

ЗНАЧЕНИЕ АЛЕМТУЗУМАБА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Тамара Павловна ЗАГОСКИНА

ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Показана возможность использования иммунотерапии моноклональными анти-CD52 антителами у больных хроническим лимфолейкозом, рефрактерных к флударабинсодержащим программам лечения и с рецидивами заболевания. Применение алемтузумаба в качестве второй линии терапии позволяет у 36 % больных достичь полной клинико-морфологической ремиссии, причем у большей части из них отмечается эрадикация минимальной остаточной болезни.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, лечение, алемтузумаб.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным гемобластозом в странах Западной Европы, Северной Америки, а также в России. Несмотря на значительные успехи в понимании биологии опухоли и в расшифровке ее патогенеза, ХЛЛ до сих пор остается неизлечимым заболеванием, причем более 70 % пациентов погибает в течение ближайших 10 лет от момента постановки диагноза. В последние годы подходы к лечению ХЛЛ радикально изменились, что связано с широким применением структурных аналогов пурина, в частности флударабина фосфата. С помощью флударабина и его комбинаций с другими цитостатиками удалось значительно увеличить число и продолжительность полных ремиссий, что сделало флударабинсодержащие режимы наиболее оправданными в терапии ХЛЛ. Наряду с этим благодаря развитию генно-инженерных методов появился авангардный класс противоопухолевых средств – моноклональные антитела (МКА). Терапия МКА направлена непосредственно на специфические антигены, расположенные на поверхности опухолевой клетки. Первым МКА, одобренным для применения при ХЛЛ, стал ритуксимаб (анти-CD20 антитела).

Высокоэффективными и вызывающими меньше всего серьезных побочных эффектов оказались сочетания флударабина с циклофосфаном (FC) и ритуксимаба, флударабина, циклофосфана (RFC). Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, и наш собственный опыт показали, что эти комбинации препаратов позволяют получить общий ответ у 70–85 % ранее леченных и у 85–96 % первичных больных ХЛЛ, при этом у многих пациентов ремиссии, особенно полные, имеют продолжительность от 20 до 50 мес. и более [1–5]. Данные комбинации оказались эффективными даже у ряда больных, рефрактерных к предыдущей комбинированной терапии, и, что не менее важно, при повторном их использовании в случае

возникновения позднего рецидива [4, 6]. Иммунотерапия по программе RFC обеспечивает на сегодняшний день наибольший показатель полных ремиссий (55–80 %) и более продолжительную беспрогрессивную выживаемость [2, 3, 5, 6].

Вместе с тем у ряда пациентов (5–25 %) наблюдается рефрактерность к флударабинсодержащим схемам лечения. Хотя и доказано, что большинство больных первоначально отвечают на флударабин или сочетанную терапию (FC, FCM, RFC), однако со временем у них неизбежно развивается рецидив заболевания, и это требует последующих курсов лечения [7–10]. Разработка моноклональных антител вселила надежду на преодоление рефрактерности к флударабину. В настоящее время благодаря использованию иммунотерапии наблюдается переход от паллиативной терапии к излечивающей, целью которой является эрадикация минимальной остаточной болезни.

Внедрение в клиническую практику моноклональных антител против антигена CD52 (алемтузумаб) стало новым этапом в терапии опухолевых заболеваний лимфатической ткани, в том числе и ХЛЛ.

Алемтузумаб (кэмпас) – это гуманизированное моноклональное антитело, направленное против мембранного антигена лимфоцитов CD52, основная часть которого представлена человеческим IgG1κ-типом и лишь небольшой участок, непосредственно связывающийся с антигеном, является крысиным IgG2а. Антиген CD52 экспрессируется на мембране зрелых как нормальных, так и опухолевых Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, он определяется на эозинофилах, моноцитах и макрофагах. В то же время данный антиген не выявляется на мембране стволовых клеток, а значит, не оказывает действие на клетки-предшественники гемопоэза и не препятствует репопуляции нормальных гемопоэтических клеток по окончании лечения.

Молекулы антигена CD52 покрывают около 5 % всей клеточной поверхности лимфоцита с очень

Загоскина Т.П. – к.м.н., доцент, руководитель гематологической клиники, e-mail: zagoskina@blood.kirov.ru

высокой плотностью (до 500 000 молекул на клетку) и присутствуют на всех клетках ХЛЛ у каждого больного. Этим объясняется высокая активность алемтузумаба при ХЛЛ, а также отсутствие необходимости определять уровень экспрессии CD52 перед началом терапии.

Связывание алемтузумаба CD-52 на поверхности клеток-мишеней приводит к их гибели по трем различным механизмам: путем активации комплемента, непосредственно антителозависимой клеточной цитотоксичности, реализуемой при взаимодействии с Fc-рецептором эффекторных клеток, и индукции апоптоза.

Первые исследования эффективности и безопасности применения алемтузумаба были предприняты в конце 90-х годов прошлого века, в них участвовали более 20 европейских и американских онкогематологических центров. В мультицентровые исследования в основном были включены больные, рефрактерные к лечению хлорамбуцилом и флударабином, а также пациенты с рецидивом заболевания. Полученные результаты оказались очень обнадеживающими.

В нескольких клинических трайлах была показана высокая эффективность алемтузумаба при лечении флударабинрефрактерных больных, включая пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. При применении алемтузумаба у ранее не леченых пациентов ответ достигал 90 %, у больных с химиорезистентными формами – 40 % [11–13]. Однако результаты различных исследовательских групп неоднозначны.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и токсичности применения алемтузумаба в монорежиме у больных с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ.

Материал и методы

В исследование включено 14 больных ХЛЛ, получавших лечение в гематологической клинике ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА (12 мужчин и 2 женщины). Возраст пациентов колебался от 36–68 лет (медиана 54 года). На момент обращения у 10 больных была констатирована стадия В, у 4 – стадия С по классификации Vinet. Общее состояние больных по шкале ECOG было ≤ 2 баллов. Медиана времени от диагностики заболевания до начала лечения алемтузумабом составила 16 мес. (от 1 до 29 мес.). Диагноз ХЛЛ установлен на основании общепринятых критериев, а именно: общего анализа крови, иммунофенотипирования клеток периферической крови и костного мозга, миелограммы пунктата грудины, биоптата лимфатического узла с иммуногистохимией, трепанобиопсии подвздошной кости. Обязательным условием взятия на терапию было отсутствие признаков трансформации заболевания в более агрессивную форму по данным гистологических, иммуногистохимических и иммунофенотипических исследований. Все больные

ранее получали лечение флударабином в сочетании с циклофосфаном (FC) или комбинациями флударабина, циклофосфана, митоксантрона (FCM) и ритуксимаба, флударабина, циклофосфана (RFC). У 5 больных зарегистрирована рефрактерность к терапии RFC, у 2 – к комбинации FCM, у 1 – к лечению RFC. У 6 пациентов был рецидив ХЛЛ, из них у 4 – после терапии по программе FC (6 курсов), у 1 – после FCM (4 курса) и у 1 больного – после терапии RFC (6 курсов).

Исходно у больных ХЛЛ в гемограмме количество лейкоцитов колебалось от 54 до $243 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз был в пределах 79–98 %. Миелограмма характеризовалась гиперклеточностью, инфльтрация косного мозга лимфоидными элементами составила 78–96 %.

Кроме того, в процесс были вовлечены периферические, внутрибрюшные, забрюшинные лимфатические узлы, селезенка и печень. Периферические лимфоузлы (шейные, подмышечные, паховые) были увеличены у 12 больных, у 9 (75 %) из них – до 3 см, у 3 (25 %) размеры лимфоузлов превышали 3 см. Лимфоаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружена у 8 (67 %) пациентов. Размеры селезенки были увеличены у 7 (50 %) больных, печени – у 4 (25 %). У всех обследованных пациентов до лечения выявлена с помощью проточной цитометрии внутриклеточная экспрессия белка ZAP-70 и экспрессия мембранного антигена CD38 более чем на 30 % лимфоцитов. Средний уровень $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови равнялся $6,45 \pm 0,6$ мг/л (3,96–9,8 мг/л). До начала терапии алемтузумабом выполняли серологическое исследование и анализ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) цитомегаловируса. Мониторинг цитомегаловируса повторяли каждые 2 недели и при развитии лихорадки неясного генеза.

Терапию алемтузумабом проводили в монорежиме. Кэмпас вводили подкожно с первоначальной эскалацией дозы (3 мг – 10 мг – 30 мг) по 30 мг 3 раза в неделю. Продолжительность лечения составила у 1 больного 14 недель, у 11 – 12 недель, у 2 – 8 недель. В период эскалации дозы и при последующих введениях препарата в течение 1–2 недель (до прекращения инфузионных реакций) осуществляли премедикацию. За 30 мин до введения кэмпаса назначали парацетамол 500 мг внутрь, димедрол 10–20 мг и дексаметазон 8 мг внутривенно. В течение первых 2 часов каждые 15 мин измеряли пульс, артериальное давление, каждый час – температуру тела. С целью профилактики бактериальной инфекции на протяжении всего лечения и 2 месяца после окончания терапии больные получали бисептол по 480 мг 2 раза в день 3 раза в неделю. Учитывая высокую вероятность реактивации цитомегаловирусной инфекции, для ее предупреждения назначали ацикловир по 400 мг 2 раза в день (7 больным) или валганцикловир (вальцит) по

500 мг в день ежедневно (5 больным). Для профилактики грибковой инфекции с момента развития нейтропении и назначения антибиотиков подключали флуконазол 150 мг в день.

Ответ на терапию оценивали через 2 мес. после окончания лечения алемтузумабом с использованием критериев, рекомендованных международной рабочей группой по ХЛЛ и рабочей группой Национального института рака США (IWCLL/NCI) [14].

Результаты и обсуждение

При оценке результатов терапии установлено следующее.

Среди лиц, резистентных к ранее проведенному лечению и с развившимся рецидивом, общая эффективность отмечена у 12 (86 %) пациентов, полная ремиссия получена у 5 (36 %) больных, частичная ремиссия – у 7 (50 %). У 2 (14 %) больных отсутствовал ответ на терапию. Следует отметить, что у 3 пациентов с полной клинико-морфологической ремиссией отсутствовали признаки минимальной остаточной болезни. Так, через 12 месяцев лечения при определении иммунофенотипа лимфоидных элементов периферической крови и костного мозга с помощью трехцветной проточной цитометрии клеток CD19⁺/CD5⁺ выявляли менее 1 %, клеток CD19⁺/CD5⁺/κ, CD19⁺/CD5⁺/λ, CD19⁺/CD5⁺/CD23⁺, CD19⁺/CD5⁺/CD20⁺ и CD19⁺/CD5⁺/CD38⁺ – менее 0,01 % от всех лимфоцитов. У одного больного была достигнута частичная ремиссия.

Результаты исследования показали, что эффективность алемтузумаба зависит от продолжительности его применения и распространенности опухолевого процесса (табл.). Наиболее эффективным кэмпас оказался в отношении абсолютного лимфоцитоза периферической крови и лимфоидной инфильтрации костного мозга. Так, нормализация общего анализа крови наступила через 2–4 недели терапии: у 8 (57 %) больных – через 2 недели, у 4 (29 %) через 4 недели. В миелограмме снижение количества лимфоидных элементов до менее чем 30 % отмечалось через 2–8 недель. Размеры селезенки и печени становились в пределах нормы только через 8–12 недель. В меньшей степени

ответ на кэмпас был со стороны лимфатических узлов, что согласуется с данными многочисленных клинических исследований [15]. Отсутствие ответа на лечение у больных с выраженной лимфоаденопатией связано с большими размерами молекул анти-CD52-антител, затрудняющими их проникновение в лимфоузлы, и отсутствием в тканях лимфоузлов соответствующих эффекторных клеток [15].

Важным компонентом внедрения новых способов рациональной базисной терапии является оценка переносимости, осложнений и побочных действий, ведущих к ее отмене.

Побочные эффекты алемтузумаба были разделены на 3 группы: 1) инфузионные реакции, 2) гематологическая токсичность, 3) негематологическая токсичность, включая инфекционные осложнения.

В период первых инфузий препарата в течение 1-й недели у 7 (50 %) пациентов было отмечено повышение температуры тела, из них у 5 пациентов – в пределах 37,2 – 38 °С, у 1 – 39 °С. У 5 (33 %) пациентов наблюдались небольшой озноб и головная боль. Слабость ощущали 8 (58 %) больных, у 6 (42 %) пациентов выявлялась незначительная припухлость и гиперемия кожных покровов в месте введения кэмпаса (рис.). Ни у одного пациента не было таких симптомов как тошнота, рвота, диарея.

Гематологическая токсичность проявлялась развитием цитопении и, прежде всего, выражалась в снижении уровня лейкоцитов. У 9 (67 %) больных лейкопения была 1–2 степени. У 4 (25 %) пациентов содержание лейкоцитов достигало $(0,7-0,5) \times 10^9/\text{л}$, что послужило основанием для отмены терапии на период 7–14 дней. Нейтропения наблюдалась на 2–8 неделе лечения, наиболее выражено проявлялась на 4–6 неделе. Анемический синдром встречался у 7 (47 %), тромбоцитопения – у 5 (33 %) пациентов, в основном на 2–4 неделе терапии. Анемия и тромбоцитопения были 1 степени и не требовали заместительной гемотрансфузионной терапии.

По данным литературы, наиболее серьезным осложнением лечения алемтузумабом является

Таблица

Эффективность алемтузумаба в зависимости от длительности применения и распространенности опухолевого процесса

Область поражения	Количество больных, ответивших на алемтузумаб (%)					
	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.	12 нед.
Периферическая кровь	57	71	100	100	100	100
Костный мозг	33	67	78	89	100	100
Лимфатические узлы	0	11	33	67	78	89
Селезенка	0	0	0	50	75	100
Печень	0	0	0	50	75	100



Рис. Побочные эффекты, связанные с инфузией алемтузумаба

развитие инфекций у 50 % больных, из которых самыми опасными указаны такие как септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспарагиллез, распространенный *Herpes zoster*, реактивация цитомегаловирусной инфекции [16,17]. В нашем исследовании на протяжении всего периода лечения инфекционные осложнения наблюдались у 8 (58 %) больных. У 7 (50 %) пациентов инфекция заключалась в реактивации цитомегаловируса, подтвержденная с помощью ПЦР-теста. Клинически инфекция проявлялась в виде фебрильной лихорадки, резистентной к антибактериальной и противогрибковой терапии. Лечение цитомегаловирусной инфекции проводилось ганцикловиром 10 мг/кг в сутки внутривенно до разрешения лихорадки и негативного ПЦР-теста (2–3 недели). В период фебрильной лихорадки алемтузумаб отменялся. Один больной в период лечения кэмпасом перенес пневмонию бактериальной этиологии.

Негематологические токсические проявления в виде поражения печени, почек и сердца не наблюдались.

Медиана общей выживаемости от начала терапии алемтузумабом у больных не достигнута. Медиана бессобытийной выживаемости составила 23 мес.

Заключение

Таким образом, полученные данные показали возможность использования иммунотерапии моноклональными анти-CD52-антителами у больных ХЛЛ, рефрактерных к флударабинсодержащим программам лечения и с рецидивами заболевания. Применение алемтузумаба в качестве второй линии терапии позволяет у 36 % больных достичь полной клинико-морфологической ремиссии, причем у большей части из них отмечается эрадикация минимальной остаточной болезни. Монотерапия алемтузумабом вызывает приемлемую токсичность. К основным побочным эффектам лечения

относятся инфекционные осложнения, преимущественно в виде реактивации цитомегаловирусной инфекции, которая является обратимой. Следует считать оправданной тщательную профилактику инфекционных осложнений на протяжении всего периода лечения кэмпасом. Положительные результаты, достигнутые при применении алемтузумаба, позволяют поставить его в ряд наиболее эффективных препаратов в терапии ХЛЛ.

Список литературы

1. Eichhorst B.F., Busch R., Stauch M. et al. Fludarabine induced higher response rates in first line therapy of older patients with advanced chronic lymphocytic leukemia than chlorambucil: interim analysis of a phase III study of the German CLL Study Group (GCLLSG) // *Blood*. 2003. 102. 369.
 2. Tothova E., Kafkova A., Fricova M. et al. Fludarabine combined with cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia // *Neoplasma* 2003. 50. 433–437.
 3. Wierda W., O'Brien S., Wen S. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23. 4070–4078.
 4. Keating M., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23. 2979–1088.
 5. Бялик Т.Е., Волкова М.А., Загоскина Т.П. и др. Флударабин в лечении хронического лимфолейкоза // *Гематология и трансфузиология*. 2004. (3). 6–11.
- Byalik T.E., Volkova M.A., Zagoskina T.P. et al. Fludarabine in treatment of chronic lymphatic leukemia // *Gematologiya i transfuziologiya*. 2004. (3). 6–11.

6. Eichhorst B.F., Bush R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide (FC) versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. 2006. 107. 885–891.
7. Kowal M., Dmoszynska A., Levanovski K. et al. Efficacy and safety of fludarabine and cyclophosphamide combined therapy in patients with refractory/recurrent B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) – Polish multicentre study // *Leuk. Lymphoma*. 2004. 45. 1159–1165.
8. Bosch F., Ferrer A., Lopez-Guillermo A. et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia // *Br. J. Haematol*. 2002. 119. 976–984.
9. Leporrier M. Role of fludarabine as monotherapy treatment of chronic lymphocytic leukemia // *Hematol. J*. 2004. 5. 10–19.
10. Hendry L., Bowen A., Matutes E. et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2004. 45. 945–950.
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. 3891–3897.
12. Keating M.G., Flinn I., Jain V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study // *Blood*. 2002. 99. 3554–3561.
13. O'Brien S.M., Kantarjian H.M., Thomas D.A. et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 2003. 98. 2657–2663.
14. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment // *Blood*. 1996. 87. (12). 4990–4997.
15. Moreton P., Kennedy B., Lukas G. et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival // *J. Clin. Oncol*. 2005. 23. (13). 2971–2979.
16. Pedkins J., Flinn J., Howard R. et al. Frequency and type of serious and small lymphocytic lymphoma: implication for clinical trials in this patient population // *Cancer*. 2002. 94. 2033–2039.
17. Lundin J., Porwit McDonald A., Rossmann E. Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) // *Leukemia*. 2004. 18. 484–490.

VALUE OF ALEMTUZUMAB IN THERAPY OF CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

Tamara Pavlovna ZAGOSKINA

Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical and Biologic Agency 610027, Kirov, Krasnoarmejskaya st., 72

The possibility of immunotherapy with monoclonal anti-Cd52 antibodies at patients with chronic lymphatic leukemia, which are refractory to programs of treatment with fludorabin, has been shown. Application of alemtuzumab to the second-line treatment allows reaching full clinical-morphological remission at 36 % of patients, and eradication of the minimum residual disease has been revealed among most of them.

Key words: chronic lymphatic leukemia, treatment, alemtuzumab.

Zagoskina T.P. – candidate of medical sciences, head of hematological clinics, e-mail: zagoskina@blood.kirov.ru