

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Kazuistyka/Case report

Białaczka włochatokomórkowa oporna na standardową terapię analogiem puryn – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Hairy cell leukemia refractory to standard therapy with purine nucleoside analogs – case report and literature review

Klaudia Grądzka*, Kamila Kruczkowska-Tarantowicz,
Marzenna B. Klimiuk, Janusz Kłoczko

Klinika Hematologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Kierownik: prof.dr hab. n. med. J. Kłoczko, Białystok, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 05.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- białaczka włochatokomórkowa
- analogi puryn
- rytuksymab

Keywords:

- Hairy cell leukemia
- Purine nucleoside analogs
- Rituximab

ABSTRACT

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare, chronic lymphoproliferative disorder. Currently, purine nucleoside analogs (PNA) constitute the first line treatment of HCL. Cladribine could induce long lasting remission in majority of patients with only a single cycle of therapy. In fact the relapsed patients could be treated successfully with cladribine too. Sometimes we observe the resistance to PNA. Rituximab and chemoimmunotherapy (rituximab plus cladribine) are effective in treatment of refractory HCL.

We present a case of a 64-year-old man who was treated with rituximab after second progression of HCL. In March 2011, rituximab was given at a dose of 375 mg/m² i.v. once a week for eight weeks, with result of achievement of PR. During the last hospitalization in March 2013 the persistence of PR was confirmed.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest rzadko występującą chorobą limfoproliferacyjną. Opisana po raz pierwszy przez Bouroncle'a i wsp. w 1958 roku jako odrębna jednostka chorobowa, stanowi 2% wszystkich białaczek u dorosłych [1].

HCL charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, a objawy kliniczne są niespecyficzne. Do najczęstszych należą ogólne osłabienie, bóle w okolicy lewego nadbrzusza, zwiększona skłonność do infekcji i krwawień. U około 90% chorych występuje powiększenie śledziony, u 20% powiększenie wątroby, a limfadenopatię obserwuje się u około 10% pacjentów [2]. Splenektomia pozostawała leczeniem z wyboru HCL

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 a, 15-276 Białystok, Polska. Tel.: +48 85 7468230; fax: +48 85 7447026.

Adres email: kgradzka@yahoo.com (K. Grądzka).

do roku 1984, kiedy zastosowano interferon α i pojawiły się pierwsze doniesienia o skuteczności analogów nukleozydów purynowych (PNA) [3]. Obecnie PNA stanowią leczenie pierwszej linii HCL [4].

Opis przypadku

Chory w wieku 64 lat z wywiadem utrwalonego migotania przedsionków, został przyjęty do Kliniki Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w marcu 2008 r. z powodu nieprawidłowych parametrów morfologii krwi obwodowej. Przy przyjęciu skarżył się na ogólne osłabienie utrzymujące się od kilku miesięcy oraz bóle w nadbrzuszu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono całkowicie niemiarową czynność serca o częstości 90/min, bledość powłok skórnych, powiększoną śledzionę 3 cm poniżej linii pępkowej oraz powiększoną wątrobę 3 cm poniżej prawego łuku żebrowego. W morfologii krwi obwodowej: leukocytoza (WBC) 4,64 G/l, stężenie hemoglobiny (Hgb) 7,3 g/dl, liczba płytek krwi (PLT) 37 G/l. W badaniu aspiracyjnym szpiku kostnego komórki „włochate” stanowiły 40% komórek szpiku. Trepanobiopsja wykazała zwiększoną komórkowość szpiku z naciekami komórek „włochatych” typu rozlanego oraz uzyskano dodatnie barwienie cytochemiczne komórek białaczkowych na fosfatazę kwaśną oporną na hamowanie winianem. Badanie cytometryczne szpiku wykazało fenotyp: CD19, CD20, CD22, CD 25, CD72, CD40, CD11c, CD103.

Z uwagi na znaczne powiększenie śledziony oraz ciężką niedokrwistość włączono leczenie kladrybiną (2-CdA) w monoterapii w dawce 0,12 mg/kg m.c./dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 5 dni (29.02–04.03.2008). W lipcu 2008 r. na podstawie wykonanych badań kontrolnych stwierdzono uzyskanie częściowej remisji choroby (PR) według NCI (National Cancer Institute). Pacjenta skierowano do Poradni Hematologicznej celem okresowych kontroli.

W marcu 2010 r. chory został ponownie przyjęty do Kliniki Hematologii ze względu na progresję choroby. W morfologii krwi obwodowej: WBC 2,1 G/l, Hgb 10,5 g/dl, PLT 61 G/l. W badaniu aspiracyjnym szpiku kostnego stwierdzono szpik bogatokomórkowy, 40% nacieku komórek białaczkowych. W badaniu fizykalnym z istotnych odchyłeń od normy stwierdzono powiększoną śledzionę 4 cm poniżej linii pępkowej i powiększoną wątrobę 3 cm poniżej prawego łuku żebrowego. W dniach 03.03–07.03.2010 ponownie podano kladrybinę w monoterapii w dawce 0,12 mg/kg m.c./dobę i.v. Stosowano profilaktykę przeciwniekcyjną acyklowirem oraz kotrimoksazolem, chory otrzymał także czynnik wzrostu granulocytów s.c. Leczenie było powikłane ropniem lewego przedramienia.

W lipcu 2010 r. wykonano badania kontrolne. W morfologii krwi obwodowej: WBC 3,72 G/l, Hgb 11 g/dl, PLT 110 G/l. W mielogramie komórki „włochate” stanowiły 10,6%. W badaniu przedmiotowym z istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego – powiększona śledziona, wystająca 2 cm poniżej lewego łuku żebrowego. Stwierdzono uzyskanie PR.

W marcu 2011 r. doszło do kolejnej progresji choroby. W morfologii krwi obwodowej: WBC 1,9 G/l, Hgb 9 g/dl, PLT 91 G/l. Szpik kostny wyraźnie ubogokomórkowy z 40% komórek „włochatych”. W badaniu fizykalnym z istotnych

odchyłeń od normy stwierdzono powiększoną śledzionę, wystającą 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego. Chorego zakwalifikowano do leczenia rytuksymabem w monoterapii. Podanie pierwszego cyklu chemioterapii odroczone z uwagi na cechy zapalenia płuc. W październiku 2011 r. włączono leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m² i.v. raz w tygodniu przez osiem tygodni. Chemioterapia przebiegała bez istotnych powikłań. Stosowano G-CSF s.c., profilaktykę przeciwniekcyjną acyklowirem oraz kotrimoksazolem. Wykonane badania kontrolne w lutym 2012 r. wykazały uzyskanie PR (prawidłowe wartości morfologii krwi obwodowej, normalizacja wielkości wątroby i śledziony, 10% komórek „włochatych” w szpiku) utrzymującej się do dnia dzisiejszego. Chory pozostaje pod opieką Poradni Hematologicznej.

Omówienie

W przypadku pojawienia się objawów klinicznych wynikających z nasilającej się niedokrwistości, małopłytkowości oraz leukopenii oraz przy znacznym powiększeniu śledziony wywołującym objawy uciskowe, w leczeniu pierwszego rzutu białaczki włochatokomórkowej stosuje się analogi nukleozydów purynowych. Uważa się, że kladrybina i pentostatyna mają bardzo zbliżoną skuteczność w leczeniu HCL, jednak nigdy nie dokonano bezpośredniego porównania obu w badaniu klinicznym z randomizacją [5]. Wykazano, że jeden cykl 2-CdA wywołuje całkowite remisje (CR) u > 75% chorych [4], odsetek 4-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 96% [2]. Natomiast w przypadku pentostatyny odsetek całkowitych remisji wynosi około 44–89% [6]. Ponadto randomizowane badania grupy PALG wykazały podobną skuteczność i tolerancję 2-CdA podawanej przez 5 dni do 2-CdA stosowanej raz w tygodniu przez sześć tygodni oraz do 2-CdA podawanej podskórną [7].

Pomimo wysokiej skuteczności monoterapii analogiem puryn, u części chorych na HCL dochodzi do wznowy choroby. Odsetek nawrotów po 5 i 10 latach wynosi odpowiednio 33% i 48% u pacjentów leczonych kladrybiną oraz 24% i 42% u leczonych pentostatyną [8]. Liczne badania wykazują, że średni czas przeżycia wolnego od choroby w przypadku pacjenta, który uzyskał CR po leczeniu, jest dłuższy niż w przypadku chorego z PR [9].

Najbardziej pożądane byłoby uzyskanie CR oraz eliminacja minimalnej choroby resztkowej (MRD). Obecność MRD stwierdza się u większości pacjentów, którzy uzyskali CR. Sigal i wsp. wykazali na podstawie długoletniej obserwacji, że chorzy bez istotnych objawów klinicznych z prawidłowymi parametrami morfologii krwi obwodowej pozostają MRD+ nawet 20 lat po zakończeniu leczenia 2-CdA [10]. Wheaton i wsp. zaobserwowali krótszy średni czas przeżycia wolny od choroby u pacjentów MRD+ w porównaniu z chorymi MRD- [11]. Określenie roli minimalnej choroby resztkowej w przebiegu HCL wymaga dalszych badań. Komórki białaczkowe stanowiące MRD charakteryzuje między innymi obecność antygenów CD20, CD25, CD22, co stwarza możliwość zastosowania terapii celowanej [4].

Odsetek całkowitych remisji uzyskanych w przypadku zastosowania PNA w czasie nawrotu choroby wynosi średnio 70% [12]. Jednak czas trwania drugiej odpowiedzi jest

zazwyczaj znacznie krótszy niż pierwszej. Else i wsp. wykazali, że średni czas wolny od choroby w przypadku zastosowania analogu puryn jako leczenia 1., 2. i 3. linii wynosi odpowiednio 16 lat, 11 lat, 6,5 roku [9]. Ponadto, z powodu mielotoksyczności, ponowne podanie PNA może powodować długotrwałe cytopenie. Najbardziej zwiększa się ryzyko przedłużającej się limfocytopenii CD4+ oraz supresji limfocytów CD8+. Tadmor wykazał, że średni czas odbudowy limfocytów CD4+ po zastosowaniu pojedynczego cyklu pentostatyny i kladrybiny wynosi odpowiednio 54 i 40 miesięcy [13]. Pacjenci pozostający przez długi okres w immunosupresji są bardziej narażeni na infekcje, które często mogą zagrażać ich życiu. Występowanie zakażeń w przebiegu leczenia HCL jest jednak niewspółmiernie rzadkie, biorąc pod uwagę czas trwania limfocytopenii. Wynika to z faktu, że w okresie 3–6 miesięcy po leczeniu 2-CdA dochodzi do normalizacji liczebności limfocytów T CD8+ oraz odbudowy populacji komórek NK i przywrócenia ich funkcji cytotoksycznych [13]. W przypadku opisanego pacjenta po drugim cyklu leczenia 2-CdA pomimo zastosowania profilaktyki przeciwniekcyjnej acyklowirem oraz kotrimoksazolem wystąpił ropień lewego przedramienia oraz ciężkie zapalenie płuc.

Istnieje grupa chorych, którą cechuje oporność na PNA i związane z tym gorsze rokowanie. W ich leczeniu stosuje się IFN α , splenektomię, przeciwciała monoklonalne [4].

Od kilku lat trwają badania nad identyfikacją molekularnych parametrów HCL, korelujących ze wznową choroby oraz opornością na leczenie PNA. Wykazano, że chorzy z niezmutowaną HCL (UM-HCL) – u których nie stwierdza się hipermutacji genów IGVH – gorzej odpowiadają na leczenie PNA [14]. U tych pacjentów często obserwuje się mutacje TP-53, której obecność może stanowić mechanizm oporności na analogi puryn w grupie UM-HCL [14]. U około 10% chorych na HCL występuje wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v). Choroba ta ma bardziej agresywny przebieg niż klasyczna HCL i jest oporna na leczenie. Chorych z HCLv charakteryzuje splenomegalia, wysoka leukocytoza, ujemna reakcja na fosfatę kwaśną oporną na hamowanie winianem oraz u większości pacjentów brak hipermutacji somatycznej IGVH [8]. Arons i wsp. wykazali, że obecność niezmutowanych IGVH4-34+ stanowi niezależny zły czynnik rokowniczy [15]. Obecność IGVH4-34+ stwierdzili zarówno u pacjentów z klasyczną HCL, jak i z HCLv [15].

Rytuksymab jest skuteczny w leczeniu chorych na HCL zarówno w przypadku nawrotu choroby, jak i oporności na PNA [4]. Wiążąc się z antygenem CD20 na limfocytach B, indukuje śmierć komórki na drodze apoptozy, niszczy komórki w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC) lub cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) [4]. Ravandi i wsp. wykazali jego skuteczność w eradykacji MRD w przebiegu HCL [16]. Z uwagi na rzadkość choroby oraz brak prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, różne ośrodki stworzyły własne algorytmy leczenia nawrotowej HCL. Według postępowania w Mayo Clinic i Scripps Clinic, rytuksymab w monoterapii ma zastosowanie przy nawrocie HCL w czasie krótszym niż 18 miesięcy od zastosowania PNA, w przypadku pacjentów z wywiadem poważnych infekcji

oraz ubogokomórkowym szpikiem kostnym [5]. Optymalny schemat dawkowania nie został dotychczas zdefiniowany. Lek podaje się w dawce 375 mg/m² i.v. raz w tygodniu przez 4–8 tygodni. Lauria i wsp. podawali rytuksymab przez 4 tygodnie i uzyskali CR u 10% pacjentów, odsetek odpowiedzi wynosił średnio 75% [17]. Thomas i wsp. stosowali 8-tygodniowy schemat leczenia. Uzyskali CR u 52% pacjentów, PR u 13% chorych, a odsetek odpowiedzi wynosił średnio 80%. Uważają oni, że wydłużony do 8 tygodni schemat dawkowania rytuksymabu wydaje się być bardziej skuteczny w leczeniu opornej HCL [18]. Większą skuteczność terapeutyczną obserwowano, stosując skojarzenie rytuksymabu z kladrybiną [4]. W przypadku opisanego pacjenta, zastosowanie rytuksymabu przez 8 tygodni pozwoliło na uzyskanie częściowej remisji (normalizacja wielkości wątroby i śledziony, prawidłowe parametry morfologii krwi obwodowej, 10% komórek „włochatych” w szpiku).

Możliwości i sposoby leczenia białaczki włochatokomórkowej znacząco się zmieniły w ciągu ostatnich dwudziestu lat. Duże nadzieje na postęp w leczeniu opornej HCL wiąże się z nowymi lekami znajdującymi się w fazie badań klinicznych. Immunotoksyny – składające się z egzotoksyny połączonej z fragmentem przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego antygeny CD22 lub CD25 hamują syntezę białek oraz indukują apoptozę. Należą do nich BL22, HA22 (CAT-8015, Moxetumomab pasudotox) – reagujące z antygenem CD22, oraz LMB-2 – reagująca z antygenem CD25 [4]. Ponadto Tiacci i wsp. wykazali obecność mutacji BRAF V600E u wszystkich z 48 przebadanych pacjentów z klasyczną HCL [19]. Być może to odkrycie przyczyni się do rozwoju leczenia celowanego HCL, a wemurafenib blokujący nieprawidłowe białko kodowane przez gen BRAF, zarejestrowany obecnie do leczenia czerniaka, okaże się również skuteczny w terapii HCL. Xi i wsp. wykazali, że HCL-v i HCL z obecnością niezmutowanych IGVH4-34+ charakteryzuje brak mutacji BRAF V600E [20].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609-630.
- [2] Robak T. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Szczeklik A, red. *Choroby Wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011. p. 1598-1604.
- [3] Habermann TM, Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma* 2011;52:18-20.
- [4] Kreitman RJ. Immunoconjugates and new molecular targets in hairy cell leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Book* 2012;1:660-666.
- [5] Naik RR, Saven A. My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc* 2012;87:67-76.
- [6] Grever MR, Doan CA, Kraut EH. Pentostatin in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:91-99.
- [7] Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2007;109:3672-3675.
- [8] Robak T, Robak P. Białaczka włochatokomórkowa i rzadsze postaci przewlekłych białaczek limfoidalnych. W: Dmoszyńska A, red. *Wielka Interna Hematologia*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011. p. 462-469.
- [9] Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. 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. *Br J Haematol* 2009;145:733-740.
- [10] Sigal DS, Sharpe R, Burian C, Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. *Blood* 2010;115:1893-1896.
- [11] Wheaton S, Tallman MS, Hakimian D, Peterson L. Minimal residual disease may predict bone marrow relapse in patients with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1996;87:1556-1560.
- [12] Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long term follow up of the Northwestern University experience. *Blood* 1996;88:1954-1959.
- [13] Tadmor T. Purine analog toxicity in patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:38-42.
- [14] Farconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 2009;114:4696-4702.
- [15] Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 2009;114:4687-4695.
- [16] Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006;107:4658-4662.
- [17] Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica* 2001;86:1046-1050.
- [18] Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911.
- [19] Tiaci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-2315.
- [20] Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34+ expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood* 2012;119:3330-3332.