

Лечение резистентных больных хроническим лимфолейкозом программами, включающими алектумумаб в виде монотерапии или в сочетании с флударабином

Е.В. Катаева, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова, Г.А. Дудина, Т.А. Митина, Л.Л. Высоцкая, Т.Д. Луцкая, И.В. Буравцова, Р.В. Горенков, Ю.Ю. Чуксина, В.В. Яздовский
 ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Контакты: Елена Васильевна Катаева e.kataeva2010@yandex.ru

В настоящем исследовании изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения 14 резистентных больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) программами, включающими алектумумаб в виде монотерапии и в сочетании с флударабином.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, резистентные больные, алектумумаб, флударабин

Treatment of patients with refractory chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab, alone or in combination with fludarabine

*E.V. Kataeva, A.K. Golenkov, E.V. Trifonova, G.A. Dudina, T.A. Mitina, L.L. Vysotskaya, T.D. Lutsкая, I.V. Buravtsova, R.V. Gorenkov, Yu.Yu. Chuksina, V.V. Yazdovskiy
 M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow*

In present study the immediate and long-term therapy results of 14 patients with refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) are analyzed. Treatment program included alemtuzumab alone or in combination with fludarabine.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, resistant patients, alemtuzumab, fludarabine

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, особенностью которого является накопление опухолевых лимфоцитов в костном мозге, крови и других органах. Современные программы лечения ХЛЛ включают в себя алкилирующие агенты, аналоги пурина, моноклональные антитела и комбинированную химио- и иммунотерапию. Указанные типы лечения характеризуются различной клинической эффективностью. Так, флударабин (Ф), применяемый в качестве первой линии терапии у больных ХЛЛ, дает 63 % объективных ответов (ОО), из них 20 % полных ремиссий (ПР). При сравнении его действия с хлорамбуцилом (Хлб) выявлено, что Хлб дает 37 % ОО и 4 % ПР [1]. Изучение эффективности Ф по сравнению с программами СНОР, САР также показало лучший ответ при его использовании, но при этом не было увеличения общей выживаемости больных [2]. Комбинация Ф и циклофосфида (Ц) — ФЦ (ФС) оказалась эффективней монотерапии Ф, при ее использовании было достигнуто 38 % ПР против 15 % [3]. Добавление ритуксимаба (Р) к комбинации ФЦ в качестве первой линии терапии увеличило число ПР с 23 % до 44 %, а число ОО — с 85 % до 92 % [4].

Использование алектумумаба (А) — Кэмпаса, являющегося рекомбинантным гуманизированным анти-

телом против антигена CD52, в программах монотерапии первой линии ХЛЛ показало его высокую эффективность. По-видимому, это связано с тем, что CD52 в большом количестве (более 500 тыс. антигенов) представлены на поверхности опухолевых клеток ХЛЛ. Полный ответ среди первичных больных ХЛЛ был достигнут у 24 %, а ОО — у 83% больных [5]. Результаты клинических исследований показали, что в настоящее время имеется широкий спектр противоопухолевых препаратов, которые применяются для лечения ХЛЛ. Очевидно, что классические алкилирующие препараты менее эффективны, чем аналоги пурина или моноклональные антитела. Более эффективной является комбинация ФЦ. Усиление клинического эффекта происходит при добавлении к этой комбинации ритуксимаба — ФЦР (FCR). Однако при выборе терапии в конкретных клинических случаях следует учитывать не только противоопухолевую эффективность препаратов, но и профиль их токсичности, особенности течения болезни, коморбидность и другие факторы. В этих случаях оптимальными могут быть также программы на основе классических алкилирующих препаратов. В одной из первых работ, касающихся клинического применения А при ХЛЛ, была показана его эффективность в комбинации с Ф [6]. У рефрактерных больных ХЛЛ комбинация АФ была эффективна в 83 % случаев, среди которых ПР была достигнута в 30 % [7].

Таким образом, проведенный анализ показал, что наибольшим клиническим эффектом при лечении ХЛЛ обладает комбинация ФЦР. Пока еще нет достаточных оснований определить точное место А среди других химиотерапевтических программ.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение клинической эффективности А в монорежиме и в комбинации с Ф (АФ или FluCam) при резистентном и рецидивном ХЛЛ.

Материалы и методы

В данное исследование было включено 14 больных, резистентных к проводимой ранее химиотерапии (ХТ): 7 мужчин и 7 женщин. Стадию болезни определяли по системе Rai. Диагноз подтвержден цитологическим исследованием костного мозга. При проведении иммунофенотипирования периферической крови с широкой панелью моноклональных антител выявлена экспрессия CD5⁺/CD23⁺/CD19⁺/CD20⁺. Также оценивался уровень экспрессии прогностического антигена CD38⁺, повышение этого показателя > 20% считалось позитивным и указывало на неблагоприятный прогноз.

Определение делеции короткого плеча 17-й хромосомы (del(17p)) проводилось FISH-методом у 9 больных. Для уточнения зон поражения лимфатических узлов применялись методы лучевой диагностики (рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография).

В монорежиме А получали 5 (35,7%) больных после предварительной эскалации дозы 3–10–30 мг п/к по 30 мг 3 раза в нед в течение 2–16 нед. Двум больным терапия А продолжалась от 2 до 4 нед, затем лечение было прекращено в связи с прогрессией заболевания. У 3 пациентов длительность иммунотерапии составила 10, 13 и 19 нед соответственно.

Курс АФ проведен 9 больным (64,3%). После предварительной эскалации дозы А назначали по 30 мг 3 дня п/к, Ф — по 25 мг/м² 3 дня внутрь. Шести пациентам было проведено 4 курса, 3 больным — от 5 до 8 курсов. Межкурсовой интервал составил 28 дней. Всем больным проводилось исследование сыроворотки крови на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) до начала лечения и каждые 2 нед при монотерапии А, перед каждым курсом АФ и при возникновении лихорадки. Также проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии бисептолом 960 мг/сутки и ацикловиrom 1200 мг/сутки.

Эффективность лечения оценивали по обновленным международным критериям 2008 г. [8] как ПР, частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию (СБ) и прогрессирование заболевания (ПБ).

Расчет показателей общей выживаемости (ОВ) проводился с помощью метода Каплана–Майера.

Результаты

Под нашим наблюдением находилось 14 больных (табл. 1) в возрасте от 46 до 74 лет, средний возраст составил 60,6 года, из них 5 пациентов были старше 65 лет (35,7%). У большей части больных — 9 (64,3%) — была II стадия заболевания, III стадия — у 1 (7%), IV стадия — у 4 (28,6%) пациентов. Делеция 17p выявлена у 5 из 9 обследованных пациентов (56%), а высокий уровень экспрессии CD38⁺ определялся у 8 из 12 (67%) больных.

Характеристика предшествующей терапии резистентных больных представлена в табл. 2, из которой видно, что 3 пациента получали ХЛб, 1 больной — преднизолон, монотерапия Ф проводилась 2 больным, курсы СОР — 3 больным, СНОР — 1, RFC — 2,

Таблица 1. Характеристика резистентных больных ХЛЛ (n = 14)

| n | Возраст | М:Ж | Стадия по Rai | del(17p) (n = 9) | CD38 ⁺ позитивные пациенты (n = 12) |
|----|--|-----|--|---------------------|---|
| 14 | 46–74 (Me 60,6) года Из них > 65 – 35,7 % | 1:1 | II стадия – 9 (64,3 %) больных III стадия – 1 (7 %) больной IV стадия – 4 (28,6 %) больных | 5/9 (56 %) | 8/12 (67 %) |

Таблица 2. Предшествующая терапия резистентных больных ХЛЛ (n = 14)

| Препараты и комбинации | Число больных, получивших данный вид ХТ | Время предлеченности (мес) | Количество курсов | Количество линий ХТ |
|------------------------|---|----------------------------|-------------------|---------------------|
| Хлорамбуцил | 3 | 3–37 (11) | 3–14 (7) | 1–3 (1,93) |
| Преднизолон | 1 | | | |
| СОР | 3 | | | |
| СНОР | 1 | | | |
| FC | 12 | | | |
| F | 2 | | | |
| RFC | 2 | | | |
| R-СНОР | 1 | | | |

R-СНОР — 1 пациенту. Большинство больных — 12 (86%) — на предыдущем этапе проводилась терапия программой FC. Медиана (Me) предлеченности составила 11 (3–37) мес. В среднем было проведено 7 (3–14) курсов. Количество предшествующих линий ХТ составило от 1 до 3 (1,93).

Как видно из табл. 3, при суммарной оценке эффективности лечения программами, включающими А в виде монотерапии и АФ, было установлено, что общее число ответивших больных было 10 (71,4%). При этом 3 (21,4%) больных достигли ПР, 7 больных (50%) — ЧР. В группе ПР 2 из 3 больных проведено FISH-исследование, которое в обоих случаях выявило del(17p), а 1 больной из 3 был CD38-позитивный. Одному больному проведена монотерапия Кэмпасом, двум другим было проведено 5 и 8 курсов АФ. В группе ЧР из 7 пациентов 4 проведен FISH-анализ, который выявил del(17p) у 2 больных, а 4 из 6 были CD38-позитивны. Двум больным проводилась монотерапия А в течение 10 и 16 нед, 5 пациентам проведено по 5 курсов АФ.

Таблица 3. Эффективность терапии А и АФ у резистентных больных ХЛЛ

| Ответ на ХТ | ПР | ЧР | СБ | ПБ |
|-------------------|---------|-------|---------|---------|
| n = 14 | 3/21,4% | 7/50% | 2/14,3% | 2/14,3% |
| del(17p) | 2/2 | 2/4 | 0/2 | 1/1 |
| CD38 ⁺ | 1/3 | 4/6 | 2/2 | 1/1 |

Таким образом, среди ответивших на терапию у 67% (4/6) обследованных была выявлена del(17p) и 56% (5/9) были CD38-позитивны. У 2 (14,3%) больных наблюдалась СБ, ни у одного из обследованных методом FISH del(17p) не была определена, оба были CD38-позитивны. У 2 (14,3%) пациентов быстро наступила прогрессия заболевания (через 2 и 4 нед монотерапии Кэмпасом). При этом FISH-исследование, проведенное у 1 из 2 пациентов, выявило del(17p); уровень CD38⁺ был высоким у одного из 2 обследованных.

Следует отметить, что лечение А и АФ сопровождалось выраженными нежелательными явлениями (табл. 4). Гематологическая токсичность III и IV степени выявлена у 8 из 14 (57%) больных. Развитие нейтропении наблюдалось у 4 (28,6%), тромбоцитопении у 2 (14,3%), анемии у 2 (14,3%) пациентов. Реактивация ЦМВ имела место у одного больного и была купирована назначением ганцикловира, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) наблюдалась у 2 (14,3%) пациентов в середине лечения. Иммунотерапия осложнилась пневмонией у 4 (28,6%) больных, у 1 (7%) пациента — грибковой. Кожные реакции наблюдались у 2 (14,3%) больных и не потребовали никаких назначений. Выявленные у 1

Таблица 4. Развитие нежелательных явлений при лечении А и АФ больных ХЛЛ (n=14)

| Нежелательное явление | N (%) |
|------------------------|----------|
| Нейтропения* | 4 (28,6) |
| Тромбоцитопения* | 2 (14,3) |
| Анемия* | 2 (14,3) |
| АИГА | 2 (14,3) |
| Реактивация ЦМВ | 1 (7) |
| Пневмония: | 4 (28,6) |
| в том числе грибковая | 1 (7) |
| Диспепсические явления | 1 (7) |
| Кожные реакции | 2 (14,3) |

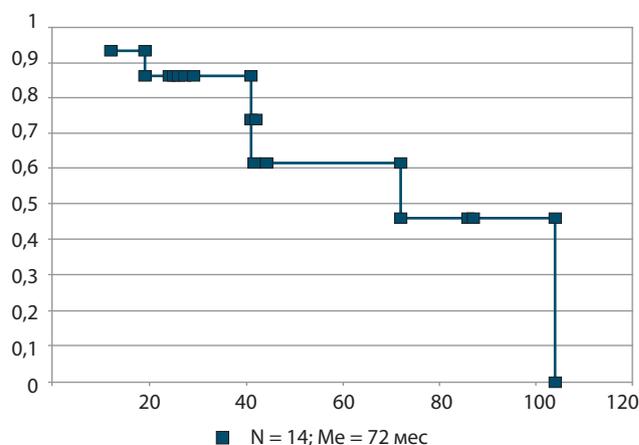
*Гематологическая токсичность III–IV степени.

(7%) пациента диспепсические явления были купированы назначением ферментных препаратов и H₂-гистаминоблокаторов.

При анализе данных общей выживаемости (рис.) у резистентных больных ХЛЛ установлено, что Me составила 72 мес.

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование показало, что А в режиме монотерапии или в комбинации с Ф — программа АФ — обладает высокой противоопухолевой активностью у больных с резистентными и рецидивными формами ХЛЛ. Следует отметить, что объективный противоопухолевый ответ (ПР и ЧР) был получен у 71,4% больных, включая ПР в 21,4% случаев. При изучении молекулярно-биологических и иммунофенотипических рисков неблагоприятного прогноза установлено, что среди больных с объективным противоопухолевым ответом del(17p) выявлена в 67% случаев, а повышенная экспрессия CD38⁺ определена у 56% больных. Это



Общая выживаемость больных ХЛЛ на терапии А и АФ (n = 14)

свидетельствует о том, что программы монотерапии А и АФ преодолевают резистентность, обусловленную этими серьезными негативными факторами прогноза. Характеризуя резистентность у 14 представленных больных ХЛЛ, следует подчеркнуть, что ее тяжесть определяется не только медико-биологическими и иммунофенотипическими характеристиками, но и отсутствием ответа на адекватную предшествующую терапию, в основном ФЦ.

Проведенный анализ осложнений, возникших в процессе лечения, показал, что АФ и А обладают серьезным токсическим воздействием на кроветворную систему. Об этом свидетельствует высокий процент (57%) миелотоксических осложнений III–IV степени, требующих в ряде случаев замещения компонентами крови и введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Возникновение пневмоний у 28,6% больных в процессе лечения А и АФ свидетельствует о выраженном иммуносупрессивном действии этих программ. Лечение указанных осложнений потребовало применения комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии в сочетании с внутривен-

ными инфузиями человеческого иммуноглобулина. Проведенное исследование делает оправданным назначение с профилактической целью в периоде лечения и в последующие 4 мес после его окончания ацикловира и бисептола.

Анализ отдаленных результатов оценивали по ОВ. Среди наблюдавшихся 14 больных за 3-летний период живы 8 человек, 6 больных погибло: 2 пациента, находясь в ремиссии ХЛЛ, погибли от второй опухоли; 2 — от прогрессии заболевания; у 1 пациента развилась фатальная грибковая пневмония; 1 больная умерла от сердечной недостаточности. Ме выживаемости составила 72 мес от начала лечения, включая предшествующую терапию. Так как Ме предлеченности была 11 мес, Ме ОВ на терапии А и АФ составила 61 мес. Ме наблюдения за больными равна 18 мес.

Полученные нами результаты являются существенным прогрессом в лечении резистентных форм ХЛЛ с использованием программ, включающих алемтузумаб в виде монотерапии или в сочетании с флударабином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750–7.
2. Lepage M., Chevret S., Cazin B. et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98(23):2319–25.
3. Catovsky D., Richard S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 2007;270:230–9.
4. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves responses rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:325.
5. Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616–23.
6. Kennedy B., Raustrom A., Carter C. et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:2245–7.
7. Elter T., Borchmann P., Schultz H. et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: result of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:7024–31.
8. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446–56.