



# Применение пульс-гормонотерапии у пациента с хлорлейкозом

Д.Ю. Юкальчук

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

*Проанализирована эффективность лечения с использованием альтернирующей схемы ICE – MAID в качестве индукции у пациента с распространенным хлорлейкозом (миелосаркомой) и консолидацией по схеме «Цитозар + циклофосфан». В нулевой день каждого индукционного курса проводилась пульс-гормонотерапия как подготовка к основному лечению. У больного констатирована полная регрессия опухоли, выживаемость без прогрессирования превысила пять лет. Наблюдение за ним продолжается. Данную схему можно рассматривать как новый перспективный вариант терапии в индукции больных миелосаркомой. Пульс-гормонотерапия преднизолоном оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза.*

**Ключевые слова:** хлорлейкоз, химиотерапия, пульс-гормонотерапия

## Введение

Хлорлейкоз (миелобластная саркома, гранулоцитарная саркома, хлорома) – редкая форма нелейкемического гемобластоза, морфологический субстрат которого состоит из миелобластов и промиелоцитов, содержащих миелопероксидазу. Не случайно на разрезе опухоль приобретает зеленоватую окраску [1].

Клинически хлорлейкоз – один из наиболее злокачественных гемоцитобластозов с типичной клинической картиной, но более выраженной тенденцией к опухолевому росту и его агрессивности.

Миелобластная саркома является облигатной предстадией острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или развивается на терминальной стадии хронического миелолейкоза либо ОМЛ. Заболевание достаточно редкое – два случая на 1 000 000 взрослого населения [2]. Актуальность проблемы миелобластной саркомы в мире обусловлена недостатком опыта и четких рекомендаций по ее лечению, профилактике перехода в ОМЛ, а также отсутствием публикаций на эту тему. Почти во всех зарегистрированных случаях первичного хлорлейкоза

вскоре развивался острый лейкоз (медиана времени до развития острого лейкоза – семь месяцев, диапазон – от одного до 25 месяцев) [3]. Таким образом, первичный хлорлейкоз, который можно считать начальным проявлением острого лейкоза, рекомендовано лечить как ОМЛ.

При ОМЛ применяют химиотерапию. Лечение проводится в два этапа: первый – индукционная терапия, второй – постремиссионное лечение (консолидация). Целью первого этапа является достижение полной ремиссии за счет уменьшения количества лейкозных клеток до необнаруживаемого уровня, целью второго – ликвидация не выявленных современными методами остаточных явлений болезни и излечение [4].

Индукционная терапия предполагает применение различных цитостатиков. На первый план выходят схемы с citarabiном и антрациклинами. Лечение крайне токсичное вследствие подавления миелоидного ростка, повышения риска инфекционных осложнений и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне поступления содержимого гранул промиелоцитов в периферическую кровь. Кроме



того, полная ремиссия не означает полного излечения. Состояние полной ремиссии скорее свидетельствует о невозможности выявить болезнь современными диагностическими способами. Как правило, все случаи ремиссии без дополнительного (консолидирующего) лечения завершаются рецидивом [4].

### Клинический случай

В августе 2009 г. пациент 27 лет с болью в эпигастральной области обратился в поликлинику по месту жительства. Назначенная консервативная терапия по поводу обострения хронического панкреатита оказалась неэффективной.

14 сентября отмечались повышение температуры тела до 39 °С, выраженный болевой синдром в эпигастральной области, тошнота, горечь во рту.

В городской больнице г. Братска 17 сентября по поводу кишечной непроходимости выполнена лапаротомия, наложены обходные анастомозы, проведена биопсия опухоли. В ходе операции выявлена опухоль брыжейки тонкой кишки до 10 см. Гистологически подозрение на миелопролиферативный процесс. Пациент направлен к гематологу в областную больницу г. Иркутска, где 12 октября выполнена стерильная пункция. Миелограмма не показала поражения костного мозга.

Результаты компьютерной томографии (КТ) легких и средостения от 13 октября: без очаговой патологии, нередуцированная вилочковая железа. Мультиспиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и полости малого таза вокруг печени, селезенки и между петлей кишечника от 13 октября: в дугласовом пространстве гиподенсивное содержимое; на фоне жидкости справа, ниже края правой доли печени, в проекции брюшины мягкотканное образование неоднородной структуры 86 × 27 мм. На фоне уплотнения жировой ткани брыжейки тон-

кой кишки – мягкотканное образование неправильной формы 75 × 68 мм на уровне передних подвздошных остей с неровными и нечеткими контурами. Достаточно равномерное утолщение стенки подвздошной кишки до 10–14 мм с сужением просвета нескольких петель, внутренние и наружные контуры кишки нечеткие. Печень обычной формы, увеличена (нижний край на 4 см ниже реберной дуги).

Заключение: проявление миелопролиферативного процесса с поражением забрюшинных лимфатических узлов. Признаки поражения брюшины. Свободная жидкость в брюшной полости. Гепатоспленомегалия. При гастро- и колоноскопии онкопатологии не выявлено.

Во время обследования возникла острая кишечная непроходимость. В отделении неотложной хирургии областной больницы г. Иркутска 18 октября выполнены лапаротомия, резекция большого сальника, илеостомия по Торнболлу, биопсия опухоли. При гистологическом исследовании и иммунофенотипировании (также пересмотрены парафиновые блоки после первой операции) диагностирована миелосаркома, бластный вариант.

27 октября проведена билатеральная биопсия подвздошных костей. Гистологических данных о миелопролиферативном процессе нет.

После выписки из хирургического отделения в ноябре 2009 г. больной с жалобами на выраженную общую слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела до 20 кг за три месяца, боль в эпигастральной области, тяжесть и вздутие живота, жидкий стул направлен в Иркутский областной онкологический диспансер.

При поступлении: рост 182 см, масса тела 48 кг, состояние по шкале ECOG 3 балла, крайне ослаблен, передвигается при помощи родственников, пищу принимает малыми порциями, аппетит отсутствует, постоянная эвакуация съеденного через илеостому, опорожнения кишечника естественным путем нет. В клиническом и биохимическом анализах крови существенных отклонений от нормы нет. Пациент госпитализирован в день обращения с диагнозом миелосаркомы с поражением тонкой кишки, брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки IV стадии.

Больному назначили пульс-гормонотерапию (преднизолон 1000 мг внутривенно капельно). Эффект от первого цикла отмечался в день его проведения: уменьшилась слабость, появился аппетит, исчезла боль в эпигастральной области, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Для индукции выбрали альтернирующую схему ICE – MAID (таблица).

#### Альтернирующая схема ICE – MAID (интервал между блоками – 21 день)

| Препарат                         | Доза и способ введения     | День    |
|----------------------------------|----------------------------|---------|
| <i>Первый блок по схеме ICE</i>  |                            |         |
| Преднизолон                      | 1000 мг в/в                | 0       |
| Месна                            | 2200 мг/м <sup>2</sup> в/в | 1, 2, 3 |
| Ифосфамид                        | 2200 мг/м <sup>2</sup> в/в | 1, 2, 3 |
| Этопозид                         | 100 мг/м <sup>2</sup> в/в  | 1, 2, 3 |
| Цисплатин                        | 25 мг/м <sup>2</sup> в/в   | 1, 2, 3 |
| <i>Второй блок по схеме MAID</i> |                            |         |
| Преднизолон                      | 1000 мг в/в                | 0       |
| Месна                            | 2500 мг/м <sup>2</sup> в/в | 1, 2, 3 |
| Ифосфамид                        | 2500 мг/м <sup>2</sup> в/в | 1, 2, 3 |
| Доксорубин                       | 20 мг/м <sup>2</sup> в/в   | 1, 2, 3 |
| Дакарбазин                       | 250 мг/м <sup>2</sup> в/в  | 1, 2, 3 |

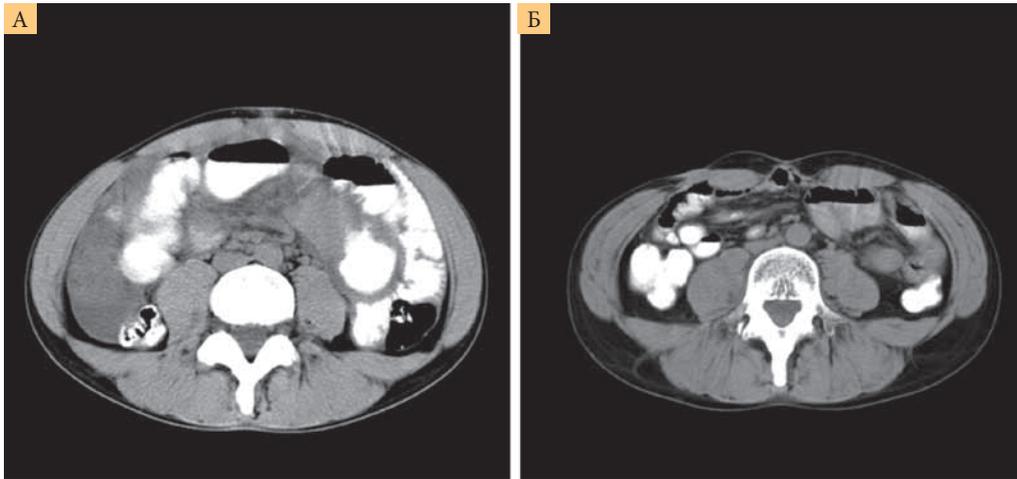


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии, подтверждающие полную регрессию опухоли у пациента с хлорлейкозом (уровень – брюшная полость – ниже нижнего края правой доли печени); октябрь 2009 г. (А), октябрь 2017 г. (Б)

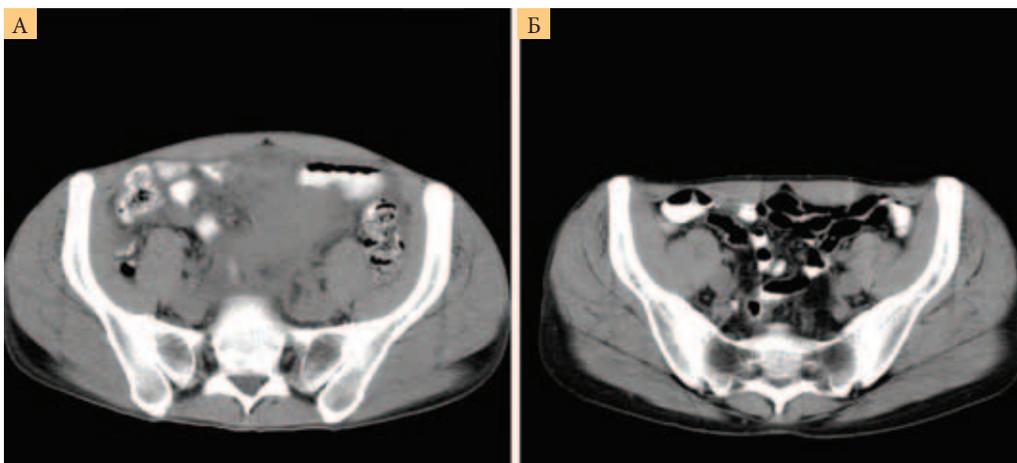


Рис. 2. Результаты компьютерной томографии, подтверждающие полную регрессию опухоли у пациента с хлорлейкозом (на уровне передних подвздошных остей); октябрь 2009 г. (А), октябрь 2017 г. (Б)

При контрольном обследовании после четвертого курса на основании результатов КТ от 15 января 2010 г. констатирована полная неподтвержденная ремиссия. Шесть курсов химиотерапии по альтернирующей схеме ICE – MAID + шесть циклов пульс-гормонотерапии (фаза индукции) завершили 28 января. Клинически отмечалась выраженная положительная динамика, купированы все симптомы заболевания, сохранялась умеренная общая слабость, масса тела увеличилась всего на 3 кг (51 кг), что связано с наличием илеостомы. Лечение больной пе-

ренес удовлетворительно, выявлена гематологическая токсичность в виде лейкопении второй степени по СТС, курсы химиотерапии не переносились, доза не редуцировалась. Впоследствии проведено два курса химиотерапии (фаза консолидации) по схеме: Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) внутривенно в первый – пятый дни, циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день, интервал между курсами 28 дней. Курсы завершены 2 мая. Лечение осложнилось внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонией и нормохромной

анемией тяжелой степени. Проведены курс антибиотикотерапии, переливание компонентов крови (эритропоэтины с положительной динамикой), осложнения купированы. Данные КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза подтвердили полную регрессию.

Спустя три месяца после лечения пациент жалоб не предъявлял, состояние по шкале ECOG – 0, масса тела стабильная – 51 кг. По данным мультиспиральной КТ, фиброколоноскопии (ФКС), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), прогрессирования и рецидива заболевания не выявлено. 5 августа выполнена операция по восстановлению непрерывности кишечника. Через шесть месяцев после закрытия илеостомы масса тела увеличилась до 76 кг. Динамическое наблюдение за пациентом продолжается и предусматривает контрольное обследование (клинический и биохимический анализы крови, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, стерильная пункция, ФКС, ФГДС) один раз в три месяца в течение года, один раз в шесть месяцев в течение двух лет и затем один раз в год.

В течение первых трех с половиной лет наблюдения зафиксировано угнетение миелоцитарного ростка кроветворения. И только на пятом году после окончания терапии можно говорить о полном восстановлении полноценного кроветворения.

В настоящее время больной жив, жалоб нет, состояние по ECOG – 0, по данным КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза – полная ремиссия. Миелограмма в норме, масса тела 78 кг на протяжении шести лет (рис. 1 и 2). Продолжает работать, ведет активный образ жизни, катается на горных лыжах, в семье родился второй ребенок.

### Обсуждение

Приведенные данные демонстрируют потенциальный благоприятный эффект альтер-



нирующей схемы ICE – MAID в сочетании с пульс-гормонотерапией в качестве индукции у пациента с хлорлейкозом: зафиксирована полная регрессия опухоли, выживаемость без прогрессирования превысила пять лет. Данная схема позволяет не только достичь полной регрессии опухоли, но допустить перехода в ОМЛ, но также максимально продлить выживаемость без прогрессирования и, возможно, добиться излечения. В случае когда результаты пункции и биопсии костного мозга не демонстрируют отклонений от нормы, миелосаркома является предшественником острого миелоидного лейкоза. Этот тип миелосаркомы называется изолированным, или первичным. В литературе описано несколько клинических случаев и их анализов, в большинстве ретроспективных [2]. Хлорлейкоз может возникнуть в любом возрасте и на любом участке тела. Однако наиболее распространенной считается локализация в мягких тканях, костях, брюшине, лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте. Описаны редкие случаи поражения мочеполовой и нервной систем [5, 6].

Выделяют три основных варианта миелосаркомы в зависимости от преобладающего типа клеток и степени их созревания:

- 1) бластный – преобладание миелобластов;
- 2) незрелый – сочетание миелобласты и промиелоцитов;
- 3) дифференцированный – промиелоциты и более зрелые гранулоциты [7].

ОМЛ в краткосрочной перспективе развивается после постановки диагноза хлорлейкоза. Плохой ответ на индукционную терапию напрямую зависит от крайне неблагоприятного прогноза [8]. Не случайно основные задачи химиотерапии – достижение полной регрессии опухоли, увеличение продолжительности жизни больных и выживаемости без прогрессирования, улучшение

качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии) и профилактика перехода в ОМЛ [8]. Оптимальная схема химиотерапии хлорлейкоза не разработана, ранее использованные режимы похожи на схемы лечения ОМЛ [2].

В исследовании А. Tsimberidou и соавт. [9] в группе пациентов, получавших химиотерапию (идарубицин + цитарабин; флударабин + цитарабин, идарубицин; циклофосфамид + цитарабин + топотекан; даунорубицин и цитарабин) одновременно с лучевой терапией или без таковой, в 65% случаев зафиксирована полная ремиссия, медиана выживаемости составила 20 месяцев.

К. Imrie и соавт. [10] подтвердили, что системная химиотерапия снижает скорость перехода в ОМЛ (41% по сравнению с 71%;  $p = 0,001$ ) и повышает выживаемость.

В рассматриваемом случае терапию подбирали индивидуально. На старте применяли пульс-гормонотерапию (преднизолон 1000 мг внутривенно капельно). Целей было несколько: во-первых, собственно противоопухолевое воздействие, во-вторых, подготовка к химиотерапии (симптоматическая терапия), в-третьих, профилактика перехода в ОМЛ за счет истощения миелоцитарного ростка костного мозга. Несмотря на то что для индукции применялась новая альтернирующая схема ICE – MAID, содержащая антрациклины, были соблюдены все принципы терапии крайне злокачественной миелобластной опухоли (широкий спектр препаратов с выраженным цитостатическим действием на всех фазах деления клетки, направленных на достижение полной ремиссии). Выбор был полностью оправдан, поскольку достигнута полная регрессия опухоли. Отсутствие токсичности третьей-четвертой степени позволило сохранить качество

Пульс-гормонотерапия преднизолоном, проведенная перед каждым курсом химиотерапии в индукции, оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза

жизни пациента. К преимуществу данного лечения относится возможность его повторения при возникновении позднего рецидива.

Механизм антилейкемического действия гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов ученые изучают и сегодня, хотя о лимфоцитолитическом действии этих гормонов во время стресса упоминалось в первых работах (1936 г.) Ганса Селье.

Доказано, что в культуре тканей преднизолон способен тормозить синтез нуклеиновых кислот и протеинов, а впоследствии вызывает гибель клеток [11]. Преднизолон тормозит клеточные митозы и пролиферацию. Антилейкемический эффект глюкокортикостероидов в сочетании со стимуляцией эритроидного и тромбоцитарного ростков выгодно выделяет их из группы других антилейкемических средств. Надо полагать, что в основе лечебного эффекта гормональных препаратов лежит не только их непосредственное цитологическое или цитостатическое действие, но и более сложный комплексный механизм воздействия на физиологические функции поврежденного болезнью организма [11]. Клинический эффект гормональных средств всегда выражается в улучшении самочувствия пациента, повышении аппетита, поднятии эмоционального тонуса. Нередко одновременно



с субъективным улучшением нормализуется температура, снижаются геморрагические явления, исчезают некротические изъязвления на коже и слизистых оболочках, проходит интоксикация [11]. Самая важная цель пульс-гормонотерапии преднизолоном – предотвращение перехода миелосаркомы в ОМЛ за счет истощения миелоцитарного роста костного мозга. Это несет в себе крайне высокий риск инфекционных осложнений, но значительно улучшает прогноз заболевания и дает надежду на излечение. По достижении полной ремиссии на фоне индукци-

онной терапии рассматривается вопрос о смене препаратов, используется стандартная схема на основе цитарабина как препарата выбора для лечения пациентов с ОМЛ, направленного на предотвращение рецидива заболевания.

### Заключение

Альтернирующая схема ICE – MAID в качестве индукционной терапии продемонстрировала эффективность у большого хлорлейкозом. Данную схему можно рассматривать как новый перспективный вариант терапии в индукции пациентов при ми-

елобластной саркоме. При выборе и проведении терапии миелосаркомы следует учитывать ее злокачественный характер, агрессивный тип роста, неблагоприятный прогноз и помнить, что заболевание является обязательной стадией острого миелобластного лейкоза.

Пульс-гормонотерапия преднизолоном, проведенная перед каждым курсом химиотерапии в индукции, оказывает противоопухолевое действие, повышает эффективность последующей химиотерапии и играет важную роль в профилактике острого миелобластного лейкоза. ☺

### Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Yilmaz A.F., Saydam G., Sahin F., Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review // Am. J. Blood Res. 2013. Vol. 3. № 4. P. 265–270.
3. Chang C.C., Eshoa C., Kampalath B. et al. Immunophenotypic profile of myeloid cells in granulocytic sarcoma by immunohistochemistry. Correlation with blast differentiation in bone marrow // Am. J. Clin. Pathol. 2000. Vol. 114. № 5. P. 807–811.
4. Chevallier P., Mohty M., Lioure B. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 30. P. 4940–4943.
5. Campidelli C., Agostinelli C., Stitson R., Pileri S.A. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders // Am. J. Clin. Pathol. 2009. Vol. 132. № 3. P. 426–437.
6. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia // Blood. 2011. Vol. 118. № 14. P. 3785–3793.
7. Audouin J., Comperat E., Le Tourneau A. et al. Myeloid sarcoma: clinical and morphologic criteria useful for diagnosis // Int. J. Surg. Pathol. 2003. Vol. 11. № 4. P. 271–282.
8. Byrd J.C., Weiss R.B. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule // Cancer. 1994. Vol. 73. № 8. P. 2107–2112.
9. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S. et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia // Cancer. 2008. Vol. 113. № 6. P. 1370–1378.
10. Imrie K.R., Kovacs M.J., Selby D. et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 123. № 5. P. 351–353.
11. Иванова А.А. Механизмы антилейкемического действия и возможные пути развития резистентности при использовании глюкокортикоидов в терапии острых лейкозов // Гематология и трансфузиология. 2000. Т. 45. № 2. С. 12–15.

### The Use of Pulse Therapy in a Patient with Chlorleukosis

D.Yu. Yukalchuk

Irkutsk Regional Oncological Center

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

*Analyzed the effectiveness of treatment with using of alternating scheme ICE – MAID as induction in a patient with common chloroleukosis (myelosarcoma) and consolidation upon the scheme 'Cytosar + cyclophosphamide'. At zero day of each course of induction pulse-hormone therapy was carried out – as the preparation for the basic treatment. In a patient it was diagnosed complete tumor regression, progression-free survival exceeded five years. The monitoring continues. This scheme can be considered as a new promising therapy option in the induction of patients with myelosarcoma. Pulse-hormone therapy with prednisolone has an antitumor effect, increases the subsequent chemotherapy effectiveness and plays an important role in the prevention of acute myeloblastic leukemia.*

**Key words:** chloroleukosis, chemotherapy, pulse-hormone therapy