобін, PLT – тромбоцити, WBC – лейкоцити; * - достовірна різниця між показниками Е1 і Е2 в одній групі, ** - достовірна різниця між Е2 і Е3 в одній групі, & - достовірна різниця між Е2 у групах порівняння, \$ - достовірна різниця між показниками Е3 у групах порівняння.

На 56-й день виявлено, що у хворих I групи рівень тромбоцитів у 1,49 рази більший, ніж у пацієнтів II групи ($p < 0,05$) (табл. 4.2). Достовірних змін за показниками еритроцитів та гемоглобіну не виявлено. У хворих I групи після проведення двох курсів ХТ за режимом FC виявлено зворотній

кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів і еритроцитів ($r=-0,41$; $p=0,01$) та лейкоцитів і тромбоцитів ($r=-0,36$; $p=0,03$).

Динамічне спостереження за хворими під час проведення ХТ і оцінка показників гематологічної панелі показала, що проведення специфічного лікування згідно з режимом FC не викликало значущих змін у функціональних печінкових тестах. На 56-й день спостереження мало місце зменшення рівня сечовини у сироватці крові хворих I і II груп у 1,04 і 1,1 рази відповідно порівняно із другим обстеженням ($p<0,05$) (табл. 4.3). До того ж у II групі даний показник перевищував такий у I групі у 1,2 рази ($p<0,05$) (табл. 4.3). Важливо, що до проведення ХТ збільшення рівня сечовини у межах I ступеню за STCAE у I групі зафіксовано у 7 (22,8%) хворих, у II групі – у 18 (83,3%) пацієнтів, а після проведення специфічного лікування – у 3 (9,4%) і 10 (55,5%) хворих I і II груп відповідно. Отже, під час оцінки показників біохімічної панелі у динаміці проведення двох курсів ХТ згідно режиму FC гепатотоксичних реакцій не зареєстровано (табл. 4.3).

Таким чином, призначення ХТ згідно режиму FC у якості першої лінії специфічного лікування володіє більшою ефективністю, ніж за умов застосування її на фоні рецидиву В-ХЛЛ. На швидкість прогресування В-ХЛЛ, відповідь на ХТ та тривалість безрецидивного періоду впливає наявність експресії CD38 та високий рівень В2 мікроглобуліну. Схема специфічної терапії FC характеризується високою безпечністю, не викликає гепатотоксичних реакцій за умов призначення її як першої, так і другої лінії специфічної терапії.

Таблиця 4.3.

Динаміка показників гематологічної панелі у хворих на В-ХЛЛ на фоні режиму ФС

Група	Е	Загальний білок (г/л)	Загальний білірубін (мкмоль/л)	Прямий білірубін (мкмоль/л)	Непрямий білірубін (мкмоль/л)	АЛТ (Од/л)	АСТ (Од/л)	Сечовина (ммоль/л)
I (n=32)	1	67,37±6,323	18,19±15,53	4,422±2,01	13,77±14,01	24,78±16,41	26,38±13,22	7,6±3,822
	2	66,87±5,489	15,82±14,93	4,106±1,97	11,93±13,49	22,09±14,91	23,44±10,11	6,697±3,303
	3	67,15±5,959	16,51±14,72	4,278±1,99	12,22±13,19	32,81±15,2	28,88±16,6	6,456±2,65*
II (n=18)	1	67,96±12,84	21,25±17,09	6,05±3,94	11,57±5,255	16,89±7,57	23,06±10,61	9,933±4,023
	2	67,05±12,34	16,24±6,57	4,689±1,77	11,39±5,258	18,11±9,56	24,17±6,75	8,733±1,731
	3	66,68±13,45	16,76±6,57	4,894±1,69	11,88±5,231	17,28±7,01	24±9,66	7,839±1,46*&

Примітка: Е – обстеження, Е-1 – до ХТ, Е2 – обстеження на 28-й день, Е3 – обстеження на 56 день; * - достовірна різниця між показниками Е2 і Е3 в одній групі, & - достовірна різниця між показниками Е3 у групах порівняння.

ВИСНОВКИ

1. За даними архівного матеріалу відсутність відповіді на ХТ чітко асоціюється із стадією С В-ХЛЛ за Binet, яку було виявлено у 5 (62,5%) пацієнтів із прогресією захворювання на фоні специфічного лікування, проти 1 (14,3%) і 6 (30%) хворих із повною і частковою відповіддю на ХТ.
2. За даними архівного матеріалу гіперпластичний синдром виявлено у 6 (75%) хворих, гіперлейкоцитоз і атипову морфологію В-клітин – у 5 (62,5%) хворих на В-ХЛЛ із прогресією захворювання на фоні ХТ, що доводить важливе значення даних показників для клінічної оцінки прогнозу відповіді на лікування.
3. Час від постановки діагнозу до необхідності початку ХТ менше 12 місяців зафіксовано у 12 (85,7%) CD38 позитивних і у 3 (16,6%) CD38 негативних хворих I групи (RR=5,14; CI=1,79-14,76; $p<0,05$) та у 7 (70%) CD38 позитивних і у 2 (25%) CD38 негативних хворих II групи (RR=6,4; CI=1,1-41,1; $p<0,05$).
4. У хворих на В-ХЛЛ із CD38 негативним статусом рівень В2-мікроглобулінів у сироватці крові у 1,8 та рази нижче ніж за умов наявності експресії CD38 ($p<0,05$).
5. На фоні призначення ХТ згідно з режимом FC в якості терапії першої лінії критерії повної відповіді зафіксовані у 22 (68,7%) хворих, часткової відповіді – у 6 (18,7%), прогресії захворювання – у 4 (12,5%) пацієнтів.
6. За умов застосування ХТ FC у якості другої лінії критерії повної відповіді зафіксовані у 6 (33,3%) хворих, часткової відповіді – у 3 (16,7%), прогресії захворювання – у 9 (50%) пацієнтів. Ризик не отримати відповіді на схему FC на фоні проведення другої лінії ХТ достовірно вищий, ніж за умов призначення її як першої лінії ХТ (RR=4,0; CI=1,43-11,16; $p<0,05$).
7. Схема FC володіє високою безпечністю, гепатотоксичні реакції на фоні призначення її як першої так і другої лінії не виявлено.

Список літератури:

1. Крячок ИА. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция. Клиническая онкология. 2013;3(11):121–9.
2. Фильченко АА, Склярченко ЛМ. Хронический лимфолейкоз: современные вопросы диагностики и лечения. Онкология. 2017;19(4):236–46.
3. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Giné E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980–2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. Blood. 2009 Sep 3;114(10):2044–50.
4. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderi S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011 Mar 17;117(11):3016–24.
5. Best OG, Gardiner AC, Davis ZA, Tracy I, Ibbotson RE, Majid A, et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. Leukemia. 2009;23(1):212–4.
6. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(4):252–71.
7. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007 Dec;139(5):809–19.
8. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010 Oct 7;116(14):2438–47.
9. Finch SC, Linet MS. Chronic leukaemias. Bail Clin Haematol 1992;5:27–56.

10. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of β 2-microglobulin (β 2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):887-8.
11. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2009 May;94(5):647-53.
12. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Patterns of occurrence of the leukaemias. *Eur J Cancer* 1995;31A:941-9.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747):1164-74.
14. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda MD. Available from: <http://seer.cancer.gov>.
15. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2009 (vintage 2009 populations). National Cancer Institute, Bethesda. 107 p. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
16. Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Jul 1;98(1):181-6.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
18. Johnson S, Smith AG, Löffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*. 1996 May 25;347(9013):1432-8.

19. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3554–61.
20. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079–88.
21. Keating MJ. The use of fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and malignant lymphomas. *Acute Leukemias V. Experimental approaches and management of refractory diseases*. Heidelberg: Springer-Verlag, Berlin, p. 572-7. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-78907-6_98
22. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, Wierda WG, O'Brien S, Lerner S, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3168–71.
23. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, Urbano-Ispizua A, Giné E, Bosch F. How I treat refractory CLL. *Blood*. 2006 Feb 15;107(4):1276–83.
24. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC, Smith SM, Shanafelt TD, Evens AM, et al. The impact of race, ethnicity, age and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis in the modern era. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2778-84.
25. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics review. Available at: <http://seercancer.gov/statfacts/html/clyl.html> 2009. Last accessed March 29, 2010.
26. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. Accessed May 15, 2013
27. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the

Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Apr;26(4):632-41.

28. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 2010; 95(10):1705–12.

29. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal.* 2018;8(93). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-018-0131-2>

30. Parikh SA, Chaffee KG, Larson MC, Hampel PJ, Call TG, Ding W, et al. Outcomes of a large cohort of individuals with clinically ascertained high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica.* 2018 Jun;103(6):e237–40.

31. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 14;343(24):1750-7.

32. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008 Aug 7;359(6):575–83.

33. Schmitt B, Bergmann M, Wendtner CM. Fludarabine (f) vs fludarabine plus cyclophosphamide (fc) as first-line therapy in patients with advanced CLL1: interim analysis of a cooperative phase III study of the German CLL study group (GCLLSG). Abstract of the 8-th Congress of the European hematology association. Lyon, France. 2003, p.138

34. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, et al. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabin in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002 Nov 1;100(9):3115-20.

35. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jul-Aug;62(4):220–41.

36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
37. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:481–8.
38. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Buhler A, Busch R, Fingerle-Rowson G, et al. Genomic aberrations, VH mutation status and outcome after fludarabine and cyclophosphamide (FC) or FC plus rituximab (FCR) in the CLL8 trial. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2008;112(11):781.
39. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2229–35.
40. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the united states by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control.* 2008;19(4):379–90.
41. Zenz T, Busch R, Fink A. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: results from the CLL8 Trial of the GCLLSG. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2010;116(21):2427.
42. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood.* 2012 May 3;119(18):4101–7.