

УДК 616.155.392-071-08

ЛЕЧЕНИЕ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

Зуховицкая Е.В.¹, Фиясь А.Т.¹, Пищик Е.Ф.²¹-УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь²-УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

В статье представлены данные о клинической картине волосатоклеточного лейкоза, современных диагностических тестах, имеющих важное значение для мониторинга и терапии, включающих обязательное проведение иммунофенотипирования и выполнение трепанобиопсии с иммуногистохимическим исследованием, а также выявление наличия мутации BRAF-V600E. Представлены современные подходы к лечению волосатоклеточного лейкоза, включающие использование аналогов пуриновых нуклеозидов-пентостатина и кладрибина, позволяющих получить ремиссию у 80% пациентов со средней продолжительностью бессобытийной выживаемости более 10 лет. В статье описан случай наблюдения пациента с волосатоклеточным лейкозом, приведены результаты выполненных диагностических тестов и результаты лечения, возможные исходы заболевания и рекомендации по дальнейшей тактике лечения данного пациента.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, клиника, диагностические тесты, методы лечения.

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), являющийся β-клеточным лимфопролиферативным заболеванием, впервые описан как особая нозологическая форма в 1958 г. [2]. ВКЛ составляет около 2% от всех лейкозов и около 8% в группе лимфопролиферативных новообразований. Интерес к ВКЛ появился в 1980-е годы в связи с внедрением в клиническую практику интерферона альфа и аналогов пуриновых нуклеозидов – пентостатина и кладрибина.

Заболевают в основном лица с медианой возраста около 50 лет, мужчины более часто, чем женщины, соотношение мужчины: женщины составляет 4,5:1. Клиническое течение часто бессимптомное, и заболевание выявляется обычно при обследовании в связи с другими причинами, нередко при наличии инфекций. Жалобы на дискомфорт в левом подреберье бывают в 60-70% в связи со спленомегалией. Наиболее частыми лабораторными данными являются цитопения, обычно с поражением двух или трех клеточных линий; наблюдается тенденция к лейкопении (лейкоциты обычно ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$, количество гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), моноцитопения (количество моноцитов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$). Очень редко бывает лейкоцитоз выше $10,0 \times 10^9/\text{л}$. «Волосатые» клетки в периферической крови наблюдаются часто в разных количествах. Эти клетки в два раза крупнее нормальных лимфоцитов, имеют круглое, овальное или почкообразное ядро с глыбчатым хроматином. При стерильной пункции получить костный мозг (КМ) удается только в 10% («сухая пункция») в связи с фиброзированием костномозговых полостей, поэтому всегда необходимо выполнение трепанобиопсии. В трепанате определяется диффузная интерстициальная или фокальная лимфоидная инфильтрация в сочетании с выраженным ретикулиновым фиброзом. Гистологическое исследование селезенки выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы с нарушением нормальной архитектуры синусоидов и выраженной атрофией белой пульпы, что не наблюдается при других лимфопролиферативных новообразованиях [5].

Клинические и лабораторные данные при ВКЛ приведены ниже.

Спленомегалия	60-70%
Гепатомегалия	40-50%
Увеличение абдоминальных лимфоузлов	10%
Анемия с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л	70%
Тромбоцитопения	80%
Количество лейкоцитов менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$	65%
Нейтропения: гранулоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	75%
Моноцитопения менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$	95%

«Волосатые» клетки в периферической крови 95%

Иммуногистохимически высокоспецифичной является экспрессия тарtratрезистентной кислой фосфатазы (TRAP) «волосатыми» клетками. Секвентирование экзона при ВКЛ, в отличие от других В-лимфопролиферативных новообразований, во всех случаях выявляет наличие BRAF-V600E-мутации [8], что имеет большое значение для диагностики, мониторинга и терапии.

Для диагностики ВКЛ необходимо выполнение следующих тестов:

- исследование мазка периферической крови (наличие «волосатых» клеток);
- трепанобиопсия КМ с окраской на гематоксилин-эозин для выявления ретикулинового фиброза с проведением иммуногистохимического выявления CD20, DBA44, TRAP и для исключения других В-клеточных лимфопролиферативных новообразований;
- проточная цитометрия взвеси клеток периферической крови или КМ с панелью моноклональных антител:
 - 1) панель для β-клеток: CD19, CD20, CD22, SmIg,
 - 2) панель для клеток ВКЛ: CD11c, CD25, CD103, CD123;
- скрининг для определения наличия мутации BRAF V600E.

В терапии ВКЛ применяются в качестве базисной терапии аналоги пуриновых нуклеозидов – пентостатин и кладрибина [3], что позволяет получить полную ремиссию (ПР) у 80% пациентов со средней продолжительностью бессобытийной выживаемости более 10 лет. Поскольку наличие частичной ремиссии (ЧР) при лечении аналогами пуриновых нуклеозидов является плохим прогностическим признаком, некоторые исследователи [3] рекомендуют при наличии ЧР при терапии аналогами пуриновых нуклеозидов совместно с ними или после курса терапии применять ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно еженедельно, всего 6-8 введений [4]. Применение комбинации пентостатин+ритуксимаб или кладрибин+ритуксимаб ими же рекомендуется при рецидиве заболевания. Определение наличия CD20+ на опухолевых клетках показано через 6 месяцев после достижения ПР для уточнения наличия минимальной остаточной болезни (МОБ).

В настоящее время исследуется влияние иммунотоксичных, направленных против антигенов лимфоцитов CD22+ (BL-22) и CD25+ (LBM-2) [6]. Апробируется сочетанное применение бендамустина и ритуксимаба при рецидивах заболевания [7].

Показания для спленэктомии изменились с введени-

ем в клиническую практику аналогов пуриновых нуклеозидов. Операция выполняется при наличии выраженной спленомегалии (нижний полюс селезенки более 10 см ниже левой реберной дуги) и слабо выраженной инфильтрации КМ опухолевыми клетками.

Применение интерферона альфа показано у пациентов с выраженной панцитопенией в дозе 3 млн. ед. 3 раза в неделю, что позволяет значительно улучшить гематологические показатели и предоставить возможность для последующего применения аналогов пуриновых нуклеозидов. Однако длительная поддерживающая терапия этим препаратом не рекомендуется вследствие наличия побочных эффектов, ухудшающих качество жизни пациентов.

Представляем наше наблюдение больного с волосатоклеточным лейкозом.

Больной Б.А.С., 44 г., обратился в поликлинику по месту жительства в ноябре 2012 г. с жалобами на периодическое появление кровоподтеков без видимых причин в течение месяца. В анализе крови выявлена лейкопения и тромбоцитопения, в связи с чем госпитализирован 22.11.2012 г. в отделение гематологии УЗ «ГОКБ».

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, на коже туловища единичные кровоподтеки. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧСС 73 в 1 мин., АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме.

Анализ крови 23.11.2012 г.: Эр – $3,74 \times 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) – 118 г/л, гематокрит (Ht) – 0,39, MCV – 106 фл, MCH – 31,5 пг, MCHC – 299 г/л, тромбоциты – $172,0 \times 10^9/л$, лейкоциты – $2,2 \times 10^9/л$, п – 8, с – 17, л – 72, м – 3, СОЭ – 22 мм/час.

Миелограмма 23.11.2012 г.: костный мозг лимфопролиферативный, не богат клеточными элементами. Бласти – 0,5, л – 76,25, м – 0,25, сумма клеток эритропоэза 13,75. Мегакариоциты не обнаружены.

Трепанобиопсия 23.11.2012 г. В трепанате соотношение жирового и клеточного состава 60:40. Среди клеток преобладают клетки лимфоидного ряда. Определяются единичные мегакариоциты.

ПЦР-исследование клеток периферической крови: ДНК цитомегаловируса, вируса герпеса человека VI типа, Эпштейн-Барра не обнаружены. Исследования на ВИЧ и RW – отрицательные.

Биохимический анализ крови 23.11.2012 г. Общий белок – 71 г/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, билирубин – 13,6 мкмоль/л, АСТ – 25 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л.

В связи с отсутствием верификации диагноза проведена лейкоцитостимулирующая терапия.

Очередная госпитализация в отд. гематологии 19.28.02.2013. Жалоб не предъявляет. Геморрагического синдрома нет, данные со стороны внутренних органов без особенностей. УЗИ органов брюшной полости 20.01.2013 Печень не увеличена, контуры ровные, структура однородная, эхогенность повышена, протоки не расширены, сосуды сохранены. КВР правой доли 118 мм, левой 45 мм. Желчный пузырь 60x22 мм, стенка 2 мм, в просвете застойное содержимое. Лимфоузлы в брюшной полости не визуализируются. Брюшная аорта 20 мм. Селезенка 154x90 мм, контур ровный, структура однородная.

Анализ крови 20.02.2013. Эр – $3,72 \times 10^{12}/л$, Hb – 136,0 г/л, Ht – 0,38, MCV – 102 фл, MCH – 36,6 пг, MCHC – 361 г/л, тромбоциты – $62,0 \times 10^9/л$, лейкоциты – $2,4 \times 10^9/л$, э – 2, п – 3, с – 19, л – 74, м – 2, СОЭ – 19 мм/час.

Иммунофенотипическое исследование крови 23.01.2013 г. В образце периферической крови иммунофенотипически определяется 6% клеток лимфоидного ряда (от региона лимфоцитов) с фенотипом CD19+, FMC7+, CD5-, CD23+, CD20+, CD43-, CD24-, CD22+, CD11c+, CD38+, CD79b+, CD103+, легкие цепи лямбда+, что характерно для ВКЛ.

Выставлен диагноз: волосатоклеточный лейкоз.

Проведено лечение: кладрибин 10 мг внутривенно № 7, ципрофлоксацин, нистатин, омепразол, фолиевая кислота.

Очередной курс лечения 26.03–09.04.2013. Состояние удовлетворительное, жалоб нет. Геморрагического синдрома нет. Данные со стороны органов грудной клетки и брюшной полости без особенностей.

УЗИ селезенки 28.03.2013 г. Размеры селезенки 127x58 мм. контуры ровные, структура однородная, эхогенность обычная.

Анализ крови 21.03.2013 г. Эр – $4,2 \times 10^{12}/л$, Hb – 139,0 г/л, тромбоциты – $168,0 \times 10^9/л$, лейкоциты – $1,4 \times 10^9/л$, э – 1, б – 1, с – 51, л – 35, м – 12, СОЭ – 10 мм/час.

Проведено лечение: кладрибин 10 мг внутривенно № 7, бисептол, аллопуринол, фолиевая кислота. Лечение перенес без осложнений.

Анализ крови 08.04.2013 г. Эр – $3,87 \times 10^{12}/л$, Hb – 134 г/л, тромбоциты – $317,0 \times 10^9/л$, лейкоциты – $1,8 \times 10^9/л$, э – 2, п – 5, с – 76, л – 9, м – 5, СОЭ – 43 мм/час.

Несмотря на положительный эффект от применения кладрибина, у пациента есть риск возникновения как раннего (1-4 года после лечения), так и позднего рецидива. По данным [1], рецидивы после проведения одного курса кладрибина в течение 5-летнего наблюдения составляют от 20% до 33%, а за 10 лет – от 36% до 48%. Рецидив развился у 47% пациентов моложе 45 лет и у 9% пациентов более старшего возраста. При этом медиана бессобытийной выживаемости в первой группе составила 64 мес., у пациентов второй группы – 133 мес. В связи с этим авторы считают целесообразным у больных молодого возраста после курса ХТ кладрибином проводить поддерживающий курс терапии ритуксимабом или BL-22, а также включение ритуксимаба в стандартную схему терапии ВКЛ у пациентов с повышенным риском раннего рецидива. К этой группе относятся больные с дебютом ВКЛ в возрасте моложе 45 лет или со значительной лимфоаденопатией, возможно, с абберациями фенотипа [1].

Именно этих рекомендаций необходимо придерживаться при разработке дальнейшей тактики лечения данного больного.

Литература

1. Аль-Ради, Л.С. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза. /Л.С.Аль-Ради, А.В. Пивник, Б.В.Зингерман [и др]. // Тер. Архив. – 2012. – Т. 84 – № 7 – С. 4-9.
2. Bouroncle B.A. Leukemic reticuloendotheliosis /Bouroncle B.A., Wiseman B.K., Doan C.A.[et al] //Blood. – 1958. – Vol.13. – P. 609-630.
3. Dearden C.E. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. /Dearden C.E.,Else M., Catovsky D.//Leukemia and Lymphoma. – 2011–Vol.52 (Suppl. 2) – P.21-24.
4. Else M. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent refractory hairy cell leukemia. /Else M., Osuji N., Forconi F.[et al]. //Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 2240-2247.
5. Gale J.. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. /Gale J., Parry-Jones N., Wilkins B.[et al]. //Brit. J. Hematol. – 2012. – Vol.156:2. – P. 186-195.

6. Kreitman R.J. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsPv)-PE38(BL22) in patient with hairy cell leukemia. / Kreitman R.J., Stetler-Stevenson M., Margulies J.[et al]. //J. of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – P. 2983-2990.

7. Kreitman R.J. Bendamustine and Rituximab for the Treatment

of Multiply Relapsed Hairy Cell Leukemia. /Kreitman R.J., Stetler-Stevenson M., Wilson W.[et al]. //Blood. – 2011. – Vol.118. – Abstract 3909.

8. Tiaci E. BRAF mutation in hairy cell leukemia. /Tiaci E., Trifonov V., Schiavoni G.[et al]. //New Engl. J. of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – P. 2305-2315.

TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA

¹Zukhovitsky E.V., ¹Fiyas A.T., ²Pishchyk E.F.

¹Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus
1st Department of Internal Diseases

²Health Care Establishment "Grodno Regional Clinical Hospital", Department of Hematology

The article presents the data on clinical picture of hairy cell leukemia, modern diagnostic tests of great importance for monitoring and therapy, including obligatory immunophenotyping and trepanobiopsy with immunohistochemical examination/ Detection of BRAF-V600E mutation is given in the article as well. The article describes modern approach to treatment of hairy cell leukemia, including the use of purine nucleoside analogues-pentostatin and cladribin, allowing to achieve remission for more than 10 years in 805 of patients with average rate of event-free survival. The article gives a hairy cell leukemia case with the results of diagnostic tests and treatment results, possible outcomes of the disease and recommendations on further therapeutic approach.

Key words: hairy cell leukemia, clinical picture, diagnostic tests, therapeutic approach.

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@yandex.by

Поступила 18.05.2013