

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Хронический лимфолейкоз у близких родственников (описание двух собственных клинических наблюдений у родных братьев)

### Chronic Lymphocytic Leukemia in Blood Relatives: Two Case Reports of Male Siblings

Н.В. Куркина<sup>1,2</sup>, Е.А. Репина<sup>1</sup>

NV Kurkina<sup>1,2</sup>, EA Repina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Российская Федерация, 430005

<sup>1</sup>NP Ogarev National Research Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya str., Saransk, Russian Federation, 430005

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Российская Федерация, 430032

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital No. 4, 32 Ul'yanova str., Saransk, Russian Federation, 430032

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

В последние годы появляется все больше свидетельств, указывающих на возможную роль наследственности в развитии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Различные варианты лимфоидных опухолей диагностируются у близких родственников. Наиболее часто это наблюдается при хроническом лимфолейкозе: 13,3 % по сравнению с 8,8 % в группе пациентов с неходжкинскими лимфомами и 5,9 % у больных с лимфомой Ходжкина. В настоящем сообщении представлены два клинических наблюдения хронического лимфолейкоза у близких родственников (родных братьев). Кроме того, оценивается эффективность таргетной терапии ибрутинибом у одного из них.

In recent years there are more and more evidences for a hereditary factor in malignant lymphoproliferative disorders. Various lymphoid tumors are diagnosed in blood relatives. This is most frequently observed in chronic lymphocytic leukemia: 13.3 % vs. 8.8 % in non-Hodgkin's lymphoma and 5.9 % in Hodgkin's lymphoma. This paper presents two case reports of chronic lymphocytic leukemia in blood relatives (male siblings). Besides, in one of them the efficacy of targeted therapy with ibrutinib is estimated.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, наследственность, ибрутиниб, рефрактерность, рецидив.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, heredity, ibrutinib, refractoriness, relapse.

**Получено:** 25 июня 2020 г.

**Received:** June 25, 2020

**Принято в печать:** 6 ноября 2020 г.

**Accepted:** November 6, 2020

*Для переписки:* Надежда Викторовна Куркина, канд. мед. наук, ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Российская Федерация, 430032; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

*For correspondence:* Nadezhda Viktorovna Kurkina, MD, PhD, 32 Ul'yanova str., Saransk, Russian Federation, 430032; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

*Для цитирования:* Куркина Н.В., Репина Е.А. Хронический лимфолейкоз у близких родственников (описание двух собственных клинических наблюдений у родных братьев). Клиническая онкогематология. 2021;14(1):69–72.

*For citation:* Kurkina NV, Repina EA. Chronic Lymphocytic Leukemia in Blood Relatives: Two Case Reports of Male Siblings. Clinical oncohematology. 2021;14(1):69–72. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-69-72

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-69-72

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественная опухоль системы крови, характеризующаяся накоплением моноклональных лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Заболевание чаще возникает у лиц старше 50 лет.

Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20 и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз характеризуется высокой экспрессией CD20. На клетках В-ХЛЛ в 50 % случаев антиген CD5 может отсутствовать.

Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор лечения, является делеция 17p. Рекомендуются проводить скрининг на del(17p) у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать на наличие или отсутствие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q), мутации гена TP53. Это наиболее частые хромосомные поломки, встречающиеся при ХЛЛ. Выявление del(11q) и, особенно, del(17p) может указывать на неблагоприятный прогноз [1, 2]. Из-за возможности клональной эволюции исследование следует повторять перед каждой линией терапии и при возникновении признаков рефрактерности.

Изучение семейной частоты при опухолях кроветворной и лимфоидной тканей давно использовали для оценки наследования риска заболевания. Накоплено значительное число сообщений о лейкозах у кровных родственников [3, 4]. Интерпретация этих находок сопряжена с трудностями учета и необходимостью исключения влияния внешних факторов, общих для родственников. Последнее обстоятельство часто не удается определить. Например, известны эпизоды заболевания неходжкинскими лимфомами у двоюродных братьев, одновременно контактировавших с гексахлорциклогексаном [5]. Описано заболевание острым лейкозом у дяди и племянника, контактировавших профессионально с бензолом [6]. Семейные случаи неходжкинских лимфом довольно редки. Имеется несколько сообщений о наблюдениях хронического миелолейкоза в одной семье, однако надежным свидетельством генетической предрасположенности к заболеванию они быть не могут [7]. Признаки наследственной предрасположенности установлены для ряда форм гематологических опухолей: волосатоклеточного лейкоза, истинной полицитемии, болезни Вальденстрема [8, 9].

В последние годы получены многочисленные данные, указывающие на роль наследственности и семейных факторов в развитии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

С 2004 г. с позиций возможной наследственности рассматривались все пациенты с впервые установленной лимфомой, а также с ХЛЛ, наблюдавшиеся в Институте по изучению рака (Dana-Farber Cancer Institute, США). Отмечено наличие родственников со злокачественными лимфопролиферативными забо-

леванями во всех группах пациентов. Однако наиболее характерно это для ХЛЛ: 13,3 % по сравнению с 8,8 % в группе с неходжкинскими лимфомами и 5,9 % с лимфомой Ходжкина [10].

**Цель работы** — представить клинические наблюдения ХЛЛ у близких родственников (родных братьев) и оценить эффективность специфической таргетной терапии в одном из наблюдений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 2 пациентов с поздними стадиями В-ХЛЛ (II–III стадия по Rai, В/С стадия по Binet). Диагноз поставлен на основании морфологического, иммунологического исследований крови и костного мозга. Обоим больным проводилось цитогенетическое исследование периферической крови с целью определить факторы неблагоприятного прогноза.

Эффективность терапии оценивали по двум группам признаков, отражающих массу опухоли, показатели костного мозга и крови, как полную ремиссию, частичную ремиссию, стабилизацию или прогрессирование заболевания [11]. Кроме того, фиксировали побочные эффекты и осложнения, возникающие на фоне лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находилось 2 пациента (родные братья) с В-ХЛЛ. Анализу подвергнуты особенности клинического течения заболевания, данные лабораторно-инструментальной диагностики и результаты специфической таргетной терапии.

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1.** Пациент М.Г.И., 1964 года рождения. Диагноз В-ХЛЛ, III стадия по Rai, стадия С по Binet поставлен в ноябре 2010 г. Отмечались лимфаденопатия (периферические лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре), нормальные размеры печени и селезенки. В анализе крови: умеренный лейкоцитоз (лейкоциты  $30,5 \times 10^9/\text{л}$ ), абсолютный лимфоцитоз (лимфоциты 75 %), анемия легкой степени (гемоглобин 100 г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы ( $180 \times 10^9/\text{л}$ ). В миелограмме: гиперклеточный костный мозг, 57 % зрелых лимфоцитов. В-клеточный вариант заболевания подтвержден данными иммунофенотипирования. В течение 1,5 года специфическая терапия не проводилась.

В августе 2012 г. в связи с прогрессированием заболевания (увеличение размеров периферических лимфатических узлов в 1,5–2 раза, гепатоспленомегалия, нарастание лейкоцитоза до  $65 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитоза в крови до 85 %) проведено 2 курса FC (флударабин + циклофосфамид). Ввиду развития аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. пациент получил 4 курса иммунохимиотерапии R-CHOP. Достигнута частичная ремиссия. С февраля 2015 г. нарастали В-симптомы, возобновлены курсы R-CHOP (проведено еще 6 курсов с марта 2015 г. по август 2015 г.). С апреля 2016 г. отмечались рецидивы АИГА, которые купировались введением

ритуксимаба и пульс-терапией метилпреднизолоном. Аутоиммунные осложнения развивались на фоне прогрессирования основного заболевания. При флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК-зондами (28.07.2016 г.) делеция 17p13/мутации *TP53* не выявлены. Пациент получил 2 курса BR (бендамустин + ритуксимаб) с частичным эффектом. Однако с декабря 2016 г. отмечались дальнейшее прогрессирование заболевания (нарастание В-симптомов, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гиперлейкоцитоз с числом лейкоцитов  $95 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитозом в крови до 98 %), рецидивы АИГА.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, формирование резистентности к противоопухолевому лечению, рецидивы АИГА, возможности стандартных режимов иммунохимиотерапии признаны исчерпанными. Больному назначен ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут под контролем гемограммы. Прием ибрутиниба начат с июня 2017 г., переносимость препарата удовлетворительная.

В процессе динамического наблюдения за больным на фоне лечения ибрутинибом отмечалась положительная клиническая динамика: сократились в размере периферические лимфатические узлы, селезенка. Гематологический эффект зафиксирован через 5–6 мес. от начала приема ибрутиниба. Достигнута нормализация уровня лейкоцитов. На фоне приема ибрутиниба отмечался транзиторный лимфоцитоз, который не препятствовал продолжению терапии препаратом (рис. 1).

В течение 2,5 года приема ибрутиниба отмечался однократный эпизод АИГА, который был купирован назначением моноклональных антител и пульс-терапией метилпреднизолоном. Ко времени оформления статьи в июне 2020 г. показатели красной крови были в пределах нормальных значений (рис. 2).

Число тромбоцитов за весь период приема препарата не снижалось до уровня менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Таким образом, у пациента достигнута частичная ремиссия заболевания, аутоиммунные осложнения удалось купировать.

Переносимость ибрутиниба была удовлетворительная. Среди нежелательных явлений отмечались обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, бронхит, ОРВИ), геморрагические проявления (петехии I степени), которые не требовали отмены препарата или редукции дозы. Инфекционные осложнения купировались приемом антибактериальных и/или противовирусных препаратов. Признаки гематологической токсичности не выявлялись.

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2.** Пациент М.А.И., 1957 года рождения. Во время прохождения диспансеризации в феврале 2019 г. впервые выявлены изменения в крови в виде лейкоцитоза (лейкоциты  $38 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоза (лимфоциты 88 %), умеренной анемии (гемоглобин 116 г/л). Число тромбоцитов составляло  $160 \times 10^9/\text{л}$ . Объективно отмечалось умеренное увеличение периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых) до 1,0–1,5 см, печень и селезенка не пальпировались. Миелограмма от 5.02.2019 г.: 81 % зрелых лимфоцитов, костный мозг гиперклеточный. При иммунофенотипировании периферической крови подтвержден иммунофенотип В-ХЛЛ. Установлен В-ХЛЛ, II стадия по Rai, стадия В по Binet. В течение 4 мес. после постановки диагноза число лейкоцитов повысилось с 38 до  $68 \times 10^9/\text{л}$ . УЗИ органов брюшной полости от 14.06.2019 г.: правая доля печени

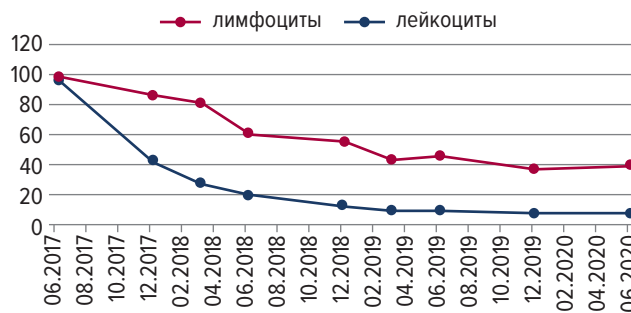


Рис. 1. Динамика уровня лейкоцитов и лимфоцитов крови на фоне терапии ибрутинибом

Fig. 1. Leukocyte and lymphocyte dynamics on ibrutinib therapy

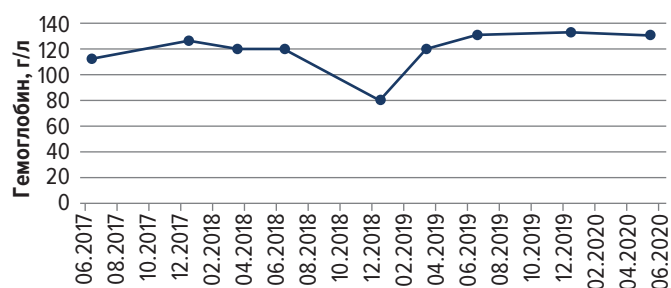


Рис. 2. Динамика уровня гемоглобина на фоне терапии ибрутинибом

Fig. 2. Hemoglobin dynamics on ibrutinib therapy

113 мм, селезенка  $110 \times 56$  мм, увеличены абдоминальные и забрюшинные лимфатические узлы до 2 см в диаметре. При FISH-исследовании с ДНК-зондами от 13.02.2019 г. делеция 17p/мутации *TP53*, моносомия 17 не выявлены.

Ввиду быстрого прогрессирования заболевания начата специфическая терапия, проведено 2 курса по схеме R-FC. Достигнута частичная ремиссия: сократились в размере периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не пальпировались. Однако сохранялись увеличенные до 1 см в диаметре лимфатические узлы в брюшной полости. Лейкоциты снизились до субнормальных значений ( $10,5 \times 10^9/\text{л}$ ), остальные показатели гемограммы в пределах нормальных значений. Наблюдение и лечение продолжают.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы высокого риска и неблагоприятного прогноза (делеция 17p или мутации гена *TP53*) у представленных пациентов не выявлены. Подтверждение В-ХЛЛ у близких родственников (родных братьев) может указывать на роль наследственности и семейных факторов в развитии злокачественного лимфоэпролиферативного заболевания. Однако вопрос о возможной генетической предрасположенности к В-ХЛЛ требует дальнейшего изучения.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам компании Janssen Pharmaceutical Companies (Швейцария) за помощь в публикации статьи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101–7. doi: 10.1182/blood-2011-11-312421.

2. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(1):59–67.

[Nikitin EA, Sudarikov AB. Highrisk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(1):59–67. (In Russ)]

3. Богданов А.Н., Кулибаба Т.Г. Острые и хронические лейкозы: учебное пособие. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2019. 116 с.

[Bogdanov AN, Kulibaba TG. Ostrye i khronicheskie leikozy: uchebnoe posobie. (Acute and chronic lymphocytic leukemias: Study guide.) Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskii universitet Publ.; 2019. 116 p. (In Russ)]

4. Клиническая гематология. Под ред. Шт. Берчану. М.: Медицинское издательство, 1985. 1224 с.

[Berchanu Sht, ed. *Klinicheskaya gematologiya*. (Clinical hematology.) Moscow: Meditsinskoe izdatelstvo Publ.; 1985. 1224 p. (In Russ)]

5. Лейкозы у детей: Клиническое пособие. Под ред. Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина, 2009. 384 с.

[Mentkevich GL, Mayakova SA, eds. *Leikozy u detei: Klinicheskoe posobie*. (Leukemias in children: Clinical guide.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2009. 384 p. (In Russ)]

6. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. 576 с.

[Volkova MA, ed. *Klinicheskaya onkogematologiya: Rukovodstvo dlya vrachei*. (Clinical oncohematology: Guidelines for physicians.) Moscow: Meditsina Publ.; 2001. 576 p. (In Russ)]

7. Медицинская энциклопедия MEDDAILY.INFO. Хронический миелолейкоз (электронный документ). Доступно по: <http://meddaily.info/?cat=article&id=1311>. Ссылка активна на 6.11.2020 г.

[MEDDAILY.INFO medical encyclopedia. Chronic myeloid leukemia. [Internet] Available from: <http://meddaily.info/?cat=article&id=1311>. (accessed 6.11.2020) (In Russ)]

8. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(2):121–36.

[Balakireva TV, Andreeva NE. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009;2(2):121–36. (In Russ)]

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.2016. Available from: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/waldenstroms.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf) (accessed 6.11.2020).

10. Brown JR, Neuberger D, Phillips K, et al. Prevalence of familial malignancy in a prospectively screened cohort of patients with lymphoproliferative disorders. *Br J Haematology*. 2008;143(3):361–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07355.x.

11. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.

[Savchenko VG, ed. *Programmnoe lechenie zaboolevaniy sistemy krovi: Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zaboolevaniy sistemy krovi*. (Programmed treatment of hematological diseases: Collection of diagnostic algorithms and treatment protocols of hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. 1056 p. (In Russ)]

