

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Введение	12
Глава 1. История хронического лимфолейкоза	13
Глава 2. Геномный пейзаж хронического лимфолейкоза: клинические параллели	23
Глава 3. Гены иммуноглобулинов при хроническом лимфолейкозе	38
Глава 4. Тканевое микроокружение хронического лимфолейкоза	51
Глава 5. Клональная эволюция хронического лимфолейкоза	65
Глава 6. За пределами генетических aberrаций: эпигенетические механизмы и их значимость при хроническом лимфолейкозе	77
Глава 7. Синдром Рихтера	107
Глава 8. Иммунофенотипирование в диагностике хронического лимфолейкоза и других В-клеточных хронических лимфопролиферативных заболеваний	128
Глава 9. Патоморфологическая диагностика лимфоцитарной лимфомы/В-клеточного хронического лимфолейкоза	156
Глава 10. Диагностика хронического лимфолейкоза и мониторинг эффективности терапии	166
Глава 11. Минимальная остаточная болезнь при хроническом лимфолейкозе	192
Глава 12. Иммунохимиотерапия в лечении хронического лимфолейкоза	219
Глава 13. Брунтонтирозинкиназа как терапевтическая мишень	246
Глава 14. BCL-2 в качестве терапевтической мишени	291
Глава 15. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении хронического лимфолейкоза	313
Глава 16. Инфекции у больных хроническим лимфолейкозом	336

Глава 17. Аутоиммунные цитопении у больных хроническим лимфолейкозом.....	382
Глава 18. Современные возможности терапии хронического лимфолейкоза и клиническая практика	398
Глава 19. Использование иммуноглобулинов для коррекции иммунодефицитных состояний у больных хроническим лимфолейкозом	430
Глава 20. Рекомендации Европейской исследовательской инициативы по хроническому лимфолейкозу по анализу мутаций в гене <i>TP53</i> при хроническом лимфолейкозе.....	437
Глава 21. Анализ мутационного статуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов при хроническом лимфолейкозе: обновленные рекомендации Европейской исследовательской инициативы по хроническому лимфолейкозу (2017)	454
Глава 22. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	463
Предметный указатель	473

Глава 1

История хронического лимфолейкоза

Д.Н. Стефанов

История исследований ХЛЛ представляет собой серию великолепных открытий и целенаправленного научного поиска, результатом которого стали разработка диагностики и появление целого ряда лекарственных препаратов, которые совершенно изменили судьбу пациентов с ХЛЛ. Создатель первой классификации ХЛЛ доктор Kanti Rai в своей работе, посвященной истории этой болезни, считает, что наиболее значимыми событиями, повлиявшими на наше представление о ХЛЛ, стали разработка иммунологической классификации, изучение биологии заболевания молекулярными методами, исследования прогностических факторов и разработка новых лекарственных препаратов [1].

История ХЛЛ и других имфопрлиферативных заболеваний (ЛПЗ) неотделима от истории иммунологии. Опухоль может «амплифицировать» до гигантских размеров редкие популяции клеток иммунной системы, поэтому изучение субпопуляций нормальных лимфоцитов происходило при непрерывном сопоставлении с лимфатическими опухолями. Лимфатические опухоли в значительной степени «наследуют» свойства своих нормальных аналогов, поэтому изучение данных опухолей позволяет понять распределение в тканях, миграцию, функцию нормальных лимфоцитов. Различия в характере экспрессии иммунофенотипических маркеров иногда позволяют понять, какие признаки опухоли новоприобретенные, а какие унаследованы от клеток-предшественниц.

ХЛЛ — очень удобная модель для изучения: опухолевые клетки доступны анализу в любое время на протяжении болезни. Выделить чистую опухолевую популяцию гораздо проще, чем в случае солидных опухолей. Именно поэтому первые исследования клональной эволюции опухоли методами высокопроизводительного секвенирования как феномена, свойственного всем онкологическим заболеваниям, были проведены на модели ХЛЛ.

В истории ХЛЛ можно выделить несколько периодов: эру открытия, эру начальных исследований, эру иммунохимиотерапии (ИХТ) и активных исследований биологии ХЛЛ, современную эру таргетных препаратов.

ПЕРВАЯ ЭРА. ОТКРЫТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА КАК ОТДЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. 1845–1924 ГОДЫ

Исследователи F. Gunz [2] и T. Hamblin [3] полагают, что первое описание пациента с лейкозом представил в 1827 г. доктор A. Velpeau. Этим пациентом был цветочник и торговец лимонадом месье Верни. Несмотря на пристрастие к алкоголю и женщинам, этот господин дожил вполне счастливым и здоровым до 63 лет «и даже сумел избежать заражения сифилисом», однако в 1825 г. у него развились вздутие живота, лихорадка и слабость, и вскоре после госпитализации он скончался. На вскрытии были обнаружены значительно увеличенные печень и селезенка, а также «кровь, плотная как каша», и доктор Velpeau предположил, что это были гной вместе с черной субстанцией. Схожие описания крови появились в 1839 г.: при исследовании под микроскопом «кровь была настолько заполнена белыми бесцветными частицами, что сначала показалось, что это гной».

Другой исследователь лейкозов, проф. D. Galton [4], полагал, что историю этого заболевания правильнее отсчитывать с 1845 г. В этом году доктор D. Craigie [5] опубликовал описание двух клинических случаев, клинически сходных с описанием пациента, данным A. Velpeau, а доктор J.H. Bennett [6] представил патолого-анатомическое описание и микроскопию крови умерших, в котором отметил, что гнойный характер крови у пациентов не был связан с воспалительным процессом, и назвал данное состояние лейкоцитемией (рис. 1.1).



- Appearance of a drop of blood, magnified 250 diameters, taken from Tinlay's finger.
- The same, after the addition of acetic acid.
- A drop of blood, treated by acetic acid 24 hours after being taken from the arm by venesection.

Рис. 1.1. Клетки крови пациента, умершего от невоспалительного нагноения крови. Bennett J.H., 1852 [7]. Подписи под изображением: *Appearance of a drop of blood, magnified 250 diameters, taken from Tinlay's finger*: Изображение капли крови, увеличенное до 250 диаметров, полученной из пальца Тинлея; *The same, after the addition of acetic acid*: То же, после добавления уксусной кислоты; *A drop of blood, treated by acetic acid 24 hours after being taken from the arm by venesection*: Капля крови, обработанной уксусной кислотой через 24 ч после изъятия из руки посредством венесекции

В том же 1845 г. R. Virchow [8] описал еще два клинических случая и предположил, что они являются разными формами одного заболевания. У одного пациента при отсутствии изменений в крови отмечались увеличение лимфатических узлов (ЛУ) и селезенки с характерной микроскопической картиной — инфильтрацией «гнойными» клетками и отсутствием воспаления. Он охарактеризовал это состояние как «лимфосаркому» и предположил, что по своей природе оно схоже с лейкозом. У другого пациента отмечалось постепенное медленное увеличение шейных, подмышечных и паховых ЛУ на протяжении 2 лет, после смерти на вскрытии селезенка была не увеличена, но плотнее, чем обычная, а в крови белых клеток было в 2–3 раза больше, чем красных. Таким образом, он разделил «спленическое» и лимфатическое «белокровие».



Рис. 1.2. Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow). Фотография с сайта www.nlm.nih.gov

Во второй половине XIX в. стало возможным различать внутриклеточные структуры, что позволило дифференцировать лейкоциты. В 1881 г. в своей диссертационной работе M. Einhorn выделил и описал малые и большие лимфоциты. Благодаря этому W. Turk [10] в 1903 г. смог описать клинические, патоморфологические и гематологические характеристики различных состояний, сопровождавшихся увеличением ЛУ и лимфоцитозом в крови, и впервые разделить лимфосаркомы и ХЛЛ, который в той публикации был назван «хронический злокачественный лимфоматоз». Вскоре после этого описание ХЛЛ было включено в одно из самых значительных медицинских пособий того времени, *The Principles and Practice of Medicine* [11].

ВТОРАЯ ЭРА. ПЕРВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА. 1924–1973 ГОДЫ

Вторую эру в изучении ХЛЛ можно отсчитывать с 1924 г., когда впервые анализ 92 пациентов с ХЛЛ представили G. Minot и R. Isaacs [12]. Они проанализировали эпидемиологические аспекты заболевания, клинические проявления, определили среднюю продолжительность жизни этих пациентов (40 мес), а также сравнили два существовавших в то время клинических подхода к ведению пациентов — лучевую терапию с динамическим наблюдением (анализ показал, что применение лучевой терапии не увеличивает продолжительность жизни пациентов).

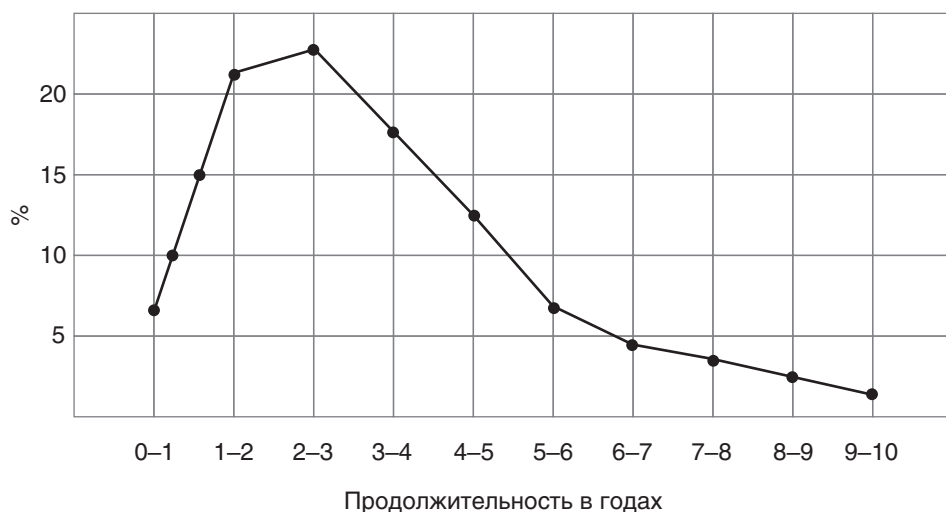


Рис. 1.3. Распределение продолжительности жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом. Minot G., Isaacs R., 1924 [12]

Следующим крупным анализом стала публикация В. Leavell в 1938 г. [13], в которой он на основании данных 128 пациентов смог представить больше информации о клинической картине ХЛЛ, а также проанализировать факторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов.

Большую роль в развитии представлений о ХЛЛ сыграли статья «Патогенез хронического лимфолейкоза» проф. D. Galton (1966) [14] и статья «Хронический лимфолейкоз — заболевание с накоплением иммунологически некомпетентных лейкоцитов» проф. W. Dameshek (1967) [15]. В этих двух обзорах суммировалась и анализировалась вся информация, накопленная относительно ХЛЛ к середине 1960-х годов. Оба автора одновременно, хотя и независимо друг от друга, пришли к выводу, что основным механизмом развития ХЛЛ является накопление функционально некомпетентных лимфоцитов, а не их ускоренная пролиферация, как думали раньше. Также было высказано предположение, что скорость увеличения количества лимфоцитов в крови — один из предикторов продолжительности жизни пациентов, и предложено разделение пациентов на группы риска в зависимости от определенных клинических критериев: связанных с заболеванием симптомов, увеличением ЛУ, печени, селезенки и изменений в крови.

На вторую эру приходится и появление первых лекарственных препаратов для лечения ХЛЛ. В 1955 г. была опубликована одна из ключевых работ в истории ХЛЛ «Клинические исследования р(DI-2-хлорэтиламино)-фенилбутановой кислоты (СВ 1348) при злокачественных лимфомах» [16]. В ней D. Galton представил первый опыт применения хлорамбуцила у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе в эту работу было включено 8 пациентов с ХЛЛ. У 4 из 8 пациентов был достигнут эффект — увеличение гемоглобина и количества тромбоцитов, умень-

шение размеров ЛУ и селезенки. Вскоре после этого, в 1961 г., R. Shaw и соавт. [17] продемонстрировали противолейкозный эффект преднизолона у 18 пациентов с ХЛЛ, выразившийся в уменьшении размеров ЛУ, печени и селезенки, улучшении показателей крови, а также значительном улучшении самочувствия и уменьшении симптомов заболевания у большинства пациентов. Эти два исследования стали началом лекарственной терапии ХЛЛ.

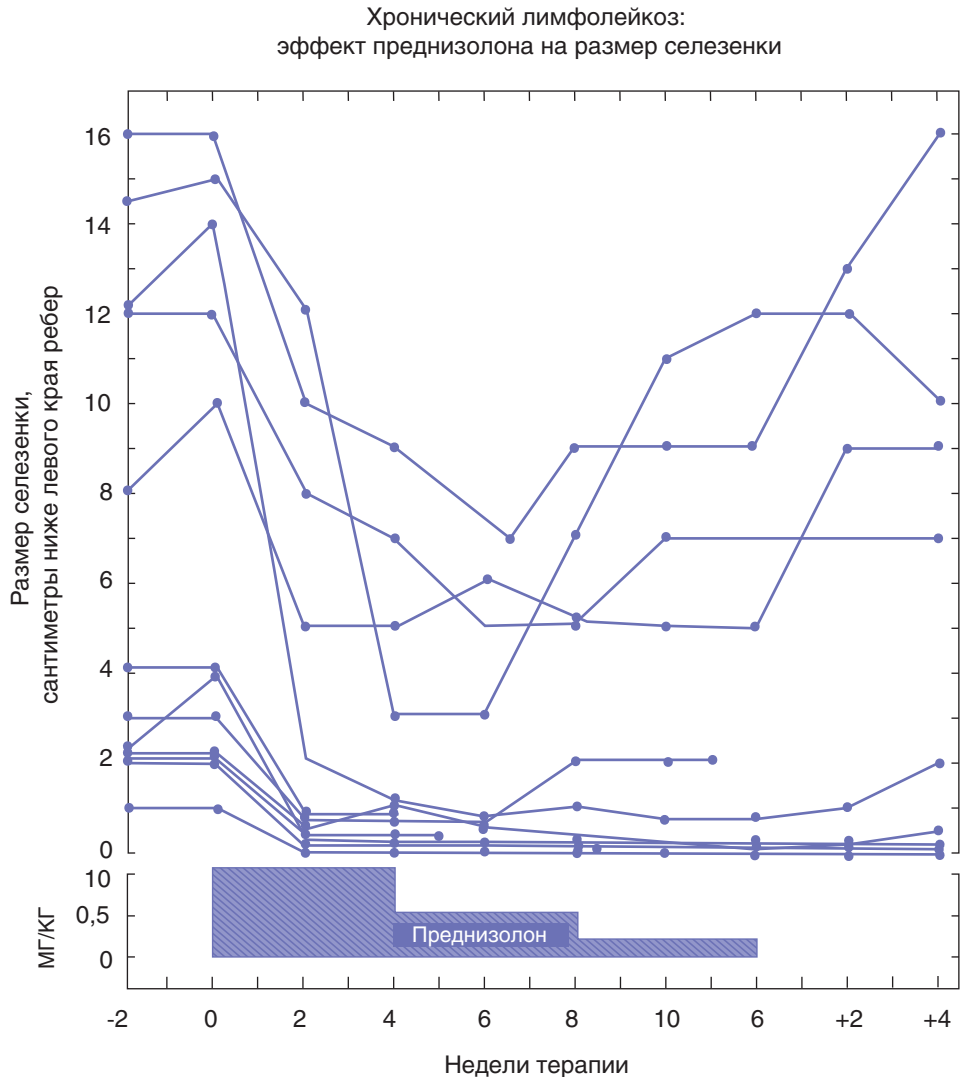


Рис. 1.4. Эффект преднизолона на размер селезенки у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Shaw R., 1961 [17]

ТРЕТЬЯ ЭРА. РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ. 1973–1997 ГОДЫ

В своей работе по истории ХЛЛ К. Rai [1] отмечает, что к первой половине 1970-х годов стали очевидными два ключевых вопроса, на которые нужно было ответить исследователям. Во-первых, из-за значительных различий в продолжительности жизни и прогнозе пациентов клиницистам было очень сложно принимать терапевтические решения. Во-вторых, необходимо было лучше понять патогенез ХЛЛ и нарушения, происходящие в опухолевых клетках при ХЛЛ.

Первой системой стадирования ХЛЛ, рекомендованной для клинического применения, стала система, предложенная К. Rai в 1975 г. [18] и получившая его имя. Он выделил пять стадий заболевания в зависимости от картины крови, костного мозга (КМ) и увеличения ЛУ, селезенки и/или печени. В 1988 г. эта классификация была несколько пересмотрена и количество групп было сокращено до трех [19].

Вскоре после К. Rai, в 1977–1981 гг., свою систему стадирования предложила французская группа исследователей во главе с J.L. Binet [20–22]. В ней выделялись три стадии на основании изменений в периферической крови и количества вовлеченных зон поражения.

Системы стадирования Rai и Binet в 1981 г. были рекомендованы Международной рабочей группой по ХЛЛ (iwCLL; англ. International Workshop on Chronic Lymphocytic leukemia) для рутинного клинического использования. В 1988 г. была сделана попытка интегрировать эти системы в одну, но на практике интегральная система никогда не применялась [22, 23]. В США традиционно используют классификацию К. Rai, а в Европе – J. Binet (рис. 1.5).

Разработка в 1980-х годах этих двух систем, позволивших стратифицировать пациентов с ХЛЛ на группы с разным прогнозом, побудила многих исследователей интенсифицировать поиски новых прогностических факторов. В течение последующих нескольких лет было установлено, что прогностическое значение имеют также такие показатели, как абсолютное число лимфоцитов, морфология и размер лимфоцитов, время удвоения числа лимфоцитов, гистология КМ, ответ на химиотерапию (ХТ). Значительный вклад в изучение прогноза внес проф. E. Montserrat. В частности, им было предложено в качестве прогностического показателя время удвоения лимфоцитов (lymphocyte doubling time) [25].

В 1980-е и 1990-е годы активно изучаются иммунофенотипические и молекулярные факторы прогноза [26]. Ключевую роль в идентификации субпопуляций В-лимфоцитов и разработке диагностики ХЛЛ сыграли методы иммунофенотипирования. Многочисленные исследования, проводившиеся с 1975 г., позволили детально описать поверхностные маркеры на поверхности клеток ХЛЛ. Появление иммунологической классификации ЛПЗ значительно повысило точность диагностики ХЛЛ и позволило разработать детальные алгоритмы



Рис. 1.5. Канти Рай (Kanti Rai) (слева) и Жак-Луи Бине (Jaque Louis Binet). Фотография из статьи G. Marti и V. Zenger, 2004 г. [24]

его дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как волосато-клеточный лейкоз (ВКЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема [24].

Первые молекулярно-генетические исследования ХЛЛ были проведены в конце 1980-х годов. В исследованиях А. Shen и соавт. [27] и Т. Kirps и соавт. [28] было показано, что репертуар В-клеточных рецепторов при ХЛЛ ограничен и что отдельные гены вариабельных регионов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) экспрессируются в клетках ХЛЛ чаще. К концу 1990-х годов было показано, что у части пациентов последовательность дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в генах иммуноглобулинов (ИГ) аналогична герминальным клеткам, в то время как у других пациентов в ней отмечаются множественные соматические мутации. Исследование R. Damle и соавт. [29] продемонстрировало, что пациенты с немутированными, герминальными клетками ХЛЛ имели значительно худший прогноз (меньше время до начала терапии, больше линий терапии, меньшая продолжительность жизни). Эти результаты в дальнейшем неоднократно подтверждались и воспроизводились, и уже в 2000-х годах мутационный статус IGHV вошел в список доказанных прогностических критериев при ХЛЛ, влияющих на выбор тактики лечения.

Несмотря на то что цитогенетические исследования злокачественных новообразований начались еще в первой половине XX в., а первая специфическая хромосомная aberrация — филадельфийская хромосома — была описана в 1960 г., в течение длительного времени не удавалось выявить мутации,

характерные для ХЛЛ. Это было обусловлено тем, что для существовавших в то время методик необходимо было большое количество метафазных клеток. Вялотекущие опухоли, такие как ХЛЛ, имеют очень низкий пролиферативный индекс, активно делящихся клеток мало. Для понимания генетических поломок при ХЛЛ понадобилось появление новых генетических методик – флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и сравнительной геномной гибридизации. Активное применение этих методов позволило к концу 1990-х годов накопить значительный материал по часто встречающимся генетическим аномалиям при ХЛЛ (таким, как делеция 13q14 или делеция 11q), а также выявить наиболее прогностически неблагоприятную мутацию, делецию 17p, которая позже вошла в Международный прогностический индекс [30].

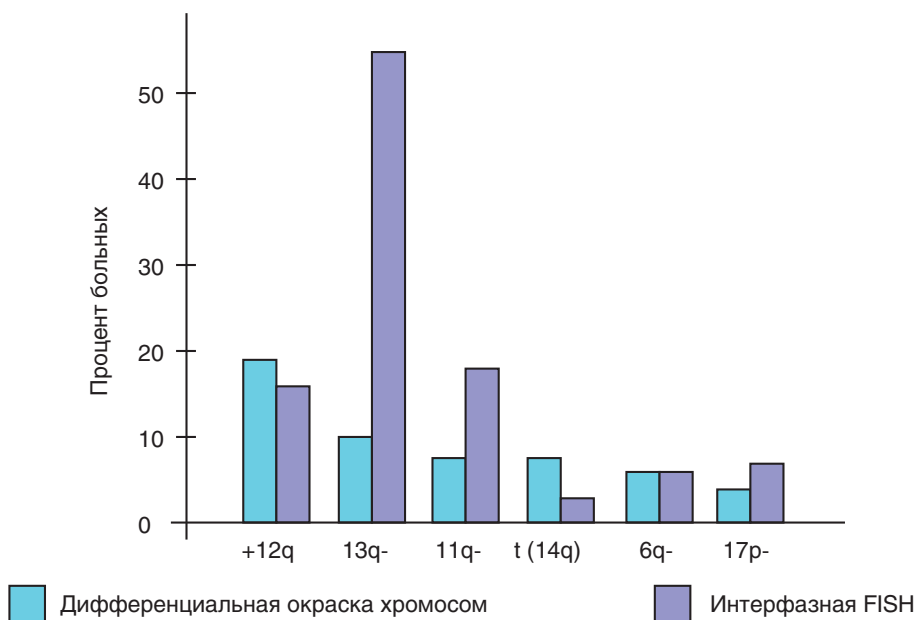


Рис. 1.6. Частота встречаемости генетических аномалий при хроническом лимфолейкозе. Stilgenbauer S., 2001 [30]

На третью эру пришелся и значительный прорыв в лечении ХЛЛ, связанный с появлением аналога нуклеозидов флударабина. Его применению при этом заболевании мы во многом обязаны М. Keating: в 1989–1991 гг. он опубликовал серию работ по активности флударабина при ХЛЛ [31, 32]. В 1993 г. его же группа представила данные по применению комбинации флударабина и преднизолона у 264 пациентов с ХЛЛ [33]. В 2000 г. К. Rai опубликовал первое прямое проспективное сравнение терапии флударабином и хлорамбуцилом и показал, что, несмотря на более тяжелую токсичность, флударабин значительно эффективнее, чем прежние терапевтические опции [34].

СОВРЕМЕННАЯ ЭРА. 1997 ГОД — НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

К середине 1990-х годов одновременно со значительным развитием как биологических наук, так и фармацевтики наметился новый подход к поиску лекарственных препаратов в онкологии. Он состоял в глубоком изучении биологии опухолевых клеток при конкретном заболевании и разработке лекарственных препаратов, целенаправленно действующих на конкретный специфический онкогенный механизм. Одним из первых таких препаратов был ритуксимаб, представляющий собой МКА к белку CD20, который экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов. Первые исследования ритуксимаба проводились преимущественно у пациентов с В-клеточными лимфомами [35–37], но регуляторные органы посчитали препарат перспективным для ХЛЛ, и он был зарегистрирован в США для этого заболевания в 1997 г. В первых работах по изучению эффективности ритуксимаба было установлено, что ритуксимаб в монорежиме значительно менее эффективен при ХЛЛ, чем при других лимфомах, и вызывает лишь непродолжительные частичные ремиссии (ЧР) [38]. Но уже к середине 2000-х годов были опубликованы работы, которые открыли современную эру терапии ХЛЛ [39–41]: представлены данные о значительном увеличении выживаемости пациентов при добавлении ритуксимаба к цитостатической терапии — флударабину или комбинации флударабина и циклофосфида. Исследования показали, что ритуксимаб не только увеличивает эффективность ХТ при ХЛЛ, но обладает умеренной токсичностью и хорошо переносится пациентами. Это позволило быстро расширить спектр его применения: были предложены эффективные схемы для терапии пациентов, которые не могут получать высокотоксичный флударабин [42].

В начале 2010 г. детальное изучение механизмов действия МКА позволило разработать и начать исследования анти-CD20 МКА нового поколения с более высокой, чем у ритуксимаба, эффективностью, одно из которых — обинутузумаб — стремительно вошло в практику и в комбинации с хлорамбуцилом стало новым стандартом лечения пожилых и ослабленных пациентов [43].

Наиболее значительные достижения последних десятилетий связаны с исследованиями сигнальных путей, играющих роль в жизнедеятельности опухолевой клетки при ХЛЛ. Одним из них является сигнальный путь В-клеточного рецептора. Его ключевое значение для жизнеспособности и дифференцировки нормальных В-лимфоцитов было показано в работах научной группы К. Rajewsky в 2004 г. [44]. В 2007 г. группа разработчиков сообщила о возможности создать молекулу, угнетающую активность тирозинкиназы Брутона (ВТК; англ. Bruton's tyrosine kinase) — центрального компонента передачи сигнала по этому сигнальному пути [45], и уже через 5 лет, в 2012 г. R. Advani и соавт. опубликовали первые результаты клинического применения селективного необратимого ингибитора ВТК ибрутиниба, показавшие его активность у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточных новообразований [46]. В том же году были опубликованы результаты Ib–II фазы исследования по применению препарата при рецидивах ХЛЛ [47]. Уже через год Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препара-

ратов США (Food and Drug Administration) зарегистрировало этот препарат для лечения ХЛЛ. К сегодняшнему дню ибрутиниб уже стал стандартом лечения многих групп пациентов с ХЛЛ, которые раньше считались крайне неблагоприятными. Недавняя регистрация ингибитора ВТК второго поколения — акалабрутиниба позволит расширить терапевтические возможности ХЛЛ.

Другим сигнальным путем, изучение которого привело к разработке нового эффективного препарата для лечения ХЛЛ, стал BCL-2-регулируемый сигнальный путь апоптоза. Исследования белков-регуляторов апоптоза начались еще в конце 1980-х годов, в середине 1990-х годов было описано биологическое значение экспрессии белка BCL-2 (англ. B-cell lymphoma 2 — В-клеточная лимфома 2) в развитии и клиническом течении ХЛЛ [48]. Попытки разработать ингибитор BCL-2 предпринимались с начала 2000-х годов, однако возможности клинического применения этих препаратов лимитировались выраженной миелотоксичностью. Детальное изучение причин неудач и механизмов токсичности позволило в 2013 г. группе американских исследователей наконец создать эффективный и безопасный препарат этой группы [49]. Лишь 3 года понадобилось, чтобы препарат прошел необходимые фазы испытаний и показал свою эффективность, в 2016 г. он получил регистрационное удостоверение в США для лечения пациентов с ХЛЛ.

Появление в столь короткий промежуток времени новых, эффективных препаратов для лечения ХЛЛ заставляет врачей и исследователей значительно пересмотреть свой взгляд на это заболевание, а также МКА и ингибиторы сигнальных путей по-новому стратифицировать пациентов на группы риска и совершенно иначе оценивать их прогноз. Изменились требования к диагностике ХЛЛ, к оценке результатов лечения. Текущие исследования комбинаций этих препаратов дают надежду на то, что, возможно, со временем мы перестанем относиться к ХЛЛ как к хроническому, неизлечимому и неизбежно рецидивирующему заболеванию, и хотя бы у части пациентов сможем говорить об излечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ



Для цитирования

Д.Н. Стефанов «История хронического лимфолейкоза» в книге: Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 480 с.