

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛЕМТУЗУМАБА (КЭМПАС) У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Канд. мед. наук Е. А. Никитин

ГНЦ РАМН, Москва

Участники исследования (по алфавиту): Ю. В. Алексеева, С. С. Беляева, Т. Е. Бялик, М. А. Волкова, М. Е. Голубева, В. А. Доронин, Т. П. Загоскина, А. Ю. Зарицкий, Е. В. Катаева, И. В. Крючкова, Е. В. Литвинская, Ю. Ю. Лорие, Ю. В. Мазикова, А. А. Мясников, Е. А. Никитин, А. С. Приступа, А. Н. Ребриков.

Алемтузумаб (Кэмпас) — моноклональное антитело к CD52, которое разрабатывалось для лечения и профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Эффективность кэмпаса продемонстрирована во многих клинических испытаниях. Кэмпас — единственное антитело, которое позволяет добиться эрадикации минимальной остаточной болезни при назначении в виде монотерапии. Наблюдательных исследований, посвященных этому препарату, не публиковалось. В данной работе мы приводим результаты наблюдательного исследования, проведенного в рамках базы данных CARE.

Для проведения наблюдательного исследования в 2008 г. была разработана электронная база данных CARE (CAmpath REgistry, <http://onco.gerold.ru/>). К настоящему времени в базу данных была внесена информация по 53 больным хроническим лимфолей-

козом (ХЛЛ), получавшим кэмпас. Из них 32 пациента получали монотерапию кэмпасом по поводу рецидивов. Медиана возраста этой группы больных 52 года (диапазон 37–69 лет), 22 мужчины, 10 женщин. У 15 (47 %) больных статус по шкале ECOG был более 2 баллов. 14 (44 %) больных имели стадию С. 19 (59 %) пациентов ранее получали два и более вариантов терапии, 29 — флударабин и флударабинсодержащие режимы. 10 больных получали кэмпас внутривенно, 22 — подкожно.

Общий ответ на лечение составил 66 %. Полные ремиссии были получены у 9 (28 %) больных, частичные — у 12 (38 %), стабилизация — у 6 (19 %), прогрессия на фоне лечения наблюдалась у 4 (12 %) больных. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 8,2 мес. (247 дней), медиана общей выживаемости не достигнута (при медиане срока наблюдения 351 день зарегистрировано 7 летальных исходов). 4 больных умерли от прогрессии опухоли, двое — от инфекционных осложнений, один больной — от второй опухоли (рак легких). Ответ на терапию не зависел от стадии, статуса по шкале ECOG, числа вариантов терапии в анамнезе. Ни один из этих показателей (стадия, ECOG



и число вариантов терапии в анамнезе) не предсказывал беспрогрессивную и общую выживаемость.

У 16 больных проведено 12 нед. и более терапии кэмпасом, у 5 больных — 8–11 нед., у 11 больных — 7 нед. и менее. Основными причинами преждевременного прекращения терапии была токсичность. Из осложнений было зарегистрировано 9 реакций на введение, 9 случаев клинически манифестной цитомегаловирусной инфекции, 11 случаев фебрильной нейтропении.

Таким образом, результаты наблюдательного исследования показывают сравнительно высокую эффективность кэмпаса, однако продолжительность ремиссий в сравнении с другими режимами второй линии невысока. Кэмпас имеет свою нишу в лечении ХЛЛ. Токсичность препарата предполагает его использование в крупных центрах, оснащенных возможностями оперативной диагностики и лечения инфекций.

ПРИМЕНЕНИЕ КЭМПАСА ПРИ АУТОИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Канд. мед. наук Т. Е. Бялик

ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Особого внимания заслуживает эффективность применения кэмпаса при различных аутоиммунных цитопениях (анемии или тромбоцитопении).

Аутоиммунная анемия развивается у 10–15 % больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), аутоиммунная тромбоцитопения — у 3–5 %. На-

личие анемии или тромбоцитопении значительно ухудшает течение ХЛЛ. В большом ретроспективном исследовании, включающем 1278 больных, показано, что общая выживаемость существенно ниже при развитии аутоиммунных расстройств: так, 5-летняя выживаемость при наличии аутоим-



мунной тромбоцитопении составляет 64 %, при отсутствии — 82 %. В общепринятых стандартах первым шагом для лечения аутоиммунных расстройств является применение кортикостероидных гормонов. Эффективность кортикостероидов в этих случаях составляет 65 %. У 60 % больных развивается рецидив сразу после отмены препарата. При отсутствии эффекта в недалеком прошлом выполнялась спленэктомия. Эффективность, т.е. полное восстановление уровня гемоглобина и/или тромбоцитов, составляет 80 %. Время достижения эффекта — от 1 до 24 дней. Большое количество осложнений, таких как развитие внутрибрюшных гематом, поддиафрагмальных абсцессов, раневая инфекция, пневмония, септический синдром, тромбозы, ограничивают применение этого метода. Необходимость повторных операций в связи с осложнениями возникала у 50–60 % пациентов. С внедрением в клиническую практику моноклональных антител изменились подходы к лечению аутоиммунных расстройств при ХЛЛ. В настоящее время при рефрак-

терности к кортикостероидным гормонам используют ритуксимаб и в/в введение больших доз иммуноглобулина, спленэктомию выполняют у ограниченного числа больных (рекомендации NCCN по лечению аутоиммунных расстройств при ХЛЛ, 2008 г.).

Эффективность применения ритуксимаба в случаях рефрактерности к кортикостероидам также составляет около 60 %.

Литературные данные об использовании кэмпаса при аутоиммунных расстройствах крайне скудны. В основном это описание отдельных случаев, сообщающих об успешном лечении аутоиммунных цитопений, рефрактерных к стандартной терапии. Наиболее крупных работ всего две.

В работе J. Marsh и E. Gordon-Smith сообщается о 21 пациенте с различными аутоиммунными цитопениями (у 4 — аутоиммунная нейтропения, у 8 — аутоиммунная анемия, у 4 — тромбоцитопения, у 5 — сочетанные расстройства), которые были резистентны к стандартной иммуносупрессивной терапии, включая пред-

низолон, цитостатическую терапию, ритуксимаб, иммуноглобулин, получили лечение кэмпасом, из них у 16 был достигнут эффект, который сохранялся от 4 до 61 мес. В работе J. Lundin и соавт. при лечении кэмпасом 5 больных с аутоиммунной анемией, резистентных к лечению кортикостероидами и ритуксимабом, эффект был достигнут у всех 5 пациентов и сохранялся в течение 12 мес. Описание отдельных случаев и эти работы стали основанием для составления рекомендаций по лечению аутоиммунных цитопений при ХЛЛ. В конце 2009 г. проходило совещание по лечению аутоиммунной тромбоцитопении, в котором принимали участие представители 21 института стран Европы, США и Канады. В ходе этого совещания место кэмпаса было определено как препарата второй линии для лечения рефрактерных аутоиммунных тромбоцитопений. Результаты опубликованы в 2010 г.

Заключение: кэмпас эффективен для лечения рефрактерных аутоиммунных осложнений при ХЛЛ.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Канд. мед. наук И. С. Мартынкевич

РосНИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

Клинические проявления и прогноз при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) гетерогенны. Некоторые пациенты живут 20 лет и более, однако у 50 % пациентов наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Становится очевидным, что у этих пациентов терапию необходимо начинать немедленно, не дожидаясь прогрессии. И это обусловлено открытием новых прогностических маркеров, отражающих биологию опухолевых клеток. К наиболее важным из них относятся мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (*IgV(H)*), экспрессия антигена CD38 на циркулирующих опухолевых клетках и цитогенетические маркеры (Dreger P. et al. Blood 2004; 103: 2850–8, Nayat A. et al. Leuk. Lymphoma 2006; 47: 2371–9). По причине низкой пролиферативной ак-

тивности клеток митозы для рутинного цитогенетического исследования удавалось получать менее чем у 50 % больных ХЛЛ. Однако в настоящее время благодаря использованию комбинаций различных В-клеточных митогенов информативность стандартного цитогенетического метода удалось повысить до 80–90 %. Кроме того, с появлением в 1990-е годы FISH-метода стало возможным проводить исследования и на интерфазных ядрах, что позволяет обнаруживать цитогенетические aberrации более чем у 80 % больных ХЛЛ.

Наиболее часто встречающимися и прогностически значимыми являются трисомия хромосомы 12 — у 15–30 % пациентов, del(13)(q14) — у 40–60 %, del(11)(q13-23) — у 15–20 %, del(17)(p13) — у 5–10 % (Krober A. et al. Blood 2002; 100: 1410–6, Dewald G. W. et al. Br. J. Haematol. 2003; 121: 287–



95, Dohner H. et al. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1910–6).