

Материалы XII международного рабочего совещания, посвященного ХЛЛ (Лондон, сентябрь 2007)

Подготовили д-р мед. наук проф.
М. А. Волкова,
канд. мед. наук Т. Е. Бялик

14–16 сентября 2007 г. в Лондоне состоялось XII Международное рабочее совещание, посвященное хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ) — XII International Workshop on CLL. Рабочие совещания происходят каждые 2 года, основные доклады делают ведущие ученые, занимающиеся изучением патогенеза ХЛЛ. Кроме того, всегда докладываются результаты исследований по лечению ХЛЛ.

В докладе Н. Veelken из Фрайбургского медицинского центра (Германия) было показано, что в то время как наличие моноаллельной делеции 13q является прогностически благоприятным фактором, и продолжительность жизни больных с 13q- превышает продолжительность жизни больных с нормальным кариотипом, при биаллельной делеции 13q благоприятный прогноз утрачивается, и больные с делецией 13q на обеих хромосомах нуждаются в лечении через короткое время после начала заболевания.

В докладе С. Haffelach et al из Мюнхенской лаборатории по изучению лейкозов были доложены результаты применения разработанной в настоящее время техники культивирования лимфоцитов больных ХЛЛ, позволяющей изучать хромосомные изменения стандартным цитогенетическим методом. При сравнительном изучении кариотипа 506 больных ХЛЛ методом стандартной цитогенетики и методом FISH хромосомные aberrации были обнаружены у 83% больных при использовании стандартного метода и 78,4% при использовании FISH. При использовании FISH у 60,4% обследованных была обнаружена 1 aberrация, у 14,8% — 2, а 3 и более aberrаций обнаружено менее чем у 5% больных. В то же время при использовании стандартного цитогенетического метода, когда исследуются делящиеся клетки, одна делеция была обнаружена лишь у 38,2% обследованных, у остальных — 2–5 и более. Методом стандартного анализа были обнаружены aberrации у 31,5%

больных, у которых метод FISH не позволил выявить какие-либо изменения. В то же время у 12% больных без хромосомных aberrаций при стандартном анализе с помощью FISH были обнаружены изменения. У 5,4% больных были выявлены реципрокные транслокации (что считалось абсолютно нехарактерным для ХЛЛ) с участком локуса IgH в районе 14q32. Делеция 13q в 7,6% оказалась результатом транслокации. У пациентов с делецией 17p с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$) обнаружено больше хромосомных aberrаций, чем у не имеющих делеции 17p. Сопоставление числа и характера хромосомных aberrаций с мутационным статусом IgVH генов показало, что комплексные хромосомные aberrации с высокой степенью достоверности встречаются чаще при отсутствии соматических мутаций IgVH генов и при наличии экспрессии CD38.

В докладе D. Oscier et al (Великобритания) были доложены некоторые данные многоцентрового исследования CLL4. Анализ результатов этого исследования позволил уточнить, при каком уровне определенного признака при ХЛЛ он выступает в качестве прогностического. Было установлено, что для утраты р53, которая возникает при делеции 17p, прогностическим является 20% клеток с этим признаком. При таком уровне наблюдается низкая чувствительность к терапии, короткая беспрогрессивная и общая выживаемость ($p < 0,00005$), при меньшем количестве клеток с данной aberrацией прогностическое значение утрачивается. В то же время для делеции 11q прогностическим является обнаружение 5% клеток с данной делецией. Этот уровень сочетается с малой чувствительностью к терапии, короткой беспрогрессивной и общей выживаемостью ($p = 0,001$). Подтверждено благоприятное прогностическое значение делеции 13q но показано, что при делеции обоих аллелей благоприятное прогностическое значение утрачивается.

Вновь подтверждено, что отсутствие мутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов лимфоцитов, составляющих субстрат опухоли, с высокой степенью достоверности предвещает короткую беспрогрессивную и общую выживаемость ($p < 0,00001$ и $p = 0,002$ соответственно).

Показано, что экспрессия CD38 имеет отрицательное прогностическое значение при 7% клеток, положительных по этому признаку, а для ZAP70 такой границей является 10%. Отрицательное прогностическое значение повышение уровня b2M начинается с 3,5 мг/л.

Все указанные признаки являются прогностическими и при многофакторном анализе.

Доклад N. Chiorazzi (институт медицинских исследований, Нью-Йорк, США) был посвящен анализу и сопоставлению иммунных и аутоиммунных реакций в норме и при ХЛЛ. Были представлены данные, показывающие, что В-клеточные рецепторы нормальных лимфоцитов с немутировавшими IgV генами являются низкоаффинными и реагируют со многими антигенами, в том числе аутоантигенами. В-клеточные рецепторы лимфоцитов с мутировавшими IgV генами являются более специфичными и реагируют с ограниченным числом антигенов. Лимфоциты при ХЛЛ участвуют в тех же реакциях иммунитета, что и нормальные В-лимфоциты, но отличаются от нормальных степенью своей реактивности.

Доклад от группы F. Caligaris-Cappio (лаборатория лимфоидных опухолей миланского института онкологии, Италия) был также посвящен сопоставлению поведения нормальных лимфоцитов и лимфоцитов при В-ХЛЛ. Показано, что в лейкоэмических лимфоцитах используются преимущественно определенные IgVH гены. Это ведет к тому, что лишь ограниченная часть антигенов может быть распознана лейкоэмическими иммуноглобулинами при

ХЛЛ. В то же время известно, что лишь примерно у половины больных, преимущественно с индолентным течением ХЛЛ, В-клеточные рецепторы лимфоцитов действительно не отвечают на стимулы в лабораторных условиях, в то время как рецепторы лимфоцитов больных с агрессивным течением ХЛЛ могут быть стимулированы *in vitro*, что показывает их способность отвечать на сигналы, определяющие пролиферацию и выживаемость лимфоцитов. Эти данные свидетельствуют о том, что В-клеточный рецептор является «центральным игроком», определяющим судьбу лейкоэмической клетки.

Интересные исследования были представлены в докладе R. Dalla-Favera et al из института генетики рака (Нью-Йорк, США). Они изучают молекулярные изменения при хромосомных aberrациях при ХЛЛ. В районе 13q14, часто делетированном при ХЛЛ, располагаются гены miR-15a/miR-16-1 и dLcu2. Полученные к настоящему времени данные показывают, что одновременная утрата обоих генов приводит к развитию у мышей лимфопролиферативного заболевания, что подтверждает предположения о возможной супрессорной для опухолевого роста активности региона 13q14.

В докладе С.М. Стосе были представлены данные, показывающие, что случаи ХЛЛ с экспрессией и без экспрессии ZAP 70 отличаются по 13 генам в микросателлитных участках РНК.

Клинические аспекты, посвященные непосредственно лечению хронического лимфолейкоза, рассматривались в двух направлениях: иммунотерапия и возможность проведения аутологичной и аллогенной трансплантации стволовых клеток.

В качестве иммунотерапии в настоящее время широко используются 2 моноклональных антитела: ритуксимаб (анти CD20) и алемтузумаб (анти CD52).

В докладе группы авторов, работающих под руководством С. Dearden и D. Catovsky, показано, что высокие дозы метилпреднизолон в сочетании с ритуксимабом высоко эффективны у больных, рефрактерных к пуриновым аналогам, имеющих большую опухолевую массу и делецию 11 хромосомы. Лечение получили 14 больных, общий эффект составил 93% со средним временем до прогрессирования — 7 мес. Лишь один пациент не ответил на указанную терапию. Ответ был получен у всех четырех больных, у которых алемтузумаб в монорежиме оказался не-

эффективным. На указанную терапию ответили все 5 пациентов с делецией 11q23, среднее время без прогрессирования в этой группе составило 10,5 мес. Эти данные значительно лучше тех, которые имеются в данной клинике при использовании высоких доз метилпреднизолон в монорежиме: только у 43% больных получено улучшение, ни у кого не была достигнута полная ремиссия.

В кооперированном исследовании из Франции была оценена эффективность сочетания флударабина, циклофосфана и мабтеры (режим РФЦ) у больных с делецией 11q23, трисомией 12 и нормальным кариотипом. Эффект получен у всех 15 обследованных больных (13 полных и 2 частичные ремиссии), у 8 больных достигнуты молекулярные ремиссии. В исследовании M.Hrudkova et al из Чешской республики 19 пациентов получили РФЦ, причем, флударабин и циклофосфан назначались внутрь. Общий эффект достигнут в 84% случаев, полные ремиссии были получены у 53% больных, частичные — у 31%. В тех случаях, где определялась делеция 17 хромосомы, ответа не было или достигалась лишь временная стабилизация проявлений болезни. За 18 мес наблюдения у трех больных отмечен рецидив, двое умерли.

В работе группы S.Stilgenbauer (Ульм, Германия) изучалась активность алемтузумаба (анти CD52) у больных с мутациями гена *Trp53*. Было показано, что наиболее часто мутации *Trp53* определяются у больных с делецией 17p (делеция одного аллеля и мутация в другом), однако мутации *Trp53* обнаружены и у больных с нормальным кариотипом (у 2 из 15 обследованных), и у больных с делецией 13q (у 5 из 18 обследованных), и у 1 из 7 обследованных с трисомией 12 хромосомы. Наиболее примечательным является факт, что мутации *Trp53* не обнаружены ни у кого из 18 обследованных больных с делецией 11q, если она была единственной хромосомной aberrацией. Алемтузумаб оказался эффективным в 30% случаев независимо от наличия мутации *Trp53*. Это показывает его эффективность у больных ХЛЛ, независимо от цитогенетических aberrаций.

В нескольких докладах была показана эффективность монотерапии алемтузумабом у пациентов, рефрактерных или с рецидивом после флударабинсодержащих режимов. В докладе F.Bezares et al (Аргентина) 55 таких больных получали алемтузумаб по 30 мг 2 раза в неделю в течение двух недель, затем по 1 разу каждые 2 недели

на протяжении 40 нед. Эффект достигнут у 94% больных, у 54% — полные ремиссии. Только трое больных оказались нечувствительными к терапии алемтузумабом.

Люмиликсимаб (моноклональное антитело против антигена CD23) — новый препарат для лечения ХЛЛ. При оценке результатов I/II фазы (кооперированные исследования из США) показано, что при применении люмиликсимаба нормализуется уровень лейкоцитов, сокращаются размеры лимфатических узлов и селезенки у 91% больных. В преклинических исследованиях доказан синергизм действия люмиликсимаба с флударабином и ритуксимабом, и в настоящее время проводится рандомизированное исследование для сравнения двух режимов терапии: РФЦ и люмиликсимаб + РФЦ.

Ряд докладов был посвящен аутологичной и аллогенной трансплантации стволовых клеток. В докладе P.Dreger (Германия) были сформулированы основные показания к трансплантации на основании обобщения имеющегося опыта. Аллогенная трансплантация показана следующим категориям больных:

- нечувствительным к режимам, содержащим пуриновые аналоги, или с ранним рецидивом после их применения;
- с рецидивом в течение 24 мес после эффективного лечения режимами, содержащими пуриновые аналоги, или после аутотрансплантации;
- больным с *Trp53* aberrациями.

При использовании современных режимов кондиционирования смертность, связанная с трансплантацией, составляет менее 20%; наибольшая проблема — болезнь «трансплантат против хозяина».

В докладе J.Gribben (Великобритания) было подчеркнуто, что аутологичная трансплантация дает шанс продолжительной ремиссии при низком риске смертности, однако после нее слишком часты рецидивы. Кроме того, этот вид трансплантации эффективен только у больных, у которых сохраняется чувствительность к терапии, используемой как «терапия спасения» (salvage).

Были доложены предварительные результаты рандомизированного исследования из Франции. Исследовалась эффективность аутотрансплантации как консолидирующего режима после достижения полной ремиссии в результате проведения трех циклов СНОР и трех циклов терапии флударабином. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе боль-

ным проводилась аутотрансплантация, пациенты 2-й группы были оставлены под наблюдением. Из 212 пациентов рандомизированы для аутотрансплантации 87; из них действительно получили аутотрансплантацию 56. В течение 42 мес последующего наблюдения не было зафиксировано ни одного случая миелодиспластического синдрома или вторичного острого лейкоза у больных, перенесших аутотрансплантацию, однако у четырех больных развился синдром Рихтера и у двух — множественная миелома. 34 больных умерли до трансплантации (из них 10 — до рандомизации) от различных причин (прогрессирование болезни, лекарственная токсичность и по причинам, не связанным с ХЛЛ и лечением). Смертность в двух группах (получивших трансплантацию и оставленных под наблюдением) различалась не существенно. Авторы при анализе исследования приходят к выводу, что применение аутотрансплантации дает сходные результаты с использованием флударабина в комбинации с мабтерой и циклофосфаном.

В докладе С. Могено (Испания) также подчеркнута, что отсутствие плато в кривых беспрогрессивной и общей выживаемости доказывает, что с помощью аутологичной трансплантации невозможно излечить больных ХЛЛ.

В докладе R. Storb (Сизтл, США) были доложены результаты аллогенной трансплантации от родственного (52 больных) и неродственного (30 больных) донора. Возраст больных, получивших трансплантацию, составлял от 42 до 72 лет. В течение четырех лет наблюдения частота рецидивов и про-

грессирования составила 32%. Смертность, не связанная с рецидивом, в первые 100 дней после трансплантации составила 9%, в течение четырех лет — 23%. 4-летняя общая выживаемость для получивших трансплантацию от родственного донора составила 50%, беспрогрессивная — 43%, от неродственного донора — 64 и 45% соответственно. Это показывает, что аллогенная трансплантация, в том числе от неродственного донора, с немиелоаблативным режимом кондиционирования дает длительные ремиссии при хорошем состоянии перенесших их больных.

На последнем заседании профессор D. Catovsky прочитал мемориальную лекцию, посвященную памяти выдающегося английского клинициста Дэвида Голтона (David Galton), умершего в 2006 г. Голтон родился в Лондоне в 1922 г., в 1946 г. он закончил свое медицинское образование и затем работал в Royal Marsden Hospital, с 1969 г. как первый глава созданного при этом госпитале отдела по изучению лейкозов. Его учениками являются такие известные ученые, как John Goldman, Daniel Catovsky, Alexander Spiers. Голтон первым опубликовал данные по использованию миелосана, хлорамбуцила и мелфалана при онкологических заболеваниях, положив начало их химиотерапии. В то же время он был блестящим морфологом, поражавшим своих учеников способностью прекрасно помнить морфологические особенности картины крови у своих пациентов. Его наибольший вклад в диагностику и классификацию гематологических заболеваний был внесен его участием в

создании первой FAB-классификации и в ее последующем развитии и совершенствовании.

С 1963 г. он занимался изучением ХЛЛ. Им высказано много соображений о природе заболевания и его особенностях. Например, он выделял два типа лимфоцитов при ХЛЛ, которые обнаруживаются при индолентном и при агрессивном течении болезни. Впоследствии это было подтверждено разным временем удвоения числа лимфоцитов при разных вариантах заболевания. В 1966 г. Голтон опубликовал работу, которую можно считать первым шагом к созданию классификаций стадирования ХЛЛ по Rai и Binet. Созданная им коллекция слайдов с картиной крови при разных вариантах ХЛЛ помогла впоследствии выделить хронический пролимфоцитарный лейкоз и трансформацию ХЛЛ в пролимфоцитарный лейкоз.

Голтон пользовался огромным авторитетом у своих коллег в Англии и во всем мире. В 1986 г. он был награжден званием «Commander of the British Empire» — высшая награда, которая присваивается в Англии деятелям науки и культуры за особые заслуги и достижения. До конца жизни он участвовал в работе многих научных и общественных организаций.

Мемориальная лекция профессора D. Catovsky завершилась вручением супруге и сыновьям профессора Голтона присужденной ему медали Rai-Binet которая была учреждена несколько лет назад и вручается ученым разных стран за наиболее существенный вклад в исследования и терапию ХЛЛ.

