

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ АНТИТЕЛАМИ ПРОТИВ АНТИГЕНА CD52 (КЭМПАС)

Т.Е. Бялик, О.Л. Тимофеева, М.А. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме. Кэмпас — это гуманизированные антитела против антигена CD52. Эффективность лечения кэмпасом больных хроническим лимфолейкозом, рефрактерных к флударабину, составляет 35%. В качестве первой линии кэмпас эффективен более чем в 80% случаев. Особого внимания заслуживает эффективность применения кэмпаса при различных аутоиммунных цитопениях. Мы представляем 2 случая хронического лимфолейкоза с наличием аутоиммунной тромбоцитопении. Оба больных получили 36 введений кэмпаса, глубоких лейкопении и анемии не было, серьезных инфекций тоже. После завершения лечения у больных наблюдались стойкое восстановление уровня тромбоцитов, исчезновение антитромбоцитарных антител, ликвидация лимфоидной инфильтрации костного мозга.

Ключевые слова: CD52, кэмпас, хронический лимфолейкоз, аутоиммунная тромбоцитопения

TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA AND AUTOIMMUNE COMPLICATIONS WITH ANTIBODY TARGETED TO THE CD52 ANTIGEN (CAMPATH) - THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

T.E. Byalik, O.L. Timofeeva, M.A. Volkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Campath is a humanized monoclonal antibody targeted to the CD52 antigen. It shows efficacy with response rate of 35% in treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who were refractory to fludarabine. A first-line therapy with Campath demonstrates efficacy in more than 80% of CLL patients. Campath deserves a special emphasis due to effectiveness in different autoimmune cytopenias. We describe 2 cases of CLL and autoimmune thrombocytopenia, treated with Campath. Both patients received 36 infusions of Campath. There were no severe leucopenia or anemia as well as serious infections. Stable platelet count recovery, no evidence of antiplatelet antibodies and elimination of bone marrow lymphoid infiltration were achieved after the end of the treatment.

Keywords: CD52, Campath, chronic lymphocytic leukaemia, autoimmune thrombocytopenia

В последние годы изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). С появлением в начале 1990-х годов пуриновых аналогов, флударабина и кладрибина целью терапии стало достижение стойких и длительных ремиссий. Однако вскоре выяснилось, что с помощью флударабина не удастся достигнуть длительного безрецидивного периода. Для улучшения результатов были использованы комбинации флударабина с митоксантроном и циклофосфаном. Общий эффект составил более 80% у ранее леченных больных, но количество полных ремиссий не превышало 35% [1].

С развитием генно-инженерных методов появился новый класс противоопухолевых средств — моноклональные антитела (МКА). Терапия МКА направлена непосредственно на специфические антигены, расположенные на поверхности опухолевой клетки. Внедрение в клиническую практику МКА против антигена CD20 значительно улучшило результаты лечения больных ХЛЛ. Эффективность комбинации с включением ритуксимаба, флударабина и циклофосфана составила более 70% у ранее леченных больных и 94% при применении в качестве 1-й линии терапии [2, 3].

Также достаточно высокая эффективность была показана при применении МКА против антигена CD52 — кэмпаса, алемтузумаба.

Кэмпас — это гуманизированные антитела против антигена CD52, в которых только маленький участок, не-

посредственно связывающийся с антигеном, является крысиным IgG2a, вся остальная часть молекулы — человеческий IgG1k. Антиген CD52 экспрессирован на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, но не обнаружен на мембране стволовых клеток, эритроцитов и тромбоцитов.

Молекулы антигена CD52 при ХЛЛ покрывают около 5% всей клеточной поверхности патологического лимфоцита, что составляет 500 000 молекул на клетку [4].

Механизм действия анти-CD52 основан на антителозависимой клеточной цитотоксичности; он реализуется при взаимодействии с Fc-рецептором эффекторных клеток, лизисе клеток с участием комплемента и прямой цитотоксичности антител, что обусловлено образованием антигенлипидного комплекса, нарушающего цитоскелет и вызывающего гибель клетки.

Антитела к антигену CD52 впервые разработаны в Англии лабораторией патологии в Кембридже в 1980 г. В 1991 г. начаты первые исследования кэмпаса, которые были посвящены разработке эффективной и безопасной дозы. Далее исследовалась эффективность. В исследовании приняло участие 22 центра — 11 европейских и 11 американских. В исследование, в основном, были включены больные, рефрактерные к лечению или имеющие рецидив после лечения флударабином. Результаты оказались очень обнадеживающими — общий эффект составил 33% [5].

Наиболее эффективным кэмпас оказался в отношении лейкоцитоза и инфильтрации костного мозга и в меньшей степени — в отношении лимфатических узлов. Так, в исследовании SAM211 показано, что у эффективно леченных больных полная резорбция лимфатических узлов была достигнута только в 27 % случаев. Это подтверждено и результатами других работ, где показано, что при небольших размерах лимфоузлов полный ответ наблюдался у 64% больных, а при конгломератах свыше 5,0 см полной резорбции не было ни у одного пациента. Это связано с большими размерами молекулы антител, что затрудняет проникновение их в лимфоузлы, и отсутствием в тканях лимфоузлов соответствующих эффекторных клеток [6].

Когда кэмпас был применен как 1-я линия терапии, он оказался еще более эффективен — общий эффект составил более 80%. В работе J. Lundup и соавт. [7] эффективность кэмпаса в качестве 1-й линии терапии составила 87%, из 38 больных у 7 (19%) были получены полные и у 26 (68%) — частичные ремиссии. Дальнейшие разработки показали, что при лечении кэмпасом достигаются молекулярные ремиссии, чего невозможно достичь при лечении другими препаратами, и препарат можно использовать как консолидирующее лечение. При применении кэмпаса в качестве консолидации после достижения частичного эффекта при лечении сочетанием флударабина и циклофосфана молекулярные ремиссии были констатированы более чем в 30% случаев [8]. M. Duer и соавт. [9], применив кэмпас у 6 больных ХЛЛ для иррадикации минимальной остаточной болезни, констатировали молекулярные ремиссии у 5 пациентов.

Препарат оказался эффективным у ряда больных с неблагоприятным прогнозом — с делециями 17p и/или 11q. По данным разных авторов, у больных, имеющих 17p- и рефрактерных к лечению флударабином, общий эффект составил 40—42%, при делеции 11q — 27% [10, 11]. Особого внимания заслуживает эффективность применения кэмпаса при различных аутоиммунных цитопениях. В работе J. Marsh и E. Gordon-Smith [12] 21 пациент с различными аутоиммунными цитопениями, резистентный к стандартной иммуносупрессивной терапии, получил лечение кэмпасом, из них у 16 достигнут эффект, который сохранялся от 4 до 61 мес.

Кэмпас можно вводить внутривенно и подкожно. Наиболее оптимальный режим лечения — 30 мг внутривенно в виде 2-часовой инфузии 3 раза в неделю в течение 12 нед, так как для полного исчезновения лейкоэмических клеток из костного мозга, как показали исследования, необходимо 12 нед. Побочные эффекты можно разделить на 3 группы: возникающие непосредственно в момент инфузии, гематологическая токсичность, инфекционные осложнения.

Наиболее частыми инфузионными осложнениями являются озноб и лихорадка, возникающие почти у 80% больных, причем у 20% эти реакции бывают тяжелыми. Тошнота, рвота, кожная сыпь отмечались у 40—50% больных, одышка и гипотензия — у 30—40%. Эти реакции связывают с высвобождением цитокинов из распадающихся лимфоидных клеток. Более выражены эти побочные реакции у пациентов с массивной лимфаденопатией или высоким лейкоцитозом. Для уменьшения инфузионных реакций необходимо постепенно наращивать дозу препарата: начинать с дозы 3 мг, далее при хорошей переносимости увеличивать до 10 мг и затем до лечебной — 30 мг, назначаемой 3 раза в неделю. У большинства пациентов полная эскалация дозы достигается за 3—7 дней.

Гематологическая токсичность проявляется развитием цитопений. Нейтропения развивается у 70% больных и наиболее выражена на 5—8-й неделе лечения, у 25% больных в этот период развивается нейтропения IV степени. Тромбоцитопения и анемия встречаются у половины больных и более выражены на 1—2-й и 3—4-й неделях. Наиболее серьезным осложнением лечения является частое развитие инфекций. Это связано со снижением иммунокомпетентности организма, что обусловлено длительным и глубоким снижением количества CD4+ лимфоцитов, которое возникает уже на 2-й неделе, достигает максимума к концу терапии и сохраняется около 18 мес после лечения [13]. Инфекции развиваются на протяжении или после лечения более чем у 50% больных, причем в половине случаев — тяжелые. Самыми опасными являются септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспергиллез, распространенный *herpes zoster*, реактивация цитомегаловирусной инфекции. Однако наличие предшествующих инфекций не является противопоказанием к назначению кэмпаса. При лечении кэмпасом частота инфекций в группе неэффективно леченных больных ниже, чем в отсутствие лечения. В работе J. Perkins и соавт. [14] показано, что у пациентов, рефрактерных к лечению флударабином и не получавших кэмпас, инфекционные осложнения возникали в 89% случаев, а при терапии кэмпасом — только в 28%.

Мы применяли кэмпас в 2 случаях ХЛЛ с неполным эффектом терапии алкилирующими препаратами и наличием аутоиммунной тромбоцитопении, рефрактерной к терапии стероидными гормонами и ритуксимабом.

Больная А., 51 года, наблюдается в РОНЦ РАМН с мая 2004 г. Диагноз ХЛЛ был установлен в мае 2004 г. при иммунофенотипическом исследовании лимфоцитов крови и костного мозга с широкой панелью МКА (CD3, CD4, CD5+CD9-, CD7, CD8, CD20, CD19+CD23-, CD19+CD23+, CD19+CD5-, CD19+CD5+, HLA-DR, CD38, CD23+CD19-). На момент обращения у больной была констатирована стадия В по классификации Binet. В процесс были вовлечены периферические, забрюшинные лимфоузлы, селезенка. В гемограмме 22 870 лейкоцитов, 76% лимфоцитов, 6% пролимфоцитов, инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 40%. Экспрессия CD38 была на 30,2% лимфоцитов. При цитогенетическом исследовании в 40% клеток определялась трисомия 12p. При исследовании мутационного статуса генов варибельного региона определен префолликулярный (неблагоприятный) вариант В-ХЛЛ. С июня 2004 г. больная получала лечение лейкераном 10 мг 3 раза в неделю. В декабре 2005 г. увеличились периферические лимфоузлы. С декабря 2005 г. по апрель 2006 г. больная получила 3 курса флударабина перорально по 70 мг в течение 5 дней. На фоне лечения сохранялись увеличенные периферические лимфоузлы и появилась аутоиммунная тромбоцитопения (уровень антитромбоцитарных антител составил 250%). По поводу аутоиммунной тромбоцитопении больная получала преднизолон с кратковременным и недостаточным эффектом. В связи с резистентностью к алкилирующим агентам и флударабину и наличием аутоиммунной тромбоцитопении, не купируемой преднизолоном, была начата терапия кэмпасом. Перед началом терапии в гемограмме: лейкоциты $20 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 85%, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $94 \times 10^9/\text{л}$. Инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 78%. Больная получала кэмпас 30 мг 3 раза в неделю с первоначальной эскалацией дозы (3 мг — 10 мг — 30 мг), перед каждым введением осуществ-

ляли премедикацию анальгином и дексаметазоном. Инфузионных реакций в виде повышения температуры, озноба и пр. отмечено не было. Больная получила 36 введений. На протяжении всего курса лечения больная получала с целью профилактики инфекции бисептол 480 мг 2 раза в день 3 раза в неделю, микосист 150 мг внутрь 3 раза в неделю, ацикловир 400 мг 3 раза в день ежедневно. Из инфекционных осложнений были ринит и гайморит бактериальной этиологии. При бактериологическом исследовании содержимого носовых ходов отмечался рост коагулозонегативного стафилококка. Лечение было прервано на 3 нед. Реактивации цитомегаловирусной инфекции не отмечалось.

Гематологическая токсичность: отмечалась лейкопения $1,1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов было 63%. Из-за развития лейкопении лечение не прерывалось. Снижения уровня гемоглобина не отмечалось. После лечения достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия, нормализовался уровень тромбоцитов в периферической крови, отсутствуют антитромбоцитарные антитела. Абсолютное содержание В-клеток — 6 клеток/мкл костного мозга, что недостаточно для определения наличия молекулярной ремиссии.

Больной А., 50 лет, находится под наблюдением в РОНЦ РАМН с сентября 2004 г.

Диагноз ХЛЛ был установлен в сентябре 2004 г. при иммунофенотипическом исследовании лимфоцитов крови и костного мозга с широкой панелью МКА (CD3, CD4, CD5+CD9-, CD7, CD8, CD20, CD19+CD23-, CD19+CD23+, CD19+CD5-, CD19+CD5+, HLA-DR, CD38, CD23+CD19-). На момент обращения у больного была констатирована стадия В по классификации Binet. В процесс были вовлечены периферические, забрюшинные лимфоузлы, селезенка. В гемограмме $16,1 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, 69% лимфоцитов, 8% пролимфоцитов, инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 82,4%. Экспрессия CD38 определялась на 27,7% лимфоцитов. При цитогенетическом исследовании не обнаружено хромосомных аномалий. При исследовании мутационного статуса генов варибельного региона определен постфолликулярный вариант В-ХЛЛ.

С октября 2004 г. по апрель 2005 г. больной получил 6 курсов флударабина перорально по 70 мг в течение 5 дней. Была достигнута частичная ремиссия. В ноябре 2005 г. отмечено прогрессирование ХЛЛ: увеличались периферические и забрюшинные лимфоузлы, селезенка, инфильтрация костного мозга, появилась тромбоцитопения. С ноября 2005 г. по май 2006 г. больной получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме R-COP. После лечения отмечалось сокращение размеров периферических лимфоузлов и селезенки, но сохранялась аутоиммунная тромбоцитопения (уровень антитромбоцитарных антител составил 430%). Учитывая аутоиммунную тромбоцитопению, рефрактерную к лечению ритуксимабом и преднизолоном, в августе 2006 г. была начата терапия кэмпасом.

Перед началом терапии в гемограмме: лейкоциты $3,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 38%, гемоглобин 145 г/л, тромбоциты $86 \times 10^9/\text{л}$. Инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 52%. Отмечалось увеличение периферических, забрюшинных лимфоузлов, селезенки. Больной получал кэмпас 30 мг 3 раза в неделю (36 введений) с первоначальной эскалацией дозы и премедикацией с включением стероидов. Инфузионных реакций, инфекционных осложнений, а также реактивации цитомегаловирусной инфекции не отмечено. Гематологическая токсичность выражалась в снижении уровня лейкоцитов до $0,7 \times 10^9/\text{л}$ клеток, что послужило основанием для кратковременной отмены лечения. На протяжении всего курса лечения не было отмены препарата более чем на 1 нед. После лечения достигнута костно-мозговая ремиссия, нормализовался уровень тромбоцитов в периферической крови, отсутствуют антитромбоцитарные антитела, но сохраняются незначительно увеличенные периферические лимфоузлы и селезенка. Абсолютное содержание В-клеток — 33 клетки/мкл костного мозга, что недостаточно для оценки молекулярной ремиссии.

Данные наблюдения показывают, что с помощью кэмпаса удается нормализовать картину крови, подавить инфильтрацию костного мозга лимфоидными элементами, ликвидировать аутоиммунные осложнения.

Л и т е р а т у р а

- O' Brien S. Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1998; 35 (3 Suppl 3):22—6.
- Keating M., O' Brien S., Albitar M. et al. Early results of a chemimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079—88.
- Keating M.J., Kantarjan H. Combination therapy in CLL. *Leukemia 2000 Towards the cure. Program and abstract book 2000* p. 28, abstr. S31.
- Rossmann E., Lundun J., Leukei R. et al. Variability in B-cell antigen expression: implications for the treatment of B-cell lymphomas and leukemias with monoclonal antibodies. *Hematol J* 2001;2:300—6.
- Keating M., Flinn I., Jaun V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554—61.
- Moreton P., Kennedy B., Lucas 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—9.
- Lundun J., Kimby E., Bjorholm M. et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100 (3):768—73.
- Wendhner C., Ritgen M., Schweighofer C. et al. Consolidation with alemtuzumab in patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission - experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004;18:1093—101.
- Dyer M., Kelsey S., Mackay H. et al. In vivo purging of residual disease in CLL with Campath-1H. *Br J Haematol* 1997;97:669—72.
- Losanski G., Heerema N., Flinn I. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutation and deletions. *Blood* 2004;103:3278—81.
- Osugi N., Del Giudice I., Matutes E. et al. Alemtuzumab for chronic lymphocytic leukemia with and without p53 deletions. *Blood* 2004;104 (Suppl 1):688a; abstr. 2510.
- Marsh J., Gordon-Smith E. Campath-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy* 2001;3 (3):189—95.
- Lundin J., Porwit McDonald A., Rossmann E. et al. 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—90.
- Perkins J., Flynn 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—9.