

# АЛЕМТУЗУМАБ: КАК ДОСТИЧЬ ОПТИМАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ?

Проф. А. Osterborg

Karolinska Institute and Hospital, Stockholm, Sweden

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным лейкозом среди взрослого населения Западного полушария, поражающим в основном пожилых людей (заболеваемость среди лиц старше 70 лет 50/100 000 в год). Однако отмечается возрастающая заболеваемость лиц более молодого возраста: в настоящее время 20–30 % впервые выявленных случаев приходится на пациентов моложе 55 лет. Молекулярная гетерогенность, наблюдаемая у больных ХЛЛ, имеет прогностическую значимость, в особенности делеции 13q (55 %), 11q (18 %), 17p (7 %) и трисомия хромосомы 12 (16 %), а также мутационный статус гена вариабельных районов тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH<sub>v</sub>*). Кроме того, идентифицированы такие прогностические маркеры, как CD38, ZAP-70, CD49d, длина теломер, липопротеидлипаза, CLL-U1, эпигенетические нарушения и микроРНК. Среди них один маркер наиболее важен с клинической точки зрения — делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p-) или мутация гена *p53*. Количество клеток с делецией 17p увеличивается по мере эволюции опухолевого клона/прогрессии заболевания, что может быть следствием селекции под влиянием частого и повторяющегося использования химиотерапевтических препаратов, а также свидетельствовать о потенциальном негативном эффекте такого лечения (Zenz T. et al. Blood 2008; 112: 3322). Именно поэтому проведение цитогенетического анализа (FISH, который по экономическим соображениям может ограничиваться тестированием делеции 17p) крайне рекомендуется перед началом каждой линии химиотерапии, т.к. результаты этого анализа влияют на выбор терапии. Другие маркеры, за исключением стандартных характеристик ХЛЛ (форменные элементы крови, клиническая стадия, время удвоения числа лимфоцитов и т.д.), можно не использовать за рамками клинических исследований в целях снижения стоимости диагностики.

Тактика ведения больных ХЛЛ зависит от предполагаемой цели лечения: у пожилых пациентов, для которых

оптимальной является циторедукция и паллиативная терапия, все еще широко используется препарат алкилирующего действия хлорамбуцил. У более молодых пациентов с выраженными симптомами ХЛЛ полный ответ — предпочтительная цель лечения, т.к. именно достижение длительной и полной ремиссии связано с лучшим прогнозом выживаемости. Флударабин и циклофосфамид (FC) высокоэффективны и до сих пор служат препаратами выбора в качестве терапии первой линии у более молодых пациентов, не имеющих делеции 17p. FC в сочетании с ритуксимабом (FCR) существенно улучшает вероятность полного ответа и общую безрецидивную выживаемость по сравнению с комбинацией FC, как у нелеченных больных, так и у резистентных/рефрактерных больных ХЛЛ (по данным международных исследований CLL-8 и REACH). Однако у пациентов с делецией 17p лечение комбинацией FCR неэффективно. Примечательно, что на данный момент не существует опубликованных данных по применению режима FCR в качестве терапии первой линии у пожилых больных, в то время как показано, что переносимость химиотерапии FCR у больных с рецидивом ХЛЛ в возрасте старше 70 лет неудовлетворительна и только 13 % таких пациентов получают все запланированные курсы терапии (Badoux X. et al. IWCLL 2009: abstr. 10.32).

Алемтузумаб (Кэмпас, Campath®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD52 — гликопротеиду с высокой плотностью (около 370 000 молекул на 1 клетке) на большинстве нормальных и опухолевых лимфоцитов, но не на поверхности гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Связывание алемтузумаба с лимфоцитарным CD52 приводит к лизису опсонизированных клеток посредством комплимент-зависимого и антитело-зависимого клеточно-опосредованного цитотоксического действия; в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность алемтузумаба вызывать апоптоз клеток. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ответ на использо-



вание алемтузумаба не зависит от наличия делеции 17p или мутации гена *TP53*, которые предположительно служат причиной резистентности опухолевых клеток к терапии флударабином.

## Монотерапия алемтузумабом в качестве первой линии терапии ХЛЛ

Первым исследованием алемтузумаба в качестве терапии первой линии было шведское исследование II фазы, проведенное в Каролинском институте у пациентов с симптоматическим ХЛЛ. Общий ответ (ORR) был достигнут у 87 % из 38 пациентов (Lundin J. et al. Blood 2002; 100: 768). Средняя продолжительность ремиссии составила 28 мес. для 38 пациентов, 32 мес. для 33 больных, ответивших на терапию алемтузумабом, и 77 мес. для 7 пациентов, имевших полный ответ. Более того, длительность терапии коррелировала с качеством ремиссии, наблюдавшейся в костном мозге. Лечение хорошо переносилось пациентами, повышенного риска инфекций по сравнению с историческим контролем не наблюдалось (Karlsson C. et al. Leukemia 2006; 20: 2204–7).

Эти результаты были подтверждены в сравнительном исследовании (III фаза, CAM307) алемтузумаба и хлорамбуцила в терапии ХЛЛ первой линии, по результатам которого кэм-

пас был зарегистрирован как препарат первой линии терапии ХЛЛ в Европе. Пациенты, получавшие алемтузумаб, продемонстрировали значительно превосходящую хлорамбуцил беспрогрессирующую выживаемость ( $p = 0,0001$ ), а также 42%-е снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с хлорамбуцилом (Hillmen P. et al. JCO 2007; 25: 5616). Отсутствие минимальной остаточной болезни (МОБ) отмечалось у 26 % пациентов, достигших полного ответа на терапию алемтузумабом, в то время как в группе больных, получавших хлорамбуцил, эрадикации МОБ не было. Важно отметить, что алемтузумаб оказался эффективным у пациентов с хромосомными aberrациями — для групп пациентов с делецией 17p, получавших алемтузумаб и хлорамбуцил: безрецидивная выживаемость — 10,7 и 2,2 мес., ORR — 60 и 22 % соответственно. Частота инфекций (исключая цитомегаловирусную — ЦМВ) была на одном уровне в обеих группах. В группе пациентов, получавших алемтузумаб, частота ЦМВ-инфекции I–II степени тяжести составила 8,8 %, III степени тяжести — 2 %.

Вероятно, алемтузумаб эффективен у пациентов с массивной лимфаденопатией (размер лимфоузлов более 5 см) в качестве терапии первой линии. Однако у таких больных наблюдался в основном частичный ответ.

### Ведение пациентов

При использовании алемтузумаба нередко возникает обратимая нейтропения: нейтропения IV степени тяжести может развиваться примерно у 25 % пациентов, как правило, на 2–4-й неделе лечения. При первых признаках

нейтропении или в случае фебрильной нейтропении рекомендуется временно приостановить прием алемтузумаба и продолжить лечение после достижения количества нейтрофилов более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволит избежать нежелательных задержек в терапии алемтузумабом.

Нейтропения, тромбоцитопения и показания к переливанию компонентов крови, имеющие место в результате массивной инфильтрации костного мозга и/или предшествующей терапии, не позволяют пациентам с панцитопенией получать миелотоксичную химиотерапию, в то время как алемтузумаб у таких больных может снизить лимфоцитарную инфильтрацию костного мозга без риска развития гематологической токсичности. Поэтому для пациентов, имеющих на момент выбора лечения панцитопению в результате инфильтрации костного мозга, применение алемтузумаба в качестве терапии первой линии может быть эффективным (Osterborg A. et al. Leukemia 2009; 23: 1980–8).

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — частое осложнение ХЛЛ, и хотя, согласно инструкции, алемтузумаб может вызывать АИГА, существуют данные, свидетельствующие в пользу нашей рекомендации назначать алемтузумаб пациентам с рефрактерной к лечению преднизолоном АИГА и аутоиммунной тромбоцитопенией (Royer B. et al. Leukemia 2007; 21: 511–4).

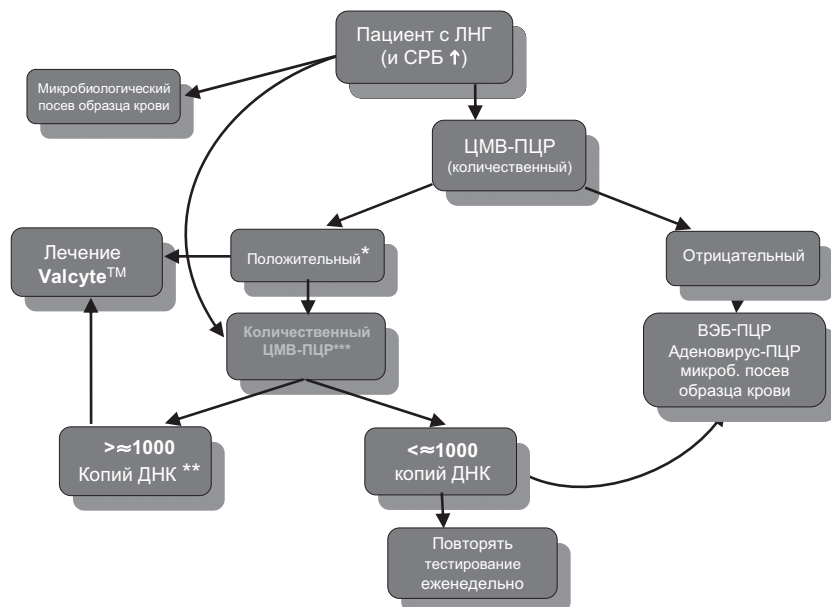
Ответ на терапию статистически выше у пациентов со статусом жизнедеятельности (performance status) 0–I степени по сравнению со статусом II–III. Вероятность возникновения лю-

бых инфекций также менее вероятна у больных со статусом 0–I степени, однако это различие статистически недостоверно. Данные немаловажного исследования SAM211 свидетельствуют, что ответ на терапию — существенный фактор возможных инфекций и смертности от них: инфекции III и IV степени тяжести отмечались у 25 (27 %) пациентов, но только у 3 (10 %) из 31 пациента, ответившего на терапию алемтузумабом, они были тяжелыми (III–IV степени).

Реактивация ЦМВ-инфекции — описанное осложнение терапии алемтузумабом (10–25 % пациентов), которое возникает вследствие максимального снижения количества Т-лимфоцитов на 4–8-й неделе лечения. Мы рекомендуем следующий алгоритм диагностики ЦМВ-инфекции (рис. 2).

Профилактика реактивации ЦМВ-инфекции (с использованием валганцикловира) не рекомендована в рутинной клинической практике (Osterborg A. et al. Leukemia 2009; 23: 1980–8).

При возникновении симптомов реактивации ЦМВ-инфекции необходимо провести ПЦР-исследование на ЦМВ как можно раньше (в первые 24 ч); при подтверждении реактивации ЦМВ, а также при возникновении субфебрильной лихорадки рекомендуется начать следующее лечение: ганцикловир/цимевен по 5 мг/кг 2 раза в день в/в или внутрь, валганцикловир/вальцит по 900 мг 2 раза в день в течение 14–21-го дня до достижения ПЦР-отрицательного результата на ЦМВ. При отсутствии ответа на лечение или в случае миелосупрессии можно добавить фоскарнет или ганцикловир.



**Рис. 2.** Схема диагностики и лечения ЦМВ-инфекции в Каролинском институте: ЛНГ — лихорадка неизвестного генеза; СРБ — С-реактивный белок; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр \* Количественный анализ ПЦР на ЦМВ — крайне чувствительный метод (> 100 ДНК копий): высок риск ложноположительного результата. \*\* Чаше 10 000–100 000 копий ДНК или более. \*\*\* При использовании анализатора Cobas (фирма Roche) (ЭДТА, исследование плазмы) предел обнаружения — 600 копий ДНК.

### Подкожное введение

Подкожное введение алемтузумаба (не является рекомендованным в инструкции к препарату способом введения) — допустимый и эффективный способ введения: уровень и продолжительность ответа были сходны с в/в введением алемтузумаба в качестве первой линии терапии, а профиль безопасности после прохождения этапа эскалации дозы превосходит в/в введение. Поскольку подкожное введение вызывает местные реакции (покраснение, отек), места введения должны меняться для сведения к минимуму таких реакций. Схема увеличения дозы препарата и профилактика местных реакций сходны с премедикацией при в/в введении, а подкожное введение полной дозы (30 мг) представляется возможным.

### Алемтузумаб в комбинации с флударабином

Комбинированное лечение алемтузумабом и флударабином (FluCam) по сравнению с одним флударабином (Flu) в качестве терапии второй линии было изучено в рандомизированном исследовании III фазы CAM314 (Engert A. et al. ASH 2009: abstr. 209). Согласно предварительным результатам, комбинация FluCam превосходит монотерапию флударабином в достижении ORR (85 и 68 % соответственно;  $p < 0,001$ ) и в продолжительности беспрогрессивной выживаемости (30 и 21 мес. соответственно;  $p = 0,05$ ), имея аналогичную гематологическую токсичность и частоту возникновения инфекций, за исключением реактивации ЦМВ.

### Перспективы и дальнейшее развитие

В настоящее время комбинация FC и алемтузумаба в качестве терапии ХЛЛ первой линии изучается в клиническом исследовании HOVON 68 (FC vs FC-A у пациентов с высоким риском, алемтузумаб в невысокой дозе). Стоит отметить, что исследование франко-европейской группы по изучению ХЛЛ (French/European Cooperative Group CLL), сравнивавшей комбинации FC-A и FC-R (не леченные ранее пациенты со стадиями В и С, алемтузумаб

в трехкратной дозе), было преждевременно остановлено после обнаружения возросшей частоты гибели пациентов вследствие развития инфекций в группе FC-A. Главным отличием этих работ, по-видимому, является доза алемтузумаба, однако пока информации недостаточно для полного понимания различия исходов этих двух исследований. Необходимо отдельно подчеркнуть, что любая терапия в комбинации с алемтузумабом не должна проводиться вне клинических исследований с надлежащим мониторингом безопасности (Osterborg A. et al. Leukemia 2009; 23: 1980–8).

Теоретически алемтузумаб очень хорошо подходит для эрадикации МОБ и поддерживающего лечения, поскольку иммунотерапия весьма эффективна при лечении небольших по объему опухолей. Несмотря на обещающие результаты применения небольших доз алемтузумаба для эрадикации МОБ (Montillo M. et al. JCO 2006; 24: 2337, Wendtner C. M. et al. Leukemia 2004; 18: 1093), имеются данные, что применение более высоких доз (т.е. стандартных для лечения) алемтузумаба представляло проблему с точки зрения безопасности (Wendtner et al. Leukemia 2004; 18: 1093, Lin T. S. et al. ASH 2009: abstr. 210). Настоятельно рекомендуется, в т.ч. в руководстве по алемтузумабу (Osterborg A. et al. Leukemia 2009; 23: 1980–8), не использовать препарат в качестве поддерживающей терапии вне клинических исследований с надлежащим мониторингом безопасности.

Подробные руководства по использованию алемтузумаба в лечении ХЛЛ были опубликованы д-ром Андерсом Остеборгом и соавт. в 2009 г. («Management guidelines for use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukaemia»).

### Выводы

- Следующим пациентам показано назначение алемтузумаба:
  - пожилым пациентам (ввиду хорошей переносимости);
  - пациентам с делецией 17p (химиотерапия неэффективна);

- пациентам с панцитопенией вследствие массивной инфильтрации костного мозга (алемтузумаб нетоксичен в отношении стволовых клеток);
- пациентам с рефрактерной аутоиммунной гемолитической анемией или аутоиммунной тромбоцитопенией (в некоторых случаях алемтузумаб может служить терапией по жизненным показаниям).
- ORR при терапии алемтузумабом больных ХЛЛ, резистентных к флударабину, составляет приблизительно 40 %; более высокая вероятность ORR достижима при правильном подборе пациентов.
- При использовании алемтузумаба в качестве первой линии терапии частота ORR составляет 80 %.
- Начинать назначать алемтузумаб рано (статус жизнедеятельности 0–I степени), но не прекращайте лечение рано для достижения максимального эффекта в костном мозге.
- Ответ в костном мозге более выражен по сравнению с лимфоузлами.
- Подкожное введение может быть предпочтительнее, чем внутривенное.
- Следите за ранними проявлениями признаков ЦМВ-инфекции: лечение следует начинать как можно раньше, после чего терапия алемтузумабом может быть продолжена. В случае лихорадки на фоне отрицательного ПЦР-исследования на ЦМВ проводите активный поиск других инфекционных агентов (аденовирусная инфекция, вирус Эпштейна—Барр и др.).
- Комбинированная терапия на основе FC и эрадикация МОБ не должны проводиться вне хорошо контролируемых клинических исследований!