

Катаева Е.В.¹, Голенков А.К.¹, Митина Т.А.¹, Клинушкина Е.Ф.¹, Трифонова Е.В.¹,
Высоцкая Л.Л.¹, Черных Ю.Б.¹, Чуксина Ю.Ю.¹, Когарко И.Н.², Когарко Б.С.²,
Марьина С.А.³, Белоусов К.А.¹, Захаров С.Г.¹

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия;

²Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, 119991, г. Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
126167, г. Москва, Россия

У 15 больных впервые выявленным хроническим лимфолейкозом проводили анализ свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови методом Free Light. Одновременно изучали иммунофенотип лимфоцитов периферической крови (включая κ/λ-соотношение легких цепей Ig), выраженность абсолютного лимфоцитоза и клинические проявления болезни. У 11 из 15 больных отмечен клональный характер изменений концентраций СЛЦ. При этом у 7 установлен κ-тип клона (κ/λ > 1,65), у 4 – λ-тип клона (κ/λ < 0,26). Клональность по СЛЦ совпадала с изотипом легких цепей Ig клональных В-лимфоцитов, установленным при иммунофенотипическом исследовании. У остальных 4 больных не выявлено клонального характера концентраций СЛЦ, хотя была обнаружена рестрикция по λ-типу легкой цепи на мембране клональных В-лимфоцитов и наличие абсолютного лимфоцитоза в анализах крови. У 10 больных концентрацию СЛЦ изучали до и после проведения 6 курсов RFC-терапии. В этой группе у 6 больных был обнаружен опухолевый клон СЛЦ. После лечения у 4 пациентов получено снижение концентрации опухолевых легких цепей в среднем на 63,1%, нормализация κ/λ-соотношения на В-лимфоцитах, что совпадало с отсутствием абсолютного лимфоцитоза. У 2 больных не было отмечено снижения концентрации опухолевых СЛЦ, хотя нормализовалось κ/λ-соотношение на мембране В-лимфоцитов, отсутствовал абсолютный лимфоцитоз, что сопровождалось клиническим улучшением. У 4 больных концентрация СЛЦ сыворотки крови до и после лечения колебалась в пределах нормальных значений. Таким образом, у 73,7% больных в ходе исследования был отмечен клональный характер изменений концентраций СЛЦ. Данный критерий можно рассматривать как интегральный показатель массы опухоли и фактор эффективности терапии.

Ключевые слова: свободные легкие цепи; хроническим лимфолейкоз; RFC-терапия; эффективность лечения.

Для цитирования: Катаева Е.В., Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Чуксина Ю.Ю., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Марьина С.А., Белоусов К.А., Захаров С.Г. Клинические аспекты определения свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 153-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-153-157>

Kataeva E.V.¹, Golenkov A.K.¹, Mitina T.A.¹, Klinushkina E.F.¹, Trifonova E.V.¹, Vysotskaya L.L.¹, Chernykh Yu.B.¹,
Chuksina Yu.Yu.¹, Kogarko I.N.², Kogarko B.S.², Maryina S.A.³, Belousov K.A.¹, Zakharov S.G.¹

CLINICAL ASPECTS OF SERUM-FREE IMMUNOGLOBULIN LIGHT CHAINS DETECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation;

²N. Semenov Institute Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991, Russian Federation;

³National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Presence of Serum-Free Immunoglobulin Light Chains (sFLC) was analyzed for 15 patients with newly diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). All patients were also characterized by peripheral blood lymphocytes' immunotype (including κ/λ), presence of absolute lymphocytosis and clinical data. Of the 15 patients 11 had elevated concentrations of monoclonal sFLC: 7 patients had elevated κ sFLC (κ/λ ratio > 1,65); 4 patients had elevated λ sFLC (κ/λ ratio < 0,26). The type of elevated clone for sFLC was the same as the isotype of clonal lymphocytosis. The remaining 4 of 15 patients did not have elevated concentrations of sFLC whereas clonal lymphocytosis (λ type for all 4 patients) and absolute lymphocytosis were observed. 10 of 15 patients received 6 courses of RFC-therapy. For those patients sFLC concentration was measured before and after the therapy. In 6 of 10 patients tumor clone of sFLC was detected. After RFC-therapy, 4 of those patients demonstrated a reduction in concentrations of elevated sFLC on average for 63,1% and a normal κ/λ ratio that corresponded with the absence of clonal and absolute lymphocytosis. The remaining 2 patients did not have a decrease in sFLC concentrations and had abnormal κ/λ ratio, however, tumor clone lymphocytes and absolute lymphocytosis were not detected, that was presented with better overall clinical outcome. In 4 out of 10 patients that demonstrated no initial elevation in

clonal sFLC, measured sFLC concentrations varied within the normal range. Conclusions: 73,7% of CLL patients in our study showed elevated concentrations of clonal sFLC. Serum-Free Light Chains concentration could serve as an integral criterion for evaluation of tumor mass and therapy effectiveness.

Key words: Serum-Free Light Chains; Chronic Lymphocytic Leukemia; RFC-therapy; therapy effectiveness.

For citation: Kataeva E.V., Golenkov A.K., Mitina T.A., Klinushkina E.F., Trifonova E.V., Vusotskaya L.L., Chernykh Yu.B., Chuksina Yu.Yu., Kogarko I.N., Kogarko B.S., Mariina S.A., Belousov K.A., Zakharov S.G. Clinical aspects of serum-Free Immunoglobulin Light Chains detection in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(3): 153-157. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-153-157>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06 October 2017

Accepted 20 October 2017

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к лимфо-пролиферативным заболеваниям и характеризуется накоплением CD5⁺ В-лимфоцитов. Опухолевый клон определяется в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени, селезенке и других органах.

В связи с тем, что в норме В-лимфоциты являются предшественниками клеток-антителопродуцентов, у части больных ХЛЛ опухолевые лимфоциты сохраняют способность синтезировать моноклональные иммуноглобулины (Ig). Это подтверждается исследованиями, обнаружившими М-градиент при электрофорезе белков сыворотки крови и иммунофиксации [1].

При определении свободных легких цепей (СЛЦ) Ig сыворотки крови при ХЛЛ методом Free Light, чувствительность которого значительно выше электрофореза или иммунофиксации, изменение концентрации СЛЦ или клональный характер к/λ-отношения наблюдаются значительно чаще [1].

Рассматривая более детально патогенез ХЛЛ, следует учитывать этапы В-лимфогенеза, которые могут быть мишенями для опухолевой трансформации. Первой подобной точкой В-клеточной дифференцировки, которая подвергается опухолевой трансформации, может быть лимфоцит, не прошедший через зародышевый центр фолликула лимфатического узла. В этих случаях развивается немутированная форма ХЛЛ. Другой вероятной точкой развития ХЛЛ может быть В-лимфоцит, прошедший через зародышевый центр, где он подвергается соматической гипермутации и селекции с последующим превращением в В-лимфоцит памяти. В этих случаях развивается мутированная форма болезни. Имеющиеся

исследования в этом направлении также подтверждают это положение на генетическом и клиническом уровнях [2]. При измененном к/λ-отношении СЛЦ Ig сыворотки крови чаще выявляются немутированные формы генов, кодирующих синтез вариабельных регионов тяжелых цепей Ig [3]. Связь выявленных изменений концентраций СЛЦ Ig сыворотки крови у больных ХЛЛ с клинической картиной заболевания представлены в ряде работ [3–6]. При этом установлено три типа нарушений синтеза СЛЦ Ig сыворотки крови при ХЛЛ [3].

Первое выражается в моноклональном увеличении концентрации κ- или λ-СЛЦ, определяемом по измененному к/λ-отношению. Другое – в поликлональном увеличении концентрации СЛЦ (увеличении концентрации κ и/или λ с нормальным к/λ-отношением). Третье нарушение характеризуется измененным к/λ-отношением без увеличения концентрации κ- или λ-СЛЦ. Отмечено уменьшение времени до начала терапии и общей выживаемости в группе больных ХЛЛ с измененным к/λ-отношением по сравнению с больными с нормальной концентрацией СЛЦ Ig сыворотки крови [5, 6].

Основываясь на представленных данных литературы, можно рассматривать концентрацию СЛЦ Ig как новый биологический маркер, позволяющий разделить ХЛЛ по этому признаку на СЛЦ-позитивную и СЛЦ-негативную формы. Больные ХЛЛ с разными формами могут иметь разные прогностические риски течения заболевания. Интерес к этим исследованиям по-прежнему остается высоким. Это связано с недостаточным количеством работ по использованию метода определения концентрации СЛЦ Ig сыворотки крови в качестве критерия эффективности терапии.

Цель работы – оценить влияние изменения концентрации СЛЦ Ig сыворотки крови на клиническое течение и эффективность противоопухолевого лечения.

Материал и методы

В исследование включены 15 больных ХЛЛ (13 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 41 до 74 лет, средний возраст 56 лет. Стадию болезни и эффективность лечения оценивали согласно критериям, которые были предложены Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. [7].

Впервые выявленный ХЛЛ был у 12 больных, из них у 6 – II стадия, а еще у 6 – IV стадия по Rai [7]. У 3 больных диагностирован рецидив после лечения программами RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан) и RB (ритуксимаб, бендамустин) [8], все 3 больных со II стадией по Rai, из них у 2 зафиксирована резистентность к проводимому лечению. Всем больным проводили стандартные клинические исследования и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (ПК) для установления диагноза и подтверждения рецидива. Концентрацию СЛЦ Ig определяли в сыворотке крови больных нефелометрическим методом на иммунохимическом анализаторе Immage 800

Для корреспонденции:

Катаева Елена Васильевна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия. E-mail: e.kataeva2010@yandex.ru.

For correspondence:

Kataeva Elena V., MD, PhD, senior researcher Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: e.kataeva2010@yandex.ru.

Information about authors:

Kataeva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>;
Golenkov A.K., <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>;
Mitina T.A., <http://orcid.org/0000-0001-7493-0030>;
Klinushkina E.F., <http://orcid.org/0000-0001-8249-5753>;
Trifonova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-8132-3378>;
Vusotskaya L.L., <http://orcid.org/0000-0002-4604-2842>;
Chernykh Yu.B., <http://orcid.org/0000-0002-7271-1560>;
Chuksina Yu.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-4393-1759>;
Kogarko I.N., <http://orcid.org/0000-0002-5065-6249>;
Kogarko B.S., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1528>;
Maryina S.A., <http://orcid.org/0000-0003-3116-6764>;
Belousov K.A., <http://orcid.org/0000-0001-9028-7671>;
Zakharov S.G., <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>.

Таблица 1

Сравнительный анализ к/λ-отношения СЛЦ Ig сыворотки крови, иммунофенотипа лимфоцитов крови, клинических данных у 15 больных ХЛЛ

№ исследования	Отношение к/λ-СЛЦ (клон) (норма 0,26–1,65)	Отношение к/λ на В-лимфоцитах крови (норма 2,5–4)	Абсолютный лимфоцитоз крови, $\times 10^9/\text{л}$ (норма до $5 \times 10^9/\text{л}$)	Стадия и фаза болезни
κ-тип ($\kappa/\lambda > 1,65$)				
1	2,85	2,7	7,8	II BB
2	3,3	11,1	90,0	IV BB
3	3,63	59,8	24,9	IVBB
4	2,84	2	0,56	II PP
5	4,72	5,3	3,6	II PP
6	8,97	23	181,0	IV BB
λ-тип ($\kappa/\lambda < 0,26$)				
7	0,16	0,007	26,3	II BB
8	0,11	0,054	9,2	II PP
9	0,09	0,003	53,9	IV BB
10	0,25	Н.д.	93,0	IV BB
11	0,15	0,009	83,0	II BB
Нет клона ($0,26 > \kappa/\lambda < 1,65$)				
12	0,32	0,03	216	IV BB
13	1,47	0,05	21	II BB
14	0,62	0,05	40	II BB
15	0,5	0,02	191	II BB

Примечание. Здесь и в табл. 2: BB – впервые выявленный ХЛЛ, PP – резистентный/рецидивный ХЛЛ (стадия по Rai [7]).

“Beckman Coulter”, США (метод Free Light). Использовали поликлональные антисыворотки к κ- и λ-СЛЦ (“Binding Site”, Англия). Иммунофенотипирование лимфоцитов ПК проводили методом 4-цветной проточной цитофлуориметрии (2-лазерный проточный цитометр “Facs Calibur”, США) с использованием панели моноклональных антител “Becton Dickinson”, США. Определяли экспрессию CD45, CD19, CD20, CD22, CD5, CD23, CD38, а также экспрессию легких цепей Ig и их соотношение (κ/λ).

Определение концентрации СЛЦ Ig и оценку соотношения κ/λ на поверхности лимфоцитов ПК проводили перед началом курса терапии или через 2 мес после предыдущего цикла лечения. У 10 больных концентрацию СЛЦ Ig сыворотки крови исследовали в динамике до и после завершения 6 индукционных циклов RFC-терапии. RFC-терапия включала в себя инфузионное введение ритуксимаба 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла, со 2-го цикла – 500 мг/м², флударабин 25 мг/м² в виде в/в инфузии во 2–4-й дни или 40 мг/м² в таблетках во 2–4-й дни, циклофосфан 250 мг/м² в/в струйно во 2–4-й дни. Циклы повторяли каждые 4 недели.

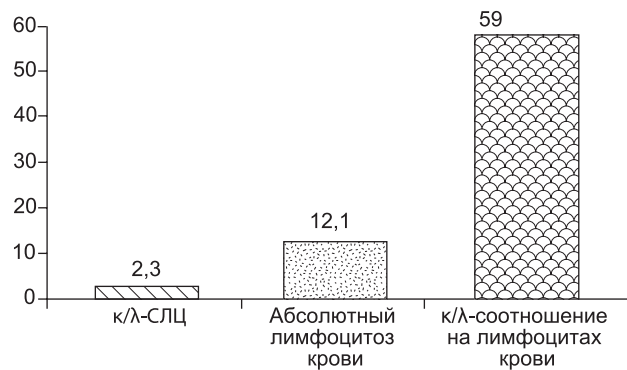
Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

При изучении концентраций СЛЦ Ig сыворотки крови клональный (опухолевый) характер изменений κ/λ-отношения выявлен у 11 (73,7%) из 15 больных ХЛЛ (табл. 1). У 6 больных установлен κ-тип опухолевого клона, у 5 – λ-тип. У остальных 4 (36,3%) больных κ/λ-отношение было в пределах нормы (0,26–1,65) [9], что свидетельствовало об отсутствии клонального характера изменений концентрации СЛЦ. Из 11 больных с наличием клона СЛЦ Ig сыворотки крови у 9 установлено повышение концентрации одного изотипа СЛЦ. У 2 других клональный тип κ/λ-отношения был сформирован за счет супрессии κ-СЛЦ. Анализ концентрации СЛЦ у больных с нормальным κ/λ-отношением выявил их колебания в пределах нормальных значений у 2 больных. В этой группе

у 1 больного было отмечено увеличение концентрации κ-СЛЦ до 16,3 мг/л (норма до 7,3 мг/л) и значительное увеличение концентрации λ-СЛЦ до 51,4 мг/л (норма 12,7 мг/л), что можно расценивать как поликлональный (неопухолевый) характер их изменения [2]. У другого больного выявлена супрессия κ-СЛЦ, на что указывает их концентрация, выходящая за пределы нижней границы нормы.

Проведен сравнительный анализ между κ/λ-отношением СЛЦ в сыворотке крови, соотношением κ/λ-цепей на поверхности лимфоцитов ПК, абсолютным лимфоцитозом и клинической картиной заболевания у 11 больных (см. рисунок). Для этого использовали показатель кратности превышения нормальных значений изучаемых параметров. Кратность превышения нормальных значений для κ/λ-отношения СЛЦ составила 2,3, для абсолютного лимфоцитоза крови 12,1, κ/λ-соотношения на лимфоцитах ПК – 59. У всех больных диагностированы



Кратность превышения нормальных значений κ/λ-СЛЦ Ig, абсолютного лимфоцитоза крови, κ/λ-соотношения на В-лимфоцитах крови у 11 больных ХЛЛ с наличием СЛЦ-клона.

Таблица 2

Динамика концентраций СЛЦ у 10 больных ХЛЛ после 6 индукционных циклов RFC-терапии

№ исследования	Отношение концентраций СЛЦ к/λ в сыворотке крови*		Концентрация опухолевых СЛЦ, мг/л		Концентрация неопухолевых к-СЛЦ, мг/л		Концентрация неопухолевых λ-СЛЦ, мг/л		к/λ-соотношение на мембране В-лимфоцитов ПК**		Лимфоциты, × 10 ⁹ /л		Фаза болезни	Ответ на ХТ
	до	после ХТ	до	после ХТ	до	после ХТ	до	после ХТ	до	после ХТ	до	после ХТ		
1	0,5(-)	0,96(-)	—	—	2,9	8,5	5,8	8,8	0,02	0	191	2,8	ВВ	ПР
2	2,84(+)	4,19(+)	41,2 κ	41,2 κ	—	—	14,5	9,8	2,0	0	0,5	0,6	РР	ПБ
3	0,62(-)	1,69(+)	—	—	11,6	51	18,8	30,1	0,05	0	40,9	0,9	ВВ	ЧР
4	0,25(+)	0,19(+)	27,7 λ	47,1 λ	6,9	8,7	—	—	14,9	N	93	0,5	ВВ	ЧР
5	0,11(+)	0,53(-)	124 λ	20,8 λ	13,2	11	—	—	0,054	2,5	9,2	1,6	ВВ	ПР
6	0,32(-)	0,82(-)	—	—	16,3	19,3	51,4	23,5	0,03	0	216	0,7	ВВ	ЧР
7	3,3(+)	1,0(-)	27,1 κ	12,6 κ	—	—	8,2	12,4	11,1	3,0	90	1,4	ВВ	ПР
8	0,16(+)	0,4(-)	16,9 λ	11 λ	2,8	4,4	—	—	0,007	2,7	26	0,8	ВВ	ЧР
9	3,63(+)	0,69(-)	36,4 κ	8,17 κ	—	—	9,54	11,9	55,8	0	24,9	0,8	ВВ	ЧР
10	1,47(-)	1,06(-)	—	—	9,95	8,39	6,76	7,94	0,05	0	21,6	1,6	ВВ	ЧР
Средние величины/диапазон изменений			κ		κ		(M ± m)		(M ± m)		(M ± m)		(M ± m)	
			34,9		20,7		9,0 ± 2,1		15,8 ± 5,6		16,4 ± 5,3		14,9 ± 3,4	
			(27,1–41,2)		(8,2–41,2)									
			λ 56,2		λ 26,3									
			(16,9–124)		(11–47,1)									

Примечание. * – минус – СЛЦ-негативный клон (κ/λ = 0,26–1,65); плюс – СЛЦ-позитивный клон κ или λ (κ/λ < 0,26 или κ/λ > 1,65); ** – клон κ – κ/λ ≥ 4, клон λ – κ/λ ≤ 0,5. ХТ – химиотерапия; ПБ – прогрессирование болезни.

II и IV стадии болезни. Оценивая полученные результаты, важно подчеркнуть, что динамика выявленных изменений была схожа. Это означает, что при СЛЦ-позитивном варианте заболевания СЛЦ Ig сыворотки крови секретируются опухолевыми клетками. Однако большие различия кратностей превышения (СЛЦ – 2,3; соотношение κ/λ мембранной экспрессии на лимфоцитах ПК – 59) позволяют утверждать, что интенсивность синтеза СЛЦ при ХЛЛ опухолевой клеткой достаточно низкая.

У 4 больных с отсутствием клона СЛЦ (СЛЦ-негативный вариант ХЛЛ) была выявлена клональность по κ/λ-соотношению на лимфоцитах ПК (кратность превышения нормальных значений – 23,4). При клиническом исследовании установлен ХЛЛ II и IV стадии. У всех больных клональные лимфоциты были λ-типа.

Обсуждение

Сравнивая две группы больных с СЛЦ-позитивным и СЛЦ-негативным вариантами ХЛЛ, можно отметить клиническое значение выявленных различий.

При СЛЦ-негативном варианте ХЛЛ концентрация СЛЦ в сыворотке крови отражает состояние нормальных клонов антителопродукторов по двум изотипам. При СЛЦ-позитивном варианте только концентрация неопухолевых СЛЦ может указывать на состояние нормальных антителопродукторов по одному изотипу. СЛЦ-позитивный и СЛЦ-негативный варианты ХЛЛ не различались по величине массы опухоли согласно выраженности абсолютного лимфоцитоза крови и клиническому стадированию болезни. Это означает, что СЛЦ-позитивная и СЛЦ-негативная формы ХЛЛ различаются по активности генов, синтезирующих СЛЦ Ig сыворотки крови. В одних случаях (СЛЦ-позитивный вариант) обеспечивается мембранная экспрессия и секреция, в других (СЛЦ-негативный вариант) – реализуется только цитоплазматическая и мембранная экспрессия легких цепей и отсутствует секреция СЛЦ.

Оценку эффективности RFC-терапии после завершения 6-циклового индукционного периода проводили у 10 больных, из них у 6 выявлен СЛЦ-клон, у 4 он отсутствовал. В анализ включали динамику концентрации СЛЦ Ig сыворотки крови, κ/λ-соотношение по экспрессии на циркулирующих В-лимфоцитах крови ПК, абсолютный лимфоцитоз крови и клинический ответ (табл. 2).

В группе больных с СЛЦ-позитивным вариантом ХЛЛ уменьшение концентрации клональных СЛЦ достигнуто у 4 из 6 на 63,1% (в среднем 35–83,3%). Это сопровождалось нормализацией κ/λ-отношения СЛЦ Ig сыворотки крови, которое определялось в пределах 0,4–0,69. При анализе клинических данных полная ремиссия (ПР) установлена у 2, частичная ремиссия (ЧР) у 2 больных. При этом соотношение κ/λ на мембране лимфоцитов ПК нормализовалось, и клон не определялся, а абсолютное число лимфоцитов приближалось к норме. На этом основании можно считать, что нормализация κ/λ-отношения СЛЦ Ig сыворотки крови может быть дополнительным критерием эффективности противоопухолевой терапии за счет визуализации минимальной остаточной болезни при СЛЦ-позитивном варианте ХЛЛ. У 2 больных не отмечено уменьшения концентрации опухолевых СЛЦ, хотя и нормализовалось κ/λ-соотношение на мембране В-лимфоцитов ПК при отсутствии в крови лимфоцитов опухолевого клона и отсутствии абсолютного лимфоцитоза, что сопровождалось клиническим улучшением. Это может свидетельствовать о более высокой чувствительности метода Free Light в определении остаточной болезни по сравнению со стандартными оценочными критериями эффективности лечения и рассматривать концентрацию СЛЦ как интегральный критерий массы опухоли, что очень важно для ХЛЛ, характеризующегося топографической асимметрией опухолевого роста.

У 4 больных с неизменным κ/λ-отношением СЛЦ Ig сыворотки крови (СЛЦ-негативным вариантом ХЛЛ)

после проведения 6-циклового RFC-индукции был получен клинический результат. У 1 больного достигнута ПР, у 3 больных – ЧР. В этой группе секрецию СЛЦ Ig сыворотки крови расценивали как поликлональную, отражающую состояние нормальных клеток-антителопродуцентов. В этой связи колебания концентрации СЛЦ можно расценивать в аспекте избирательности противоопухолевого действия RFC-программы. У 1 больного наблюдался переход СЛЦ-негативной формы в СЛЦ-позитивную форму ХЛЛ за счет колебания концентрации неопухолевых СЛЦ в процессе лечения. Средние концентрации СЛЦ до лечения были в пределах нормы: κ – 10,1 мг/л (2,9–16,3 мг/л), λ – 20,6 мг/л (5,8–51,4). У 1 больного концентрация κ - и λ -СЛЦ была снижена, что свидетельствовало о гуморальном дефиците.

После завершения программы RFC не зафиксировано цитостатической супрессии антителопродукции. При этом концентрация κ -СЛЦ возросла до 21,8 (норма 8,4–51) мг/л, а λ -СЛЦ снизилась в пределах нормы – 17,5 (норма 7,9–30,1) мг/л. У всех больных циркулирующие лимфоциты, экспрессирующие клональные легкие цепи (все λ -изотипа) не определялись после лечения, а абсолютное число лимфоцитов снизилось до нормальных значений. Анализ полученных результатов позволяет считать, что у больных с СЛЦ-негативным вариантом ХЛЛ RFC-программа лечения обладала высокой избирательностью противоопухолевого действия. Таким образом, проведенное исследование показало, что у 11 (73,7%) из 15 больных ХЛЛ определялось измененное κ/λ -отношение СЛЦ Ig сыворотки крови, что характеризует клональный характер изменения концентрации СЛЦ Ig сыворотки крови. По этому признаку можно выделить СЛЦ-позитивный и СЛЦ-негативный варианты болезни. Определение концентрации клональных СЛЦ Ig сыворотки крови в динамике проводимой терапии при СЛЦ-позитивной форме ХЛЛ является более точным критерием эффективности противоопухолевого лечения по сравнению с критериями нормализации абсолютного количества лимфоцитов ПК и отсутствия рестрикции легких цепей Ig при иммунофенотипическом мониторинге. Анализ изменений концентраций опухолевых СЛЦ и величины СЛЦ-клона позволяет расценивать метод Free Light как более информативный критерий эффективности лечения СЛЦ-позитивного варианта ХЛЛ. Оценка концентрации неопухолевой СЛЦ по одному изотипу при СЛЦ-позитивном варианте ХЛЛ и по двум изотипам СЛЦ-негативного варианта ХЛЛ позволяет визуализировать гуморальный иммунодефицит и избирательность противоопухолевого действия RFC-программы лечения ХЛЛ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

8. Поддубная И.В., Савченко В.Г., ред. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний*. М.; 2016. Доступно на: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Martin W., Abraham R., Shanafelt T., Clark R.J., Bone N., Geyer S.M., et al. Serum free light chain – a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Transl. Res.* 2007; 149(4): 231–5.
2. Fabbri G., Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic Lymphocytic leukemia. *Nature Rev. Cancer.* 2016; 16(3): 145–62.
3. Maurer M.J., Cerhan J.R., Katzmman J.A., Link B.K., Allmer C., Zent C.S., et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011; 118(10): 2821–6. doi: 10.1182/blood-2011-04-349134.
4. Katzman J.A., Clark R.J., Abraham R.S., Bryant S., Lymph J.F., Bradwell A.R., Kyle R.A. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.* 2002; 48(9): 1437–44.
5. Pratt G., Harding S., Holder R., Fegan C., Pepper C., Oscier D., et al. Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(2): 217–22. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07456.x.
6. Maurer M.J., Micallef I.N., Cerhan J.R., Katzmman J.A., Link B.K., Colgan J.P., et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(12): 1620–6. doi: 10.1200/JCO.2010.29.4413.
7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111(12): 5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
8. Поддубная И.В., Савченко В.Г., eds. *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases*. Moscow: 2016. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf (in Russian) (accessed 04.04.2017)
9. Despeziere A., Kyle R.A., Katzmman J.A., Therneau T.M., Larson D., Benson J., et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111(2): 785–9.

Поступила 06.10.17

Принята к печати 20.10.17

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем Ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта:

www.medlit.ru/journalsview/haemathology

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене.

Для этого нужно пройти простую регистрацию на сайте.