

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЛЕЙКОЗА, РАЗВИВШЕГОСЯ В РЕМИССИИ БЛАСТНОГО КРИЗА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА, ДОСТИГНУТОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КОСТНОГО МОЗГА

Кузнецова Е.Ю.<sup>1</sup>, Соколова-Попова Т.А.<sup>1</sup>, Черкашина И.И.<sup>1</sup>, Ольховик Т.И.<sup>2</sup>, Михалев М.А.<sup>2</sup>, Сырцева Е.Б.<sup>2</sup>, Кузнецова-Подзолкова Е.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России», Красноярск, e-mail: office@krasnil.ru;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7, Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

У пациента А., 1989 года рождения, диагноз основной: Хронический миелолейкоз, Ph-позитивный, хроническая фаза 1 (10.2015 г.), терапия иматинибом, полный цитогенетический ответ (ПЦГО) был достигнут в апреле 2016 г., большой молекулярный ответ (БМО) - в ноябре 2016 г. В дальнейшем развилась вторичная резистентность к иматинибу. Наблюдался бластный криз 1 по лимфоидному типу в 12.2017 г. Назначены палихимиотерапия (ПХТ) «RACOP» + дазатиниб. Клинико-гематологическая ремиссия от 01.2018 г. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) отсутствовала. ПЦГО определен от 22.02.2018 г. Полный молекулярный ответ (ПМО) от 14.05.2018 г. 25.10.2018 г. была проведена аллогенная неродственная трансплантация костного мозга. Начата терапия дазатинибом с 25.01.2019 г. В феврале 2019 г. была зафиксирована хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (глаза 1 ст., кожа 1 ст., печень 2 ст.). В апреле 2019 г. был поставлен диагноз: Нейролейкоз с острой сенсомоторной полинейропатией нижних конечностей, выраженным вялым нижним парапарезом с сенситивной атаксией, сенсорными нарушениями по типу «гольф», нарушением функции тазовых органов по типу острой задержки мочи. 29.05.2019 г. была проведена троакарная эпицистостома. В июне 2019 г. была назначена ПХТ цитозин-арабинозидом + метотрексат (АРА-С+МТХ). Состояние после 11 интратекальных введений «триплетов». В июле 2019 г. достигнута санация ликвора. Проведена дистанционная (наружная) лучевая терапия (ДЛТ) 16,6 Гр от 10.2019 г. Рецидив нейролейкоза случился в мае 2020 г. Повторная санация ликвора - в сентябре 2020 г., осложненная гематологической токсичностью дазатиниба 2-й ст. Негематологической токсичностью в виде 2-сторонний гидроторакс в ноябре 2019 г. Сопутствующий диагноз: Перелом ключицы. Металлосинтез в 2014 г.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, полный молекулярный ответ, реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная неродственная трансплантация костного мозга, нейролейкоз.

## CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF NEUROLEUTIC LEUKEMIA DEVELOPED DURING REMISSION OF BLAST CRISIS OF CHRONIC MYELOMA LEUKEMIA ACHIEVED BY ALLOTRANSPLANTATION OF BONE MARROW

Kuznetsova E.Yu.<sup>1</sup>, Sokolova-Popova T.A.<sup>1</sup>, Cherkashina I.I.<sup>1</sup>, Olkhovyk T.I.<sup>2</sup>, Mikhalev M.A.<sup>2</sup>, Syrtseva E.B.<sup>2</sup>, Kuznetsova-Podzolokova E.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: office@krasnil.ru;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Patient A., born in 1989, Diagnosis Main: Chronic myeloleukemia, Ph-positive, chronic phase 1 (10.2015), therapy with imatinib. A complete cytogenetic response was achieved in April 2016. A large molecular response was achieved in November 2016. Subsequently, secondary resistance to imatinib developed. Observed Blast Crisis 1 in lymphoid type in 12.2017. RACOP+dazatinib polychemotherapy was prescribed. Clinico-hematologic remission since 01.2018, minimal residual disease was absent. Complete cytogenetic response determined on 2/22 2018. Complete molecular response determined on May 14, 2018. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation was performed on 10/25/18. Therapy with dasatinib was started on January 25, 2019. In February 2019, there was a chronic graft versus host reaction (eyes 1 st, skin 1 st, liver 2 st). In April 2019, he was diagnosed with neuroleukemia with acute sensorimotor polyneuropathy of the lower extremities, pronounced flaccid lower paraparesis with sensory ataxia, «golf-type» sensory disturbances and pelvic organ dysfunction of the type of acute urinary retention. On May 29, 2019, a trocar epicystostomy was performed. In June 2019, cytosine arabinoside + metotraxate therapy (ARA-C+MTX) was prescribed. Condition after 11 intrathecal injections of «triplets». In July 2019, sanitation of the spinal cord has been achieved. Carried out: Remote (external) radiation therapy. 16.6 GR of 10.2019. Relapse of neuroleukosis happened in May 2020. Re-sanation of the liquor in September 2020.

**Complicated hematologic toxicity dasatinib 2-st. Non-hematologic toxicity as 2-way hydrothorax November 2019. Concomitant diagnosis: Fracture of the clavicle. Metallosynthesis in 2014.**

---

Keywords: chronic myeloleukemia, complete molecular response, the «transplant versus host» reaction, Allogeneic unrelated bone marrow transplantation, neuroleukemia.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - редкое заболевание. В Российской Федерации заболеваемость составляет 0,7 на 100 000 населения. По данным Российского регистра в 2014 г., общее количество больных ХМЛ может составлять 6,5 тыс. Заболевание может быть выявлено в любом возрасте. Медиана возраста взрослых пациентов составляет 50 лет, однако доля молодых пациентов в возрасте до 40 лет является значительной - до 33% [1].

Интересно остановиться на природе возникновения лейкемии. Вследствие клональной природы эволюции лейкемии человека все лейкемические клетки несут одни и те же иницирующие лейкемию генетические повреждения независимо от присущей опухоли клеточной гетерогенности. Однако последние данные показали, что способ действия онкогенов не является однородным на протяжении всей истории развития лейкозов. Исследования различных типов кроветворных опухолей показали, что вклад онкогенов в развитие лейкоза в основном опосредован через эпигенетическое перепрограммирование иницирующей лейкоз клетки-мишени. Однако такое стимулирование рака путем злокачественного эпигенетического перепрограммирования стволовых клеток не является исключительной особенностью кроветворной системы, а скорее представляет собой общий опухолевый механизм, который действует и в эпителиальных опухолях. Таким образом, опухолевое эпигенетическое перепрограммирование представляет собой новый тип взаимодействия между генами и их клетками-мишенями, в котором действие онкогена изменяет эпигеном, чтобы стимулировать развитие лейкоза путем установления новой патологической опухолевой клеточной идентичности. Это перепрограммирование может оставаться латентным, пока не будет запущено эндогенными или экологическими стимулами. Этот новый взгляд на возникновение лейкоза не только раскрывает новую функцию онкогенов, но и представляет доказательства ранее не рассматривавшейся модели лейкемогенеза, в которой программирование лейкемической клеточной идентичности уже произошло на уровне стволовых клеток, что свидетельствует о роли онкогенов в определении времени возникновения лейкемии [2].

При ХМЛ экспрессия аномального гена BCR-ABL1 влечет выработку аномально активной тирозинкиназы, результатом чего является трансформация гемопоэтической стволовой клетки в лейкозную. Более того, лейкозные стволовые клетки как при остром миелолейкозе, так и при хроническом миелолейкозе могут быть рефрактерны к стандартным видам терапии, сохраняться у пациентов, диверсифицироваться клонально и служить

резервуаром, способствующим рецидивам, повторному возникновению или перерождению в более агрессивные формы [3].

Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время служит терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) [1]. Важной целью лечения является достижение глубокого молекулярного ответа (МО), т.е. максимальное подавление опухолевого клона. У больных с неэффективностью терапии первой линии, а также у больных с продвинутыми фазами ХМЛ должна быть рассмотрена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ). Благодаря ИТК достижение полного цитогенетического ответа составляет 95%, а полного молекулярного ответа - 67%. У части пациентов (15-20%) с ХМЛ при терапии иматинибом клинически значимый эффект не достигается либо бывает потерян [4]. У пациентов, получавших дазатиниб и иматиниб, при прекращении лечения выявляются мутации BCR-ABL1. У них наблюдалась трансформация в ускоренную бластную фазу [5]. Кроме того, при обнаружении изменений в гене BCR-ABL1 клинически замечено развитие резистентности к различным видам ингибиторов тирозинкиназ, когда рекомендуется проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [6].

Интересно затронуть тему нейролейкемии. Поражение ЦНС лейкозными клетками является хорошо известным осложнением острого периода лейкоза в детском возрасте, но с недавними улучшениями в системном лечении и более длительной выживаемостью частота этого осложнения увеличилась у взрослых. Неврологическая симптоматика у пациентов с лейкозом ЦНС обусловлена менингеальной инфильтрацией, но иногда также диффузной и узловой инфильтрацией головного мозга. Нейролейкемия выявляется по следующим критериям: а) наличие плеоцитоза и бластных клеток при люмбальной пункции на осадке (без положительных бактериологических и грибковых культур) и б) наличие неврологических симптомов и признаков. При нейролейкемии могут наблюдаться симптомы и признаки раздражения менингеальной оболочки, имитирующие клиническую картину менингита. Этот менингеальный синдром иногда может создавать проблемы дифференциальной диагностики с инфекциями ЦНС, когда исследование ликвора имеет первостепенное значение. Кроме того, можно наблюдать симптомы и признаки поражения черепно-мозговых нервов. Чаще всего поражаются бульбомоторы, лицевые нервы и оптика. Третья группа симптомов - с доминирующей симптоматикой спинномозговых корешков, вызванной патологической инфильтрацией либо самих корешков, либо окружающих их оболочек. Проявления данной симптоматики могут сопровождаться множественным мононевритом или болезненной полиневропатией. Это иногда проявляется болью при поднятии прямой ноги. Следует подчеркнуть, что у всех пациентов может быть положительный признак Ласега-Лазаревича. Это является хорошим дифференциально-диагностическим параметром для отличия

токсической медикаментозной полинейропатии от лейкемической полирадикулоневропатии. Следует насторожиться в ситуациях, где заметны церебральные симптомы, такие как судороги, гемипарез и психоорганические синдромы. Установлено, что наиболее ценной диагностической процедурой при лейкозе ЦНС является исследование ликвора, для постановки диагноза достаточно обнаружения бластов.

Отмечается, что концентрация ликворного белка в исследованиях выше нормы (450 мг/л); может присутствовать легкая гипогликемия, в ликворе выявляются злокачественные клетки во всех эпизодах с одинаковыми морфологическими и цитохимическими характеристиками выявленного типа лейкоза.

Всем пациентам рекомендательно должны проводиться неврологические обследования: ЭЭГ, компьютерная томография при каждом эпизоде в неврологической симптоматике.

Но следует сказать, что данные вспомогательные процедуры имеют лишь дополнительное диагностическое значение. Неврологическая симптоматика у пациентов с острым лейкозом не зависит от типа лейкоза, более того, разные типы могут иметь одинаковые неврологические проявления. Таким образом, при нейролейкемии чаще всего поражаются мозговые оболочки и периферическая нервная система [7].

Цель исследования. Дать описание случая нейролейкоза, развившегося в ремиссии бластного криза хронического миелолейкоза. В случае быстрой диагностики и своевременно назначенного лечения исход заболевания может быть благоприятным.

### **Материал и методы исследования**

Приводим клинический случай хронического миелолейкоза с вторичной резистентностью к иматинибу, достижением ремиссии бластного криза путем алло-ТКМ, развитием в дальнейшем нейролейкоза и успешного его лечения.

У больного А., 31 года, диагноз «хронический миелолейкоз» был выставлен в октябре 2015 г. На основании картины крови - гемоглобин 151 г/л, тромбоциты  $102 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $118 \times 10^9$ /л, бластов 8, миелоц 13%, СОЭ 5 мм/ч; на основании данных миелограммы: пунктат изобилует клеточными элементами за счет гранулоцитопоза всех степеней зрелости, цитогенетика костного мозга - 100% транслокация 9;22 (t9;22); на основании молекулярного анализа - обнаружение BCR-ABL.

Компьютерная томограмма органов брюшной полости (15.10.2015 г.) - умеренно выраженная гепатоспленогалия.

После начальной терапии гидроксикарбамидом 4,0 г/сут. с 10.10.2015 г. начато лечение иматинибом (филохромин) 400 мг/сут. на фоне сопроводительной терапии. Лечение перенес без нежелательных эффектов. Через 1 месяц лечения получена гематологическая ремиссия.

Через 6 месяцев терапии (апрель 2016 г.) достигнута цитогенетическая ремиссия. Через 12 месяцев терапии (ноябрь 2016 г.) достигнут большой молекулярный ответ, от 05.05.2017 г. - ген BCR/ABL 0,109%. В контрольной миелограмме бласты 2,4%, на УЗИ органов брюшной полости - селезенка не увеличена.

В декабре 2017 г. экстренно госпитализирован в гематологическое отделение ГКБ № 7. В костном мозге - бластов 54,8%. Цитохимический анализ: пероксидаза, липиды отрицательны, гликоген положительный в 1% бластов в диффузно-гранулярной форме. На компьютерной томограмме органов брюшной полости определены признаки гепатоспленомегалии (печень 94x44x110 мм, селезенка 174x63 мм). Диагностирован бластный криз ХМЛ по лимфобластному типу. Начата терапия дазатинибом (спрайсел) 140 мг/сут. + «RACOP». Достигнута клиничко-гематологическая ремиссия от 23.01.2018 г.

Больной заочно консультирован гематологом клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург). С учетом варианта течения заболевания, возраста пациента была рекомендована трансплантация костного мозга.

Продолжена терапия по схеме Ph+ОЛЛ2012+дазатиниб. Полный цитогенетический ответ (ПЦГО) от 22.02.2018 г. Полный молекулярный ответ (ПМО) от 25.05.2018 г. Найден частично HLA-совместимый донор (более 50%) в международном регистре из Германии.

В ходе предтрансплантационного скрининга пациента в результате выполнения диагностической люмбальной пункции (18.10.2018 г.) - цитоз 244/3 за счет лимфоцитов. Осмотрен неврологом, неврологическая симптоматика отсутствует. В ходе проведенного морфологического, иммунофенотипического и молекулярного анализа данных за нейролейкоз не получено.

25.10.2018 г. проведена аллотрансплантация костного мозга. Режим кондиционирования перенес удовлетворительно. Непосредственную трансфузию трансплантата перенес без осложнений. В раннем посттрансплантационном периоде: панцитопения (анемия 2-й ст., тромбоцитопения 4-й ст., нейтропения 4-й ст.), мукозит полости рта. 13.11.2018 г. - контрольная люмбальная пункция - цитоз 1/3. Положительная проба ПЦР к EBV из ликвора. Рестадирован 23.01.2019 г. (+90 день) - сохраняются клиничко-гематологическая ремиссия, полный донорский химеризм.

В процессе наблюдения регистрировалось хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (глаза 1 ст., кожа 1 ст., печень 2 ст.), на фоне приема такролимуса наблюдалось нарастание печеночных ферментов, произведена смена препарата на сиролимус.

Продолжено наблюдение в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Очередной осмотр в апреле 2019 г. В контрольной миелограмме (01.04.2019 г.) - бластов 1,4%. УЗИ

органов брюшной полости (08.04.2019 г.) - селезенка 10,0x4,7 см. Рекомендовано продолжить терапию сиролимусом на фоне сопроводительной терапии.

С 31.04.2019 г. появилось онемение в подошвах стоп, ухудшилась ходьба, 11.05.2019 г. - нарушение мочеиспускание (необходимо натуживаться). Осмотрен неврологом, рекомендована «метаболическая» терапия, которая оказалась без эффекта. 11.05.2019 г. - по скорой помощи доставлен в городскую больницу скорой медицинской помощи, осмотрен нейрохирургом, МРТ-МР картина начальных дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, L3-L4 левосторонняя парамедиано-фораминальная дисковая протрузия, L4-L5 диффузная дисковая протрузия, L5-S1 задняя медианная дисковая грыжа, признаки гемангиолипомы L1 позвонка. Учитывая риск каких-либо нейрохирургических вмешательств, в том числе с профилактической целью по поводу грыж дисков (с учетом основного заболевания), превышающего ожидаемый результат, больному рекомендовано лечение в условиях неврологического отделения.

15.05.2019 г. - госпитализирован в неврологическое отделение КМКБ № 7. При поступлении в гемограмме без существенных изменений, в миелограмме бластов 1,6%. Но с учетом наличия неврологической симптоматики проведена люмбальная пункция - белок 3,5 г/л, цитоз 4874x106, при микроскопии 85% бластов, 46,4% лимфоцитов. Таким образом, у больного диагностирован рецидив бластного криза ХМЛ (по типу нейрорлейкоза).

15.05.2019 г. вновь начата терапия дазатинибом 140 мг/сут., лечение нейрорлейкоза с интратекальным введением стандартного триплета (метотрексат 15 мг, преднизолон 30 мг, цитарабин 30 мг), проведена симптоматическая терапия. После 7-го курса ПХТ эндолюмбального введения ликвор был санирован. В дальнейшем проводились профилактические интратекальные введения стандартного триплета 1 раз в 2 месяца (последнее в январе 2020 г.).

Кроме того, 29.05.2019 г. наложена цистостома, так как на фоне санации ликвора оставались нарушения тазовых функций и положительной динамики неврологической симптоматики не было. По поводу повышения трансаминаз до 10 норм к лечению добавлен гептор 0,5/сут. внутривенно капельно. Отмечались эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр. Назначалась антибактериальная терапия.

В июне 2019 г. пациенту проведен курс консолидации ремиссии (алексан 3660 мг/сут. № 3, метотрексат 1830 мг/сут. № 1) на фоне терапии дазатинибом 140 мг в сутки в комбинации с введением триплетов химиотерапии эндолюмбально. Всего проведено 11 интратекальных введений «триплетов». В октябре 2019 г. проведен курс лучевой терапии на спинной и головной мозг. Дистанционная (наружная) лучевая терапия (ДЛТ), суммарно 16,6 Гр с развитием гематологической токсичности, по поводу которой лучевая терапия прекращена.

В декабре 2019 г. проведено иммунофенотипирование костного мозга: популяции бластных клеток не выявлено.

В дальнейшем в мае 2020 г. и сентябре 2020 г. были диагностированы рецидивы нейрорлейкоза (цитоз до 45, бласты 1%), неврологической симптоматики нет. Проводились интратекальные введения «триплетов», одновременно пациент принимал дазатиниб 100 мг внутрь ежедневно. В результате Д+707 аллоТКМ достигнуто восстановление показателей периферической крови без зависимости от трансфузий гемокомпонентов, ростовых факторов. ПМК от сентября 2020 г. клиничко-гематологическая ремиссия, химеризм полный донорский, сохраняется полный молекулярный ответ (BCR-ABLp210 не выявлен). Ликвор санирован (цитоз 9/3). Пациент без признаков «трансплантат против хозяина» и активной инфекции.

В мае 2021 г. у пациента в гемограмме показатели стабильны (гемоглобин 135 г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $206 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $6,72 \times 10^9/л$ , СОЭ 15 мм/час), в миелограмме сужение миелоидного ростка до 42,8%, нейтрофилный ряд редуцирован до 29,4% и практически полностью представлен зрелоклеточным компонентом. В настоящее время продолжена терапия дазатинибом 100 мг в сутки под контролем проявлений токсичности (контроль клинического, биохимического анализа крови).

**Заключение.** Описание данного клинического случая представляет интерес в том, что в нем показаны эффективность длительного, сложного ведения пациента с хроническим лимфолейкозом, резистентность к ингибиторам тирозинкиназы с развитием бластного криза и в дальнейшем рецидивирующего нейрорлейкоза, применение аллотрансплантации костного мозга, неоднократного интратекального введения «триплетов», дистанционной лучевой терапии на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы второго поколения.

### Список литературы

1. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Лазарева О.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Овсепян В.А., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Неверова А.Л., Туркина А.Г. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. // Терапевтический архив. 2014. № 86 (7). С. 24-30.
2. Inés González-Herrero, Guillermo Rodríguez-Hernández, Andrea Luengas-Martínez, Marta Isidro-Hernández, Rafael Jiménez, María Begoña García-Cenador, Francisco Javier García-Criado, Isidro Sánchez-García, Carolina Vicente-Dueñas. The Making of Leukemia. Int. J. Mol. Sci. 2018. vol. 17. no. 19 (5). P. 1494. DOI: 10.3390/ijms19051494.

3. David Vetrie, G. Vignir Helgason, Mhairi Copland. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML. *Nat Rev Cancer*. 2020. no. 20(3). P. 158-173. DOI: 10.1038/s41568-019-0230-9.
4. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные заболевания. М.: Литтера. 2016. 304 с.
5. Jorge E. Cortes, Giuseppe Saglio, Hagop M. Kantarjian, Michele Baccarani, Jiří Mayer, Concepción Boqué, Neil P. Shah, Charles Chuah, Luis Casanova, Brigid Bradley-Garelik, George Manos, Andreas Hochhaus. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J. Clin. Oncol*. 2016. vol. 10. no. 34 (20). P. 2333-40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
6. Горбунова А.В., Лепик К.В., Бархатов И.М., Мамаев Н.Н. Детекция мутации T315I в гене BCR-ABL у пациентов с хроническим миелолейкозом с помощью аллель-специфичной ПЦР // Вестник гематологии. 2013. Т. IX. № 2. С. 14-15.
7. Matthew McCoyd, Gregory Gruener, Patrick Foy. Neurologic aspects of lymphoma and leukemias. *Handb. Clin. Neurol*. 2014. no. 120. P. 1027-43. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00069-3.