

# Variantná vlasatobunková leukémia v kompletnej remisii po liečbe rituximabom a fludarabínom – kazuistika

**MUDr. Radoslav Greksák, PhD.**

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Interná klinika Národného onkologického ústavu, Bratislava

**Úvod:** Vlasatobunková leukémia (HCL) je zriedkavá chronická, pomaly postupujúca lymfoproliferatívna choroba. Pre diagnózu je typická prítomnosť cirkulujúcich B-lymfocytov vyplavených z kostnej drene a na ich povrchu svetelným i elektrónovým mikroskopom viditeľné nápadné výbežky cytoplazmy. Klasický typ (cHCL) má pri adekvátnej liečbe u väčšiny pacientov dobrú prognózu s dlhodobým prežívaním. Výborne reaguje na štandardnú liečbu purínovými analógmi (jeden cyklus 2-CdA v 1. línii KR 95 %, PR 5 %, 2-CdA v 2. línii KR 75 %). Variantná forma (vHCL) predstavuje 10 – 20 % zo všetkých prípadov HCL. Jej prognóza je nepriaznivá pre agresívnejší priebeh a rezistenciu na štandardnú liečbu 2-CdA (kladribin), 2-dCF (pentostatín, v SR neregistrovaný) a interferónom- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

**Cieľ:** Našou úlohou pri exaktnom stanovení variantného podtypu HCL pomocou imunohistochemie, prietokovej cytometrie a cytogenetiky bolo zabezpečiť čo najlepšiu odpoveď na 2. líniu liečby pri známej rezistencii vHCL (BRAF wild type bez mutácie, prestavba IgHV4-34 (14q32.33) na štandardnú chemoterapiu 2-CdA a nepriaznivú prognózu s krátkym časom do progresie).

**Prípad:** U nášho pacienta s variantnou HCL sme dosiahli kompletnú remisiu s vymiznutím infiltrácie kostnej drene (KD) kombináciou rituximab a fludarabín. Kompletná remisia aktuálne trvá 36 mesiacov od ukončenia liečby, bez laboratórnych alebo klinických známk reaktívacie leukémie.

**Záver:** V prípadoch diagnózy variantnej HCL sa ako účinná liečba potvrdila kombinácia monoklonovej protilátky rituximab s purínovým analógom fludarabínom. Štandardné použitie kladribínu (2-CdA) v 1. línii sa ukázalo ako nedostatočné s parciálnym efektom na hodnoty krvného obrazu, ale s pretrvávaním infiltrácie kostnej drene v nezmenenom rozsahu. Pri variantnej forme HCL môže použitie kombinácie rituximab a fludarabín v 1. línii liečby efektívne nahradiť zaužívaný kladribín (2-CdA) účinný len pri klasickom type HCL.

**Kľúčové slová:** variantná vlasatobunková leukémia, rituximab, fludarabín

## Variant hairy cell leukemia in complete remission after treatment of rituximab and fludarabine – case report

**Introduction:** Hairy cell leukemia (HCL) is a rare chronic indolent lymphoproliferative disease. Diagnostically relevant is presence of circulating B-lymphocytes drained from the bone marrow and prominent hair-like projections of the cytoplasm on their surface visible by light and electron microscopy. Accurate treatment of the classic type (cHCL) has a good prognosis with long-term survival, responds excellently to standard purine analogue treatment (one cycle of 2-CdA as first-line treatment: CR 95 %, PR 5 %, 2-CdA as second-line treatment CR 75 %). The variant form (vHCL) represents 10-20% of all HCL cases. It's prognosis is unfavorable, tends to be associated with a more aggressive disease course and resistance to standard treatment 2-CdA (cladribine), 2-dCF (pentostatin, unregistered in SK), and interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

**Purpose:** Our role, while exactly determining the variant subtype HCL by immunohistochemistry, flow cytometry and cytogenetics, was to provide the best response with second-line treatment for vHCL, known for it's resistance to standard chemotherapy 2-CdA (BRAF wild type without mutation, conversion of IgHV4-34 (14q32.33) and an adverse prognosis with a short time to progression.

**Case:** Our patient with variant HCL achieved a complete remission with the disappearance of bone marrow infiltration (BM) by the combination of rituximab and fludarabine. Complete remission currently takes 36 months after ending the treatment, with no laboratory or clinical signs of reactivation of leukemia.

**Conclusion:** In cases of variant HCL diagnosis, we confirmed the combination of the monoclonal antibody rituximab and purine analog fludarabine to be an effective treatment. Standard treatment with the cladribine (2-CdA) as the first line was proven to be unnecessary with a partial response to blood counts but with a persistent bone marrow infiltration in the unchanged range. Therefore, in the cases of variant HCL, the use of the combination of rituximab and fludarabine in the first line may replace cladribine (2-CdA), which is only effective for the classic HCL.

**Key words:** variant hairy cell leukemia, rituximab, fludarabine

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(5):372-374

## Úvod

Variantná vlasatobunková leukémia (vHCL) predstavuje približne 10 – 20 % prípadov z celkového počtu diagnostikovaných HCL. Podľa WHO klasifikácie

z roku 2016 je zaradená ako samostatná klinicko-patologická jednotka v kategórii neklasifikovateľných splenických B-lymfocytových lymfómov a leukémií. Pri vHCL je typická masívna splenome-

gália, leukocytóza  $40 - 60 \times 10^9/l$ , chýba monocytopenia, bioptický nález v slezine a kostnej dreni je obdobný ako pri klasickej forme, ale tzv. „suchá punkcia“ pre nízku alebo žiadnu retikulárnu fibrózu drene

sa nepopisuje. V genetickom vyšetrení je prítomný BRAF *wild type* bez mutácie, naproti tomu pri klasickej HCL je nález mutovaného BRAF-V600E (c.1799T > A) dôležitým diagnostickým markerom (1). Imunocytochemicky je variantná forma na rozdiel od klasickej charakterizovaná negativitou TRAP, annexinu-A1, CD25, negatívny alebo len so slabou expresiou je CD103 a CD11c je zvyčajne pozitívny (2). Má agresívnejší priebeh a prognóza je nepriaznivá pre rezistenciu na liečbu 2-CdA (kladribín), 2-dCF (pentostatín, v SR neregistrovaný), a interferónom- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Variantná forma HCL slabo alebo vôbec nereaguje na štandardnú liečbu používanú pri cHCL, kde sa kompletná remisia po jednom cykle 2-CdA blíži 100 % a len 50 % pacientov s vHCL dosiahne aspoň parciálnu odpoveď, často až po viacerých podaniach 2-CdA (kladribín) alebo 2-dCF (pentostatín) (1). Oproti variantnej forme je klasická HCL vysoko chemosenzitívna na purínové analógy (jeden cyklus 2-CdA v 1. línii KR 95 %, PR 5 %, 2-CdA v 2. línii KR 75 %) (4). Pri klasickej HCL po 1. líniovej liečbe 2-CdA prežíva 10 rokov 80 – 90 % pacientov. Nedostatočná odpoveď na liečbu purínovými analógmi a zlá prognóza sa vysvetľujú prestavbou IgHV4-34 (14q32.33), opísanou najčastejšie pri variantnej forme (5). Podobne aj mutácia MAP2K1 je viac typická pre variantnú HCL (6). Pacienti s negatívnymi prognostickými markermi, primárne refraktérni na štandardnú liečbu, ako aj s dokázanou nepriaznivou vHCL, sú vhodnými kandidátmi na experimentálnu liečbu a zaradenie do klinických štúdií. Pri variantnej forme, ako aj v prípadoch relabovanej alebo refraktérnej klasickej formy HCL sa liečebná odpoveď pozorovala po monoklonových protilátkach anti-CD20 (rituximab), anti-CD52 (alemtuzumab) a imunotoxínoch (BL22, HA22, LMB-2) (7, 8, 9, 10). Z nových liekov sa ako potenciálne efektívne skúšajú inhibítory tyrozínkináz: ibrutinib, inhibítory B-Raf enzýmu: vemurafenib, a z cytostatík: bendamustín, fludarabín. Ako paliatívnu metódu pri masívnej splenomegálii možno zvoliť splenektómiu alebo rádioterapiu na slezinu.

### Kazuistika

Náš pacient v čase stanovenia diagnózy variantnej HCL dovŕšil 60 rokov

života, bol bez akýchkoľvek klinických prejavov choroby. Leukocytóza bola zachytená náhodne pri preventívnej prehliadke. V krvnom obraze bol dokumentovaný počet leukocytov (Leu)  $50,90 \times 10^9/l$  s 96 % zastúpením patologických lymfocytov (Ly) s vlasatými výbežkami. Počítačovou tomografiou (CT) sa zobrazila len mierna splenomegália  $137 \times 72$  mm, a mnohopočetné lymfatické uzliny (LU) v zadnom mediastíne, retroperitoneálne, najväčšie peripankreaticky do  $30 \times 18$  mm a zmnožené do 10 mm v oboch axilách. Imunoprofil lymfocytov (CD20+, DBA.44+, FMC7+, CD25-) a cytogenetický nález BRAF *wild type* bez mutácie potvrdil vHCL a odlišil variantnú formu od klasickej. Z ďalších nepriaznivých prognostických faktorov sa našla prestavba IgHV4-34 (14q32.33). Pred začatím liečby imunohistochemicky potvrdená infiltrácia kostnej drene dosahovala 90 % a leukemizácia periférnej krvi 96 %. Štandardná liečba kladribínom 2-CdA (Litak) v 1. línii v režime  $0,14$  mg/kg/deň v 2-hodinovej infúzii v celkovej dávke  $10$  mg 6 dní po sebe neovplyvnila stupeň infiltrácie kostnej drene, len upravila parametre krvného obrazu. Úpravu leukocytózy sme v periférnej krvi pozorovali už na 5. deň liečby s poklesom počtu leukocytov na  $10,6 \times 10^9/l$  (Ly 65,9%) a na 12. deň liečby na  $3,22$  G/l (Ly 62,7 %). Normalizácia pomeru neutrofilov k lymfocytom v periférnej krvi nastala 30. deň po začatí liečby. V kontrolnej trepanobiopsii s odstupom 6 mesiacov pretrvávala masívna infiltrácia vHCL v nezmenenom rozsahu približne 90 % a v periférnej krvi počet leukocytov  $8,21 \times 10^9/l$  s pomerom Neu/Leu =  $45,6/44,5$  %. V 2. línii liečby pri rezistencii na kladribín (2-CdA) sme použili iný purínový analóg s odlišným mechanizmom účinku – fludarabín, v kombinácii s monoklonovou protilátkou anti-CD20 rituximab. Celkovo bolo aplikovaných 6 cyklov perorálneho fludarabínu v režime  $25$  mg/m<sup>2</sup> deň 1 – 5 à 4 týždne. Monoklonová protilátka anti-CD20 rituximab bola podávaná v dávke  $375$  mg/m<sup>2</sup> v intravenózne infúzii v celkovej dávke  $700$  mg, celkovo 8 podaní v týždňových intervaloch. Kontrolná punkcia kostnej drene bola vykonaná tri mesiace po ukončení liečby. V trepanobiopsickom náleze došlo

takmer ku kompletnej regresii infiltrácie bunkami vHCL a prietokovou cytometriou bola identifikovaná minimálna reziduálna choroba (MRD) na úrovni do 0,02 %. Stav sme hodnotili ako kompletnú remisiu s normalizáciou parametrov periférnej krvi a úplnou regresiou lymfadenopatie. V kontrolnej trepanobiopsii s odstupom jedného roka pretrvával obraz kompletnej remisie vHCL, ale už bez prítomnosti MRD pri vyšetrení prietokovou cytometriou. Napriek známej nepriaznivej prognóze vHCL sme liečbou u nášho pacienta dosiahli kompletnú hematologickú remisiu s úplným vymiznutím infiltrácie kostnej drene, po čase aj s vymiznutím záchyty MRD. Kompletná remisia navodená kombináciou fludarabínu s rituximabom pretrváva 36 mesiacov od ukončenia liečby.

### Diskusia

Aktuálne nemáme k dispozícii štandardnú liečbu pre vHCL a 2-CdA (kladribín) účinný pre klasickú HCL zlyháva v efektivite pri variantnej forme. V tomto prípade sa pre klinickú prax ponúkajú monoklonové protilátky (rituximab, alemtuzumab) a iné cytostatiká (bendamustín, fludarabín) v monoterapii alebo v kombinácii, ktoré sa bežne pre klasickú formu nevyužívajú a pre ktoré chýbajú štúdie s väčšími počtami pacientov. Svoju efektivitu potvrdili aj ibrutinib (inhibitor Brutonovej tyrozínkinázy) a vemurafenib (inhibitor B-Raf enzýmu, v prípade nálezu BRAF-V600E). Stále početnejšie kazuistiky prinášajú informácie o účinnosti týchto nových liekov pre variantnú formu a pre opakovane relabovanú klasickú HCL. Jednotná štandardná schéma so stanoveným intervalom a dávkami pri monoterapii alebo pri kombinácii monoklonových protilátok s inými liekmi nie je zatiaľ presne určená a používajú sa modifikácie zohľadňujúce klinický stav a laboratórne parametre pacienta, tak ako pri iných diagnózach.

### Záver

V súčasnosti pribúdajú lieky s novým mechanizmom účinku, ktoré dokážu pomôcť v prípadoch zlyhania štandardných liečebných postupov. Prebiehajúce početné klinické štúdie s novými aktívnymi liekmi vytvárajú základ na budúcu

zmenu dnes používaných liečebných postupov a ich modifikáciu pre atypické formy ochorení. Publikované príbúdajúce kazuistiky nás môžu usmerniť, ktoré lieky a ich kombinácie zaradiť do klinických štúdií a venovať im zvýšenú pozornosť, najmä pri diagnózach, kde zatiaľ účinnú a bezpečnú liečbu nemáme k dispozícii. Rituximab, anti-CD20 monoklonová protilátka, predstavuje súčasť štandardnej liečby CD20+ lymfoproliferatívnych malignít (B-bunkové lymfómy, B-chronická lymfocytová leukémia), aj v kombinácii s purínovým analógom fludarabínom. V prípade vlasatobunkovej leukémie je v štandardných postupoch fludarabín nahradený inými purínovými analógmi (2-CdA, 2-dCF) v monoterapii pre ich štúdiami dokázanú vysokú účinnosť pri klasickej forme. Pri variantnej HCL je efektívnosť 2-CdA, 2-dCF nedostatočná a je potrebné opakované podávanie

s cieľom dosiahnutia aspoň parciálnej remisie s veľmi krátkym časom do progresie. V nami opisovanej kazuistike vHCL dokumentujeme zlyhanie štandardnej liečby 2-CdA použíwanej pri klasickej HCL. Naopak, liečba v zložení rituximab a fludarabín navodila kompletnú hematologickú remisiu vrátane histopatologického nálezu kompletnej regresie infiltrácie kostnej drene procesom zo spektra HCL. Neštandardná kombinácia liekov pre HCL dokázala svoju účinnosť v prípade zriedkavej a atypickej variantnej formy, ktorá je bežnými postupmi neliečiteľná.

#### Literatúra

1. 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(14):3330-3332.
2. Shao H, Calvo KR, Gronborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res*. 2013;37(4):401-409.
3. Palomera L, Domingo JM, Sola C, et al. Cladribine therapy in hairy cell leukemia variant. A report of three cases. *Haematologica*. 2002;87(1):107-108.
4. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):891-6.
5. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, et al. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood*. 2009;114(21):4687-4695.
6. Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet*. 2014;46(1):8-10.
7. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):53-6.
8. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003;102(12):3906-3911.
9. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2012;119(9):1988-1991.
10. Kraut EH, Chun H. Fludarabine phosphate in refractory hairy cell leukemia. *Am J Hematol*. 1991;37(1):59-60.

#### MUDr. Radoslav Greksák, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie  
Interná klinika NOÚ, Bratislava  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
radoslav.greksak@nou.sk