ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТО-КЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ВЕРО-КЛАДРИБИНОМ

Ю.Е. Рябухина, А.Д. Ширин, О.Л. Тимофеева, Н.Н. Тупицын, М.А. Френкель, Н.А. Купрышина, М.А. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН в период с июля 2005 г. по октябрь 2006 г. лечение препаратом веро-кладрибин получили 8 больных волосато-клеточным лейкозом (ВКЛ). У всех достигнута полная ремиссия. Длительность ремиссии на данный момент составляет от 1 до 12 мес у 7 больных. В течение курса терапии веро-кладрибином и последующего наблюдения (1—12 мес) серьезных токсических эффектов не выявлено. Веро-кладрибин хорошо переносится. Анемия IV степени наблюдалась у одного больного, тромбоцитопения I степени — также у одного больного. Ни у одного больного не отмечалось фебрильной нейтропении. Инфекционных осложнений лечения зафиксировано не было.

Ключевые слова: *волосато-клеточный лейкоз, лечение, веро-кладрибин, кладрибин*

EXPERIENCE OF TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA WITH NEW DRUG VERO-CLADRIBINE

Ryabukhina Yu.E., Shirin A.D., Timofeeva O.L., Tupitsyn N.N., Frenkel M.A., Kupryshina N.A., Volkova M.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Between July 2005 and October 2006, eight patients (pts) with hairy cell leukaemia were treated with Vero- cladribine at N.N. Blokhin Cancer Research Center. All pts achieved complete remission (CR). Duration of CR ranges from 1+ to 12+ months in 7 cases. There were no serious adverse events during the treatment and follow-up periods (1-12 months). Vero- cladribine was well tolerated. Anemia (grade IV) was seen in 1 patient and thrombocytopenia (grade I) was seen in another 1 patient. No one patient has febrile neutropenia or infectious complication.

Keywords: *hairy cell leukaemia, treatment, cladribine, 2-chlorodeoxyadenosine*

Волосато-клеточный лейкоз (ВКЛ) — редкий вариант хронического лейкоза. На его долю приходится всего 2% от всех лейкозов [1].

ВКЛ был впервые описан в 1920 г. и долгое время рассматривался как один из вариантов хронического лимфолейкоза. Как самостоятельная нозология ВКЛ был выделен в 1958 г. B. Bouroncle [2]. В то время ВКЛ в различных публикациях имел разные названия, в частности, лейкемический ретикулоэндотелиоз, гистиоцитарная лейкемия, злокачественный ретикулез, лимфоидный миелофиброз. Современное название появилось в 1966 г., когда, основываясь на микроскопическом исследовании своеобразных лейкемических клеток, имеющих отростчатую и/или ворсинчатую цитоплазму, R. Schrek и W.J. Donnelly [3] ввели термин «волосатые клетки» (ВК), и заболевание стало называться волосато-клеточным лейкозом.

В настоящее время выделяют три варианта ВКЛ: классический, лейкемический (вариантный, HCL-variant) и японский.

Японский вариант ВКЛ составляет 70% случаев ВКЛ в Японии и практически не встречается в Европе и Америке. Его доля среди всех ВКЛ равняется 1%.

Средний возраст больных ВКЛ — 50—55 лет [4], хотя описано начало болезни и в 20, и в 80 лет. Среди больных ВКЛ 80% составляют мужчины, которые заболевают в 4—6 раз чаще, чем женщины [5—7].

Продолжительность жизни при ВКЛ варьирует. По данным B. Bouroncle [8], наиболее короткая продолжительность жизни составила менее года, самая длительная — 32 года, средняя — 5,2 года.

Диагноз ВКЛ основан на обнаружении в крови и костном мозге или только в костном мозге не менее 10% характерных патологических клеток, представляющих собой мононуклеары среднего или большого размера с обрывчатой, отростчатой или ворсинчатой цитоплазмой, округлым или овальным ядром, умеренным или низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. При исследовании костного мозга клеточность, как правило, низкая у 10—20% больных.

Инфильтрация патологическими клетками чаще носит диффузный характер. Одним из наиболее важных диагностических признаков ВКЛ является высокая активность тартратрезистентной кислой фосфатазы, которая обнаруживается в лейкемических клетках у 95% больных [9, 10].

Более чем в 90% случаев лейкемические клетки при ВКЛ имеют иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности пан-В-клеточные антигены CD19, CD20 и CD22. Наиболее значимыми для диагноза являются экспрессия CD11c, выраженная экспрессия CD25 и обнаружение CD103 [11, 12].

Кроме того, на патологических клетках при ВКЛ определяются поверхностные иммуноглобулины разных классов. Особенно часто обнаруживается IgG3, который нетипичен для большинства нормальных В-лимфоцитов [11, 13, 14].

Единого мнения о существовании Т-клеточного ВКЛ нет. В литературе описаны наблюдения, в которых ВКЛ имеет Т-клеточный иммунофенотип [15]. Существует предположение, что человеческий Т-лимфотропный вирус HTLV-II может играть роль в развитии ВКЛ, особенно в случае вариантного ВКЛ [16, 17].

При ВКЛ имеют место такие генетические и хромосомные аномалии, как инверсия и трисомия 5, трисомия 12, делеция или мутация *p53* [18—20]. K. Vallianatou и соавт. [21] сообщили о делеции *p53* у 75 и 100% пациентов

с классическим и вариантным ВКЛ соответственно, в то время как трисомия 12 была найдена у 8% больных при каждом типе ВКЛ. Мутации *bcl-6* встречаются в 25% всех случаев ВКЛ.

Наиболее характерной особенностью картины крови при ВКЛ является цитопения, которая может быть одно-, двух- и трехростковой. Панцитопения, по данным разных авторов, отмечается у 50—70% больных, у остальных — сочетание лейкопении с анемией или тромбоцитопенией [20, 22]. Характерно, что лейкопения сопровождается нейтропенией и моноцитопенией [23, 24]. Основная роль в патогенезе цитопении принадлежит синдрому гиперспленизма. Кроме того, важную роль играют фиброз костного мозга с инфильтрацией его патологическими клетками, а также недостаток эндогенных факторов роста.

В крови больных ВКЛ количество патологических клеток варьирует, по разным данным, в пределах от 5 до 95% [22]. В отличие от классического ВКЛ (самая частая форма, примерно 80% ВКЛ), при котором количество патологических клеток в крови, как правило, небольшое, при вариантном ВКЛ (10—20 % всех случаев ВКЛ) [1, 21, 25] их число увеличено до 60—95% при уровне лейкоцитов 10—60 × 10^9/л. При вариантном ВКЛ патологические клетки более крупные, с крупным ядром, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и цитоплазмой, имеющей многочисленные отростки. Тартратрезистентная кислая фосфатаза определяется лишь в 10—15% клеток, CD103 может быть отрицательным.

Клиническая картина ВКЛ характеризуется медленным течением. Наиболее характерным симптомом заболевания является спленомегалия, выявляемая у 80% больных классическим вариантом ВКЛ и у 100% больных вариантным и японским ВКЛ [26].

Помимо увеличения селезенки могут наблюдаться увеличение печени и лимфаденопатия. Лимфатические узлы, как правило, увеличены незначительно.

Большой редкостью является инфильтрация патологическими клетками кожи, мягких тканей, плевры, легких, оболочек головного мозга [27—34].

У больных ВКЛ могут развиваться аутоиммунные осложнения, проявляющиеся в виде васкулитов и артритов [30, 35—41].

Основной опасностью для больных является развитие инфекций, которые в течение заболевания наблюдаются у большинства нелеченых и длительно болеющих пациентов. Инфекции, частота которых коррелирует с нейтропенией и моноцитопенией, являются наиболее частой причиной смерти больных ВКЛ [22]. Чаще всего развиваются пневмонии, микобактериальные и грибковые инфекции [23]. Кроме того, у больных ВКЛ могут появляться другие опухоли, частота возникновения которых варьирует в пределах 3—20% [42, 43].

Многие годы основным лечебным мероприятием при ВКЛ была спленэктомия, которая устраняла основной симптом заболевания — панцитопению. Эффект спленэктомии у отдельных больных сохранялся в течение многих лет, однако у большинства — не более полугода.

Лечение цитостатиками не давало отчетливого улучшения у большинства больных. Многие из них умирали в период углубившейся в результате лечения цитопении [44—46].

Эффективное лечение ВКЛ стало возможным в начале 1980-х гг. В частности, выраженный клинический и гематологический эффект при данном заболевании был выявлен у α-интерферона. Одна из первых публикаций по этому препарату была представлена J. Quesada с соавт. [47]. В исследование были включены 7 пациентов. Общий ответ был выявлен у всех больных, а полная ремиссия — у 43,6% пациентов; она сохранялась в течение 6—10 мес. В другом исследовании при применении α-интерферона у большей части больных удалось достигнуть частичной ремиссии, у меньшей — полной ремиссии [48].

В мультицентровом исследовании, проведенном итальянской кооперативной группой по ВКЛ (ICGHCL), общий ответ на лечение α-интерфероном был получен у 93%, а полная ремиссия — у 13% больных из 104 [49].

Несмотря на эффективность, клиническое использование α-интерферона ограничивается малым числом полных ремиссий и побочными эффектами, связанными с миелосупрессивным действием препарата.

По мнению некоторых авторов, α-интерфероны в настоящее время могут применяться у больных ВКЛ с тяжелой цитопенией, у беременных, больных ВКЛ, а также у пациентов, у которых первичная терапия аналогами пуриновых нуклеозидов не дала результата [50].

Крупные успехи в лечении ВКЛ были достигнуты с появлением в арсенале онкогематологов аналогов пуриновых нуклеозидов. В настоящее время при лечении ВКЛ из этой группы препаратов используют пентостатин (2-дезоксикоформицин, 2-DCF) и кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, 2-CdA, леустатин).

Механизм действия этих препаратов различен. Пентостатин необратимо ингибирует аденозиндезаминазу в лимфоидных клетках, что приводит к накоплению в них трифосфатов аденозина и дезоксиаденозина, которые ингибируют РНК-редуктазу. Это, в свою очередь, через ряд промежуточных этапов вызывает подавление синтеза ДНК в клетках [51, 52]. Кладрибин не ингибирует аденозиндезаминазу, фосфорилируется внутри клетки дезоксицитидинкиназой, что сопровождается внутриклеточным накоплением 2-хлордезоксиаденозинтрифосфата. Это приводит к ингибированию РНК-редуктазы и угнетению синтеза ДНК.

При внутривенном введении пентостатина и кладрибина максимальная концентрация препаратов в крови достигается быстро. Оба соединения частично проникают через гематоэнцефалический барьер. Препараты выводятся почками. Период полувыведения пентостатина — 5—10 ч, кладрибина — 6—8 ч [53, 54].

Пентостатин при ВКЛ впервые успешно применили в начале 1980-х гг. В дальнейшем в многочисленных клинических исследованиях его высокая эффективность при ВКЛ получила подтверждение.

Пентостатин назначается в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до получения полной ремиссии [1]. При такой схеме введения полная ремиссия достигается примерно у 87% больных ВКЛ, а частичная — у 4%. При этом отсутствует длительная цитопения и возникает мало осложнений, в том числе инфекционных [55].

Впервые об успешном применении кладрибина при ВКЛ сообщил L.D. Piro в 1990 г. По данным этого исследования, из 12 больных ВКЛ, получавших лечение кладрибином, у 11 была достигнута полная ремиссия после одного курса терапии.

Ни у одного из пациентов не было рецидива при медиане наблюдения 15,5 мес. При использовании пре-

Таблица **1**. *Эффективность кладрибина при ВКЛ*

Автор	Число больных		Ответ, %		Выживаемость (12 лет), %	
	общее	после первичной терапии	полная ремиссия	частичная ремиссия	безрецидивная	общая
U. Jehn и соавт. [59]	44	11	98	2	36	79
P. Chadha и соавт. [60]	86	60	79	21	54	87
E. Estey и соавт. [61]	46	27	78	11		
M. Tallman и соавт. [62]	50	15	80	20		
L. Piro и соавт. [63]	144	75	85	12		
G. Juliusson и соавт. [64]	16	3	75	0		
M. Hoffman и соавт. [65]	49	28	76	24		

парата не отмечалось токсических явлений, характерных для цитостатиков (тошнота, рвота, алопеция). Лихорадка наблюдалась, как правило, между 5-м и 7-м днями. Поскольку какой-либо инфекции при этом выявлено не было, лихорадку расценили как ответ на высвобождение цитокинов из «волосатых» клеток [56].

В дальнейших исследованиях было установлено, что ремиссии достигаются у 95—100% больных ВКЛ, получивших один курс лечения кладрибином, причем полные ремиссии достигаются в 75—90% случаев как у первичных больных, так и при рецидивах после лечения другими препаратами, в том числе после лечения пентостатином и кладрибином.

Используются 2 основные схемы лечения кладрибином:

— препарат вводят в дозе 0,1 мг/кг в виде 2-часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 7 дней;

— препарат вводят в дозе 0,14 мг/кг в виде 2-часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 5 дней.

Количество полных ремиссий при обеих схемах лечения одинаково [57].

В исследовании M. Else и соавт. [58] 219 больных ВКЛ были прослежены в течение 12,5 года от момента постановки диагноза. 185 пациентов получили лечение пентостатином, а 34 — кладрибином. Частота общего и полного ответа на кладрибин составила 100 и 82%, а на пентостатин — 96 и 81% соответственно. Средняя безрецидивная выживаемость после лечения кладрибином и пентостатином составила 11 и 15 лет соответственно, частота возникновения рецидивов через 5 и 10 лет после лечения кладрибином — 33 и 48%, а после лечения пентостатином — 24 и 42%. Общая 10-летняя выживаемость после лечения кладрибином и пентостатином равнялась 100 и 96% соответственно.

U. Jehn и соавт. [59] в 2004 г. опубликовали результаты 12-летнего наблюдения 44 больных ВКЛ (34 мужчины и 10 женщин, средний возраст 57 лет), которые получили лечение кладрибином. Лечение проводили по первой схеме. Никакой сопроводительной терапии во время лечения кладрибином, включая антибактериальную, больные не получали. 11 пациентам ранее проводилось лечение: 6 — спленэктомия, 9 — терапия α-интерфероном, 3 — пентостатином (без положительного эффекта).

В результате лечения кладрибином у 43 (98%) из 44 пациентов была достигнута полная ремиссия, а один пациент дал хороший частичный ответ. У 13 из 44 пациентов лечение не осложнилось развитием гематологической токсичности. У остальных больных отмечалась лейкопения, главным образом I—II степени, и лишь у одного — IV степени. У этого больного развилось инфекционное осложнение — септический шок. Среди проявлений негематологической токсичности отмечались головная боль (19%), тошнота или рвота (9%), лихорадка неясного генеза (36%).

Средняя продолжительность наблюдения составила 8,5 года (0,1—12,2 года), безрецидивная выживаемость — 36%. У 17 из 44 больных развился рецидив. Девяти из этих больных было снова проведено лечение кладрибином, 8 из них вновь достигли полной ремиссии, а 1 больной не дал ответа на лечение. Общая выживаемость в течение 12 лет составила 79%.

P. Chadha и соавт. [60] в 2005 г. опубликовали результаты 12-летнего наблюдения 86 больных ВКЛ, получивших лечение кладрибином. Средний возраст больных составлял 49 лет. Из 86 пациентов 60 ранее получали лечение. Больным был проведен один курс лечения кладрибином по первой схеме. 68 (79%) пациентов достигли полной ремиссии, у 18 (21%) больных — частичной.

Общая выживаемость при наблюдении в течение 12 лет составила 87%, безрецидивная — 54%. Наиболее высокие результаты были получены у больных с полной ремиссией. Общая выживаемость в этой группе составила 90%, безрецидивная — 60%.

У 36% (31 из 86) больных развился рецидив заболевания. Из этих больных 23 было проведено повторное лечение кладрибином. Из них 12 (52%) достигли полной и 7 (30%) — частичной ремиссии. У 15 (17%) больных развились другие опухоли. 9 пациентов умерли: 2 — от прогрессирования, 5 — от осложнений других опухолей.

Высокая эффективность кладрибина при ВКЛ была выявлена во многих других исследованиях (табл. 1).

В связи с высокой эффективностью кладрибина и пентостатина и длительностью достигаемой без поддерживающего лечения ремиссии кладрибин и пентостатин считают препаратами выбора при лечении ВКЛ [66,67].

Несмотря на значительные успехи в лечении ВКЛ аналогами пуриновых нуклеозидов, резистентность и рецидивы при их использовании все же встречаются. Резистентность является особенно большой проблемой при вариантном ВКЛ. Суммарный анализ 4 клинических исследований [61, 68—70], проведенных у 152 больных, показал, что из 14 больных с вариантным ВКЛ, получивших лечение либо кладрибином, либо пентостатином, ответ на лечение отсутствовал у 11, а у трех был получен лишь частичный ответ.

Таблица **2**. *Результаты повторного лечения кладрибином пациентов с рецидивом после 1-го курса*

Автор	Число больных	Средняя длительность ремиссии после лечения кладрибином (1-й курс), мес	Число больных, % с полной ремиссией	с частичной ремиссией
M. Tallman и соавт. [73]	5	24	2 (40)	3 (60)
M.A. Hoffman и соавт. [65]	6	29	3 (50)	3 (50)
F. Lauria и соавт. [74]	10	23	6 (60)	3 (30)

Таблица **3**. *Динамика показателей костного мозга у больных ВКЛ при лечении веро-кладрибином*

№ больного	До лечения: миелограмма, лимфоциты, %	ВК, %	лимфоидная инфильтрация трепаната	После лечения: миелограмма (через 1 мес), лимфоциты, %	ВК, %	лимфоидная инфильтрация трепаната
1	8	0	+	11,4	0,8	
2	21,8	6	+	40,5	2	—
3	1,2	77,2	—	16,4	2,4	
4	18,4	6,2	+	14,4	1,8	
5	46,4	3	—	6,2	1	
6	14	64	+	4	0	
7	19,8	1,6	—	9,4	0	
8	45	12	+	20,2	2,2	

Частота рецидивов при ВКЛ после лечения кладрибином или пентостатином находится в пределах 20—30% в течение 5 лет и достигает 48% в течение 10 лет [58, 60, 71, 72]. Во многих исследованиях было показано, что если рецидив встречается при классическом ВКЛ, оправдано повторное лечение аналогом пуринового нуклеозида — таким же, как и при первичном лечении, или альтернативным препаратом этой же группы [63, 72].

Повторное лечение кладрибином при рецидиве ВКЛ после успешного первого курса приводит к полной ремиссии примерно у 40—60% пациентов (табл. 2).

Хотя аналоги пуриновых нуклеозидов имеют сходную химическую структуру и близкие механизмы действия, перекрестной резистентности к ним не отмечается.

В исследовании L. Piro и соавт. [63] из 144 больных ВКЛ, лечение которых проводили пентостатином, 5 пациентов оказались резистентны к препарату. Повторное лечение этих больных кладрибином привело к 100% полному ответу и 80% полной ремиссии.

По данным C. Dearden и соавт. [30], из 210 больных ВКЛ, часть которых ранее получала лечение пентостатином, а другая — кладрибином, у 21 больного были выявлены рецидивы или резистентность к препарату. Повторное лечение этих пациентов альтернативным аналогом пуринового нуклеозида привело к длительным ремиссиям.

Лечение пентостатином и кладрибином большинство больных переносят хорошо. Однако есть данные, свидетельствующие о возможности развития побочных эффектов этих препаратов.

Основным побочным эффектом пентостатина и кладрибина является угнетение кроветворения. Немаловажное значение имеет и вызываемая этими препаратами иммуносупрессия. И миелотоксичность, и иммуносупрессия вносят значительный вклад в развитие инфекционных осложнений на фоне терапии аналогами пуриновых нуклеозидов.

Есть данные, что частота инфекционных осложнений уменьшается или они отсутствуют, если перед лечением кладрибином или пентостатином больные получали терапию препаратами α-интерферона в течение 3—4 мес [75—77].

W. Fureder и соавт. [78] провели исследование, включавшее 14 больных ВКЛ, 5 из которых ранее не получали лечения, 7 лечились препаратами α-интерферона, 1 получал α-интерферон и ему была проведена спленэктомия, а еще одному больному после лечения α-интерфероном и спленэктомии был назначен пентостатин в связи с рецидивом.

Всем больным был проведен один курс лечения кладрибином. Полная ремиссия была достигнута у 6 больных, хороший частичный ответ — у 3, частичная ремиссия — у 3. Двое больных не дали ответа на лечение. Один из них умер от септицемии в гематологической аплазии. Рецидив заболевания выявили у двух пациентов. Побочные эффекты, такие как лихорадка и/или нейтропения, отметили у 8 больных.

В одной из публикаций E. Estey и соавт. [61] сообщили результаты лечения 46 больных, 78% которых достигли полной ремиссии, а 11% — частичной в результате лечения кладрибином. Эпизоды фебрильной лихорадки отмечены у 40% больных, из которых у двоих была диагностирована пневмония, у одного катетерассоциированный флебит и у одного — кандидозный сепсис, закончившийся фатально.

В другое исследование, проведенное G. Juliusson и J. Liliemark [64] (см. табл. 1), были включены 16 больных. Трое из этих больных получали предшествующую терапию. При лечении кладрибином полная ремиссия

Таблица **4**. *Динамика показателей крови и размеров селезенки у больных ВКЛ при лечении веро-кладрибином*

№ больного	До лечения					После лечения (через 2 нед)				
	гемоглобин, г/л	тромбоциты, $\times 10^{12}$/л	лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	лимфоциты, %	селезенка, см	гемоглобин, г/л	тромбоциты, $\times 10^{12}$/л	лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	лимфоциты, %	селезенка, см (через 1 мес)
1	152	161	3,5	29	15,4 × 5,7	152	185	1,6	33	13,5 × 6,0
2	150	130	3,18	38	11,5 × 6,5 × 13,5	129	157	0,63	64	6,1 × 14,9
3	137	79	66,8	27	19,4 × 12,0	148	95	5,7	22	14,5 × 8,0
4	141	90	6,14	37	16,0 × 7,8	143	207	3,6	18	13,5 × 7,5 × 6,2
5	158	168	4,3	67	Норма	152	155	1,9	40	Норма
6	125	103	4,71	59	Норма	103	383	1,08	36	Норма
7	131	144	2,8	46	14,5 × 7,5	130	132	2,0	17	13,0 × 4,0
8	128	121	1,69	34	5,7 × 13,9	142	138	2,71	20,2	6 × 13,4

была достигнута у 12 (75%) больных, частичная ремиссия не отмечалась, у 5 (25%) больных развились инфекции. Двое больных с прогрессированием ВКЛ умерли от инвазивного микоза, а трое других вылечились от цитомегаловирусной и кандидозной инфекции. Один из этих пациентов перед терапией кладрибином получил первичное лечение пентостатином, который мог способствовать углублению иммуносупрессии.

Имеются исследования, в которых при использовании кладрибина не выявлено инфекционных осложнений, которые могли бы угрожать жизни больных. По данным M. Hoffman и соавт. [65], из 49 больных ВКЛ у 37 (76%) была достигнута полная ремиссия. Ни у одного больного не было выявлено инфекции. Зарегистрирован единственный случай опоясывающего лишая через 16 мес после окончания лечения кладрибином.

В России пентостатин и кладрибин пока не зарегистрированы.

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2005 по 2006 г. было проведено исследование с целью изучения эффективности, переносимости, безопасности, выявления побочных эффектов отечественного препарата веро-кладрибина у больных ВКЛ.

Препарат веро-кладрибин (ООО «ЛЭНС-ФАРМ») является аналогом кладрибина. Субстанция «Веро-кладрибин» производства Zynan Commerce and Industrial Ko., Ltd. (Китай).

На начальном этапе клинического применения при хроническом лимфолейкозе и ВКЛ препарат проявил высокую противоопухолевую активность и способность вызывать стойкие длительные ремиссии как у первичных больных, так и у резистентных к предшествующей терапии.

Более чем 20-летний опыт применения кладрибина за рубежом подтверждает его высокую эффективность при ВКЛ, хроническом лимфолейкозе и ряде неходжкинских лимфом. В этой связи клиническое изучение эффективности, переносимости, побочных эффектов и осложнений лечения веро-кладрибином представляется целесообразным.

Задачи исследования:

— оценить клиническую эффективность терапии веро-кладрибином больных ВКЛ;

— выявить и изучить характер, частоту, выраженность побочных эффектов и осложнений при лечении веро-кладрибином.

Материалы и методы

В период с июля 2005 г. по октябрь 2006 г. лечение препаратом получили 8 больных. У 7 больных был диагностирован классический ВКЛ, у одного — вариантный ВКЛ. Диагноз был установлен на основании данных морфологического, иммунологического и цитохимического исследований костного мозга.

Всем больным (кроме одного, который не получал предшествующего лечения) до начала применения веро-кладрибина была проведена терапия препаратами α-интерферона, на фоне лечения которыми сохранились признаки заболевания. У четырех больных на момент начала лечения веро-кладрибином наблюдалось увеличение селезенки, у одного — селезенки и печени, у одного — увеличение селезенки, печени и забрюшинных лимфоузлов, у одного — селезенки и периферических лимфоузлов, у одного — только периферических лимфоузлов.

Все больные получили один курс терапии веро-кладрибином. Веро-кладрибин вводили ежедневно внутривенно в 400 мл 0,9% раствора NaCl (2-часовая инфузия) в дозе 0,1 мг на 1 кг в течение 7 дней.

Результаты

Эффективность. У всех больных достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (табл. 3). У больного с вариантным ВКЛ в настоящее время (1 год после проведенного лечения) появились признаки рецидива заболевания: небольшое увеличение селезенки, в крови — лейкоцитоз (10 х 10^9/л), тромбоцитопения, количество ВК 18% в общем анализе крови и 4,4% в костном мозге. Проводится обследование этого больного для установления возможного рецидива заболевания. Все больные продолжают находиться под наблюдением.

Побочные эффекты. У 7 больных побочных реакций на введение препарата отмечено не было. У одного больного в первые 2 дня лечения отмечался зуд в области лица и верхней половины туловища. Зуд появился сразу после окончания инфузии препарата и прекратился самостоятельно. Следует отметить, что у этого больного сопутствующим заболеванием является инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы в стадии ремиссии.

У 6 больных после окончания лечения веро-кладрибином при наблюдении в течение 1 мес выраженного угнетения кроветворения отмечено не было (табл. 4). У 1

Таблица **5**. *Наименьшие значения показателей крови больных после курса лечения веро-кладрибином (наблюдение в течение 1-го месяца после окончания курса терапии)*

№ больного	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, × 10^{12}/л	Лейкоциты, × 10^{9}/л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
1	144	146	1,6	58	19
2	116	105	0,6	—	—
3	133	85	3,84	53	16
4	140	128	2,7	39	14
5	152	133	1,9	48	22
6	103	116	0,73	—	8
7	125	132	1,8	71	14
8	128	117	1,69	52	20,2

больного через 1 мес от окончания лечения была отмечена тромбоцитопения I степени (тромбоциты 85 × 10^{12}/л).

У 2 из 8 больных на 3-й день после окончания лечения и в течение 5 дней наблюдалась лейкопения III—IV степени — количество нейтрофилов в пределах 0,5—1 × 10^{9}/л. Через 3 мес после окончания лечения веро-кладрибином у одного из этих больных возникла глубокая анемия (гемоглобин 40 г/л), в связи с чем пациенту по месту жительства проводились трансфузии эритроцитарной массы.

У 2 больных отмечалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 50 ед/л у 1 больного и в 3 раза — у другого (норма АЛТ до 40 ед/л) после окончания лечения. У одного из этих больных изменения печеночных ферментов были обратимы в течение 1 мес. У второго больного повышение уровня АЛТ в 2 раза отмечалось до начала терапии веро-кладрибином и сохраняется в настоящее время (12 мес от окончания лечения).

Осложнения. В течение курса терапии веро-кладрибином и последующего наблюдения (1—12 мес) серьезных токсических эффектов не выявлено (табл. 5).

Гематологическая токсичность. Ни у одного больного не отмечалось фебрильной нейтропении. Инфекционных осложнений лечения зафиксировано не было. Следует, однако, отметить, что больные, у которых лечение осложнилось развитием лейкопении, получали с профилактической целью антибактериальную терапию.

Заключение

Веро-кладрибин является высокоэффективным препаратом, позволяющим в результате одного курса лечения получить полные ремиссии у большинства больных ВКЛ (в нашем наблюдении у 100%). Препарат хорошо переносится. Зафиксировано только по одному случаю глубокой анемии и тромбоцитопении. Вызываемая препаратом лейкопения не продолжалась более 7—10 дней. В нашем исследовании она не сопровождалась развитием инфекционных осложнений. Ремиссии, полученные в результате лечения, сохраняются от 1 до 12 мес у 7 больных. Один больной в настоящее время проходит обследование в связи с подозрением на рецидив заболевания через 12 мес после окончания лечения веро-кладрибином.

Очевидно, что это предварительные данные. Окончательное суждение об эффективности и безопасности применения веро-кладрибина у больных ВКЛ можно будет сделать после использования препарата у 40—50 больных.

Литература

1. O'Brien S., Keating M.J. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2133—43.
2. Bouroncle B.A., Wiseman B.K., Doan C.A. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958;13:609—30.
3. Schrek R., Donnelly W.J. “Hairy” cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and “flagellated” cells of normal lymph nodes. Blood 1966;27:199—211.
4. Polliack A. Hairy cell leukemia:biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. Rev Clin Exp Hematol 2002;6:366—88; discussion 449—50.
5. Golomb H.M. Hairy cell leukemia: an unusual lymphoproliferative disease: a study of 24 patients. Cancer 1978;42:946—56.
6. Golomb H.M., Catovsky D., Golde D.W. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. Ann Intern Med 1978;89(5 Pt 1):677—83.
7. Jansen J., Hermans J. Clinical staging system for hairy-cell leukemia. Blood 1982;60(3):571—7.
8. Bouroncle B.A. The history of hairy cell leukemia: characteristics of long-term survivors. Semin Oncol 1984;11(4 Suppl 2):479—85.
9. Katayama I., Yang I.P. Reassessment of a cytochemical test for differential diagnosis of leukemic reticuloendotheliosis. Am J Clin Pathol 1977;68(2):268—72.
10. Yam L.T., Janskila A.J., Li C.Y., Lam W.K. Cytochemistry of tartrate-resistant acid phosphatase: 15 years' experience. Leukemia 1987;1(4):285—8.
11. Falini B., Pulford K., Erber W.N. et al. Use of a panel of monoclonal antibodies for the diagnosis of hairy cell leukaemia. An immunocytochemical study of 36 cases. Histopatology 1986;10(7):671—87.
12. Hsu S.M., Yang K., Jaffe E.S. Hairy cell leukemia: a B cell neoplasm with a unique antigenic phenotype. Am J Clin Pathol 1983;80(4):421—8.
13. Burns G.F., Cawley J.C., Worman C.P. et al. Multiple heavy chain isotypes on the surface of the cells of hairy cell leukemia. Blood 1978;52(6):1132—47.
14. Renshaw B.R., Fanslow W.C., Armitage R.J. et al. Humoral immune responses in CD40 ligand-deficient mice. J Exp Med 1994;180(5):1889—900.
15. Saxon A., Stevens R.H., Golde T.W. T-lymphocyte variant of hairy-cell leukemia. Ann Intern Med 1978;88(3):323—36.
16. Feuer G., Green P.L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) and HTLV-II. Oncogene 2005;24:5996—6004.
17. Rosenblatt J.D., Golde D.W., Wachsman W. et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1986;315(6):372—7.
18. Forconi F., Sahota S.S., Raspadori D. et al. Hairy cell leukemia: at the crossroad of somatic mutation and isotype switch. Blood 2004;104:3312—7.
19. Konig E.A., Kusser W.C., Day C. et al. p53 mutations in hairy cell leukemia. Leukemia 2000;14:706—11.
20. Zuzel M., Cawley J.C. The biology of hairy cell. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:1—13.
21. Vallianatou K., Brito-Babapulle V., Matutes E. et al. p53 gene deletion and trisomy 12 in hairy cell leukemia and its variant. Leuk Res 1999;23:1041—5.
22. Saven A., Piro L.D. In: Hematology. Basic Principles and Practice. N.Y., Edinburg-London-Tokyo; 1996. p. 1322—31.

23. Seshadri R.S., Brown E.J., Zipursky A. Leukemic reticuloendotheliosis. A failure of monocyte production. N Engl J Med 1976;295(4):181—4.
24. Yam L.T., Chandhry A.A., Janckila A.J. Impaired marrow granulocyte reserve and leukocyte mobilization in leukemic reticuloendotheliosis. Ann Intern Med 1977;87(4):444—6.
25. Paoletti M., Bitter M.A., Vardiman J.W. Hairy-cell leukemia. Morphologic, cytochemical and immunologic features. Clin Lab Med 1988;8:179—95.
26. Flandrin G., Sigaux F., Castaigne S. et al. [Hairy cell leukemia: study of the development of 211 cases]. Presse Med 1984;13:2795—9.
27. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Kyriakou D.S. et al. Pleural effusions in hematologic malignancies. Chest 2004;125:1546—55.
28. Bouroncle B.A., Grever M.R., Kraut E.H. Treatment of hairy cell leukemia: the Ohio State University experience with deoxycoformycin. Leukemia 1987;1:350—4.
29. Copeland A.R., Bueso-Ramos C., Liu F.J. et al. Molecular study of hairy cell leukemia variant with biclonal paraproteinemia. Arch Pathol Lab Med 1997;121:150—4.
30. Dearden C.E., Matutes E., Hilditch B.L. et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with pentostatin or cladribine. Br J Haematol 1999;106:515—9.
31. Hakimian D., Tallman M.S., Hogan D.K. et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. Clin Oncol 1994;12:268—72.
32. Mercieca J., Puga M., Matutes E. et al. Incidence and significance of abdominal lymphoadenopathy in hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1994;14(Suppl 1):79—83.
33. Rose C., Auxenfants E., Noel M.P. et al. [Tuberculosis, mycobacterium infection and hairy cell leukemia]. Presse Med 1997;26:110—4.
34. Wolfe D.W., Scopelliti J.A., Boselli B.D. Leukemic meningitis in a patient with hairy cell leukemia. A case report. Cancer 1984;54:1085—7.
35. Clore L.S. Jr., Stafford C.T. Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. Allergy Asthma Proc 1999;20:51—5.
36. Mainwaring C.J., Walewska R., Snowden J. et al. Fatal cold anti-i autoimmune haemolytic anaemia complicating hairy cell leukemia. Br J Haematol 2000;109:641—3.
37. Richard C., Sedano M.C., Mazorra F. et al. Hairy-cell leukemia associated with auto-immune disorders in the form of a 'lupus-type' anticoagulant and a positive direct Coombs'test. Acta Haematol 1986;75:181—2.
38. Rios R., Gascon F., Sole F. et al. [Analysis of response to interferon alpha-2b and the significance of antinuclear antibodies in hairy cell leukemia]. Med Clin (Barc) 1996;106:583—5.
39. Shpilberg O., Ehrenfeld M., Berkovitz M. et al. Hairy cell leukemia with an autoimmune syndrome, paraproteinemia and cryoglobulinemia. South Med J 1989;82:1552—4.
40. Vernhes J.P., Schaeverbeke T., Fach J. et al. Chronic immunity-driven poly-arthritis in hairy cell leukemia. Report of a case and review of the literature. Rev Rhum Engl Ed 1997;64:578—81.
41. Westbrook C.A., Golde D.W. Autoimmune disease in hairy-cell leukemia: clinical syndromes and treatment. Br J Haematol 1985;61:349—56.
42. Bernstein L., Newton P., Ross R.K. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. Cancer Res 1990;50(12):3605—9.
43. Frassoldati A., Lamparelli T., Federico M. et al. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. Leuk Lymphoma 1994;13(3—4): 307—16.
44. Burke J.S., Byrne G.E., Rappaport H. Hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). I. A clinical pathologic study of 21 patients. Cancer 1974;33(5):1339—42.
45. Catovsky D., Pettit J.E., Galton D.A. et al. Leukaemic reticuloendotheliosis ('Hairy' cell leukaemia): a distinct clinico-pathological entity.Br J Haematol 1974;26(1):9—27.
46. Flandrin G., Siqaux F., Sebahoun G., Bouffette P. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. Semin Oncol 1984;11 (4 Suppl 2):458—71.
47. Quesada J.R., Reuben J., Manning J.T. et al. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1984;310(1):15—8.
48. Flandrin G., Sigaux F., Castaigne S., Billard C. et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant α-interferon: quantitative study of bone marrow changes during the first months of treatment. Blood 1986;67:817—20.
49. Capnist G., Federico M., Chisesi T. et al. Long term results of interferon treatment in hairy cell leukemia. Italian Cooperative Group of Hairy Cell Leukemia (ICGHCL). Leuk Lymphoma 1994;14:457—64.
50. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. Cancer Treat Rev 2006;32(5):365—76.
51. Carson D.A., Wasson D.B., Kaye J. et al. Deoxycytidine kinase-mediated toxicity of deoxyadenosine analogs toward malignant human lymphoblasts in vitro and toward murine L1210 leukemia in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77(11):6865—9.
52. Saven A., Piro L.D. Treatment of hairy cell leukemia. Blood 1992;79(5):1111—20.
53. Kearns C.M., Blakley R.L., Santana V.M., Crom W.R. Pharmacokinetics of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in children with acute leukemia. Cancer Res 1994;54(5):1235—9.
54. Tallman M.S., Hakiman D. Purine nukleoside analogs: emerging roles in indolent lymphoproliferative disorders. Blood 1995;86:2463—74.
55. Kraut E.H., Bouroncle B.A., Grecer M.R. Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1989;7(2):168—72.
56. Piro LD., Carrera C.J., Carson D.A., Blutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990;332(16):1117—21.
57. Robak T., Blasinska-Morawiec M., Krykowski E. et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1996;22(1—2):107—11.
58. Else M., Ruchlemer R., Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005;104:2442—8.
59. Jehn U., Bartl R., Dietzfelbinder H. et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18(19):1476—81.
60. Chadha P., Rademaker A.W., Mendiratta P. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241—46.
61. Estey E.H., Kurzrock R., Kantarjian H.M. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). Blood 1992;79:882—7.
62. Tallman M.S., Hakimian D., Variakojis D. et al. A single cycle of 2- chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. Blood 1992;80(9):2203—9.
63. Piro L.D., Ellison D.J., Saven A. The Scripps Clinic experience with 2- chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1994;14(Suppl 1):121—5.
64. Juliusson G., Liliemark J. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): Relationship to opportunistic infections. Blood 1992;79:888—94.
65. Hoffman M.A., Janson D., Rose E., Raj KR. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine: Response, toxicity, and long-term follow-up. J Clin Oncol 1997;15:1138—42.
66. Carson D.A., Carrera C.J., Wasson D.B. et al. Programmed cell death and adenine deoxynucleotide metabolism in human lymphocytes. Adv Enzyme Regul 1988;27:395—404.
67. Carson D.A., Leoni L.M. Hairy-cell leukemia as a model for drug development. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:83—9.
68. Blasinska-Morawiec M., Robak T., Krykowski E. et al. Hairy cell leukemia-variant treated with 2-chlorodeoxyadenosine- a report of three cases. Leuk Lymphoma 1997;25:381—85.
69. Mercieca J., Matutes E., Emmett E. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. Br J Haematol 1996;93:409—11.
70. Robak T., Blasinska-Morawiec M., Blonski J. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant: 7-year experience in Poland. Eur J Haematol 1999;62:49—56.
71. Tallman M.S., Zakarija A. Hairy cell leukemia: survival and relapse. Long-term follow-up of purine analog-based therapy and approach for relapsed disease. Transfus Apher Sci 2005;32:99—103.
72. Zinzani P.L., Tani M., Marchi E. et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004;89(3):309—13.
73. Tallman M.S., Hakimian D., Zanzig C. et al. Relapse of hairy cell leukemia (HCL) after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) therapy: Long-term follow-up of 99 patients (abstr). Blood 1996;88:1954—59.
74. Lauria F., Rondelli D., Zinzani P.L. et al. Long-lasting complete remission in patients treated with 2-CdA: A 5-year survey. Leukemia 1997;11(5):629—32.
75. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Моисеева Т.Н. и др. В кн.: 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.; 1998. с. 471.
76. Dearden C., Catovsky D. Deoxyformycin in the treatment of mature B-cell malighancies. Leuk. Lymphoma 1990;1:179—85.
77. Legrand O., Vekhoff A., Marie J.P. et al. Treatment of hairy cell leukaemia (HCL) with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): identification of parameters predictive of adverse effects. Br J Haematol 1997;99(1):165—7.
78. Fureder W., Weltermann A. et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). Wien Klin Wochenschr 1999;23:111(24):1027—30.