

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Опыт применения ингибитора B-RAF-киназы вемурафениба в лечении волосатоклеточного лейкоза

Experience with the Use of B-RAF Inhibitor Vemurafenib in the Treatment of Hairy Cell Leukemia

Л.С. Аль-Ради, С.Ю. Смирнова, Т.Н. Моисеева,
И.С. Пискунова, Л.В. Пластинина, Д.В. Новикова,
Э.Г. Гемджян, Г.М. Галстян

LS Al-Radi, SYu Smirnova, TN Moiseeva,
IS Piskunova, LV Plastinina, DV Novikova,
EG Gemdzhan, GM Galstyan

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. В арсенал стандартного и эффективно-го лечения волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) входят аналоги пурина, интерферон- α (ИФН- α) и спленэктомия. Особой клинической проблемой остаются первично-резистентное течение ВКЛ и ранние рецидивы (в течение 2–3 лет после достижения ремиссии). Миелотоксичность кладрибина, медленная реализация эффекта ИФН- α делают невозможным применение этих препаратов при глубокой нейтропении/агранулоцитозе (особенно при наличии инфекционных осложнений), а также у пациентов с аллергическими реакциями/непереносимостью ИФН- α .

Цель. Представить собственный опыт применения ингибитора B-RAF-киназы вемурафениба при ВКЛ с мутацией *BRAFV600E* у пациентов с резистентным течением болезни и наличием противопоказаний к стандартной терапии.

Background. The standard and effective treatment of hairy cell leukemia (HCL) involves purine analogs, interferon- α (IFN- α) administration, and splenectomy. However, primary resistant HCL and early relapses (within 2–3 years after achieving remission) remain clinical challenges. Due to myelotoxicity of cladribine and slow effect of IFN- α , these drugs can be administered neither in deep neutropenia/agranulocytosis patients (especially in case of infectious complications) nor in patients with IFN- α allergy/intolerance.

Aim. To report clinical experience with vemurafenib, a B-RAF inhibitor, in HCL with *BRAFV600E* mutation in treatment-resistant patients with contraindications to standard therapy.

Materials & Methods. The study enrolled 39 HCL patients aged 24–78 years (median 55 years), 13 women and 26 men. HCL was diagnosed in accordance with the WHO 2017 criteria. Vemurafenib 240 mg was administered once or twice a day within 3 months. Three groups of patients were analyzed: those with early relapses and resistant HCL ($n = 7$), those with deep neutropenia/agranulocytosis (with and without infectious complications, $n = 29$), and those with IFN- α intolerance ($n = 3$).

Results. In 6 (86 %) out of 7 patients from group 1 (with early relapses and resistant HCL) a complete course of treatment was carried out, which included vemurafenib with subsequent standard cladribine chemotherapy and further consolidation with rituximab. Complete remission was achieved in 5 (71 %) patients, and partial remission was achieved in 1 (14 %) patient. The 7th patient was a non-responder. In 28 (97 %) out of 29 patients from group 2 with deep neutropenia/agranulocytosis, hematologic recovery was reported which allowed for further basic treatment with cladribine. In 1 patient vemurafenib appeared to be ineffective. In 3 patients from group 3 with IFN- α intolerance, vemurafenib administration was used as a stage of treatment preceding cladribine therapy. Cladribine treatment resulted in complete remission in 2 (67 %) patients and partial remission in 1 (33 %) patient.

Conclusion. In HCL with *BRAFV600E* mutation, low-dose vemurafenib can be effective in patients with relapsed/refrac-

Материалы и методы. В исследование включено 39 больных ВКЛ в возрасте 24–78 лет (медиана 55 лет). Женщин было 13, мужчин — 26. ВКЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017 г. Вемурафениб применяли в дозе 240 мг 1–2 раза в сутки в течение 3 мес. Анализированы три группы пациентов: с ранними рецидивами и резистентным течением ВКЛ ($n = 7$), с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом (с наличием инфекционных осложнений и без таковых, $n = 29$), с непереносимостью ИФН- α ($n = 3$).

Результаты. У 6 (86 %) из 7 пациентов 1-й группы (с ранними рецидивами и резистентным течением ВКЛ) проведен полный курс терапии, включавшей вемурафениб с последующей стандартной химиотерапией кладрибином и далее с введением ритуксимаба с целью консолидации. Полная ремиссия достигнута у 5 (71 %) пациентов, частичная — у 1 (14 %). У 7-го пациента эффекта не достигнуто. У 28 (97 %) из 29 пациентов 2-й группы с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом получен эффект с восстановлением показателей гемограммы, что позволило в дальнейшем провести базовый курс лечения кладрибином. У 1 пациента вемурафениб оказался неэффективным. У 3 пациентов из 3-й группы с неперено-

симостью ИФН- α вемурафениб применялся в качестве предшествующего этапа перед проведением курса кладрибина. После терапии кладрибином у 2 (67 %) пациентов достигнута полная ремиссия, у 1 (33 %) — частичная.

Заключение. При ВКЛ с мутацией *BRAFV600E* вемурафениб в малых дозах может быть эффективным у пациентов с рецидивами и резистентным течением болезни, а также в период глубокой нейтропении с угрожающими жизни инфекционными осложнениями. Кроме того, вемурафениб используется при непереносимости ИФН- α в качестве предшествующего этапа лечения ВКЛ с мутацией *BRAFV600E* перед проведением базового курса кладрибина.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, ингибитор В-RAF-киназы, вемурафениб, резистентное течение, рецидивы, агранулоцитоз, инфекционные осложнения.

Получено: 25 апреля 2022 г.

Принято в печать: 2 сентября 2022 г.

Для переписки: Светлана Юрьевна Смирнова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)879-65-94; e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru

Для цитирования: Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н. и др. Опыт применения ингибитора В-RAF-киназы вемурафениба в лечении волосатоклеточного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2022;15(4):349–55.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-349-355

tory disease as well as deep neutropenia with life-threatening infectious complications. In addition to that, vemurafenib administration can be used in cases of IFN- α intolerance as a stage of treatment of HCL with *BRAFV600E* mutation which precedes the basic cladribine therapy.

Keywords: hairy cell leukemia, B-RAF inhibitor, vemurafenib, relapsed/refractory disease, agranulocytosis, infectious complications.

Received: April 25, 2022

Accepted: September 2, 2022

For correspondence: Svetlana Yurevna Smirnova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)879-65-94; e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru

For citation: Al-Radi LS, Smirnova SYu, Moiseeva TN, et al. Experience with the Use of B-RAF Inhibitor Vemurafenib in the Treatment of Hairy Cell Leukemia. Clinical oncohematology. 2022;15(4):349–55. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-349-355

ВВЕДЕНИЕ

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое индолентное В-клеточное лимфолипролиферативное заболевание, для которого характерна инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга и красной пульпы селезенки [1] с развитием цитопении и спленомегалии. Аналоги пуринов (кладрибин, пентостатин) с 90-х годов XX в. и до настоящего времени остаются стандартом лечения классического ВКЛ. Применение данных препаратов позволяет достичь полной ремиссии у абсолютного большинства пациентов [2–6].

Новый шаг в понимании биологии ВКЛ сделан в 2011 г., когда была обнаружена гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене валина на глутамин в кодоне 600 (V600E) [7]. Показано, что мутация *BRAFV600E* выявляется у более 95 % больных ВКЛ [7–9], т. е. служит маркерной, и присутствует только при классической форме ВКЛ в отличие от вариантной. В настоящее время исследование данной мутации является обязательным в диагностике ВКЛ [1, 3].

Выявление мутации *BRAFV600E* позволило с успехом применять ингибитор В-RAF-киназы вемурафениб в лечении пациентов с резистентным течением ВКЛ [10–12]. Показано, что при терапии вемурафенибом происходит быстрое сокращение размеров селезенки, увеличение количества тромбоцитов, норма-

лизация концентрации гемоглобина, восстановление числа нейтрофилов [13]. При этом важно отметить, что эффективность препарата регистрируется при назначении его как в высоких дозах (по 960 мг 2 раза в сутки) [13, 14], аналогичных используемым при меланоме, так и в сниженных (240 мг 1–2 раза в сутки) [10, 15, 16].

Другое важное достоинство вемурафениба заключается в отсутствии миелотоксического действия [17, 18], что позволяет применять его при ВКЛ с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом даже при наличии инфекционных осложнений или, тем более, без таковых. Это выгодно отличает вемурафениб от аналогов пурина, основной побочный эффект применения которых — глубокая и длительная постцитостатическая нейтропения вплоть до агранулоцитоза при использовании в первой линии терапии ВКЛ [19–23]. Известно, что при ВКЛ предрасположенность к развитию инфекционных осложнений, в т. ч. оппортунистических, помимо нейтропении усугубляется моноцитопенией, снижением числа дендритных клеток и естественных киллеров [24]. Показано, что течение ВКЛ у таких пациентов характеризуется худшим прогнозом [25]. Если учесть, что нейтропения сама по себе является типичным лабораторным симптомом манифестации ВКЛ, то применение аналогов пурина зачастую становится невозможным у пациентов с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом и инфекционными осложнениями или без них в развернутой фазе заболевания в период первичной диагностики либо при рецидивах [23, 26, 27].

Обычно в качестве предшествующего этапа лечения перед проведением базового курса терапии аналогом пурина у больных с нейтропенией применяется интерферон- α (ИФН- α). Препарат позволяет постепенно снизить число опухолевых клеток и избежать развития агранулоцитоза при последующем применении кладрибина. Кроме того, ИФН- α служит препаратом выбора при беременности [28]. Однако ИФН- α в качестве монотерапии не приводит к длительной ремиссии [29–32], не способен быстро купировать нейтропению, особенно при наличии инфекционных осложнений в период развернутой картины ВКЛ. К тому же он вызывает побочное действие в виде гриппоподобного синдрома, иногда не поддающегося купированию антипиретическими средствами.

В настоящей статье мы представляем собственный опыт применения вемурафениба у пациентов с рецидивами или резистентным течением ВКЛ, а также у больных с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями в дебюте заболевания, с непереносимостью и аллергическими реакциями на препараты ИФН- α .

Цель настоящего исследования — оценить опыт применения ингибитора В-RAF-киназы вемурафениба при ВКЛ с мутацией *BRAFV600E* у пациентов с резистентным течением болезни и наличием противопоказаний к стандартной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Диагноз ВКЛ устанавливали в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными критериями [3], включающими рутинные анализы крови, УЗИ или КТ органов брюшной полости, морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипическое исследование крови и/или костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии с маркерами CD19, CD10, CD20, CD22, CD5, CD23, CD11c, CD103, CD25, CD200, легкими цепями иммуноглобулинов κ и λ , определение мутации V600E гена *BRAF* методом полимеразной цепной реакции [3]. Вемурафениб применяли в дозе 240 мг 1–2 раза в сутки.

Статистический анализ

Статистический анализ включал описательную статистику, а также оценку общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) методом Каплана—Мейера с использованием логрангового критерия для определения значимости различий. Сравнение независимых количественных выборок проводилось с использованием критерия Краскела—Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за период с 2012 по 2021 г. под нашим наблюдением вемурафениб применялся у 39 пациентов. У 7 (18 %) из них были рецидивы или резистентное течение ВКЛ. У 29 (74 %) пациентов имела место глу-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Мужской пол	26
Женский пол	13
Медиана (диапазон) возраста, лет	55 (24–78)
Среднее (диапазон) число нейтрофилов при диагностике, $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,04–2,4)
Мутация <i>BRAFV600E</i> +	39
Пациенты без предшествующего лечения	23
Инфекционные осложнения*	20
Сепсис	9
Пневмония	4
Бронхит	6
Герпетическое поражение кожи и слизистых	3
Пиодермия	1
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2	1
Без инфекционных осложнений	19

* У некоторых пациентов ($n = 4$) наблюдалось сочетание нескольких инфекций.

бокая нейтропения с инфекционными осложнениями или без таковых в развернутой фазе заболевания. И наконец, 3 (8 %) пациента были с непереносимостью ИФН- α . У 37 (95 %) из 39 больных достигнута полная или частичная ремиссия. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Применение вемурафениба при рецидивах и резистентном течении ВКЛ

Первый опыт применения вемурафениба при ВКЛ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ относится к 2012 г. у пациента 54 лет с манифестацией заболевания в 2011 г. и быстрым прогрессированием с резистентностью ко всем методам лечения ВКЛ (ИФН- α , спленэктомия, кладрибин). В результате применения ингибитора В-RAF-киназы вемурафениба в дозе 240 мг/сут в течение 2 мес. достигнута клинико-гематологическая ремиссия с сохранением минимальной остаточной болезни — 0,4 % всех лимфоцитов костного мозга по данным иммунофенотипирования [10]. В течение 3 лет пациент наблюдался без признаков прогрессирования заболевания. Однако через 3 года у него развился рецидив; пациенту проведен курс терапии кладрибином в сочетании с ритуксимабом. Ко времени публикации настоящей статьи пациент находится под наблюдением в полной ремиссии заболевания в течение 6 лет.

Всего в группе из 7 пациентов с рецидивами и резистентным течением ВКЛ 4 (57 %) были с первичной резистентностью, а 3 (43 %) — с ранними (< 3 лет) рецидивами заболевания после стандартной терапии ИФН- α по 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 3–4 мес., затем — 1 курс кладрибина из расчета 0,1 мг/кг/сут 7 введений. Соотношение мужчин/женщин в этой группе составило 5:2; медиана возраста — 56 лет (диапазон 36–86 лет). Полная ремиссия достигнута у 5 (71 %) пациентов после лечения вемурафенибом по 240 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. с последующими курсом кладрибина из расчета 0,1 мг/кг/сут 7 введений и консолидацией ритуксимабом. Частичная ремиссия заболевания достигнута у 1 (14 %) больного,

требовался постоянный прием вемурафениба при наблюдении в течение 4 лет (отмена препарата невозможна в связи с быстрым развитием рецидива). У 1 (14 %) пациента эффекта от терапии вемурафенибом не зарегистрировано.

Применение вемурафениба при глубокой нейтропении и инфекционных осложнениях

В группе из 29 пациентов с глубокой нейтропенией в дебюте заболевания у 20 (69 %) имелись сопутствующие инфекционные осложнения. В связи с тяжестью инфекционного процесса у 10 (50 %) из них лечение проводилось в условиях реанимационного отделения, в т. ч. у 1 пациентки при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [33]. У 9 (31 %) больных инфекционных осложнений в дебюте заболевания не отмечалось.

У 20 (69 %) пациентов заболевание диагностировано впервые. У 9 (45 %) из них до назначения вемурафениба специальное лечение не проводилось, а 11 (55 %) больных получали терапию ИФН- α без выраженного эффекта. У 9 (31 %) из 29 пациентов терапия вемурафенибом проводилась при развитии рецидивов ВКЛ. Соотношение мужчин/женщин в этой группе составило 2:1; медиана возраста — 52 года (диапазон 24–78 лет).

Первой пациенткой с ВКЛ, протекавшим с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями, которая получала ингибитор В-RAF-киназы вемурафениб, была женщина 45 лет. Заболевание манифестировало двусторонней грибковой (*Aspergillus*) пневмонией на фоне опухолевого агранулоцитоза. С помощью терапии вемурафенибом в дозе 240 мг 2 раза в сутки в течение 3,5 мес. удалось достичь частичной ремиссии и подготовить пациентку к проведению базового курса терапии кладрибином вне агранулоцитоза [34]. В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия более 5 лет.

Из 28 пациентов с продолжительностью применения вемурафениба не менее 3 мес. увеличение уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $1,1\text{--}2,7 \times 10^9/\text{л}$), нормализация концентрации гемоглобина, повышение числа тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, сокращение размеров селезенки отмечались у 27 (96 %). У 1 пациента в течение 1 мес. терапии вемурафенибом эффект не получен; он умер от некупируемых инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза. У 2 больных в связи со значительной спленомегалией выполнена спленэктомия. После купирования нейтропении с помощью вемурафениба у 27 пациентов проведен стандартный курс химиотерапии кладрибином с достижением полной ремиссии у 24 (89 %) больных и частичной ремиссии с остаточной спленомегалией — у 3 (11 %). Короткий 3-дневный период агранулоцитоза после курса кладрибина имел место только у 4 (15 %) пациентов [35].

Применение вемурафениба при непереносимости и аллергических реакциях на ИФН- α

У 3 пациентов с непереносимостью ИФН- α вемурафениб был успешно применен в качестве предварительного этапа перед курсом кладрибина. Вемурафениб получали 2 (67 %) пациента с впервые

выявленным ВКЛ, 1 (33 %) — при рецидиве. После терапии кладрибином у 2 (67 %) пациентов достигнута полная ремиссия ВКЛ, у 1 (33 %) — частичная.

Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в группах с ранними рецидивами/резистентным ВКЛ и с глубокой нейтропенией

При анализе ОВ и БРВ в группе пациентов с ранними рецидивами/резистентным ВКЛ ($n = 7$) 5-летняя ОВ составила 85,4 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 33,4–97,9 %) при медиане наблюдения 49,7 мес., 5-летняя БРВ — 71,4 % (95% ДИ 20,1–85,3 %) при медиане наблюдения 38,6 мес. Показатели выживаемости в этой группе ниже, чем в других группах (хотя статистической значимости это различие не достигает; $p > 0,05$).

В группе пациентов с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями ($n = 9$) 5-летние ОВ (медиана наблюдения 41,8 мес.) и БРВ (медиана наблюдения 38,1 мес.) оказались одинаковыми и составили 88,9 % (95% ДИ 43,3–98,4 %).

У пациентов с глубокой нейтропенией без инфекционных осложнений или с инфекционными осложнениями легкой степени тяжести ($n = 20$) 5-летние ОВ (медиана наблюдения 32,7 мес.) и БРВ (медиана наблюдения 27,6 мес.) также оказались одинаковыми и составили 100 % (рис. 1).

При непереносимости и аллергических реакциях на ИФН- α ($n = 3$) 3-летние ОВ (медиана наблюдения 13,6 мес.) и БРВ (медиана наблюдения 10,6 мес.) были одинаковыми и составили 100 %.

В группе пациентов, резистентных к кладрибину, лечение вемурафенибом оказалось наиболее длительным — 30–273 дня (медиана 137 дней), что примерно в 2 раза больше, чем в других группах ($p = 0,05$). Так, продолжительность лечения вемурафенибом в группе пациентов с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями составила 30–92 дня (медиана 61 день), а в группе с глубокой нейтропенией без инфекционных осложнений или с инфекционными осложнениями легкой степени тяжести — 30–153 дня (медиана 61 день) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировой и наш собственный опыт применения ингибитора В-RAF-киназы вемурафениба у пациентов с рецидивами/резистентным ВКЛ начинается с 2012 г. За это время показано успешное использование вемурафениба у пациентов с резистентным течением ВКЛ [10–12]. По данным E. Tiacci и соавт., общий ответ при монотерапии вемурафенибом у пациентов с рецидивами и резистентным течением ВКЛ составил 91 % (полные ремиссии — 35 %) [36]. При этом медиана БРВ составила 9 мес. после прекращения лечения препаратом. Добавление к терапии ритуксимаба в данной группе больных приводило к увеличению частоты и длительности ремиссий. У 87 % пациентов достигнуты полные ремиссии. БРВ составила 85 % при медиане наблюдения 34 мес. [37]. Однако до настоящего времени нет результатов длительного наблюдения за пациентами после терапии вему-

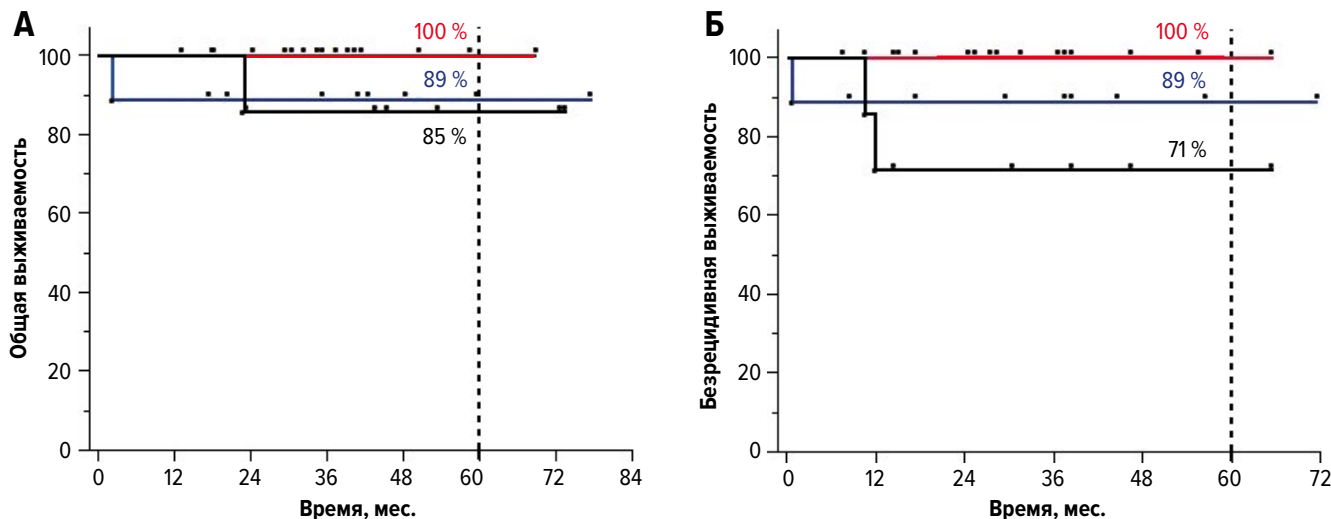


Рис. 1. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных ВКЛ, получавших вемурафениб. Красный — пациенты (n = 20) с глубокой нейтропенией без или с инфекционными осложнениями легкой степени тяжести; синий — пациенты (n = 9) с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями; черный — пациенты (n = 7) с рецидивами и резистентным течением ВКЛ

Fig. 1. Overall (A) and disease-free (B) survivals of HCL patients treated with vemurafenib. Deep neutropenia patients with or without mild infectious complications are marked in red (n = 20); deep neutropenia patients with severe infectious complications are marked in blue (n = 9); patients with relapsed/refractory HCL are marked in black (n = 7)

рафенибом в сочетании с ритуксимабом. Вопрос о длительности полученной полной ремиссии остается открытым. Во всех описанных выше исследованиях [10–12, 36, 37] вемурафениб характеризовался удовлетворительной переносимостью. Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты — поражения кожи (сыпь, фотосенсибилизация) и суставов (артралгии, артриты), которые купировались при снижении дозы препарата.

Важной отличительной особенностью оказалось то, что вемурафениб не оказывал миелотоксического действия, что позволяет использовать его в качестве предварительного этапа терапии перед проведением базового курса кладрибина у пациентов с глубокой нейтропенией в дебюте или при рецидиве заболевания. В доступной мировой литературе нам удалось найти 4 публикации, в которых описывается 12 клинических наблюдений применения вемурафениба при ВКЛ, протекающем с инфекционными осложнениями на фоне глубокой нейтропении в дебюте или при рецидиве заболевания [14, 15, 38, 39]. Во всех случаях у пациентов достигнута стабилизация болезни, купированы инфекционные осложнения и нейтропения; в ряде наблюдений описано достижение частичной и даже полной ремиссий ВКЛ. В публикации R.M. Shallis и соавт. [14] сообщается, что у 2 пациентов после применения вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. и еженедельного введения ритуксимаба из расчета 375 мг/м² в течение всего периода лечения удалось добиться полной ремиссии ВКЛ. В публикации S. Dietrich и соавт. также представлено лечение первично-резистентного ВКЛ, когда через 56 дней терапии вемурафенибом была констатирована полная ремиссия [40].

Учитывая эти данные, а также повышенный риск развития плоскоклеточного рака кожи и меланомы, длительное применение вемурафениба в монорежиме при первичном ВКЛ оправдано только в случае

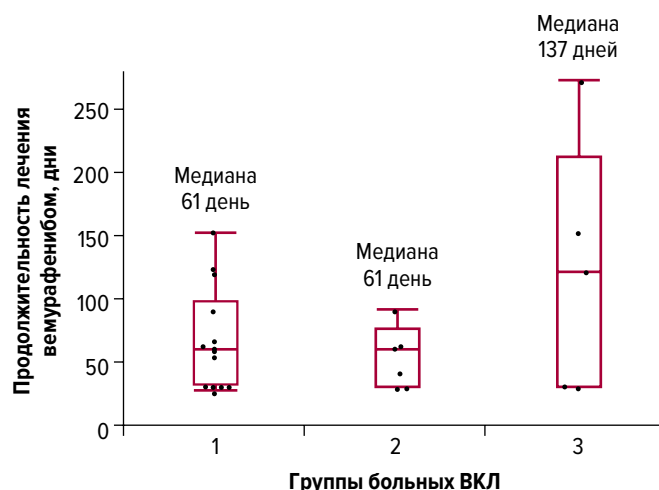


Рис. 2. Продолжительность лечения вемурафенибом в разных группах пациентов с ВКЛ:

1 — группа пациентов с глубокой нейтропенией без или с инфекционными осложнениями легкой степени тяжести (n = 20); 2 — группа пациентов с глубокой нейтропенией и тяжелыми инфекционными осложнениями (n = 9); 3 — группа пациентов с резистентным течением и рецидивами ВКЛ (n = 7)
ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз.

Fig. 2. Vemurafenib treatment duration in different groups of HCL patients:

1 — deep neutropenia patients with or without mild infectious complications (n = 20); 2 — deep neutropenia patients with severe infectious complications (n = 9); 3 — patients with relapsed/refractory HCL (n = 7)
ВКЛ — hairy cell leukemia.

наличия препятствий к проведению стандартной терапии аналогом пурина кладрибином [41, 42]. Сравнительная эффективность замены лечения ВКЛ аналогами пурина (кладрибин или пентостатин) на режим вемурафениб + ритуксимаб будет уточнена в дальнейших исследованиях. Остается неясным механизм преодоления резистентности к кладрибину после

применения вемурафениба. Можно было бы полагать, что длительная ремиссия связана с включением в протокол лечения ритуксимаба. Однако мы наблюдали достижение ремиссии именно после проведенного вслед за вемурафенибом курса кладрибина, в т. ч. при лечении рецидива у нашего первого пациента с первичной рефрактерностью к кладрибину в дебюте заболевания [10]. Одно представляется бесспорным: повторная монотерапия кладрибином при резистентном течении или ранних рецидивах ВКЛ является неэффективной опцией. В подобных ситуациях необходимо рассматривать комбинацию кладрибина с ритуксимабом или включение вемурафениба в протокол лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При доказанной мутации *BRAFV600E* терапия ингибитором В-RAF-киназы вемурафенибом эффективна не только у пациентов с рецидивами и резистентным течением ВКЛ или при непереносимости ИФН- α , но и у больных с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом, особенно с инфекционными осложнениями. Применение вемурафениба позволяет уменьшить степень цитопении и нейтропении, а затем безопасно провести базовый курс лечения кладрибином, при необходимости — с консолидацией ритуксимабом.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.С. Аль-Ради, С.Ю. Смирнова, Т.Н. Моисеева.

Сбор и обработка данных: Л.С. Аль-Ради, С.Ю. Смирнова, Э.Г. Гемджян.

Предоставление материалов исследования: Л.С. Аль-Ради, С.Ю. Смирнова, Г.М. Галстян, Л.В. Пластинина, И.С. Пискунова, Д.В. Новикова.

Анализ и интерпретация данных: С.Ю. Смирнова, Л.С. Аль-Ради, Т.Н. Моисеева.

Подготовка рукописи: С.Ю. Смирнова, Л.С. Аль-Ради.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: Т.Н. Моисеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115(1):21–8. doi: 10.1182/blood-2009-06-195370.
- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 363–84.

[Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi*. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 363–84. (In Russ)]

4. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности течения, современная тактика терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.

[Al-Radi LS. *Volosatokletochnyi leikoz: osobennosti techeniya, sovremennaya taktika terapii*. (Hairy cell leukemia: clinical features, current treatment strategy.) [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ)]

5. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990;322(16):1117–21. doi: 10.1056/NEJM199004193221605.

6. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1992;80(9):2203–9.

7. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2305–15. doi: 10.1056/NEJMoa1014209.

8. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129(5):553–60. doi: 10.1182/blood-2016-01-689422.

9. Tiacci E, Schiavoni G, Martelli MP, et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2013;98(9):635–9. doi: 10.3324/haematol.2012.078071.

10. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А. и др. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):76–8.

[Urnova ES, Al-Radi LS, Kuz'mina LA, et al. Successful use of vemurafenib in a patient with resistant hairy cell leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(7):76–8. (In Russ)]

11. Dietrich S, Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):246–52. doi: 10.1016/j.beha.2015.10.001.

12. Fiskus W, Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. *Annu Rev Med*. 2016;67(1):29–43. doi: 10.1146/annurev-med-090514-030732.

13. Dietrich S, Glimm H, Andrlus M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(21):2038–40. doi: 10.1056/NEJM1202124.

14. Shallis RM, Patel TH, Podoltsev NA, et al. Disseminated, yet dissembled: Rare infections behind the veil of classical hairy cell leukemia. *Leuk Res*. 2020;90:106315. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106315.

15. Maurer H, Haas P, Wengenmayer T, et al. Successful vemurafenib salvage treatment in a patient with primary refractory hairy cell leukemia and pulmonary aspergillosis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1439–40. doi: 10.1007/s00277-013-1987-7.

16. Peyrade F, Re D, Ginet C, et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation. *Haematologica*. 2013;98(2):e20–e22. doi: 10.3324/haematol.2012.082404.

17. Robak T, Wolska A, Robak P. Potential breakthroughs with investigational drugs for hairy cell leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(11):1419–31. doi: 10.1517/13543784.2015.1081895.

18. Jain P, Polliack A, Ravandi F. Novel therapeutic options for relapsed hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2264–72. doi: 10.3109/10428194.2014.1001988.

19. Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):123–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4134.

20. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):21–4. doi: 10.3109/10428194.2011.565093.

21. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):891–6. doi: 10.1200/JCO.2003.05.093.

22. Tadmor T. Purine Analog Toxicity in Patients With Hairy Cell Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):38–42. doi: 10.3109/10428194.2011.565097.

23. Epperla N, Pavlack M, Olufade T, et al. Adverse event rates and economic burden associated with purine nucleoside analogs in patients with hairy cell leukemia: a US population-retrospective claims analysis. *Orphanet J of Rare Dis*. 2020;15(1):47. doi: 10.1186/s13023-020-1325-9.

24. Dasanu CA, Ichim TE, Alexandrescu DT. Inherent and iatrogenic immune defects in hairy cell leukemia: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(1):55–9. doi: 10.1517/14740330903427951.

25. Golomb HM, Hadad LJ. Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. *Am J Hematol* 1984;16(4):393–401. doi: 10.1002/ajh.2830160410.

26. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):50–2. doi: 10.3109/10428194.2011.570819.

27. Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP, et al. Risk factors for severe infections in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of patients. *Eur J Haematol*. 2009;83(3):246–50. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01259.x.

28. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Смирнова С.Ю., Шмаков П.Г. Волосатоклеточный лейкоз и беременность. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):99–104. [Al-Radi LS, Moiseeva TN, Smirnova SYu, Shmakov RG. Hairy cell leukemia and pregnancy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(7):99–104. (In Russ)]

29. Волкова М.А. Волосатоклеточный лейкоз. В кн.: *Клиническая онкогематология. Руководство для врачей, 2-е изд.* Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 819–34.

[Volkova MA. Hairy cell leukemia. In: Volkova MA, ed. *Klinicheskaya onkoge-matologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. (Clinical oncohematology. A physician's manual.) 2nd edition. Moscow: Meditsina Publ.; 2007. pp. 819–34. (In Russ)]

30. Bohn JP, Gastl G, Steurer M. Long-term treatment of hairy cell leukemia with interferon- α : still a viable therapeutic option. *MEMO*. 2016;9:63–5. doi: 10.1007/s12254-016-0269-1.
31. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(2):111–20.
[Al'-Radi LS, Pivnik AV. Clinical features and current strategy of hairy cell leukemia treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009;2(2):111–20. (In Russ)]
32. Thompson J, Tallman MS, Pulliack A. Past and present role of interferon in hairy cell leukemia. In: Tallman MS, Pulliack A, eds. *Advances in Blood Disorders*. Vol. 5. UK: Harwood academic Publishers; 2000. pp. 127–39.
33. Скопец А.А., Корнилов И.А., Афонин Е.С. Роль экстракорпоральной мембранной оксигенации в терапии легионеллезной пневмонии у пациентки с волосатоклеточным лейкозом. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;3(3):44–8. doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-44-48.
[Skopets AA, Kornilov IA, Afonin ES. Importance of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in therapy for legionella pneumonia in patient with hairy-cell leucosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;3(3):44–8. doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-44-48. (In Russ)]
34. Галстян Г.М., Баженов А.В., Данишян К.И. и др. Роль спленэктомии в лечении острой дыхательной недостаточности у больной волосатоклеточным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):51–4.
[Galstyan GM, Bazhenov AV, Danishyan KI, et al. The role of splenectomy in the treatment of acute respiratory distress in a female patient with hairy cell leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1):51–4. (In Russ)]
35. Smirnova SY, Al-Radi LS, Moiseeva TN, et al. Inhibitor of BRAF(V600E) mutation as a treatment option for hairy cell leukemia with deep neutropenia and infectious complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(7):427–30. doi: 10.1016/j.clml.2021.02.005
36. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1733–47. doi: 10.1056/NEJMoa1506583.
37. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1810–23. doi: 10.1056/NEJMoa2031298.
38. Bohn JP, Pircher A, Wanner D, et al. Low-dose Vemurafenib in hairy cell leukemia patients with active infection. *Am J Hematol*. 2019;94(6):E180–E182. doi: 10.1002/ajh.25474.
39. Shenoi DP, Andritsos AL, Blachly JS. Classic hairy cell leukemia complicated by pancytopenia and severe infection: a report of 3 cases treated with vemurafenib. *Blood Adv*. 2019;3(2):116–8. doi: 10.1182/bloodadvances.2018027466.
40. Dietrich S, Hullein S, Hundemer M, et al. Continued response off treatment after BRAF inhibition in refractory hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):e300–e303. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9495.
41. Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(2):177–82. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283436e8c.
42. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2375–83. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1660.

