

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

**Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко,
профессора И.В.Поддубной**

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

**Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013),
заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).**

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Поспелова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление:

Список сокращений	5
Методология и уровни доказательности	6
Введение	8
Диагностика	9
1. Клинические и лабораторные признаки	9
2. Критерии диагноза	10
3. Оценка факторов прогноза	14
Лечение	15
1. Показания к началу лечения	
2. Схемы лечения:	16
Интерферон- α .	16
Кладрибин.	17
Пентостатин.	17
Спленэктомия.	18
3. Оценка ответа на лечение	18
4. Терапия рецидивов и рефрактерных форм	21
Диагностика и лечение вариантного ВКЛ	22
Приложение: схемы терапии	23
Литература	24

Список сокращений

ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

МЕ – международные единицы

МОБ – минимальная остаточная болезнь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

BRAFV600E – протеин-киназа B-RAF с заменой валина на глутамин в положении 600 вследствие мутации гена

CD, FMC7, LAIR-1, Annexin A1, Cyclin D1 – кластеры дифференцировки

Ig – иммуноглобулин

TRAP – тартрат-устойчивая кислая фосфатаза

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены

экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.

IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Введение

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое лимфопролиферативное заболевание, поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки В-клеточного происхождения с характерной морфологией – крупные размеры, округлое ядро и тонкие 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 - 50

лет), однако, известны случаи заболевания и 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 симптоматической цитопении и/или спленомегалии.

Диагностика

1. 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 (чаще абдоминальных, реже, внутригрудных). 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 зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется

при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению и нарушению функции органа.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

- Спленомегалия - у 80% пациентов.
- Лейкопения – у 70%
- 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, существует вариантная форма заболевания, выделенная в классификации ВОЗ 2008г в отдельную нозологию.

2. Критерии диагноза

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

1. Клинический анализ крови с цитологическим исследованием мазка периферической крови.
2. Цитологическое исследование костного мозга.
3. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
4. Гистологическое исследование костного мозга с иммуногистохимическим исследованием.

5. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной цитометрии.
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и суточной мочи.
7. Ультразвуковое и/или компьютерно-томографическое исследование органов брюшной и грудной полостей.
8. Определение мутации BRAF V600E в лимфоцитах крови или костного мозга.

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 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, и оценить резервы 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 в 95% случаев выявляется мутация BRAF V600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от вариантной формы ВКЛ. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточных образцах крови или костного мозга, или при иммуногистохимическом исследовании с соответствующим антителом. Это исследование относительно новое, но включено в список необходимых, поскольку позволяет точнее проводить диагностику ВКЛ и является мишенью для нового терапевтического подхода в лечении резистентных форм заболевания.

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.
2. Положительная реакция ворсинчатых лимфоцитов на TRAP.
3. Иммунофенотип лимфоидных клеток, специфичный для ВКЛ: клон В-лимфоцитов (κ или λ), экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), sIg, 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.

3. Оценка факторов прогноза

1. Глубокая панцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга и спленомегалией с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов менее 100×10^9 /л, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /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.

Лечение

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 и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений, повышения летальности. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением длительного цитотоксического агранулоцитоза. В случае глубокой анемии, при исключении других причин анемии (дефицит железа или витамина В12, 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. 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.

1. 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 [Ш, С].

2. Схемы лечения.

Препаратами, дающими максимальное число многолетних полных ремиссий у большинства пациентов (более 80%) при ВКЛ, являются аналоги нуклеозидов пентостатин и кладрибин [Ш, В]. 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. Для профилактики постлекурсового длительного и глубокого агранулоцитоза, пациентам с нейтропенией, перед терапией аналогами пуринов рекомендовано назначение интерферона- α .

Интерферон- α .

Интерферон- α 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 [Ш, С]. 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 терапии является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до $< 50\%$, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога пуринов. 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 без предварительного курса интерферона- α и в условиях глубокой нейтропении, у ослабленного больного – возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю, всего 6 введений.

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 $4 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 $0,2 \times 10^9/\text{л}$.
- После проведения терапии аналогами пуринов пациенты пожизненно должны получать только облученные гемокомпоненты.

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 [Ш, С].

3. 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 аналогами пуринов.

На фоне курса лечения аналогами пуринов отмечают закономерную лимфопению, 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.

4. 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. Вне зависимости от выбранного препарата, при лечении рецидива рекомендовано добавление ритуксимаба, особенно если продолжительность первой ремиссии была менее 5 лет. Продолжительность достигнутых полных ремиссий не зависит от количества линий предшествующей терапии, однако число больных с полными ремиссиями от курса к курсу уменьшается.

При редких случаях резистентности ВКЛ к кладрибину и пентостатину, может быть рекомендован один из следующих вариантов лечения (или их последовательное применение):

- Добавление к аналогу пурина ритуксимаба 375 мг/м^2 один раз в неделю в течение 2 месяцев (8 введений) [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/м² в 1 - 2 дни, всего 6-8 введений с интервалом 28 дней, предпочтительно в сочетании с ритуксимабом 375 мг/м² в 1 день, 6 курсов [IV, C].

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

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 при подтверждении у пациента наличия мутации BRAFV600E. Вемурафениб назначается внутрь в дозе 480 мг/сут в течение 2 мес, с коррекцией терапии в зависимости от достигнутого эффекта.

5. 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 вариантного ВКЛ от классического ВКЛ и от лимфомы красной пульпы селезенки часто представляет проблему, ввиду сходства клинической картины и многих диагностических параметров.

Клинические проявления классической и вариантной ВКЛ в общих чертах схожи, однако при вариантной ВКЛ чаще протекает с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом, 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.

Для фенотипа вариантной формы ВКЛ, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123, при наличии экспрессии остальных типичных для ВКЛ маркеров: CD19, CD20, CD22,

CD11c, CD25, CD103, FMC7. Кроме этого, при вариантном ВКЛ обычно отсутствуют TRAP и Annexin A1.

Также для вариантного ВКЛ, в отличие от классического, 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- α . При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами анти-CD22 и анти-CD25. У молодых пациентов возможен вариант лечения с применением трансплантация костного мозга. Не показано применение вемурафениба, в связи с отсутствием мутации BRAFV600E при вариантном ВКЛ.

Приложение: Схемы терапии

1. Интерферон- α

Стандартный режим применения интерферона- α – 3 млн МЕ x 3 раза в неделю подкожно.

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

2. Кладрибин

Стандартный режим применения кладрибина:

- 0,1мг/кг/сут x 7 дней подкожно* .
или
- 0,14 мг/кг/сут x 5 дней подкожно* .

*возможно введение кладрибина в виде постоянной или двухчасовой инфузии.

Проводится 1 курс.

Вариант режима применения кладрибина – при проведении курса у больного с глубокой нейтропенией:

- 0,14 мг/кг/день x 1 раз в неделю x 6 недель в виде подкожной инъекции или двухчасовой внутривенной инфузии.

3. Кладрибин + ритуксимаб (CR)

Кладрибин в одном из указанных режимов (1 курс) + ритуксимаб 375 мг/м² № 4 – 8 (возможный интервал между введениями ритуксимаба – от 1 нед до 3 мес).

Литература

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, Tiacci 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. Zenhausem 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. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology*. 2011;152:35–51
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. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G. et al. BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15
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., Двирнык В.Н., Якутик И.А., Судариков 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