

І.А. Крячок, І.Б. Титоренко

Волосатоклітинна лейкемія: огляд літератури та клінічний випадок

Національний інститут раку, Київ

Одержано 23.09.2019

Підписано до друку 08.11.2019

DOI 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.40.23039

Волосатоклітинна лейкемія — хронічне лімфопроліферативне захворювання зі своєрідною морфологією, клінічним перебігом та тактикою лікування. Патологія характеризується специфічною лімфоїдною інфільтрацією кісткового мозку і селезінки, проявляється цитопенією і спленомегалією. Особливістю захворювання є наявність характерних лімфоїдних клітин з «ворсинчастою» морфологією і особливим імунофенотипом. У цій статті буде представлено сучасні рекомендації з діагностики та лікування цієї патології та розглянуто клінічний випадок.

Ключові слова: волосатоклітинна лейкемія; спленомегалія; кладрибін; вемурафеніб.

Волосатоклітинна лейкемія (ВКЛ) — особливий варіант хронічного лімфопроліферативного захворювання із залученням кісткового мозку і селезінки, морфологічним субстратом якого служать так звані ворсинчасті В-лімфоцити — клітини зі своєрідним фестончатим краєм цитоплазми у вигляді відростків.

Етіологія ВКЛ, як і інших лейкозів, невідома. У патогенезі захворювання важливу роль відіграє мутація V600E гена *BRAF*.

ВКЛ становить близько 2% усіх лейкозів дорослих і 8% — інших хронічних лімфопроліферативних захворювань. Цей вид лейкозу найчастіше відмічають серед чоловіків середньої вікової групи (співвідношення чоловіків і жінок становить 2–4:1, медіана віку — більше 50 років). У Європі діагностують приблизно 1600 нових випадків ВКЛ на рік. Незважаючи на відносну рідкісність (в Україні захворюваність становить 1 випадок на 150 000 населення в рік) [1, 2], пацієнти з ВКЛ регулярно трапляються в практиці гематолога, причому впродовж останніх років це захворювання все частіше діагностують не тільки в осіб старшого віку, а й у хворих віком молодше 40 років. Досить часто (приблизно в 25% випадків) захворювання протікає без типової клінічної картини (як правило, без лейкопенії) — так звана варіантна форма ВКЛ [3, 4], що диктує необхідність проведення ретельної диференційної діагностики з подібними лімфопроліферативними захворюваннями. Природний перебіг хвороби варіює від доброякісного, з повільним наростанням проявів захворювання протягом багатьох років, до швидкого прогресування з появою симптомної цитопенії, що призводить до смерті хворих, у першу чергу від інфекційних, а також геморагічних і анемічних ускладнень. Середня тривалість життя хворих на ВКЛ без адекватного лікування становить приблизно 5 років [5].

Підбір терапії пацієнтів із цим захворюванням довго залишався невирішеним завданням — різні режими моно- і поліхіміотерапії, застосування стероїдів були неефективними, і до 1980-х років єдиним методом лікування ВКЛ була спленектомія. Прогрес у лікуванні ВКЛ почався в 1984 р. із застосування α -інтерферону [6], який дозволив отримувати в 10% випадків повні, а в 70% випадків — часткові ремісії [6, 7], що істотно поліпшило перебіг і прогноз при ВКЛ. На теперішній час у лікуванні ВКЛ досягнуто величезного прогресу — підібрано таку комбінацію лікарських препаратів, яка дозволяє більш ніж у 95% пацієнтів досягти ремісії, частіше тривалої. Пацієнт в ремісії ВКЛ може вести звичайний здоровий спосіб життя — займатися спортом, працювати, народжувати дітей.

Для ВКЛ характерні лейкопенія з нейтропенією і моноцитопенією, а також анемія і тромбоцитопенія. У 95% випадків у крові пацієнтів виявляють характерні «волосаті» лімфоцити,

але кількість їх може бути різною. Типовим для ВКЛ є збільшення селезінки — від незначного до гігантського, проте відмічають і варіанти ВКЛ без спленомегалії. У 15–25% пацієнтів виявляється збільшення вісцеральних лімфовузлів (звичай абдомінальних). При виявленні збільшення внутрішньогрудних лімфовузлів необхідно виключити туберкульозне ураження; у разі виявлення поєднання туберкульозу та ВКЛ необхідно проводити лікування обох захворювань одночасно. Клінічні симптоми цитопенії (одно-, дво- або трьохросткової) залежать від ступеня її вираженості, але в цілому анемія буває компенсованою тривалий час, тромбоцитопенія часто безсимптомна або з помірно вираженим геморагічним синдромом. Основне загрозове ускладнення ВКЛ — запально-інфекційні процеси, схильні до септичного перебігу. Специфічне ураження нелімфатичних органів відмічають також вкрай рідко, клінічна картина при цьому може бути відсутня або залежить від локалізації ураження (шкіра, кістки, легені, нирки, центральна нервова система та ін.). Винятком є специфічна дифузна лімфоїдна інфільтрація печінки, яку завжди виявляють при ВКЛ, що зазвичай не призводить до збільшення або порушення функції органа. Вкрай рідко при ВКЛ відмічають ізольоване екстрамедулярне ураження, наприклад ураження осового скелета (хребці, крижі, таз) з м'якотканним компонентом. Наявність екстрамедулярних уражень має бути верифіковано морфологічним, імунофенотиповим (переважно) або імуногістохімічним дослідженням [8], а у випадку ізольованого екстрамедулярного ураження (за відсутності типової картини ВКЛ) — визначенням мутації *BRAF V600E* [9]. Нейролейкемія не характерна для ВКЛ.

Частота виникнення клініко-лабораторних проявів ВКЛ наступна: спленомегалію відмічають у 80% пацієнтів, лейкопенію — у 70%, нейтропенію — у 75%, моноцитопенію — у 90%, «волосаті» лімфоцити в мазках периферичної крові — у 95% пацієнтів, тромбоцитопенію — у 80%, анемію — у 70% пацієнтів, абдомінальну лімфаденопатію — у 15–25%, моноклональну гаммапатію — у 10% пацієнтів.

ДІАГНОСТИКА

При цитологічному дослідженні мазка крові виявляють характерні клітини: лімфоїдні великого розміру, з гомогенним розрідженим хроматином ядра округлої або овальної, рідше бобовидної форми, з досить широкою білковою цитоплазмою, з нерівним, фестончатим, з відростками або ворсинками краєм цитоплазми. У кістковому мозку ворсинчастих лімфоцитів часто більше, ніж у крові. Характерною особливістю ВКЛ є труднощі аспірації кісткового мозку («суха пункція»), що пов'язано з фіброзом кісткового мозку при ВКЛ. Характерна моноцитопенія, котра може бути відсутньою у разі приєднання мікобактеріальних інфекцій і при варіантній формі ВКЛ.

Цитохімічне дослідження лімфоцитів на TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) виявляє тартрат-стійку кислоту фосфатазу у ворсинчастих лімфоцитах. Цей вид ферменту іноді може виявлятися при інших лімфопроліферативних захворюваннях, однак висока активність тартрат-стійкої кислоти фосфатази типова саме для ВКЛ і відмічається в 95% випадків.

Трепанобіопсія є обов'язковою для встановлення діагнозу ВКЛ, тому що дозволяє виявити лимфоїдну інфільтрацію кісткового мозку з характерними саме для ВКЛ рисами і оцінити резерви кровотворення. У трепанобіоптаті при ВКЛ виявляють зменшення кількості елементів нормального гемопоєзу і дифузну або дифузну-вогнищеву інфільтрацію кісткового мозку лимфоїдними клітинами середнього розміру з неправильною формою ядра і досить широкою цитоплазмою з нерівним краєм. Типовий фіброз, порушення мікроциркуляції у вигляді вогнищ крововиливів, розтягнутих синусів — картина, що дозволяє морфологічно відрізнити цей вид лейкозу від інших захворювань.

Для верифікації діагнозу ВКЛ обов'язковим є визначення імунофенотипу пухлинних лімфоцитів. Для цього використовуються два методи: протокова цитометрія та імуногістохімія. Не виявлено єдиного типового маркера ВКЛ, тому для точного діагнозу необхідно оцінювати досить широку панель В- і Т-клітинних CD-маркерів, включаючи маркери, типові для ВКЛ. При протоковій цитометрії виявляється сильна експресія CD19, CD20, CD22, CD79a, відсутність експресії CD5, CD10, CD23, CD43 і експресія типових для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. У деяких випадках відмічають аберанти фенотипу — наявність неспецифічних для ВКЛ маркерів CD10 (до 20%) і CD23, рідше CD5. Імуногістохімічне дослідження при ВКЛ виявляє експресію CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44 (CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (у більшості випадків слабка ядерна експресія). Пухлинні клітини не експресують CD5, CD10, CD23 (в окремих випадках може бути слабка експресія на частини клітин). Для варіантної форми ВКЛ характерна відсутність CD25, CD123, TRAP, Annexin A1.

При ВКЛ у 95% випадків виявляється мутація BRAF V600E, котра відрізняє його від інших В-клітинних лімфопроліферативних захворювань, а також від варіантної форми ВКЛ. Така мутація може бути виявлена методом полімеразної ланцюгової реакції в клітинних зразках крові або кісткового мозку, або під час імуногістохімічного дослідження з відповідним антитілом. Це дослідження відносно нове, але включене в список необхідних, оскільки дозволяє точніше проводити діагностику ВКЛ, а наявність вказаної мутації є мішенню для нового терапевтичного підходу в лікуванні резистентних форм захворювання [10–14].

Не існує міжнародної прогностичної системи стратифікації ризику ВКЛ. Клінічні зміни, що, як вважається, зумовлюють несприятливий прогноз, включають ступінь цитопенії (гемоглобін <100 г/л, тромбоцити <100 · 10⁹/л) і нейтрофілі (<1 · 10⁹/л), а також наявність лімфаденопатії, яка є прогностичним маркером поганої відповіді на лікування аналогами пурину [15]. Пацієнти, які досягають повної відповіді, мають значно більшу виживаність порівняно з тими, які мають часткову відповідь. Варіантна форма ВКЛ гірше відповідає на стандартну терапію аналогами пуринів. Молодий вік під час дебюту захворювання (молодше 45 років) пов'язаний з більш короткою тривалістю ремісії в 50% випадків. Біологічними факторами, які були пов'язані з незадовільним результатом, є наявність мутацій TP53 та відсутність соматичних мутацій у генах *IGVH*, які виникають у незначній кількості випадків, та використання сімейства генів *VH4-34*, що більш часто відмічають при варіантній формі ВКЛ [16]. Наявність мутацій TP53 також є несприятливим прогностичним фактором при варіантній формі ВКЛ [17].

ТЕРАПІЯ

Лікування не призначають пацієнтам, у яких відсутні симптоми захворювання. Однак такі хворі підлягають ретельному

контролю (анамнез, фізичне обстеження і аналіз клітин крові) кожні 3–6 міс. На відміну від хронічної лімфоцитарної лейкемії, безсимптомний перебіг патології, коли діагноз ВКЛ може бути встановлено «випадково», при профілактичному обстеженні або обстеженні з приводу іншого захворювання, відмічають рідко, і на практиці більшість хворих потребують лікування невдовзі після встановлення діагнозу, або з причини наявності симптомів, або для корекції цитопенії, включаючи моноцитопенію. Лікування слід розпочинати у пацієнтів з симптоматичною хворобою, яка проявляється симптоматичними цитопеніями, що прогресують (гемоглобін <100 г/л та/або тромбоцити <100 · 10⁹/л та/або нейтрофілі <1 · 10⁹/л), або спленомегалією, або важкими інфекціями та/або системними симптомами [19, 20].

Метою терапії ВКЛ є максимальна елімінація пухлинного клону з досягненням тривалої повної ремісії. В основі терапії ВКЛ на сьогодні лежить використання аналогів нуклеозидів (кладрибін і пентостатин). Ефективність цих препаратів співставна і дозволяє досягти повної ремісії і довгострокової виживаності у більшості пацієнтів. Додавання до терапії ритуксимабу може поліпшити результати терапії в групах з несприятливими факторами прогнозу.

Моно- і поліхіміотерапія ВКЛ різними іншими цитостатиками є малоефективною. Глюкокортикостероїди проти показані, зважаючи на неефективність у лікуванні ВКЛ та істотне підвищення частоти і тяжкості інфекційних ускладнень з високою летальністю при їх тривалому застосуванні. У разі глибокої анемії, за виключенням інших причин анемії (дефіцит заліза або вітаміну В₁₂ і т.д.), короткочасно застосовується еритропоетин.

Розпочати лікування ВКЛ симптоматичним пацієнтам рекомендується аналогами пурину (кладрибін (2-ClдА) або пентостатин (DCF)). Кладрибін індукує тривалу відповідь у 87–100% пацієнтів, включаючи досягнення повної ремісії у 85–91% лише після одного курсу терапії [17]. Препарат вводять або шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії в дозі 0,09 мг/кг протягом 5–7-денного періоду, або протягом 2-годинної внутрішньовенної інфузії в дозі 0,12–0,14 мг/кг протягом 5–7 днів [18, 19]. Кладрибін також є ефективним препаратом при застосуванні в дозі 0,12–0,15 мг/кг шляхом 2-годинного введення 1 раз на тиждень протягом 6 тиж [20, 21]. Показники повної відповіді і загальної відповіді подібні при тижневому і щоденному введенні. Подібні результати було досягнуто також, коли препарат вводили підшкірно [22]. Підшкірно кладрибін вводять в дозі 0,1 мг/кг/добу протягом 5–7 днів або 0,14 мг/кг/добу протягом 5 днів одним курсом.

Токсичність 3–4-го ступеня, що значною мірою представлена нейтропенічними лихоманками та інфекціями, була меншою, коли використовувалася менша кумулятивна доза (0,5 мг/кг), у порівнянні з кумулятивною дозою 0,7 мг/кг, при цьому показники загальної відповіді на лікування суттєво не відрізнялися [21]. Повна відповідь після введення кладрибіну була довготривалою навіть без проведення подальшої підтримуючої терапії. У пацієнтів, які досягли часткової відповіді після першого курсу, рекомендується провести повторний курс з метою досягнення повної відповіді з інтервалом 6 міс після закінчення першого курсу лікування, із застосуванням ритуксимабу або без нього [21].

Аналогічно кладрибіну, пентостатин індукує високу швидкість тривалої повної відповіді. У пацієнтів з нормальним кліренсом креатиніну (>60 мл/хв) пентостатин зазвичай призначають у дозі 4 мг/м² кожні 2 тиж до досягнення повної відповіді на лікування, потім додатково 1 або 2 консолідуючих введення препарату [23]. Зазвичай після 8–9 курсів терапії реєструється нормалізація показників загального аналізу крові, для підтвердження повної відповіді слід проводити біопсію кісткового мозку. Значно більш високу ефективність пентостатину в порівнянні з інтерфероном-α (IFN-α) у хворих на ВКЛ

було підтверджено в багатоцентровому, рандомізованому дослідженні, проведеному М. Grever, К. Koresky, М.К. Foucar та співавторами [22].

Оскільки пуринові аналоги дають можливість досягнення більш високої тривалості ремісії, призначення IFN- α у лікуванні ВКЛ на сьогодні обмежене. IFN- α можуть застосовувати в лікуванні хворих на ВКЛ під час вагітності, у пацієнтів з дуже важкою нейтропенією (кількість нейтрофілів $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$) для збільшення кількості нейтрофілів до початку терапії нуклеозидним аналогом [24].

Спленектомія може розглядатися як опція у пацієнтів з резистентною масивною симптоматичною спленомегалією (>10 см нижче реберного краю), що супроводжується незначною інфільтрацією кісткового мозку [23]. Пацієнти, яким було видалено селезінку, краще і швидше реагують на подальшу хіміотерапію. Також рекомендується проведення спленектомії при глибокій цитопенії, що перешкоджає проведенню терапії препаратами. Видалення селезінки швидко ліквідує цитопенію, але лише у 20% хворих на тривалий термін; у більшості ж ефект спленектомії зберігається менше 1 року з неминучим прогресуванням захворювання надалі. Сьогодні спленектомія застосовується обмежено: при симптоматичній тромбоцитопенії, при неефективності або непереносимості терапії препаратами, при ускладненнях спленомегалії (інфаркти, розрив), а також при вираженій спленомегалії (більше 10 см нижче реберної дуги).

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ

Ефект лікування проявляється поступово, в міру зменшення лімфоїдної інфільтрації в кістковому мозку і селезінці та паралельного відновлення елементів нормального кровотворення, тому оцінювати ефективність терапії необхідно за динамікою лабораторних показників і розмірів селезінки протягом тривалого періоду часу. Так, оцінка ефективності застосування IFN- α проводиться не раніше ніж через 8 тиж після початку його застосування.

Під час лікування аналогами пуринів за наявності позитивної динаміки показників крові повнота кісткомозкової ремісії оцінюється не раніше ніж через 6–12 міс після закінчення хіміотерапії.

Критеріями ремісії і резидуальної (залишкової) хвороби більшістю дослідників визначено наступні [7]:

Повна ремісія. Відсутність цитопенії: гемоглобін >120 г/л; нейтрофіли $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцити $>100 \cdot 10^9/\text{л}$. Відсутність органомегалії: нормалізація розмірів селезінки, вісцеральних лімфовузлів. Відсутність «ворсинчастих» лімфоцитів у периферичній крові і $<1\%$ в кістковому мозку.

Часткова ремісія. Відсутність цитопенії, зменшення органомегалії і інфільтрації кісткового мозку більш ніж на 50%, відсутність «ворсинчастих» лімфоцитів в периферичній крові, але $>5\%$ в кістковому мозку.

Поліпшенням вважається нормалізація одного з параметрів без погіршення інших.

ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ

При рецидиві ВКЛ повторне застосування кладрибіну або пентастатину може бути ефективним за умови, коли рецидив розвинувся через 12–18 міс після лікування [25]. Здатність досягати загальної відповіді знижується з кожною лінією терапії, але при першій, другій або третій лінії терапії тривалість відповіді виявляється подібною [26].

При ранньому рецидиві може також бути призначено ритуксимаб у дозі 375 мг/м² (4–8 доз) щотижня [6, 27, 28]. Проте ритуксимаб у монорежимі за ефективністю поступається пуриновим аналогам і не є варіантом вибору у якості монотерапії у пацієнтів з рецидивом. Результати лікування для хворих з рецидивом ВКЛ виявляються кращими за умови використання комбінації ритуксимабу та пуринових аналогів [8]. Паралельна терапія ритуксимабом та аналогами пурину індукує більш високі показники відповіді, але є більш токсичною [29].

IFN- α також є можливим варіантом лікування для обмеженої кількості хворих, у яких відмічають рецидив після терапії пуриновими аналогами [30]. Для пацієнтам, які демонструють рефрактерність до пуринових аналогів, можна розглянути терапію флударабіном або бендамустином. Флударабін у поєднанні з ритуксимабом, протягом чотирьох циклів, може бути терапевтичним варіантом у разі розвитку рецидиву або для рефрактерних пацієнтів. За даними А.С. Gerrie та співавторів, 5-річна виживаність без прогресування становить 89%, загальна виживаність — 83% і частота рецидивів — 7% [31]. Бендамустин у поєднанні з ритуксимабом є іншим терапевтичним варіантом для хворих з 2 та більше рецидивами або у хворих з рефрактерною формою ВКЛ.

До перспективних препаратів лікування ВКЛ відносять вемурафеніб, інгібітор BRAF V600E [32–34]. Вемурафеніб продемонстрував високу ефективність у рефрактерних хворих та в разі рецидивів ВКЛ. Оптимальне дозування та тривалість лікування із застосуванням вемурафенібу невідомі. На сьогодні проводиться багатоцентрове дослідження II фази з вивчення ефективності вемурафенібу при лікуванні рефрактерної ВКЛ (NCT01711632). Ібрутиніб, інгібітор тирозинкінази Брутона, також може бути перспективною опцією при рецидиві захворювання, враховуючи доведену активність *in vitro* цього препарату у клітинах ВКЛ [35]. Дослідження II фази із застосуванням ібрутинібу у пацієнтів з рецидивом ВКЛ триває (NCT01841723).

Ефективність вемурафенібу (препарат призначали в дозі 960 мг 2 рази на добу) оцінювали в 2 окремих багатоцентрових дослідженнях II фази у пацієнтів з рецидивуючою ВКЛ (28 пацієнтів в італійському дослідженні і 26 з 36 запланованих пацієнтів у дослідженні в США). Загальна частота відповіді становила 96% (35% — повна відповідь) після терапії протягом 8 тиж в італійському дослідженні і 100% (42% — повна відповідь) після терапії протягом 12 тиж у дослідженні в США. В італійському дослідженні після спостереження протягом 23 міс медіана виживаності без прогресування була більш тривалою для пацієнтів, які досягли повної відповіді на лікування у порівнянні з хворими з частковою відповіддю (19 і 6 міс відповідно). У США протягом 1 року показники безрецидивної і загальної виживаності становили 73 і 91% відповідно. Найбільш частими побічними ефектами I-го та 2-го ступеня, що призвели до зниження дози, були артралгія або артрит [36].

В іншому дослідженні II фази 22 пацієнтам було проведено терапію вемурафенібом у поєднанні з ритуксимабом, повної відповіді досягли 86% пацієнтів через 4 тиж, цей показник є вищим, ніж при монотерапії вемурафенібом. Крім того, мінімальне залишкове захворювання (яке визначалося при проведенні імунофенотипування та методом полімеразної ланцюгової реакції) не виявляли у 73% пацієнтів [37–41].

Вемурафеніб у монотерапії або в комбінації з ритуксимабом розглядається як одна з опцій для пацієнтів після застосування другої лінії терапії. Важливо пам'ятати про побічні ефекти інгібіторів BRAF, які можуть включати висипання на шкірі, артралгію, артрит, або вторинні пухлини шкіри, які вимагають спостереження дерматолога. Рідко вемурафеніб може викликати порушення ниркової функції. Оптимальне дозування і тривалість лікування з використанням вемурафенібу невідомі. На сьогодні проводиться декілька багатоцентрових досліджень II фази при лікуванні рефрактерної ВКЛ.

Клінічний випадок

Пацієнтка С., 25 років, вважала себе хворою кілька місяців, коли помітила невелике випинання черевної стінки. При обстеженні виявлено анемію (гемоглобін — 76 г/л), нейтропенію ($1,2 \cdot 10^9/\text{л}$), значне збільшення селезінки (200 мм за даними ультразвукового дослідження), незначне збільшення лімфатичних вузлів черевної порожнини (максимальний розмір 12 мм). З огляду на невеликі розміри лімфатичних вузлів біопсія була недоцільною. Проведено трепанобіопсію кісткового мозку. Патогістологічний висновок та результати імуногістохі-

мічного дослідження від 30.08.2017 р.: у препаратах виявляють гіперклітинний кістковий мозок з ознаками ретикулінового фіброзу. При забарвленні на CD20 виявляється велика кількість лімфоцитів, які розташовуються переважно інтрасинусоїдально, а також дрібновогнищево та інтерстиціально. Лімфоїдні елементи експресують CD11, CD23, при цьому відсутня експресія CD123, CD10, LEF1, цикліну D1. Висновок: такі результати відповідають ураженню кісткового мозку лімфою з клітин маргінальної зони селезінки.

Імунофенотипування клітин периферичної крові від 16.08.2017 р.: визначається 6,94% лімфоцитів фенотипу CD5-10-23 + 19 + FMC7-. Висновок: В-клітинна лімфома маргінальної зони. Проведена терапія: 3 курси поліхіміотерапії за схемою RB (ритуксимаб + бендамустин). Після завершення 3-го курсу лікування відмічалось прогресування захворювання (збільшення розмірів селезінки).

Кількість і розміри лімфатичних вузлів без динаміки. Селезінка різко збільшена в розмірах, займає ½ черевної порожнини розмірами 300×205×100 мм (раніше — 283×187×100 мм). Також зберігалася стійка панцитопенія. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 79 г/л, еритроцити — $2,31 \cdot 10^{12}$, тромбоцити — $42 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити — $2,1 \cdot 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 64 мм/год, паличкоядерні — 6%, сегментоядерні — 66%, лімфоцити — 22%, моноцити — 4%.

З огляду на відсутність відповіді на терапію і стійку цитопенію пацієнтці проведено повторну трепанобіопсію клубової кістки і цитологічне дослідження кісткового мозку.

Цитологічне дослідження кісткового мозку від 03.12.2017 р.: у кістковому мозку ознаки вираженої гіпоплазії. Поодинокі нормобласти, нейтрофіли, клітини типу малих ліфоцитів, частина має цитоплазму з відростками. Кисла фосфатаза — реакція ядерна. Висновок: ВКЛ (наявність цитохімічно виявленої активної тартрат-резистентної кислої фосфатази).

Дослідження кісткового мозку: кістковий мозок гіпоклітинний, клітини, морфологічно подібні до клітин ВКЛ, становлять 21%. Гранулоцитарний паросток пригнічений. Кількість мегакаріоцитів зменшена. Імунофенотип відповідає ВКЛ.

Визначення мутації V6000 гена *BRAF* від 21.12.2017 р.: виявлено гетерозиготну мутацію гена *BRAF*, що призводить до амінокислотної заміни V600E.

З огляду на отриману інформацію діагноз змінено на ВКЛ. Проведено 1 курс лікування за схемою: ритуксимаб 1400 мг підшкірно, кладрибін 7 мг внутрішньовенно в 1–5-й дні. Після завершення лікування спостерігалися ускладнення терапії: нейтропенія 4-го ступеня, тромбоцитопенія 4-го ступеня ($6 \cdot 10^9$ /л), проводилося переливання тромбоконцентрату № 4. Селезінка зменшилася в розмірах. Через 3 міс проведено оцінку відповіді. Пацієнтка досягла часткової відповіді на лікування. Проведено 2-й курс поліхіміотерапії: ритуксимаб 600 мг підшкірно, кладрибін 7 мг підшкірно в 1–5-й дні. Спостерігалася виражена гематологічна токсичність (тромбоцитопенія 4-го ступеня, нейтропенія 4-го ступеня тривалістю 2 тиж).

Через 6 міс проведено оцінку відповіді на лікування. Скарги відсутні. Селезінка зменшилася до звичайних розмірів, але у пацієнтки зберігалася панцитопенія. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 81 г/л, еритроцити — $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити — $60 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити — $2,6 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні — 4%, сегментоядерні — 45%, лімфоцити — 48%, моноцити — 3%. Цитологічне дослідження кісткового мозку від 20.08.2018 р.: в кістковому мозку на тлі вираженої гіпоплазії клітини виявляються 5–6% клітин ВКЛ.

Цитологічне дослідження кісткового мозку від 08.10.2018 р.: в кістковому мозку на тлі вираженої гіпоплазії виявляється 15% клітин ВКЛ, малі лімфоцити — 20%. На підставі отриманих даних встановлено прогресування захворювання. За даними комп'ютерної томографії: збільшення селезінки до 171×68 мм. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 79 г/л, лейкоцити —

$1,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — $59 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні — 1%, сегментоядерні — 59%, еозинофіли — 3%, лімфоцити — 34%, моноцити — 1%. У пацієнтки зафіксовано рефрактерність до аналогів пурину та розглянуто призначення нової лінії терапії. Прийнято рішення про призначення вемурафенібу.

Пацієнтка отримала 8 введень ритуксимабу в дозі 375 мг/м² кожні 2 тиж та приймає вемурафеніб в дозі 240 мг 2 рази на добу. Протягом 3 міс селезінка зменшилася до нормальних розмірів, нормалізувалися показники крові. Зафіксована часткова відповідь на лікування.

На сьогодні пацієнтка продовжує приймати вемурафеніб у попередній дозі без перерви. Період прийому препарату на тепер становить 34 тиж. Стан пацієнтки задовільний, скарг немає, негативних токсичних проявів терапії немає. Зберігається часткова відповідь на лікування.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ВКЛ — рідкісне захворювання, яке має типову морфологічну та імуногістохімічну картину, однак у ряді випадків диференційний діагноз викликає складнощі. Удосконалення методів діагностики і лікування змінило прогноз багатьох раніше некурабельних лейкозів; так, і ВКЛ на сьогодні перейшла у розряд хвороб зі сприятливим прогнозом у зв'язку з можливістю досягнення тривалих ремісій, які не потребують підтримувальної терапії. Застосування пуринових аналогів значно покращило результати лікування ВКЛ, дозволяє отримати тривалу повну ремісію в більшості пацієнтів.

Представлений клінічний випадок демонструє, що навіть у разі рефрактерності до пуринових аналогів при проведенні терапії новими препаратами можливо досягнути позитивної відповіді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Piris, M. A., Foucar, K., Mollejo, M., Campo, E., & Falini, B. (2008). Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris (Ed.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed.). (pp. 191–193). Lyon: IARC.
2. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49, 1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Miyawaki, S., Machii, T., Hirabayashi, H., Sakura, T., Shiozaki, H., Yashiro, K., ... Kitani, T. (1993). Splenic lymphoma with villous lymphocytes with CD5+, CD11c+ B-cell phenotype. *Internal Medicine*, 32, 472–475. doi: 10.2169/internalmedicine.32.472.
4. Vardiman, J., & Golomb, H. (1984). Autopsy findings in hairy cell leukemia. *Seminars in Oncology*, 11, 370–380.
5. Bouroncle, B. (1984). The history of hairy cell leukemia: characteristics of long-term survivors. *Seminars in Oncology*, 11(2), 479–485.
6. Naik, R. R., Saven, A. (2012). My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc*, 87, 67–76. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001.
7. Flinn, I. W., Kopecky, K. J., Foucar, M. K., Head, D., Bennett, J. M., Hutchison, R., ... Grever, M. R. (2000). Long-term follow-up of remission duration, mortality and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood*, 96, 2981–2986.
8. Zinzani, P. L., Pellegrini, C., Stefani, V., Derenzini, E., Gandolfi, L., Broccoli, A., ... Baccarani, M. (2010). Hairy cell leukemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. *Cancer*, 116, 4788–4792. doi: 10.1002/cncr.25243.
9. Andrusis, M., Penzel, R., Weichert, W., von Deimling, A., & Capper, D. (2012). Application of a *BRAF* V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol*, 36, 1796–1800.
10. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*, 107, 265–276. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
11. Grever, M. R., Blachly, J. S., & Andrusis, L. A. (2014). Hairy cell leukemia: update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev*, 28, 197–203. doi: 10.1016/j.blre.2014.06.003.
12. Del Giudice, I., Matutes, E., Morilla, R., Morilla, A., Owusu-Ankomah, K., Rafiq, F., ... Catovsky, D. (2004). The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*, 89, 303–308.
13. Matutes, E. (2006). Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 20, 1051–1063. doi: 10.1016/j.hoc.2006.06.012.
14. Pillai, V., Pozdnyakova, O., Charest, K., Li, B., Shahsafaei, A., & Dorfman, D. M. (2013). CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*, 140, 536–543. doi: 10.1309/AJCPBKB31VQQNDDR.
15. Else, M., Dearden, C. E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Rohatiner, A. Z., Johnson, S. A., ... Catovsky, D. (2009). Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 8 years from diagnosis. *Br J Haematol*, 145, 733–740. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x.
16. Arons, E., Suntum, T., Stetler-Stevenson, M., & Kreitman, R. J. (2009). VH4–34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood*, 114, 4687–4695. doi: 10.1182/blood-2009-01-201731.
17. Hockley, S. L., Else, M., Morilla, A., Wotherspoon, A., Dearden, C., Catovsky, D., ... Matutes, E. (2012). The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell

leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*, 158, 347–354. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09163.x.

18. Grever, M. R. (2010). How I treat hairy cell leukemia. *Blood*, 115, 21–28. doi: 10.1182/blood-2009-06-195370.

19. Cornet, E., Delmer, A., Feugier, P., Garnache-Ottou, F., Ghez, D., Leblond, V., ...Trousard, X. (2014). Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol*, 93, 1977–1983. doi: 10.1007/s00277-014-2140-y.

20. Cheson, B. D., Sorensen, J. M., Vena, D. A., Montello, M. J., Barrett, J. A., Damasio, E., ...Lauria, F. (1998). Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol*, 16, 3007–3015. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3007.

21. Robak, T., Blasinska-Morawiec, M., Krykowski, E., Hansz, J., Komarnicki, M., Kazmierczak, M., ...Grieb, P. (1996). 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 22, 107–111. doi: 10.3109/10428199609051736.

22. von Rohr, A., Schmitz, S. F., Tichelli, A., Hess, U., Piguat, D., Wernli, M., ... Tobler, A. (2002). Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*, 13, 1641–1649. doi: 10.1093/annonc/mdf272.

23. Dearden, C. E., Else, M., & Catovsky, D. (2011). Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*, 52(2), 21–24. doi: 10.3109/10428194.2011.565093.

24. Lauria, F., Cencini, E., & Forconi, F. (2011). Alternative methods of cladribine administration. *Leuk Lymphoma*, 52(2), 34–37. doi: 10.3109/10428194.2011.570395. Grever, M., Kopecky, K., Foucar, M. K., Head, D., Bennett, J. M., Hutchison, R. E., ...Golomb, H. (1995). Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol*, 13, 974–982. doi: 10.1200/JCO.1995.13.4.974.

25. Habermann, T. M., & Rai, K. (2011). Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*, 52(2), 18–20. doi: 10.3109/10428194.2011.573033.

26. Jansen, J., & Hermans, J. (1981). Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer*, 47, 2066–2072. doi: 10.1002/1097-0142(19810415)47:8<2066::aid-cnrc2820470827>3.0.co;2-v.

27. Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L., & Buske, C. (2015). Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(5). doi: 10.1093/annonc/mdv200.

28. Hagberg, H., & Lundholm, L. (2001). Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*, 115, 609–611. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03143.x.

29. Nieva, J., Bethel, K., & Saven, A. (2003). Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood*, 102, 810–813. doi: 10.1182/blood-2003-01-0014.

30. Forconi, F., Toraldo, F., Sozzi, E., Amato, T., Raspadori, D., Lauria, F. (2007). Complete molecular remission induced by concomitant cladribine — rituximab treatment in a case of multi-resistant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*, 48, 2441–2443. doi: 10.1080/10428190701647903.

31. Ravandi, F., O'Brien, S., Jorgensen, J., Pierce, S., Faderl, S., Ferrajoli, A., ... Kantarjian, H. (2011). Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood*, 118, 3818–3823. doi: 10.1182/blood-2011-04-351502.

32. Else, M., Osuji, N., Forconi, F., Dearden, C., Del Giudice, I., Matutes, E., ... Catovsky, D. (2007). The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer*, 110, 2240–2247. doi: 10.1002/cncr.23032.

33. Seymour, J. F., Estey, E. H., Keating, M. J., & Kurzrock, R. (1995). Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia*, 9, 929–932.

34. Gerrie, A. S., Zypchen, L. N., & Connors, J. M. (2012). Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*, 119, 1988–1991. doi: 10.1182/blood-2011-08-371989.

35. Kreitman, R. J., Tallman, M. S., Robak, T., Coutre, S., Wilson, W. H., Stetler-Stevenson, M., ...Pastan, I. (2012). Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*, 30, 1822–1828. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1756.

36. Tiacchi, E., De Carolis, L., Zinzani, P. L., & (2014). Vemurafenib is safe and highly active in hairy cell leukemia patients refractory to or relapsed after purine analogs: a phase-2 Italian clinical trial. *Haematologica*, 99(s1), S696.

37. Samuel, J., Macip, S., & Dyer, M. J. (2014). Efficacy of vemurafenib in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*, 370, 286–288. doi: 10.1056/NEJMc1310849.

38. Sivina, M., Kreitman, R. J., Arons, E., Ravandi, F., & Burger, J. A. (2014). The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach. *Br J Haematol*, 166, 177–188. doi: 10.1111/bjh.12867.

39. Grever, M. R., Abdel-Wahab, O., Andritsos, L. A., Banerji, V., Barrientos, J., Blachly, J. S., ...Falini, B. (2017). Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*, 129(5), 553–560. doi: 10.1182/blood-2016-01-689422.

40. Tiacchi, E., De Carolis, L., Zaja, F., Ambrosetti, A., Lucia, E., Antolino, A., & Falini, B. (2016). Vemurafenib plus rituximab in hairy cell leukemia: A promising chemotherapy-free regimen for relapsed or refractory patients. *Blood*, 128(22), 1214. doi: 10.1182/blood.V128.22.1214.1214.

Волосатоклеточная лейкемия: обзор литературы и клинический случай

И.А. Крячок, И.Б. Титоренко

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Волосатоклеточная лейкемия — хроническое лимфопролиферативное заболевание со своеобразной морфологией, клиническим течением и тактикой лечения. Патология характеризуется специфической лимфоидной инфильтрацией костного мозга и селезенки, проявляется цитопенией и спленомегалией. Особенностью заболевания является присутствие характерных лимфоидных клеток с «ворсинчатой» морфологией и особым иммунофенотипом. В этой статье будут представлены современные рекомендации по диагностике и лечению данной патологии и представлен клинический случай.

Ключевые слова: волосатоклеточная лейкемия; спленомегалия; кладрибин; вемурафениб.

Hair cell leukemia: a literature review and a clinical case

I.A. Kryachok, I.B. Titorenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Hairy cell leukemia is a chronic lymphoproliferative disease with a special morphology, clinical course and treatment. Hairy cell leukemia is characterized by specific lymphoid bone marrow and spleen infiltration, manifested by cytopenia and splenomegaly. A feature of the disease is the presence of «hairy cells» and a special immunophenotype. This article will present modern recommendations for the diagnosis and treatment of this disease and presents a clinical case.

Key words: hairy cell leukemia; splenomegaly; cladribine; vemurafenib.

Адреса:

Титоренко Ирина Борисівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: irynatyorenko@gmail.com

Correspondence:

Titorenko Iryna
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022
National Cancer Institute,
E-mail: irynatyorenko@gmail.com