

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЕМТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

С.С. Бессмельцев¹, Е.В. Литвинская¹, К.М. Абдулкадыров¹, Е.В. Карягина²

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии;

²Городская больница №15, Санкт-Петербург

Контакты: Станислав Семёнович Бессмельцев bsshem@hotmail.com

Проведена оценка эффективности алектумумаба (Кэмпас) у 8 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Использовали алектумумаб в монорежиме или в комбинации с флударабином (ФлуСам). Анализировали объективный ответ, общую выживаемость и частоту побочных эффектов. Среди 5 пациентов с впервые выявленным ХЛЛ ответ составил 100%. Алектумумаб был высокоэффективен и при лечении больных ХЛЛ с рецидивом или рефрактерностью к предшествующей терапии. Основными осложнениями являлись миелосупрессия и инфекции. В целом алектумумаб проявил высокую активность при лечении ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, алектумумаб, полная ремиссия

ALEMTUZUMAB IN TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

S.S. Bessmeltsev¹, E.V. Litvinskaya¹, K.M. Abdulkadirov¹, E.V. Karyagina²

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg; ²Municipal hospital №15, St.-Petersburg

Efficiency of alemtuzumab (Campath) in 8 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) was reported. Patients treated with alemtuzumab or alemtuzumab in combination with fludarabine (FluCam). Therapy response, overall survival and incidence of side effects were estimated. Among 5 patients with primary CLL, therapy response was 100%. Alemtuzumab was high effective in patients with relapsed and refractory CLL too. The main complications were myelosuppression and infections. High efficacy of alemtuzumab in CLL therapy was shown.

Key words: chronic lymphoid leukemia, alemtuzumab, complete remission

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным видом лейкозов у взрослых. Ведущее место в лечении ХЛЛ в течение нескольких десятилетий принадлежало химиотерапии (ХТ) [1–3]. За последние годы в лечении ХЛЛ произошел значительный прогресс. Он связан с лучшим пониманием биологии этой болезни, детальным изучением ее иммунофенотипических и молекулярных признаков и появлением новых препаратов [4]. Внедрение в клиническую практику флударабина фосфата позволило реально улучшить непосредственные результаты лечения больных ХЛЛ [5, 6]. Однако надежды на возможность излечения ХЛЛ, порожденные высокой эффективностью флударабина, не оправдались. Современный этап лечения ХЛЛ характеризуется широким применением моноклональных антител (ритуксимаб, алектумумаб, люмиликсимаб и др.). Ритуксимаб обладает иммунологической активностью по отношению к CD20-антигену. Алектумумаб — человеческое моноклональное антитело, направленное против CD52-мембранного антигена лимфоцитов. Антиген CD52 экспрессирован на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов [7, 8]. Плотность молекул антигена CD52 на

лимфоцитах больных ХЛЛ очень высокая — 400—500 тыс. молекул на 1 клетку, что и предопределило эффективность алектумумаба при этом заболевании. В основе механизма действия препарата лежат непосредственная антителозависимая клеточная цитотоксичность, реализующаяся при взаимодействии с Fc-рецептором эффекторных клеток, а также лизис клеток с участием комплемента и индукция апоптоза.

Цель исследования — определение эффективности алектумумаба (Кэмпас) при лечении ХЛЛ, оценка его безопасности и анализ частоты и характера неблагоприятных побочных явлений.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 8 больных ХЛЛ в возрасте 42—71 года (в среднем 57 лет): 2 женщины и 6 мужчин. Больные лечились в гематологической клинике Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии и гематологическом отделении больницы №15. Два больных ХЛЛ на момент включения в исследование получили по три линии различных программ ХТ (СОР — циклофосфамид + винкристин + преднизолон; СНОР — циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон; пульс-терапия дексаметазоном; СНОР-

Vp — CHOP + вепезид; R-CHOP — CHOP + ритуксимаб; FCR — флударабин + циклофосфан + ритуксимаб). У 1 пациента с ХЛЛ стадии С (по Binet) ни на одну используемую линию терапии ответа добиться не удалось. Наблюдалось развитие химиорезистентности. У второго больного ХЛЛ стадии В при проведении 3-й линии терапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб) достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия, которая продолжалась 12 мес. В последующем развился рецидив заболевания. При поступлении у этих 2 больных в периферической крови выявлены лимфоцитоз (94 и 96%) при содержании лейкоцитов $61,3 \times 10^9/\text{л}$ и $201 \times 10^9/\text{л}$ и замещение костного мозга опухолевыми клетками (клеток лимфоидного ряда различной степени зрелости — 88,8 и 96%). Размеры периферических, внутрибрюшных и внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) < 5 (от 0,5 до 4) см.

Пять пациентов были с впервые установленным ХЛЛ стадии В (по Binet). Число лейкоцитов у них в среднем составило $33 \times 10^9/\text{л}$ (от $23 \times 10^9/\text{л}$ до $54 \times 10^9/\text{л}$), клеток лимфоидного ряда — 80% (от 75 до 87%), а в миелограмме — 67,7% (от 54 до 83,5%). Размеры периферических ЛУ (шейных, подчелюстных, аксиллярных, паховых) лишь у одного пациента были > 5 см; одновременно у него наблюдалась выраженная гепатоспленомегалия. У остальных пациентов размеры ЛУ колебались от 1,5 до 3 см, выявлялась умеренная спленомегалия, что подтверждалось результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и данными компьютерной томо-

графии. Всем больным осуществлялась трепанобиопсия подвздошной кости и биопсия периферического ЛУ. Диагноз ХЛЛ основывался на морфологическом и иммунофенотипическом исследовании клеток крови, костного мозга и опухолевой ткани ЛУ. У всех больных перед началом назначения алемтузумаба проводилось цитогенетическое исследование клеток крови и костного мозга, а также FISH-исследование (FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*) клеток костного мозга с целью выявления хромосомных и молекулярно-генетических нарушений, негативно влияющих на прогноз заболевания. У всех пациентов, вошедших в исследование, наблюдались В-симптомы. Стадирование ХЛЛ производилось с использованием классификации Binet (1977).

Подробная характеристика больных ХЛЛ представлена в табл. 1. Пяти пациентам с ХЛЛ (у 2 — рецидив/рефрактерность, у 3 — впервые выявленный) алемтузумаб назначен в виде монотерапии. Длительность лечения колебалась от 8 до 11 и от 4 до 11 нед соответственно. Трем больным с впервые установленным диагнозом ХЛЛ назначены 28-дневные циклы FluCam (флударабин $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 3 дней, Кэмпас 30 мг в день в те же дни); каждому пациенту проведено по 6 циклов.

У 1 из этих пациентов лечение было начато с монотерапии алемтузумабом. При поступлении у него обнаружено увеличение всех групп ЛУ от 5 до 9 см, печени (на 5—6 см) и селезенки (на 4—5 см). После 2 нед терапии в связи с отсутствием положительной динамики общего состояния, данных осмотра (сохранялись лимфаденопатия и гепатоспленомегалия), лабораторных показателей, а также вследствие выявления у него при цитогенетическом исследовании хромосомных нарушений — +12, add(18) (p11.3) больной был переведен на терапию FluCam.

Только 1 пациентке алемтузумаб (Кэмпас) вводился внутривенно (в/в) медленно в течение 2 ч и более, а остальным — подкожно. Для профилактики острых инфузионных реакций проводилось постепенное наращивание (эскалация) дозы: 1-й день — 3, 2-й день — 10, 3-й день — 30 мг и далее, в случае хорошей переносимости 30 мг 3 раза в неделю. У всех больных, вошедших в исследование, полная эскалация дозы была достигнута в течение 3—5 дней. Для предотвращения нежелательных реакций перед каждым введением алемтузумаба осуществлялась премедикация, которая заключалась в следующем. Больные за 30—60 мин до введения препарата принимали парацетамол в дозе 1 г и антигистаминные средства (димедрол/супрастин). Антигистаминные препараты назначались повторно через 4 ч после введения алемтузумаба. Кроме того, в период эскалации дозы и в течение 1 нед лечения вводились глюкокортикоиды

Таблица 1. Характеристика больных ХЛЛ

Показатель	Число больных (n=8)
Средний возраст, годы	57 (42—71)
Пол (мужской/женский)	6/2
ХЛЛ стадии В/ХЛЛ стадии С (Binet)	6/2
Число предшествующих линий терапии	0—3
COP, CHOP, пульс-терапия дексаметазоном, CHOP-Vp, R-CHOP, FCR	2
Длительность заболевания, мес	27,8 (9—96)
CD38+	5
CD38—	3
Цитогенетическое исследование: нормальный кариотип	5
del(13)(q13;q21)	1
del(1)(p32),t(11;16)(q14;q24)	1
+12, add(18) (p11.3)	1
FISH-исследование: делеция ATM-гена	1
ЛУ <5 см/ >5 см	7/1
Выраженная/умеренная спленомегалия	2/6

(чаще дексаметазон 4–8 мг в/в). Обязательной была терапия сопровождения — во время курса лечения и в течение 2 мес после его завершения пациенты принимали бисептол 2 раза в день 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии и противовирусные средства (ацикловир 200 мг 4 раза, валацикловир 250 мг 2 раза в день) для предупреждения герпетической инфекции. Сопроводительная терапия включала также аллопуринол и гидратацию.

Оценка противоопухолевого ответа осуществлялась по критериям международной рабочей группы по ХЛЛ 1989 г. (табл. 2).

Непременным условием был подсчет количества лимфоцитов в периферической крови и костном мозге. При получении ПР содержание лимфоцитов в периферической крови составило $\leq 4,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>100,0 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $>110 \text{ г/л}$, а относительное содержание лимфоцитов в костном мозге $<30\%$. При достижении ПР с целью верификации минимальной остаточной болезни дополнительно выполнялось исследование клеток костного мозга больных на проточном цитометре PARTEC PAS с использованием моноклональных антител Becton Dickinson. Иммунофенотипическую ремиссию устанавливали при $\text{CD}5 + \text{CD}19 <1\%$. Токсичность алемтузумаба оценивалась по критериям ВОЗ.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам исследования, объективный ответ среди пациентов с впервые выявленным ХЛЛ, принимавших алемтузумаб, был получен в 100% случаев. При этом у 3 пациентов зарегистрирована ПР на монотерапию алемтузумабом, а у 2 — на FluCam (табл. 3). Более того, у 4 из этих больных установлена иммунофенотипическая ремиссия (у 3 в ответ на алемтузумаб и у 1 — на FluCam). Еще у 1 пациента после терапии по схеме FluCam достигнута ЧР.

Следует отметить, что на фоне применения алемтузумаба наблюдалось быстрое снижение чис-

Таблица 2. Критерии ответа ХЛЛ на терапию

Признак	Ответ
Признаков болезни нет	ПР
Смена стадии С на В, или С на А, или В на А	ЧР
Нет смены стадии болезни	Стабилизация
Смена стадии А на В, или А на С, или В на С	Прогрессия болезни

Примечание. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.

ла лейкоцитов и лимфоцитов, а содержание гранулоцитов, наоборот, увеличивалось. Так, если исходно абсолютное содержание лимфоцитов у 3 больных перед началом применения алемтузумаба в среднем составило $31,0 \times 10^9/\text{л}$, а гранулоцитов $5,4 \times 10^9/\text{л}$ при уровне лейкоцитов $39,4 \times 10^9/\text{л}$, то уже на 6-й день терапии — $0,9 \times 10^9/\text{л}$, $4,75 \times 10^9/\text{л}$ и $5,6 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Нормализация этих показателей произошла через 1 мес после завершения терапии (рис. 1).

Иная динамика наблюдалась при использовании комбинированной терапии FluCam. Из рис. 2 видно, что после завершения цикла FluCam содержание лимфоцитов резко снижалось, но к очередному циклу увеличивалось. В то же время динамика уровня нейтрофилов была обратной. Однако эффект алемтузумаба постепенно нарастал, и к 3-му циклу наблюдалась полная санация периферической крови, т.е. опухолевые лимфоциты исчезали, а уровень клеток нейтрофильного ряда соответствовал нормальным значениям.

Обращал на себя внимание тот факт, что у всех пациентов, достигших ответа, исходно выявлена высокая экспрессия CD38, что, как известно, является фактором неблагоприятного прогноза [9].

Длительность ПР на момент анализа результатов лечения, как видно из табл. 3, при использовании алемтузумаба колеблется от 14 до 28 мес,

Таблица 3. Эффективность алемтузумаба при терапии ХЛЛ

Схема	Больные, инициалы	первичные	Пациенты предлеченные	ответ	ПР/ЧР	Длительность ответа, мес
Кэмпас:						
30 мг 3 раза в неделю 6 нед	АВВ	1	0	1	1/0	28
30 мг 3 раза в неделю 11 нед	ГКВ	1	0	1	1/0	16
30 мг 3 раза в неделю 4 нед	ТНВ	1	0	1	1/0	14
FluCam:						
6 циклов	ПВН	1	0	1	0/1	3
6 циклов	ТВС	1	0	1	1/0	12
6 циклов	ФВП	1	0	1	1/0	6
Кэмпас:						
30 мг 3 раза в неделю 11 нед	ГИЕ	0	1	1	0/1	4
30 мг 3 раза в неделю 8 нед	БВА	0	1	1	0/1	3

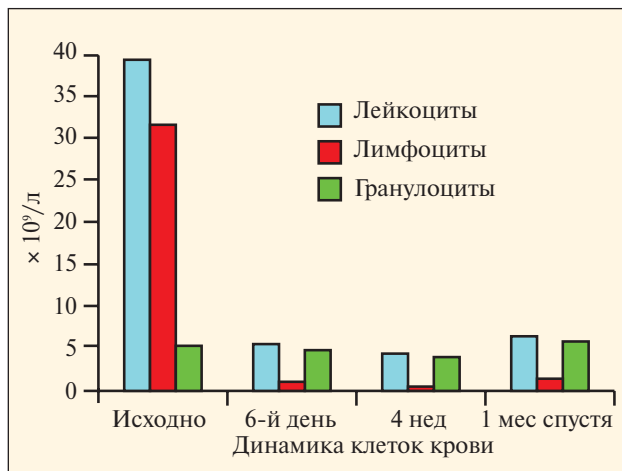


Рис. 1. Динамика содержания лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов у больных с впервые выявленным ХЛЛ на фоне терапии алектумзабом

FluCam — 6–12 мес, а продолжительность ЧР составила 3 мес. Период наблюдения за больными к моменту анализа результатов исследования колеблется от 9 до 29 мес. Медиана общей выживаемости пациентов с впервые выявленным ХЛЛ не достигнута (рис. 3).

Один из больных, ответивший на FluCam полной ремиссией, как уже указывалось, начал лечение алектумзабом. Перед началом терапии у него было обнаружено увеличение периферических ЛУ до 5 см. При УЗИ выявлены абдоминальные и забрюшинные ЛУ в виде пакетов размером до 9 см. Одновременно зафиксировано увеличение размеров печени (на 5–6 см) и селезенки (на 4–5 см). Больному назначен алектумзабом по 30 мг 3 раза в неделю. Однако после 7 инъекций препарата никакой положительной динамики обнаружено не было. Сохранились лимфаденопатия и гепатоспле-

номегалия, а по данным лабораторного обследования выявлены лейкоцитоз (исходно $23 \times 10^9/\text{л}$, после 7 инъекций — $23 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитоз (79 и 63% соответственно). При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга найдены хромосомные нарушения: +12, add(18) (p11.3). Больной был переведен на схему FluCam. Уже после 2-го цикла лечения число лейкоцитов понизилось до $3,9 \times 10^9/\text{л}$, содержание лимфоцитов составило 8%, а нейтрофилов — 80%. После 3 циклов отмечено 50% сокращение размеров ЛУ, а край селезенки пальпировался на 1 см ниже реберной дуги. После 6-го цикла установлена ПР.

Ранее мы уже сообщали о пациентке АВВ (см. табл. 3) с впервые выявленным ХЛЛ стадии В, которая получала алектумзабом в течение 6 нед в качестве терапии 1-й линии [10]. Эта больная представляет интерес, так как у нее до сих пор сохраняется ПР, и она уже в течение длительного срока остается без лечения. Приводим краткие данные о ней.

Пациентка АВВ поступила в гематологическую клинику с жалобами на общую слабость, потливость, похудание в течение последних 6 мес. В периферической крови выявлены лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, анемия. Обнаружено увеличение размеров всех групп периферических ЛУ до 3 см и селезенки (на 5 см). Начат курс лечения алектумзабом. Уже на 8-й день отмечено сокращение размеров селезенки, а через 2 нед край ее пальпировался в глубине подреберья только в положении на правом боку. Через 3 нед исчезли паховые ЛУ, а через 4 — сократились остальные. Цикл лечения алектумзабом составил 6 нед. Результаты показателей периферической крови больной в динамике представлены в табл. 4. Исходно иммунофенотип опухолевых лимфоцитов костного мозга и периферической крови пациентки АВВ

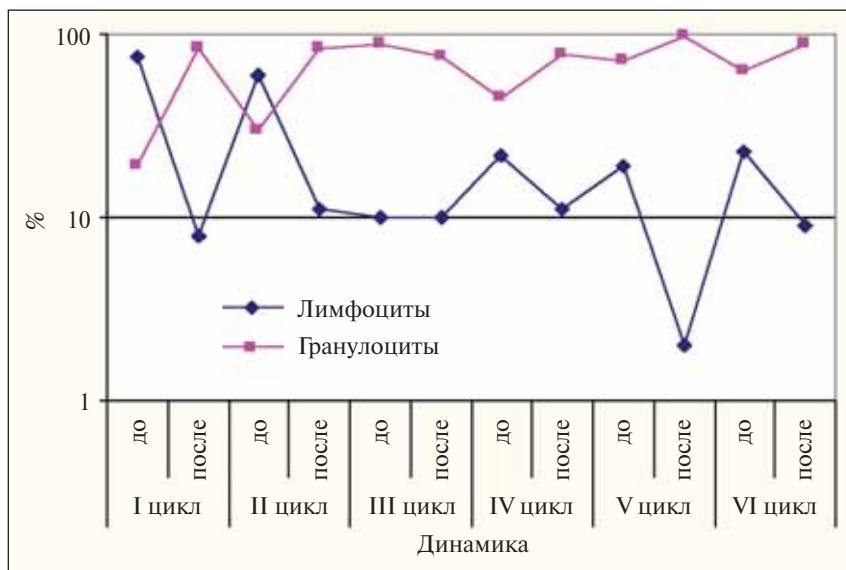


Рис. 2. Динамика содержания лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у больных ХЛЛ на фоне лечения FluCam

характеризовался высокой экспрессией пан-В-клеточных маркеров, а также CD5 и CD23. Однако через 5 нед лечения, по данным проточной цитометрии, В-клеточное звено ($CD19^+$) в составе лимфоидной популяции резко понизилось (0,7%). Т-клеточное звено превалировало и составило 84,8% при сохранной дифференцировке на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах ($CD4/CD8 = 2,8$) с выраженным преобладанием Т-хелперов. Популяция натуральных киллеров представлена в нормальном количестве. Эти результаты указывали на отсутствие минимальной остаточной болезни.

К настоящему времени продолжительность ПР этой пациентки составила 28 мес. Состояние больной вполне удовлетворительное, жалоб она не предъявляет. Размеры ЛУ и селезенки не увеличены. Наблюдение за ней продолжается.

Рассмотрим 2 больных ХЛЛ, у которых алемтузумаб был применен в качестве 4-й линии терапии (см. табл. 3). У 1 из этих больных алемтузумаб использовался в течение 11 нед, у другого — 8. У обоих пациентов перед началом применения алемтузумаба были обнаружены факторы неблагоприятного прогноза.

Больной БВА поступил с рецидивом ХЛЛ стадии С. ПР, полученная при проведении лечения по схеме FCR (3-я линия), продолжалась 12 мес. При очередном обследовании выявлены умеренная лимфаденопатия (размеры периферических ЛУ до 3 см) и спленомегалия (+ 1 см). Однако в периферической крови обнаружены выраженный лейкоцитоз ($201 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (96%) и глубокая тромбоцитопения ($6 \times 10^9/\text{л}$) с геморрагическим синдромом. В костном мозге наблюдалось увеличение числа лимфоцитов до 88,8% с наличием молодых форм (лимфобласты + пролимфоциты — 10%), встречались пролифераты. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга выявлен патологический кариотип: $\text{del}(1)(\text{p}32), \text{t}(11;16)(\text{q}14;\text{q}24)$. При проведении FISH-исследования с зондом LST ATM (11q13) в 196 (98%) ядрах обнаружена делеция ATM-гена в 4 (2%) ядрах. По данным проточной цитометрии обращал на себя внимание высокий уровень экспрессии FMC7 и $\text{CD}38^+/\text{CD}19^+$ в костном мозге, что рассматривается в качестве

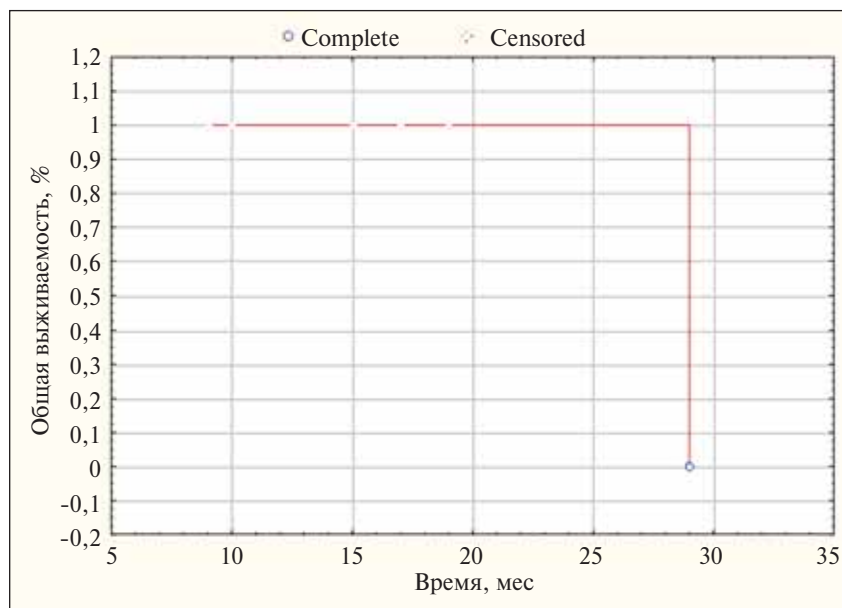


Рис. 3. Общая выживаемость больных с впервые выявленным ХЛЛ, получавших лечение алемтузумабом

неблагоприятного фактора прогноза. После купирования геморрагического синдрома и увеличения содержания тромбоцитов до $24 \times 10^9/\text{л}$ начата терапия алемтузумабом. Три недели спустя отмечено улучшение общего состояния и показателей периферической крови (лейкоциты $2,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 28%, тромбоциты $140 \times 10^9/\text{л}$). Через 6 нед зарегистрирована полная санация крови и костного мозга, а через 8 нед — ЧР, длительность которой на момент анализа результатов лечения составила 3 мес.

У второго больного ХЛЛ, кроме прогрессии болезни до стадии С, выявить каких-либо дополнительных факторов неблагоприятного прогноза не удалось. Болен в течение 5 лет. Лечился, получал последовательно пульс-терапию дексаметазоном, СОР, СНОР с кратковременным клиническим ответом. Постепенно нарастала тромбоцитопения. В связи с неэффективностью предшест-

Таблица 4. Показатели периферической крови первичной больной ХЛЛ на фоне лечения алемтузумабом

Показатель	Исходные данные	Период наблюдения			
		8-й день	через 4 нед	6-я неделя/8 нед	8/24 мес
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	38	10,8	2,9	3,9/3,1	10,4/6,1
Гемоглобин, г/л	91	80	90	98/120	134/122
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	251	136	342	431/244	236/203
Лимфобласты, %	2	0	0	0/0	0/0
Пролимфоциты, %	6,5	0	0	0/0	0/0
Лимфоциты, %	78,5	1	7	3/32	19/41
Всего клеток лимфоидного ряда, %	87	1	7	3/32	19/31

вующей терапии поступил в гематологическую клинику Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. При осмотре обнаружены умеренная лимфаденопатия (размеры периферических ЛУ от 1 до 5 см) и выраженная спленомегалия (+8 см). После 4 нед применения алемтузумаба сократились размеры ЛУ и селезенки, а после 11 нед удалось полностью нормализовать показатели периферической крови и костного мозга. Была верифицирована ЧР. Однако уже через 4 мес у пациента появились слабость, потливость. Зафиксирован рост размеров шейных и подчелюстных ЛУ. При обследовании выявлены лейкоцитоз, лимфоцитоз и снижение уровня тромбоцитов до $11 \times 10^9/\text{л}$.

Осложнения, которые возникают в ходе лечения моноклональными антителами, существенно отличаются от осложнений ХТ. Первое введение алемтузумаба может сопровождаться так называемой реакцией первой дозы, которая проявляется гриппоподобным синдромом. Однако возникающие реакции на введение чаще соответствуют I—II степени токсичности [11]. Озноб и лихорадка III или IV степени имели место у 14 и 20% пациентов соответственно [12]. Указанный симптомокомплекс возникает при в/в инфузии алемтузумаба и практически не наблюдается при его подкожном введении [13]. Среди наших 8 больных только 1 пациентка получала алемтузумаб в/в, а остальным препарат был назначен в виде подкожных инъекций. Ни в одном случае мы не наблюдали инфузионный симптомокомплекс. Все пациенты, как и рекомендуется, получали в качестве профилактики парацетамол и антигистаминные препараты [14]. Только у 2 больных на первые введения алемтузумаба возникали лихорадка и озноб, купируемый в течение суток, что не послужило причиной его отмены. Для профилактики реакций на первые введения алемтузумаба мы перед каждой его инъекцией в период эскалации дозы и в течение 1 нед лечения назначали глюкокортикоиды. У 3 из 7 больных, которым алемтузумаб вводился подкожно, на месте инъекции наблюдалось появление гиперемированного зудящего участка кожи либо с четко очерченными контурами (в 2 случаях), либо без четких границ (в 1 наблюдении). У 1 больного этот участок был болезненным при пальпации. Кроме того, у 1 пациента на несколько первых введений препарата появлялась резко выраженная гиперемия кожных покровов шеи, плечевого пояса и передней части грудной клетки. Тем не менее больной чувствовал себя удовлетворительно, гиперемия кожи исчезала в интервале между инъекциями алемтузумаба.

Гематологическая токсичность алемтузумаба проявляется развитием цитопений. По данным A. Osterborg и соавт. [12], нейтропения наблюда-

ется у 70% больных, тромбоцитопения и анемия — приблизительно у 50%, чаще I—II степени токсичности, а III—IV степени возникает в 20—30% случаев. Гематологическую токсичность мы наблюдали среди больных, получавших алемтузумаб в монорежиме. При этом тромбоцитопения выявлена у 1 из 5 больных. Правда, у этого пациента уже исходно наблюдалась выраженная тромбоцитопения ($16 \times 10^9/\text{л}$). На 4-й неделе применения алемтузумаба содержание тромбоцитов снизилось до $4 \times 10^9/\text{л}$, возник геморрагический синдром, что потребовало использования тромбоконцентратов и временной отмены алемтузумаба. В последующем после повышения уровня тромбоцитов и купирования геморрагического синдрома лечение было возобновлено. Нейтропения зарегистрирована у 4 больных, из них II степени — у 1 пациента, III — у 1 и IV — у 2. Пик снижения числа нейтрофилов пришелся на 4—6-ю неделю. В связи с развитием нейтропении IV степени ($< 500/\text{мкл}$) был назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ (нейпоген, граноцит). Восстановление уровня нейтрофилов у больной с впервые выявленным ХЛЛ, получавшей алемтузумаб, произошло в течение 1 нед после применения Г-КСФ, а у пациента с рефрактерным ХЛЛ — через 2 нед. Развитие анемии отмечено у 3 человек, у одного из них II степени, а у 2 — II степени, им был назначен рекомбинантный эритропоэтин.

Серьезное осложнение при терапии алемтузумабом — присоединение инфекций, которые нередко являются тяжелыми и даже угрожающими жизни. Описаны септицемия, пневмоцистная пневмония, аспергиллез или кандидоз, *herpes zoster*, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Так, K.R. Rai и соавт. [11] наблюдали развитие пневмоцистной пневмонии у 2 из 24 больных ХЛЛ, получающих алемтузумаб. T. Elter и соавт. [15], применив комбинацию FluCam у 36 больных с рецидивом или рефрактерностью ХЛЛ, зарегистрировали 2 случая реактивации ЦМВИ. Еще у 2 пациентов с прогрессированием заболевания зафиксировано развитие грибковой пневмонии, и 1 больной погиб от грамотрицательного (*Escherichia coli*) сепсиса.

В нашем исследовании, как и рекомендует-ся, все больные во время курса лечения алемтузумабом и в течение 2 мес после его завершения получали бисептол и противовирусные средства. Присоединение инфекционных осложнений в большей степени, чем установлено, обусловлено иммуносупрессией, вызываемой моноклональными антителами. Большинство побочных эффектов алемтузумаба связано с деплецией Т-клеток, что существенно увеличивает риск развития инфекций, в частности способствует реактивации ЦМВИ. Даже 1 введение алемтузумаба

может снизить число CD4- и CD8-позитивных клеток на несколько месяцев [12, 16]. По результатам нашего исследования лимфопения различной степени выраженности наблюдалась у всех пациентов с ХЛЛ, получивших алемтузумаб. Как видно из рис. 2 и 3, содержание лимфоцитов у больных снижалось на 1-й неделе лечения, а на 2—3-й неделе у некоторых из них — вплоть до нулевых значений. При использовании FluCam падение уровня лимфоцитов отмечалось к III циклу, а особенно отчетливое — к V циклу. Развитие лимфопении IV степени нередко сопровождалось возникновением инфекционных осложнений. У 4 из 6 пациентов, получавших алемтузумаб в качестве 1-й линии терапии, возникли инфекционные осложнения (в 1 случае — острая респираторная аденовирусная инфекция, в 2 — острый трахеобронхит, в 1 — острая пневмония). Тяжелую пневмонию мы наблюдали у больного ТНВ (табл. 3). После 4-недельного цикла терапии алемтузумабом состояние его внезапно ухудшилось. Повысилась температура до фебрильных цифр, появились одышка, кашель с мокротой. Рентгенологически установлена правосторонняя сегментарная пневмония, из мокроты выделен *Staph. epidermidis*, а 2-кратное исследование крови (лейкоцитов) на ДНК методом полимеразной цепной реакции позволило выявить ЦМВИ. Неделю спустя возникли резкое ухудшение состояния, чувство нехватки воздуха, выраженный акроцианоз, тахикардия, фибрилляция предсердий, зарегистрированная на электрокардиограмме, и нарастающая легочно-сердечная недостаточность. Пациент был переведен в кардиологическое отделение. После 2-месячного лечения состояние больного улучшилось, в настоящее время он чувствует себя вполне удовлетворительно. Достигнутая на фоне терапии алемтузумаба полная клинико-гематологическая и иммунофенотипическая ремиссия ХЛЛ сохраняется. Длительность ее на момент анализа результатов лечения составляет 14 мес. Еще у 1 больной, достигшей полной клинико-гематологической и иммунофенотипической ремиссии, после выписки из гематологической клиники, на 7-й неделе, внезапно повысилась температура тела и с подозрением на нижнедолевую пневмонию она была госпитализирована. Рентгенологических данных, подтверждающих наличие пневмонии, не получено, состояние расценено как острый бронхит, а назначение антибактериальной терапии таваником в течение 1 нед привело к выздоровлению больной.

Следует отметить, что некоторые авторы связывают частые инфекции у больных, получающих алемтузумаб, с ранее проводимой терапией флударабином [10, 16]. М. Montillo и соавт. [17] рекомендуют использовать интервал, свободный от лече-

ния флударабином, равный 8 нед. Кроме того, у больных с рецидивом/рефрактерностью, ранее получивших ≥ 3 линий различных программ ХТ, чаще возникают инфекционные осложнения на фоне терапии алемтузумабом [10]. В настоящее исследование вошли 2 пациента, получившие ранее по 3 линии ХТ, в том числе, 1 больной, лечившийся по программе FCR (флударабинсодержащий режим). Интервал, свободный от лечения, составил у него 12 мес. На фоне лечения алемтузумабом у этих больных развились острая респираторная аденовирусная инфекция и острый бронхит, которые были быстро купированы и мало повлияли на основное лечение.

Таким образом, можно констатировать, что алемтузумаб (Кэмпас) является эффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ХЛЛ. Очевидно, что современная тактика ведения больных ХЛЛ заключается в проведении терапии до получения максимального ответа, вплоть до эрадикации минимальной остаточной болезни. Это становится возможным благодаря применению алемтузумаба, который используется и в 1-й линии терапии, и с целью преодоления химиорезистентности или при развитии рецидива заболевания. Принципиальным является тот факт, что алемтузумаб более эффективно saniрует периферическую кровь и костный мозг, чем другие области поражения. Лимфаденопатия частично резистентна к алемтузумабу, а выявление выраженного увеличения ЛУ сопряжено с худшими результатами лечения. В таких ситуациях следует использовать комбинированную терапию, в частности схему FluCam. При назначении алемтузумаба необходимо правильно оценить состояние больного, количество предшествующих линий ХТ, продолжительность периода после последнего цикла специальной терапии, особенно флударабинсодержащих курсов. Чем меньше больной получал линий терапии, тем больше у него шансов на успешное лечение. Алемтузумаб эффективен при выявлении факторов неблагоприятного прогноза, в частности в нашем исследовании у больных с патологическим кариотипом [+12, add(18) (p11.3), del(1)(p32), t(11;16)(q14;q24), делецией *ATM*-гена], высоким уровнем экспрессии FMC7 и CD38⁺ была получена ремиссия. Следует отметить, что по сравнению с традиционной ХТ алемтузумаб действует более специфично и направленно. Алемтузумаб характеризуется совершенно иным профилем токсичности, однако при соответствующей профилактике его применение становится относительно безопасным. Важно помнить о возможных инфекциях, в первую очередь цитомегаловирусных. Необходимо принять все меры для их выявления и своевременного назначения соответствующей терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол трансфузиол 1998;(5):6—11.
2. Montserrat E. CLL therapy: progress at last! Blood 2005;105(1):2—3.
3. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1999;91:861—8.
4. Бессмельцев С.С. Современные подходы к управлению хроническим лимфолейкозом. Вестн гематол 2007;3(1):50—64.
5. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1750—7.
6. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006;(4):92—101.
7. Hale G., Swirsky D.V., Hayhoe F.G., Waldmann H. Effects of monoclonal anti-lymphocyte antibodies in vivo in monkeys and humans. Mol Biol Med 1983;1:321—34.
8. Cavalli-Björkman N., Osby E., Lundin J. et al. Fatal adenovirus infection during alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) treatment of a patient with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. Med Oncol 2002;19:277—80.
9. Бялик Т.Е., Гривцова Л.Ю., Карсладзе А.И. и др. Некоторые прогностические факторы при современной терапии хронического лимфолейкоза. Совр онкол 2006;(4):16—9.
10. Бессмельцев С.С., Алексеева Ю.А., Морозова Е.В. и др. Первые результаты применения алеmtузумаба (кэмпаса) в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза и Т-клеточных неходжкинских лимфом. Вестн гематол 2007;(4):5—14.
11. Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J. et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. J Clin Oncol 2002;20:3891—7.
12. Osterborg A., Karlsson C., Lundin J. et al. Strategies in the management of alemtuzumab-related side effects. Semin Oncol 2006;33(Suppl 5):29—35.
13. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002;100:768—73.
14. Бессмельцев С.С., Волкова М.А., Голубева М.Е. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. Совр Онкол 2007; экстравыпуск.
15. Elter T., Borchmann P., Schulz H. et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024—31.
16. Rieger K., Von Grünhagen U., Fietz T. et al. Efficacy and tolerability of alemtuzumab (CAMPATH-1H) in the salvage treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia — change of regimen needed? Leuk Lymphoma 2004;45:345—9.
17. Montillo M., Cafró A.M., Tedeschi A. et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. Haematologica 2002;87(7):695—700.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА В ПРОЦЕССЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д.А. Хомов, Ю.В. Синева, В.М. Сотников

ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий», Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Хомов ketgut555@list.ru

В статье описывается первый опыт применения капсульной эндоскопии для диагностики поражений тонкой кишки, связанных с проведением химиолучевой терапии, у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), а также обсуждается соотношение выявленных изменений с современными представлениями о реакции нормальных тканей на ионизирующее излучение и препараты, используемые при химиотерапии. Установлено, что более чем у половины больных ЛХ (58%) ятрогенные поражения тонкой кишки протекают бессимптомно, в том числе такие потенциально опасные, как поздние стенозы кишки.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиолучевое лечение, лучевые повреждения кишечника, капсульная эндоскопия

ENDOSCOPIC EVALUATION OF SMALL BOWEL LESIONS IN HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS DURING CHEMORADIATION THERAPY

D.A. Khomov, Yu.V. Sineva, V.M. Sotnikov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Our article shows first experience of using capsule endoscopy for examination of small bowel's lesions in case of radiation therapy and chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. We try to compare these changes with modern theories of normal tissues response to radiation therapy and chemotherapy. The investigation revealed that more than a half of the patients (58%) had not any clinical symptoms of small bowel iatrogenic lesions, including potentially dangerous late strictures.

Key words: Hodgkin lymphoma, normal tissues response to radiation therapy and chemotherapy, capsule endoscopy