# Хронический В-клеточный лимфолейкоз: факторы прогноза при лечении флударабином и хлорамбуцилом

**Е.А.Никитин**
**ГНЦ РАМН, Москва**

Течение хронического В-клеточного лимфолейкоза (В-ХЛЛ) крайне вариабельно. В многочисленных исследованиях показано, что назначение хлорамбуцила вскоре после установления диагноза на ранних этапах развития В-ХЛЛ всем больным без учета групп риска не увеличивает выживаемость по сравнению с его назначением при появлении показаний к терапии. В настоящее время этот вопрос требует пересмотра. Во-первых, появилась возможность получать полные молекулярные ремиссии при приемлемой токсичности с помощью аналогов пуринов и моноклональных антител. Во-вторых, лучше изучен патогенез В-ХЛЛ и появилась возможность выделять биологически разнородные группы больных. Распределение больных на классические группы риска по стадиям – низкий (стадии 0 по Rai, А по Binet), промежуточный (стадии I/II по Rai, В по Binet) и высокий (стадии III/IV по Rai или С по Binet), предсказывает выживаемость. Медианы составляют >10 лет, 5–7 лет и 1–3 года соответственно. При этом наблюдается значительная гетерогенность течения в пределах этих групп, особенно в группах низкого и промежуточного прогноза. Более того, в многовариантном анализе распределение по стадиям утрачивает независимое значение при условии, что в модель включаются мутационный статус генов вариабельного региона и хромосомные аберрации. Иными словами, стадии в значительной степени отражают массу опухоли и в меньшей – ее биологические особенности. Сегодня мы научились различать биологически разные варианты В-ХЛЛ, причем распределение на эти варианты значительно лучше предсказывает прогноз, в том числе индивидуальный, чем стадии. Особенно важно, что мутационный статус и цитогенетика позволяют выделять подгруппы больных с разным прогнозом в пределах ранних стадий. Таким образом, сегодня нельзя исключить, что если бы в эпоху больших исследований хлорамбуцила была возможность анализировать мутационный статус и цитогенетику, преимущество в выживаемости при раннем назначении хлорамбуцила могло быть получено в определенных категориях больных.

В большинстве исследований 1990-х годов генетические факторы прогноза оценивались ретроспективно. Пациенты могли получать разные виды лечения. Основным анализируемым показателем была общая выживаемость. Это оправдано, поскольку до сих пор не опубликовано ни одного рандомизированного исследования, где было бы получено различие в общей выживаемости в зависимости от варианта терапии, кроме исследований трансплантации. В настоящее время появляется все больше работ, в которых новые факторы прогноза анализируются в рамках клинических испытаний у больных, получающих единообразную терапию. Наиболее важными являются две задачи:

• идентификация подгрупп больных, требующих более раннего назначения терапии;

• идентификация подгрупп больных, требующих дифференцированной терапии.

## Идентификация групп больных, требующих более раннего назначения терапии

В исследовании CLL1 немецкой группы пациентов в стадии А по Binet стратифицировали на 2 группы высокого и низкого риска. Группа высокого риска идентифицировалась по следующим показателям:

• время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) менее 12 мес и/или диффузный тип роста в костном мозге,

• уровень тимидинкиназы более 7 ед/л,

• уровень $\beta_2$-микроглобулина более 3,5 мг/л.

Пациентов группы высокого риска рандомизировали на ранее начало монотерапии флударабином или выжидательное наблюдение. Всех больных в группе низкого риска наблюдали без лечения до появления показаний к терапии. Ретроспективно анализировали мутационный статус и геномные аберрации. Оказалось, что больные с неблагоприятными аберрациями (11q и 17p) и с немутированным вариантом В-ХЛЛ составляют значительную часть от общего числа пациентов, не имеющих показаний к проведению терапии (14 и 41% соответственно). Анализ выживаемости у больных в CLL1, не получавших лечения, показывает, что неблагоприятные генетические маркеры (отсутствие мутаций IgVH, del 17p, del 11q, трисомия 12) действительно характеризуются быстрой прогрессией. Кроме того, в исследовании наблюдалась четкая ассоциация между признаками, определявшими прогностически неблагоприятную группу (ВУЛ, тимидинкиназа и $\beta_2$-микроглобулин) и генетическими маркерами. В мультивариантном анализе независимое прогностическое значение имели уровень тимидинкиназы, ВУЛ, неблагоприятные цитогенетические аберрации и мутационный статус. Данные по выживаемости в зависимости от терапии не опубликованы. Однако важный вывод состоит в том, что маркеры прогноза идентифицируют группу больных с быстрой прогрессией.

В проводимом в настоящее время исследовании CLL7 немецкой группы исследуется значение стратификации больных в стадии А на группы высокого и низкого риска в зависимости от ВУЛ, уровня тимидинкиназы, неблагоприятных цитогенетических аберраций и мутационного статуса. Раннее назначение терапии определенным категориям больных может войти в рутинную практику уже в ближайшие годы.

## Идентификация подгрупп больных, требующих дифференцированной терапии

В 2006 г. впервые опубликованы результаты трех крупных исследований, в которых проводилась проспективная оценка прогностических факторов.

В исследовании немецкой группы CLL4, сравнивающем монотерапию флударабином и комбинацию флударабин плюс циклофосфан (FC), был проведен анализ генетических факторов. В моновариантном анализе установлено, что наличие делеции 17p достоверно коррелирует с ответом на терапию (53,8% против 89,6%, $p$=0,001), беспрогрессивной выживаемостью (медианы 11 и 24,1 мес, $p$=0,002) и общей выживаемостью (15,9 мес против не достигнута, 75% выживаемость 43,8 мес, $p$<0,001). Делеция 11q коррелировала с беспрогрессивной выживаемостью (17,4 мес против 26,8 мес; $p$=0,044). В мультивариантный анализ были включены группы лечения, специфические генетические аберрации и мутационный статус. Беспрогрессивную выживаемость достоверно предсказывали вариант лечения (флударабин или FC), а также делеция 17p, общую выживаемость – только делеция 17p.

В британском исследовании UK CLL4 также сравнивали монотерапию флударабином с комбинацией FC. Это исследование известно тем, что значительная часть пациентов получалb пероральную форму флударабина. Мультивариантный анализ показал, что беспрогрессивную выживаемость достоверно предсказывают мутационный статус IgVH и делеция 17p.

Наконец, в исследовании ECOG 2997, в котором также сравнивали монотерапию флударабином и комбинацией FC, беспрогрессивную выживаемость достоверно предска-

зывали монотерапия флударабином, делеция 17p или мутации p53, а также немутированный вариант В-ХЛЛ.

Таким образом, ответ на терапию достоверно предсказывают делеция 17p и мутационный статус генов иммуноглобулинов. Более того, рецидив В-ХЛЛ без мутаций IgVH значительно чаще сопровождается хромосомными аберрациями, приводящими к нарушениям пути p53 (del 17p и del 11q). В такой ситуации ответ на терапию и общая выживаемость значительно хуже. У больных с мутированным вариантом в рецидиве эти нарушения встречаются редко. В связи с этим у пациентов без мутаций вариабельного региона логично думать о более интенсивном или направленном лечении, чтобы достичь более глубоких ремиссий, в то время как у больных с мутациями вариабельного региона можно избежать эскалации терапии, чтобы снизить токсичность. Если у больных с В-ХЛЛ в дебюте или во время прогрессии имеются нарушения пути p53 (del 17p и del 11q), то это с высокой долей вероятности говорит о резистентности к препаратам, которые повреждают ДНК и нарушают ее репарацию (т. е. к флударабину и циклофосфану). Именно нарушения пути p53 могут объяснять резистентность у большинства, если не у всех больных, не ответивших на флударабинсодержащие курсы. Таким образом, у этих пациентов логично применять лечение, которое действует независимо от инактивации пути p53, например высокие дозы стероидов и моноклональные антитела.

Данные исследования LRF CLL4 (Великобритания) показывают, что пациенты могут быть подразделены на 3 группы риска по молекулярным характеристикам:

• низкий риск – вариант с мутациями вариабельного региона, кроме случаев с использованием VH3-21. Это приблизительно 30% больных, требующих терапии;

• стандартный риск – В-ХЛЛ без мутаций вариабельного региона или с использованием VH3-21. Это приблизительно 65% больных;

• высокий риск – делеция 17p и 11q более чем в 20% клеток. Эти пациенты составляют 5% от общего числа больных, требующих терапии.

Именно эти группы риска будут использоваться для стратификации в новом исследовании CLL6 в Великобритании. Терапия может быть адаптирована к риску.

### Выбор терапии В-ХЛЛ в 2006 г.

Аналоги пуринов и в особенности флударабин являются наиболее активными препаратами в лечении В-ХЛЛ, составляющими основу современной химиотерапии. В трех опубликованных крупных исследованиях, общее число больных в которых превышает 1000 человек, проведено сравнение монотерапии флударабином с комбинацией FC. Во всех трех исследованиях показано двукратное увеличение частоты полных ремиссий и беспрогрессивной выживаемости у больных, получавших FC. Кроме того, преимущество комбинированной терапии FC продемонстрировано во всех возрастных группах. В исследовании LRF CLL4 верхнего возрастного лимита не было, в результате чего 30% включенных в исследование больных были старше 70 лет. Удивительно, но даже у больных старше 70 лет не наблюдалось увеличения токсичности и смертности, связанной с лечением. Таким образом, на сегодняшний день курс FC – это золотой стандарт в терапии первой линии В-ХЛЛ, в том числе для пожилых больных, не имеющих тяжелой сопутствующей патологии.

### Заключение

Изучение прогностических факторов носит циклический характер и подразделяется на несколько этапов:

• лечение больных, наблюдение, анализ результатов;

• анализ факторов прогноза;

• формирование групп больных, требующих дифференцированной терапии.

В разработке терапии В-ХЛЛ в настоящее время завершается второй цикл:

• идентифицированы новые прогностические факторы (цитогенетические аберрации и мутационный статус генов иммуноглобулинов);

• показано, что они сохраняют свое значение даже при использовании аналогов пуринов;

• в зависимости от факторов прогноза формируются группы больных, требующих дифференцированной терапии. Появились новые эффективные препараты.

Большие перспективы связаны с применением моноклональных антител. Пока опубликовано только одно рандомизированное исследование по сравнению моноклонального антитела кэмпас с хлорамбуцилом в терапии первой линии В-ХЛЛ, в котором показано значительное превосходство кэмпаса по числу полных ремиссий. Данных по выживаемости пока нет. В текущих клинических испытаниях исследуется эффективность комбинаций FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб), а также FluCam (флударабин плюс кэмпас).

# Особенности клинического течения и прогноз больных неходжкинской лимфомой с первичной локализацией в яичке

**Г.С.Тумян, А.М.Ковригина, О.Л.Тимофеева, Н.А.Пробатова, Е.Н.Шолохова, Н.Н.Тупицын, И.В.Поддубная, Д.Ш.Османов**
**ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва**

Первичная лимфома яичка относится к редким формам экстранодальных неходжкинских лимфом (1–2%). Вместе с тем это наиболее распространенный тип опухолевого поражения яичка среди мужчин пожилого возраста, так как более 90% составляют больные старше 60 лет [1, 2]. Чаще всего диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДККЛ), хотя в литературе встречаются единичные описания других вариантов лимфом с первичным поражением яичка (лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома, плазмоцитома, Т-клеточная лимфома) [3–5]. По мнению большинства исследователей, лимфома яичка относится к наиболее неблагоприятному варианту экстранодальных лимфом с тенденцией к раннему метастазированию в другие органы. Наиболее частой зоной диссеминации является центральная нервная система (ЦНС), контралатеральное яичко [6, 7].

Применение комбинированных методов лечения, включающих антрациклинсодержащие схемы химиотерапии (ХТ), профилактику поражения ЦНС, лучевое воздействие на органы мошонки, в целом улучшило непосредственные результаты лечения, однако частота рецидивов остается очень высокой. По данным ряда авторов, высокий международный прогностический индекс (МПИ), наличие симптомов интоксикации, низкий уровень сывороточного альбумина и редуцирование комбинированной программы лечения (отсутствие