

# Волосатоклеточный лейкоз

## Введение

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, в большинстве случаев поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки с характерной морфологией – крупные размеры, округлое ядро и выросты-«волоски» цитоплазмы, от которых произошло название заболевания.

ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2-4:1, медиана возраста – более 50 лет), однако известны случаи заболевания в молодом (моложе 30-40 лет) возрасте.

Естественное течение ВКЛ варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с появлением симптомной цитопении и/или спленомегалии. Общепринятой классификации ВКЛ не существует, обычно выделяют начальную и развернутую фазы впервые выявленного заболевания, ремиссию (полную или частичную), рецидив (ранний или поздний), резистентное течение заболевания.

## Диагностика

### **Клинические и лабораторные признаки**

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (и тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, но у 15-25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов (обычно абдоминальных). При обнаружении увеличения внутригрудных лимфоузлов необходимо исключение туберкулезного поражения; в случае выявления сочетания туберкулеза и ВКЛ необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно. Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия нехарактерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается также крайне редко, клиническая картина при этом может отсутствовать или зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит специфическая диффузная лимфоидная инфильтрация печени, всегда

присутствующая при ВКЛ, но обычно не приводящая к увеличению или нарушению функции органа. Крайне редко при ВКЛ встречается изолированное экстрамедулярное поражение – например, поражение осевого скелета (позвонки, крестец, таз) с мягкотканым компонентом. Наличие экстрамедулярного очага поражения должно быть верифицировано морфологическим, иммунофенотипическим (предпочтительно) или иммуногистохимическим исследованием, а в случае изолированного экстрамедулярного поражения (при отсутствии типичной картины ВКЛ) – определением мутации BRAFV600E.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

- Спленомегалия - у 80% пациентов.
- Лейкопения – у 70% пациентов.
- Нейтропения - у 75% пациентов.
- Моноцитопения - у 90% пациентов.
- «Волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови - у 95% пациентов.
- Тромбоцитопения - у 80% пациентов.
- Анемия - у 70% пациентов.
- Абдоминальная лимфаденопатия - у 15-25% пациентов.
- Моноклональная гаммапатия – у 10% пациентов.

Помимо типичного ВКЛ, существуют схожие с ним вариантная форма ВКЛ и лимфома красной пульпы селезенки, выделенные в классификации ВОЗ 2008 г. в отдельные нозологии.

### **Критерии диагноза**

Обследование при ВКЛ соответствует стандартному алгоритму, рекомендованному для больных лимфопролиферативными заболеваниями, с некоторыми дополнениями, и включает в себя:

#### Обязательные диагностические исследования:

1. Клинический анализ крови с цитологическим исследованием мазка периферической крови.
2. Цитологическое исследование костного мозга.
3. Гистологическое исследование костного мозга.
4. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной цитометрии.
5. Ультразвуковое и/или компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости.

Дополнительные диагностические исследования в сложных для диагностики случаях, при раннем рецидиве или резистентном течении:

1. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга
2. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
3. Определение мутации BRAF V600E в лимфоцитах крови или костного мозга.
4. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи.

При цитологическом исследовании мазка крови выявляются лимфоидные клетки более крупного размера, с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой, с неровным, фестончатым, с отростками или ворсинками краем цитоплазмы. В костном мозге ворсинчатых лимфоцитов часто больше, чем в крови. Характерной особенностью ВКЛ является трудность аспирации костного мозга («сухая пункция»), что связано с фиброзом костного мозга при ВКЛ. Характерна моноцитопения, которая, однако, может отсутствовать при присоединении микобактериальной инфекции (туберкулез) и при вариантном ВКЛ.

Цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP ярко выявляет тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в ворсинчатых лимфоцитах. Этот вид фермента иногда может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность тартрат-устойчивой кислой фосфатазы типична именно для ВКЛ и встречается в 95% случаев.

Трепанобиопсия обязательна для установления диагноза ВКЛ, так как позволяет выявить лимфоидную инфильтрацию с характерными именно для ВКЛ чертами, оценить резервы кроветворения, а также провести дифференциальный диагноз с аплазией кроветворения. В трепанобиоптате при ВКЛ обнаруживается уменьшение количества элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга «рыхло» расположенными лимфоидными клетками среднего размера с неправильной формой ядра и довольно широкой цитоплазмой с неровным краем. Типичен фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов — картина, позволяющая морфологически отличить этот вид лейкоза от других заболеваний.

Определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитометрия и иммуногистохимия (ИГХ). Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая маркеры, типичные для ВКЛ. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (абберации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20%) и CD23, реже CD5. Иммуногистохимическое исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (в большинстве случаев слабая ядерная экспрессия). Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23 (в редких случаях может быть слабая экспрессия на части клеток). Для вариантной формы ВКЛ характерно отсутствие CD25, CD123, TRAP, Annexin A1.

Морфологическое исследование ткани селезенки и печени в случае спленэктомии выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. В печени опухолевая инфильтрация располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза помогает иммунофенотипическое исследование ткани селезенки (при помощи иммуногистохимического метода или проточной цитометрии) с определением характерных для ВКЛ маркеров.

Для точной дифференциальной диагностики ВКЛ рекомендуется исследовать моноклональную секрецию. Парапротеинемия в целом нехарактерна для ВКЛ, встречается редко (до 10%), в основном в пожилом возрасте, и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции — повод к ревизии диагноза (секретирующая лимфома, плазмоцитома).

При ВКЛ более чем в 95% случаев выявляется мутация BRAF V600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от вариантной формы ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточных образцах крови или костного мозга, или при иммуногистохимическом исследовании с соответствующим антителом. Определение мутации BRAF V600E необходимо выполнять в диагностически сложных случаях (для подтверждения диагноза) и у больных с ранними рецидивами или с резистентным течением ВКЛ (для определения возможности применения препарата-ингибитора мутации BRAF V600E).

Диагноз ВКЛ следует заподозрить, если у больного:

1. Цитопения (одно-, двух-, трехростковая).
2. Лимфоцитоз (при любом числе лейкоцитов).
3. Моноцитопения.
4. Спленомегалия.
5. Частые инфекционно-воспалительные состояния.

Диагноз ВКЛ считается установленным при наличии следующих данных:

1. Ворсинчатые лимфоциты («волосатые клетки») в крови и/или костном мозге  $>5$ .
2. Положительная реакция ворсинчатых лимфоцитов на TRAP.
3. Иммунофенотип лимфоидных клеток, специфичный для ВКЛ: клон В-лимфоцитов (к или  $\lambda$ ), экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), slg, CD25, CD11c; CD103, FMC7, CD123, CD85; отсутствие экспрессии маркеров CD5, CD10, CD23, CD43.
4. Специфичная для ВКЛ «рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23).
5. Выявление в лимфоидных клетках мутации BRAF V600E.
6. В случае спленэктомии — характерная лимфоидная инфильтрация красной пульпы, с экспрессией при ИГХ маркеров ВКЛ (см.п.4).

При наличии только данных (1) и (2) — диагноз ВКЛ вероятен, при наличии данных (3-6) — достоверен.

Дифференциальный диагноз ВКЛ необходимо проводить со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией. Это, в первую очередь, другие лимфопролиферативные заболевания - лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронический лимфолейкоз, лимфома красной пульпы селезенки, вариантная форма ВКЛ. Спектр дифференциальной диагностики ВКЛ также включает другие гематологические (апластическая

анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологические (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболевания со сходной симптоматикой. В редких случаях (1%) возможно сочетание ВКЛ с хроническим лимфолейкозом, еще реже – с другим гематологическим заболеванием.

### **Оценка факторов прогноза**

1. Глубокая панцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга и спленомегалией с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте заболевания может быть связана с относительно неблагоприятным прогнозом.
2. Массивная внутрибрюшная лимфаденопатия может быть связана с худшим ответом на терапию и меньшей продолжительностью ремиссии.
3. Молодой возраст в дебюте заболевания (моложе 45 лет) связан с более короткой продолжительностью ремиссии в 50% случаев.
4. Ответ на терапию пуриновыми аналогами. Вероятно, прогноз хуже при достижении только частичной, а не полной ремиссии.
5. Ответ на спленэктомию. Оценивается в случае ее проведения по показаниям, определяемым в индивидуальном порядке. В случае нормализации показателей клинического анализ крови после спленэктомии прогноз считается благоприятным.
6. Вариантная форма ВКЛ хуже отвечает на стандартную терапию аналогами пуринов.
7. Лейкозное поражение нелимфоидных органов обычно хорошо поддается стандартной терапии и не ухудшает прогноз заболевания.
8. Немутированный статус IGVH генов и детекция VH4-34, а также мутации TP53 может быть молекулярным фактором неблагоприятного прогноза.

### **Лечение**

#### **Тактика лечения**

Целью терапии ВКЛ является максимальная элиминация опухолевого клона с достижением длительной полной ремиссии. В основе терапии ВКЛ в настоящее время лежит использование аналогов нуклеозидов (кладрибина и пентостатина). Применение этих препаратов сравнимо по эффективности и позволяет добиться полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у большинства пациентов. Добавление к терапии ритуксимаба может улучшить результаты терапии в группах с неблагоприятными факторами прогноза.

Моно- и полихимиотерапия ВКЛ различными иными цитостатиками неэффективна. Глюкокортикостероиды противопоказаны ввиду неэффективности в лечении ВКЛ и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений с высокой летальностью при их длительном применении. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением длительной и глубокой нейтропении (агранулоцитоза) у больного с тяжелыми инфекционными осложнениями. В случае глубокой анемии, при исключении

других причин анемии (дефицит железа или витамина B12, и т.д.), кратковременно применяются эритропоэтины.

При лечении больных ВКЛ необходима крайняя настороженность в отношении инфекций – на фоне нейтропении часто развиваются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке, межмышечные абсцессы (особенно в мышцах ног). Гипертермия при ВКЛ, в отличие от лимфом, не является симптомом интоксикации и свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса, часто без четко определяемой локализации. Очаги инфекции при ВКЛ склонны к быстрой генерализации и требуют неотложного назначения антибактериальной терапии. Нередко сочетание ВКЛ с туберкулезом.

Основной нерешённой проблемой в лечении ВКЛ в настоящее время является определение тактики лечения резистентных форм ВКЛ и вариантного ВКЛ.

### **Показания к началу лечения**

Показания к началу терапии определяются индивидуально. При неглубокой цитопении и отсутствии симптомов заболевания допускается выжидательная тактика, при условии возможности регулярного контроля за пациентом.

Основными показаниями к проведению терапии являются выраженная или усугубляющаяся цитопения, наличие инфекционных осложнений и симптомная спленомегалия [III, C].

До начала лечения помимо вышеуказанных диагностических исследований необходимо выполнить рутинное обследование пациента (общий биохимический анализ крови, анализ мочи, рентгенологическое или компьютерно-томографическое исследование грудной полости, электрокардиография, при показаниях – дополнительные исследования) для уточнения соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний.

### **Схемы лечения.**

Препаратами, дающими максимальное число многолетних полных ремиссий у большинства пациентов (более 80%) при ВКЛ, являются аналоги пуринов пентостатин и кладрибин [II, B]. Хотя рандомизированных исследований по сравнению эффективности пентостатина и кладрибина не проводилось, по данным разных исследований не получено больших различий в их эффективности. В то же время профиль токсичности и режим применения предпочтительнее у кладрибина. Лечение аналогами пуринов не назначается в период инфекционных осложнений и при выраженной нейтропении, ввиду длительного (до нескольких месяцев) и глубокого послекурсового миелотоксического агранулоцитоза. Пациентам с нейтропенией перед терапией аналогами пуринов рекомендовано назначение интерферона-α.

#### **Интерферон-α**

Интерферон-α обычно применяется в течение 12-16 недель до назначения аналога пурина (для коррекции нейтропении и профилактики длительного миелотоксического агранулоцитоза) в дозе 3 млн МЕ x 3 р/нед. подкожно [III, C]. В зависимости от показателей гемограммы и индивидуальной переносимости доза интерферона-α может варьировать от 1 до 5 млн МЕ и от

2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения интерферона-α терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ). При глубокой лейкопении интерферон-α необходимо применять с осторожностью, не форсируя дозу (из-за риска временного усугубления лейкопении). Целью применения интерферона-α является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до уровня <50%, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога пуринов. Параллельно, как правило, происходит сокращение размеров селезенки. Интерферон-α можно не применять при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга и отменять в случае непереносимости или развития осложнений.

### Кладрибин

При ВКЛ применяют 1 короткий (7 или 5 дней) курс кладрибина. В рандомизированных исследованиях не было выявлено различий в эффективности и переносимости препарата при разных режимах введения. Одинаковая биодоступность кладрибина при подкожном и болюсном введении была подтверждена данными фармакологических исследований. Учитывая удобство ежедневного подкожного введения препарата, данный режим является предпочтительным в терапии ВКЛ. Если терапия кладрибином назначается по какой-либо причине без предварительного курса интерферона-α и в условиях глубокой нейтропении, у ослабленного больного – возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю.

Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии (т.е. не назначаются антиэметики, водная нагрузка), за исключением применения ко-тримоксазола и ацикловира для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления нейтрофилов  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

### Пентостатин

Пентостатин применяется в дозе  $4 \text{ мг/м}^2$  каждые 2 недели до достижения максимального ответа с последующими одной или двумя дополнительными инъекциями для консолидации достигнутого эффекта (обычно 4-10 введений). Необходимо учитывать, что проведение терапии пентостатином возможно только пациентам с сохранной функцией почек (клиренс креатинина должен быть не менее 60 мл/мин.). При клиренсе от 40 до 60 мл/мин доза редуцируется вдвое. Препарат вводится путем внутривенной инфузии в объеме 1500 мл.

### При проведении терапии аналогами пуринов необходимо учитывать следующее:

- Вне зависимости от выбранной схемы лечения аналогами пуринов, если при оценке результата через 6-12 мес. полная ремиссия не была достигнута, возможно повторное проведение курса лечения, предпочтительно с добавлением ритуксимаба  $375 \text{ мг/м}^2$  4-8 введений.
- Пациенты, перенесшие после терапии аналогами пуринов герпетическую инфекцию или пневмоцистную пневмонию, должны получать ацикловир и ко-тримоксозол до тех пор, пока число CD4-позитивных лимфоцитов не станет более  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ .
- 

### Спленэктомия

Удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20% больных — на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежной в дальнейшем прогрессией заболевания. В настоящее время спленэктомия применяется ограниченно: при симптомной тромбоцитопении, при неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, при осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги), сочетающейся с незначительным поражением костного мозга [III, С].

### **Лечение экстрамедулярного поражения при ВКЛ**

В прошлом, до появления эффективной системной терапии ВКЛ интерфероном-α и аналогами пурина, для лечения экстрамедулярного поражения применялось хирургическое лечение и лучевая терапия. В настоящее время общепризнано, что лечение ВКЛ с экстрамедулярным поражением должно быть системным – интерферон-α и/или аналоги пурина, возможно с добавлением к терапии ритуксимаба. Локальное лечение (иссечение, облучение) может применяться только дополнительно, при наличии показаний. При адекватной системной терапии специфическое поражение органов и тканей при ВКЛ не является фактором, ухудшающим прогноз заболевания.

### **Оценка ответа на лечение**

Эффект лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, поэтому судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размеров селезенки в течение длительного периода времени.

Так, оценка эффективности применения интерферона-α проводится не ранее чем через 8 недель после начала его применения. При этом на фоне применения интерферона-α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50% применение интерферона-α завершают и проводят курс химиотерапии аналогом пуринов.

На фоне курса лечения аналогом пуринов отмечаются закономерная лимфопения, и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее, чем через 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.



Критерии ремиссии и резидуальной (остаточной) болезни большинством исследователей приняты следующие:

Полная ремиссия:

- Отсутствие цитопении: гемоглобин  $> 120$  г/л; нейтрофилы  $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты  $> 100 \times 10^9$ /л.
- Отсутствие органомегалии: нормализация размеров селезенки, висцеральных лимфоузлов.
- Отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и  $< 1\%$  в костном мозге.

Некоторые исследователи выделяют полную ремиссию с резидуальной болезнью – при наличии 1-5% «ворсинчатых» лимфоцитов в костном мозге.

Частичная ремиссия:

- Отсутствие цитопении: гемоглобин  $> 120$  г/л; нейтрофилы  $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты  $> 100 \times 10^9$ /л.
- Уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50%.
- Отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но  $> 5\%$  в костном мозге.

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.

Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ

Несмотря на очень хороший клинический ответ на терапию пентостатином и кладрибином, известно, что практически у всех пациентов после окончания лечения определяется минимальная остаточная болезнь (МОБ). При оценке качества ремиссии после проведенной терапии для выявления МОБ одного гистологического исследования костного мозга недостаточно, проводится иммуногистохимическое исследование с использованием анти-CD20 антитела для выявления остаточной популяции В-лимфоцитов, которые могут располагаться как кластерами (более трех CD20-позитивных лимфоидных клеток), так и диффузно.

Данные некоторых исследований показали, что при проведении терапии ВКЛ аналогами пуринов в комбинации с ритуксимабом, у 90% пациентов при помощи молекулярных и иммунологических тестов МОБ не выявляется. В то же время продемонстрировано, что МОБ может выявляться у больных на протяжении многих лет без признаков рецидива и прогрессии заболевания. Таким образом, полная эрадикация МОБ не должна являться целью лечения ВКЛ в рутинной клинической практике.

## **Лечение в период беременности**

При установлении диагноза ВКЛ у беременной тактика лечения определяется сроком беременности и выраженностью симптомов заболевания. При наличии клинических показаний к лечению безопасным в период беременности является применение интерферона- $\alpha$ , поскольку этот препарат не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, роды, развитие плода. При выявлении ВКЛ на ранних сроках беременности лечебной опцией может быть спленэктомия с

последующим наблюдением и отсрочкой лечения до родоразрешения, или с применением интерферона-α при необходимости дальнейшего лечения до родов. Применение аналогов пурина и/или ритуксимаба в период беременности не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям в III триместре беременности.

### **Наблюдение после лечения**

После завершения курса лечения аналогом пурина необходимо наблюдение за пациентом с оценкой динамики показателей клинического анализа крови и размера селезенки. Период восстановления миелопоэза может быть длительным, поэтому если у больного после проведенного курса лечения аналогом пурина отмечается положительная динамика – исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов и тенденция к восстановлению показателей крови, сокращение размера селезенки, то полноту достигнутой ремиссии оценивают не ранее, чем через 6-12 мес. после лечения. Поскольку у всех больных в ремиссии заболевания сохраняется минимальная остаточная болезнь, рецидивы ВКЛ с течением времени развиваются в подавляющем большинстве случаев, с частотой выявления до 35% при медиане наблюдения 5 лет и до 50% при медиане 10 лет. Рецидивы могут возникать чаще и в более ранние сроки у молодых больных (дебют заболевания в возрасте моложе 45 лет) и при достижении лишь частичной ремиссии. Для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходим контроль клинического ан.крови не реже 2 раз в год и размера селезенки не реже 1раза в год. Рецидив заболевания должен быть подтвержден выявлением «ворсинчатых» лимфоцитов с соответствующим ВКЛ фенотипом в крови или костном мозге. В случае раннего рецидива или резистентного течения заболевания обязательно гистологическое исследование костного мозга и определение мутации BRAFV600E.

### **Терапия рецидивов и рефрактерных форм**

Большинство пациентов, получавших терапию аналогами пуринов, в случае возникновения рецидива заболевания достигают повторной ремиссии как при терапии пентостатином, так и кладрибином. Выбор препарата для лечения рецидива зависит от продолжительности первой ремиссии. Если она длилась менее 2 лет, рекомендуется замена пентостатина на кладрибин (и наоборот), ввиду отсутствия перекрестной резистентности между ними. Если ремиссия была длительной, возможно применение препарата, который использовался в первой линии лечения. Продолжительность достигнутых полных ремиссий не зависит от количества линий предшествующей терапии, однако число больных с полными ремиссиями от курса к курсу уменьшается. Вне зависимости от выбранного препарата, при лечении рецидива рекомендовано добавление к аналогу пурина ритуксимаба), особенно если продолжительность первой ремиссии была менее 5 лет, однако монотерапия ритуксимабом не рекомендуется, ввиду ее низкой эффективности.

В редких случаях резистентности ВКЛ к аналогам пуринов может быть рекомендован один из следующих вариантов лечения (или их последовательное применение):

- Добавление к аналогу пурина ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> (4-8 введений, режим введений может варьировать от еженедельного до ежеквартального) [III. C].

- Интерферон-α 3 млн МЕ/день до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [IV, C].
- Бендамустин 90 - 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 - 2 дни, предпочтительно в сочетании с ритуксимабом 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 6 курсов с интервалом 28 дней [IV, C].

При резистентном течении ВКЛ (в том числе при резистентности ко всем перечисленным схемам лечения) имеется положительный опыт достижения полной ремиссии при применении ингибитора мутации BRAFV600E – препарата вемурафениб. Препарат показан только для случаев с подтвержденной мутацией BRAFV600E. Оптимальный режим применения вемурафениба изучается, самый апробированный режим применения – в дозе 480 мг/сут в течение 2 и более мес, с коррекцией терапии в зависимости от достигнутого эффекта. В случае массивной спленомегалии может применяться спленэктомия, но как правило одна спленэктомия не приводит к ремиссии и вслед за ней требуется проведение системной терапии.

В качестве альтернативы при резистентном течении ВКЛ изучается применение антител анти-CD22 и анти-CD25.

### **Диагностика и лечение вариантного ВКЛ**

Вариантный ВКЛ в последней классификации ВОЗ 2008г рассматривается как отдельная нозологическая форма в разделе «Неклассифицируемая лимфома/лейкоз селезенки», вместе с лимфомой красной пульпы селезенки. Вариантный ВКЛ еще более редкая патология, чем классическая форма заболевания и составляет примерно 10% от всех случаев ВКЛ. Четкое разграничение в-ВКЛ от классического ВКЛ и от лимфомы красной пульпы селезенки часто представляет проблему, ввиду сходства клинической картины и многих диагностических параметров.

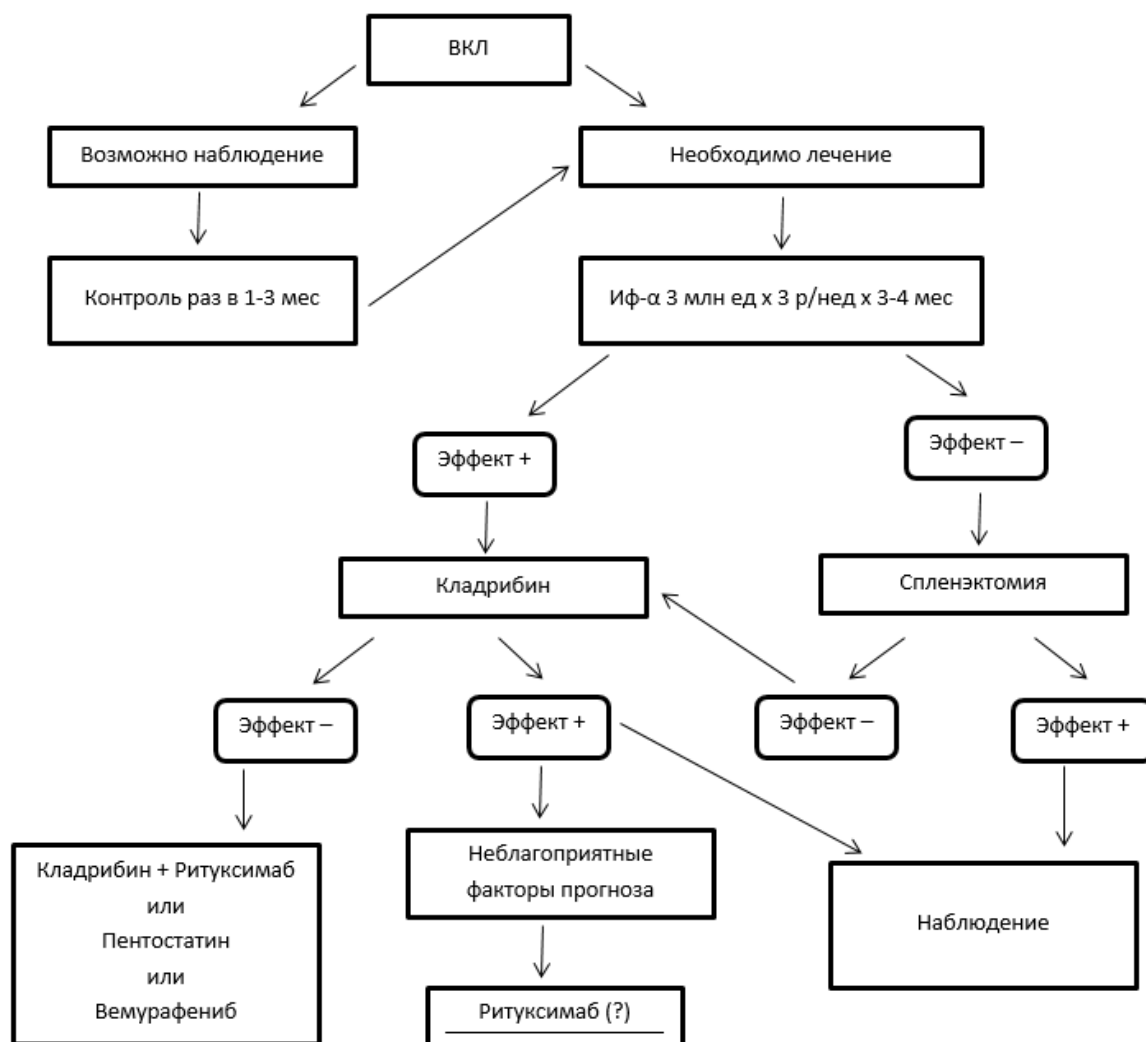
Клинические проявления классического ВКЛ, вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки в общих чертах схожи, однако при вариантном ВКЛ и лимфоме красной пульпы селезенки чаще наблюдается лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз, без моноцитопении. Костный мозг обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро часто содержит 1-2 крупные нуклеолы. Отмечено, что при лимфоме красной пульпы селезенки лимфоидное поражение в гистологическом препарате костного мозга бывает скудным, и иногда выявляется только при иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата.

Для фенотипа вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123, при наличии других типичных для ВКЛ маркеров, но с меньшей степенью экспрессии: CD11c, CD103, FMC7. Кроме этого, при вариантном ВКЛ и лимфоме красной пульпы селезенки обычно отсутствуют TRAP и Annexin A1.

Также для вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки, в отличие от классического ВКЛ, характерно отсутствие мутации BRAF V600E в лейкозных клетках.

Лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено. Вследствие редкости заболевания рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности различных методов лечения при вариантном ВКЛ не проведено. По данным большинства исследователей, аналоги пурина менее эффективны, и чаще позволяют достичь лишь частичной ремиссии или улучшения. Используются все вышеперечисленные методы лечения, предпочтительным считается сочетание аналога пурина с ритуксимабом. Применяется длительная терапия интерфероном- $\alpha$ . При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами анти-CD22 и анти-CD25. У молодых пациентов с резистентным течением заболевания возможно лечение с применением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Не показано применение вемурафениба, в связи с отсутствием мутации BRAFV600E при вариантном ВКЛ.

#### Алгоритм лечения ВКЛ



## Приложения

### Схемы лекарственного лечения

#### Интерферон-α

- Интерферон-α 3 млн МЕ п/к х 3 раза в неделю
  - При глубокой лейкопении – интерферон-α 1 млн МЕ п/к х 2-3 раза в неделю.
  - При отсутствии лейкопении и удовлетворительной переносимости возможно назначение интерферона-α 3 млн МЕ п/к ежедневно.

#### Кладрибин

- Стандартные режимы применения кладрибина:
  - 0,1 мг/кг/сут п/к х 7 дней подкожно или
  - 0,14 мг/кг/сут х 5 дней подкожно.
- Возможно введение кладрибина в виде постоянной или двухчасовой инфузии
- Вариант режима применения кладрибина при проведении курса у больного с глубокой нейтропенией:
  - 0,14 мг/кг/день х 1 раз в неделю х 6 недель в виде подкожной инъекции или двухчасовой внутривенной инфузии.

#### Кладрибин + ритуксимаб (CR)

- Кладрибин в одном из указанных режимов
- Ритуксимаб 4-8 введений с интервалом от 1 нед. до 3 мес.
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап.

### Библиография

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood. 1958;13:609-630
2. Went PT, Zimpfer A, Pehrs A, et al. High specificity of combined TRAP and DBA.44 expression for hairy cell leukaemia. American Journal of Surgical Pathology. 2005;29:474-478
3. Falini B, Tiacchi E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). Lancet. 2004;363:1869-1870
4. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.), pp. 188– 190. IARC Press, Lyon. 2008
5. Miranda RN, Briggs RC, Kinney MC, et al. Immunohistochemical detection of cyclin D1 using optimized conditions is highly specific for mantle cell lymphoma and hairy cell leukaemia. Modern Pathology. 2000;13:1308-1314
6. Chen YH, Tallman MS, Goolsby C, Peterson L. Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. American Journal of Clinical Pathology. 2006;125:251-259
7. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica. 2004;89:303–308

8. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:2305–2315
9. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. (2009) Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *British Journal of Haematology*. 2009;145:733–740
10. Mercieca J, Puga M, Matutes E, et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl. 1):79–83
11. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *British Journal of Haematology*. 1996;93:409–411
12. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009;2(2):111–120
13. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia in patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17:45–51
14. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2):21–24
15. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of the front-line treatment of hairy cell leukemia with 2- chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*. 2004;89:309–313
16. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V, et al. (2010) Hairy cell leukaemia: evaluation of the longterm outcome in 121 patients. *Cancer*. 2010;116:4788–4792
17. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2004;73:412–417
18. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2- chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukaemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:989–995
19. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukaemia Group (PALG) of a prospective, randomised, multicenter trial. *Blood*. 2007;109:3672–3675
20. Zenhausern R, Leupin N, Hsu Schmitz SF, et al. A randomized study of daily versus weekly administration of 2 chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2007;110:1352a
21. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. (2005) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005;106:241–246
22. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. (1998) On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;10:1514–1518
23. Kopeć I, Debski R, Samsel M, Hairy cell leukemia in pregnancy. *Ginekol Pol*. 2005;76(11):898–901
24. Pileri S, Sabattini E, Poggi S, et al. Bone marrow biopsy in hairy cell leukaemia (HCL) patients, histological and immunohistological analysis of 46 cases treated with different therapies. *Leukemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl.1):67–71
25. Konwalinka G, Schirmer M, Hilbe W, et al. Minimal residual disease in hairy cell leukaemia after treatment with 2 chlorodeoxyadenosine. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 1995;21:142–151

26. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia extended follow-up. *British Journal of Haematology*. 2008;143:296–298
27. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent. refractory hairy cell leukaemia. *Cancer*. 2007;110:2240–2247
28. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood*. 2006;107:4658–4662
29. Sigal DS, Sharpe R, Burian C, Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukaemia after a single course of cladribine. *Blood*. 2010;115:1893–1896
30. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Зингерман Б.В., Кравченко С.К. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):4-9
31. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine; an effective combination treatment for hairy cell leukaemia after disease recurrence. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2),75–78
32. Grever MR. How I treat hairy cell leukaemia. *Blood*. 2010;115:21–28
33. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. (2003) Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003;102:3906– 3911
34. Nieva J, Bethel K, Saven, L. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood*. 2003;102:810–813
35. Dearden C, Catovsky D. (1990) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-deoxycoformycin. *Leukemia and Lymphoma*. 1990;1:179–185
36. Catovsky D. Clinical experience with 2-deoxycoformycin. *Hematology and Cell Therapy*. 1996;38:S103–S107
37. Summers T, Jaffe E. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 6-10
38. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 53-56
39. Noel P. Definition of remission, minimal residual disease, and relapse in hairy cell leukemia bone marrow biopsy histology and immunophenotyping. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 65-68
40. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):86-9
41. Dietrich S., Glimm H., Andrulis M. et al. BRAF Inhibition in Refractory Hairy-Cell Leukemia *N Engl J Med* 2012 366;21
42. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А., Карякина А.А., Ковригина А.М., Двирный В.Н., Якутик И.А., Сударилов А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*, 2013, №7, с.76-78.
43. Sari E., Nagy ZG., Baghy K., et al. Treatment of refractory hairy cell leukemia with a BRAF-inhibitor: lessons to be learnt. *Pathol Oncol Res*. 2014 May
44. Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol*. 2014;93(12):1977-83
45. Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v100-7

46. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B<sub>2</sub> et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol.* 2012;156(2):186-95
47. Osman H, Roth T, Zhou J. Hairy cell lymphoma: a unique presentation of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol.* 2013;162(3):294