

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ НЕОДНОЗНАЧНОЙ ЛИНЕЙНОСТИ

¹Зуховицкая Е. В. (*gematolog.lz@gmail.com*), ¹Фиясь А. Т. (*e7cm@yandex.ru*),
²Чайковская О. П.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

²УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

У пациентов с острым лейкозом со смешанным фенотипом (ОЛСФ) данное заболевание характеризуется резистентностью, которая может быть связана с высокой долей пациентов с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями. На сегодняшний день нет крупных проспективных контролируемых исследований лечения ОЛСФ. По немногочисленным имеющимся данным, предположительно может быть рекомендован режим лечения «по типу острого лимфобластного лейкоза» с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток; пациентам с транслокацией t(9;22) рекомендуется добавление ингибитора тирозинкиназы. Всё ещё неизвестна роль иммунофенотипических и генетических маркёров при выборе химиотерапии и стратегии постремиссионного лечения, а также применение таргетной терапии при Ph-отрицательных ОЛСФ. В данной статье представлены клинические случаи диагностики и лечения пациентов с ОЛСФ, проходивших лечение в отделении гематологии ГОКБ.

Ключевые слова: Ключевые слова: острый лейкоз, цитогенетическая аномалия, ингибитор тирозинкиназы, таргетная терапия.

Острый лейкоз со смешанным фенотипом (СФОЛ) включает гетерогенную группу редких лейкоемий, которые невозможно отнести к одной определённой линии происхождения. Характерной особенностью бластных клеток костного мозга и периферической крови пациентов с СФОЛ является наличие на опухолевых клетках маркеров одновременно миелоидной (M- myeloid) и лимфоидной (B- или T-lymphoid) принадлежности. При этом в одних случаях могут одновременно определяться два клона клеток, каждый из которых экспрессирует маркеры, характерные только для одной линии (билинейные острые лейкозы), в других случаях бластные клетки способны экспрессировать на своей поверхности одновременно маркеры миелоидной и лимфоидной (B- или T-) направленности (бифенотипические острые лейкозы). В настоящее время острые лейкозы со смешанным фенотипом более не разделяют на билинейный и бифенотипический варианты и рассматриваются в настоящее время как вариант острых лейкозов неоднозначной линейности. Использование диагностических критериев ВОЗ 2008 г. позволяет более точно выявить СФОЛ [1]. Миелоидное происхождение может быть определено по экспрессии MPO и по набору моноцитарных маркёров (яркая реакция на альфа-нафтилацетатэстеразу с ингибированием фторидом натрия или экспрессия более одного маркера моноцитарной линии – CD11c, CD14, CD64 или лизоцима). Диагностика T-линейной дифференцировки базируется на положительной реакции при цитометрии с антигеном *cytCD3* более чем в 20% бластных клеток. Подтверждением B-клеточной природы является яркая экспрессия антигена CD19 в сочетании с экспрессией по крайней мере одного из антигенов – CD10, CD79a, *cytCD22* или слабая экспрессия CD19 в сочетании с яркой экспрессией как минимум двух из перечисленных выше маркеров [1, 2]. Кариотип лейкозных клеток при СФОЛ характеризуется высокой частотой хромосомных аномалий (59-91%) [3-7]. Вместе с тем специфических для этой категории ОЛ хромосомных aberrаций к настоящему времени не выделено. Наиболее часто – от 11,5 до 50% – встречаются множественные изменения кариотипа (сложный кариотип – 3 и более хромосомных aberrаций). Редкость случаев СФОЛ затрудняет проведение рандомизированных проспективных исследований по изучению разных лечебных подходов и прогноза [4]. Единых алгорит-

мов терапии СФОЛ к настоящему времени не разработано. Большинство исследователей единодушно во мнении о неблагоприятном прогнозе при СФОЛ и необходимости проведения интенсифицированной терапии с обязательным выполнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) на постконсолидационном этапе при достижении уже первой полной ремиссии [8, 9].

При анализе результатов терапии отмечается большая эффективность программ, разработанных для лечения острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Так, в наиболее крупном из 22 известных к настоящему времени исследований E. Matutes и соавт., включившем 117 взрослых и детей, полные ремиссии были достигнуты у 85% пациентов при использовании программ, разработанных для ОЛЛ, и лишь у 41%, получавших лечение по программам терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [5]. При использовании программ терапии ОЛЛ медиана общей выживаемости (ОВ) составила 139 мес., при применении программ лечения ОМЛ – только 11 мес. ($p=0,003$). Независимыми факторами прогноза в этом исследовании явились возраст, обнаружение Ph-хромосомы и вариант индукционной терапии [9].

В то же время в ряде исследований продемонстрированы преимущества комбинированных программ терапии, направленных на редукцию и миелоидных, и лимфоидных лейкозных клонов (VPDA – винкристин, преднизолон, даунорубин, цитарабин, R(I) ACOD-даунорубин (идарубин), цитарабин, винкристин, циклофосфамид, дексаметазон, 3+7+Нурег-CVAD). В связи с высокой частотой Ph-позитивных СФОЛ важным аспектом обсуждаемой проблемы является изучение роли ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 1 и 2-го поколений. Протоколы по одновременному использованию химиотерапии и ИТК, являющиеся на сегодняшний день стандартом терапии Ph+ОЛЛ, авторы рекомендуют в качестве стандарта терапии Ph+СФОЛ.

Причины неудач терапии исследователи связывают с высокой частотой прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа, экспрессией CD34+ у большинства пациентов. Исходя из вышеизложенного, становится очевидной важность комплексного изучения редких вариантов острых лейкозов с целью уточнения отдельных вопросов патогенеза, изучения их клинико-лабораторных характеристик и прогноза,

что может способствовать оптимизации лечебных подходов.

В период с 2009 по январь 2015 гг. в отделении гематологии ГОКБ диагноз СФОЛ был установлен 2 пациентам (3,7%). Всем пациентам при установлении диагноза проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее пункцию костного мозга с морфологическим, цитохимическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованием клеток костного мозга. В обоих случаях СФОЛ отсутствовали специфические клинико-лабораторные признаки, отмечался лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$, отмечались анемия средней степени и тромбоцитопения 1-2 степени, гиперклеточный костный мозг и количество бластных клеток выше 50%. Бластная популяция костного мозга в 1-м наблюдении характеризовалась смешанными морфологическими признаками: часть клеток содержала зернистость и была сходна с миелобластами. Во 2-м – не имела признаков морфологической дифференцировки и расценивалась как недифференцированные клетки. При цитохимическом исследовании в обоих случаях в лейкозных клетках обнаруживались пероксидаза и/или липиды. PAS-положительное вещество выявлялось в диффузной форме как в миелобластах в 1-м случае, во 2-м – определялся второй PAS-положительный клон с гранулярной формой реакции как в лимфобластах. Таким образом, морфоцитохимические данные позволили у обоих пациентов констатировать гетерогенность лейкозной популяции клеток костного мозга.

В обоих случаях была установлена, кроме экспрессии MPO, также CD33 и/или CD13 и экспрессия CD19 была представлена в 2-х наблюдениях, который ассоциирован с экспрессией CD10, *сут*CD22 и CD79a, маркеры моноцитоидной дифференцировки на бластных клетках присутствовали в 1 случае. У обоих пациентов верифицирован В/М-иммунофенотип бластов. При этом у 1 пациента опухолевые клетки представлены двойной популяцией – биклональный ОЛ, у второго – однородной популяцией бластных клеток – бифенотипический ОЛ. В обоих

наблюдениях отмечалась высокая экспрессия CD34. При стандартном цитогенетическом исследовании хромосомные aberrации выявлены у 1 пациента. Ни в одном случае не выявлена Ph-хромосома и реаранжировка гена MLL (11q23). В 1 случае выявлен сложный кариотип (complex karyotype, СК), который был ассоциирован с делецией длинного плеча 6-й хромосомы, аномалией длинного плеча 5-й хромосомы и инверсией *inv*(9) (p13q21). Нормальный кариотип выявлен во 2-м случае. Обоим пациентам индукция ремиссии проводилась по схемам лечения ОМЛ (“7+3”) с переходом на комбинированные схемы, включающие цитостатические агенты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ (схема R(I)ACOP(D)).

На основании представленного обзора литературных данных очевидно, что многие вопросы диагностики и терапии острых лейкозов неоднозначной линейности к настоящему времени остаются нерешенными. Биологические особенности лейкозной популяции, ее морфоцитохимическая, иммунофенотипическая и цитогенетическая гетерогенность зачастую вызывают значительные трудности в выборе оптимального лечебного подхода у данной категории пациентов.

Выводы

1. Частота СФОЛ достаточно низкая и, по данным разных авторов, не превышает 5% среди всех ОЛ. Наиболее часто (более 65%) в большинстве работ встречается СФОЛ с В/М-иммунофенотипом бластных клеток и реже – с Т/М-иммунофенотипом. В наших случаях диагноз СФОЛ установлен у 2 (3,7%) из 54 пациентов с ОЛ.

2. Результаты терапии при острых лейкозах неоднозначной линейности до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Причины неудач терапии обусловлены высокой частотой прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа, экспрессией антигена CD34 у большинства пациентов.

3. Исходя из вышеизложенного, очевидна важность комплексного изучения данной редкой категории ОЛ с целью анализа особенностей клинико-лабораторных характеристик и прогноза.

Литература

1. Borowitz, M. J. Acute leukemias of ambiguous lineage / M. J. Borowitz [et al] // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon. – 2008. – P. 150–155.
2. Deffis-Court, M. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in Mexico / M. Deffis-Court [et al] // Ann. Hematol. – 2014. – Vol.93, 4. – P.595–601.
3. Heesch, S. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization / S. Heesch [et al] // Ann. Hematol. – 2015. – Vol.92, 6. – P.747–758.
4. Killick, S. Outcome of biphenotypic acute leukemia / S. Killick [et al] // Haematologica. – 1999. – Vol.84. – P.699–706.
5. Lingzhi, Y. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification / Y. Lingzhi [et al] // Haematologica. – 2012. – Vol.97, 11. – P.1708–1712.
6. Manola, K. N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview / K. N. Manola // Br. J. Haematol. – 2013. – Vol.163. – P. 24–39.
7. Owaidah, T. M. Cytogenetics, molecular and

Literatura

1. Borowitz, M. J. Acute leukemias of ambiguous lineage / M. J. Borowitz [et al] // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon. – 2008. – P. 150–155.
2. Deffis-Court, M. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in Mexico / M. Deffis-Court [et al] // Ann. Hematol. – 2014. – Vol.93, 4. – P.595–601.
3. Heesch, S. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization / S. Heesch [et al] // Ann. Hematol. – 2015. – Vol.92, 6. – P.747–758.
4. Killick, S. Outcome of biphenotypic acute leukemia / S. Killick [et al] // Haematologica. – 1999. – Vol.84. – P.699–706.
5. Lingzhi, Y. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification / Y. Lingzhi [et al] // Haematologica. – 2012. – Vol.97, 11. – P.1708–1712.
6. Manola, K. N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview / K. N. Manola // Br. J. Haematol. – 2013. – Vol.163. – P. 24–39.
7. Owaidah, T. M. Cytogenetics, molecular and

ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system / T. M. Owaidah // Leukemia. – 2006. – Vol.20. – P.620–626.

8. Weir, E. G. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. / E. G. Weir [et al] // Leukemia. – 2007. – Vol.21. – P.2264–2270.

9. Zheng, C. What is the optimal treatment for biphenotypic acute leukemia? / C. Zheng // Haematologica. – 2009. – Vol.94. – P.1778–1780.

ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system / T. M. Owaidah // Leukemia. – 2006. – Vol.20. – P.620–626.

8. Weir, E. G. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. / E. G. Weir [et al] // Leukemia. – 2007. – Vol.21. – P.2264–2270.

9. Zheng, C. What is the optimal treatment for biphenotypic acute leukemia? / C. Zheng // Haematologica. – 2009. – Vol.94. – P.1778–1780.

ACUTE LEUKEMIA OF AMBIGUOUS LINEAGE

¹Zuhovitskaya E. V., ²Fiyas A. T., ²Chaikouskaya A. P.

¹Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

²Health Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

Patients with mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) are characterized by resistance, which may be associated with a high proportion of patients with adverse cytogenetic abnormalities. To date, there have been no large prospective controlled trials of treatment of MPAL. According to the few reports treatment regimen elaborated for acute lymphoblastic leukemia, followed by allogeneic stem cell transplantation can be recommended; patients with translocation (9; 22) are recommended to add a tyrosine kinase inhibitor. Still unknown remains the role of immunophenotypic and genetic markers when choosing a post-remission chemotherapy and treatment strategies, as well as the use of target therapy for Ph-negative MPAL. This article presents the clinical cases of diagnosis and treatment of patients with MPAL.

Keywords: acute leukemia, cytogenetic abnormalities, tyrosine kinase inhibitor, target therapy.

Поступила: 16.03.2016

Отрецензирована: 22.04.2016