

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Гемтузумаб озогамин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений)

Gemtuzumab Ozogamicin in the Treatment of Critical Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia (3 Case Reports)

Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов, И.Г. Будаева, Д.В. Моторин, Р.Ш. Бадаев, К.В. Богданов, Ю.В. Миролюбова, Т.С. Никулина, К.А. Загородникова, Н.А. Жукова, С.В. Ефремова, Т.В. Читанова, Ю.А. Алексева, А.Ю. Зарицкий

DV Zaitsev, LL Girshova, VV Ivanov, IG Budaeva, DV Motorin, RSh Badaev, KV Bogdanov, YuV Mirolyubova, TS Nikulina, KA Zagorodnikova, NA Zhukova, SV Efremova, TV Chitanava, YuA Alekseeva, AY Zaritskey

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

РЕФЕРАТ

Пациенты с рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) составляют тяжелую для лечения группу. Они наиболее часто оказываются в критическом состоянии. Наибольший вклад в развитие критических состояний у данной категории пациентов вносят тяжелые инфекционные осложнения, часто приводящие к развитию сепсиса, а также экстрамедуллярные поражения с развитием органной дисфункции. К настоящему времени получены данные об успешном применении препарата гемтузумаб озогамин, механизм действия которого реализуется, вероятно, не только за счет удаления CD33-позитивных опухолевых клеток, но и благодаря иммуномодулирующему эффекту. В статье описываются механизмы реализации быстрого эффекта гемтузумаба озогамин, а также собственный успешный опыт применения данного препарата в сочетании с гипометилирующими агентами у пациентов с рефрактерным течением ОМЛ, находящихся в критическом состоянии ко времени начала терапии. Применение указанной комбинации приводит к быстрой стабилизации соматического состояния пациентов, нормализации функции внутренних органов, достижению апирексии со снижением показателей системной воспалительной реакции в течение первых дней терапии. Все это в сочетании со значимой редукцией числа бластных клеток в крови и костном мозге позволяет вывести пациентов из критического состояния.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, пациенты в критическом состоянии, гемтузумаб озогамин, рефрактерное течение.

Получено: 15 августа 2019 г.

Принято в печать: 16 декабря 2019 г.

ABSTRACT

The treatment of refractory acute myeloid leukemia (AML) patients presents considerable challenges. They are often critically ill. The critical conditions of these patients are mainly associated with severe infectious complications resulting in sepsis as well as with the extramedullary lesions with organ dysfunctions. So far, the obtained data demonstrated the successful use of gemtuzumab ozogamicin, the mechanism of which is likely to be based not only on depletion of CD33-positive tumor cells but also on its immunomodulatory effect. The present article focuses on the fast-effect mechanisms of gemtuzumab ozogamicin and deals with clinical experience of successful use of this drug combined with hypomethylating agents in patients with refractory AML whose condition is critical by the time therapy begins. The use of this drug combination results in fast stabilization of health status, recovery of internal organs, and apyrexia with the decreasing systemic inflammatory response within the first days of therapy. All this together with significantly lower blast count in blood and in bone marrow can bring critically ill patients to recovery.

Keywords: acute myeloid leukemia, critically ill patients, gemtuzumab ozogamicin, refractory course.

Received: August 15, 2019

Accepted: December 16, 2019

Для переписки: Даниил Владиславович Зайцев, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(981)727-16-74; e-mail: zaicev_daniil@mail.ru

Для цитирования: Зайцев Д.В., Гиршова Л.Л., Иванов В.В. и др. Гемтузумаб озогомицин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений). Клиническая онкогематология. 2020;13(1):67–74.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-67-74

For correspondence: Daniil Vladislavovich Zaitsev, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel.: +7(981)727-16-74; e-mail: zaicev_daniil@mail.ru

For citation: Zaitsev DV, Girshova LL, Ivanov VV, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in the Treatment of Critical Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia (3 Case Reports). Clinical oncohematology. 2020;13(1):67–74 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-67-74

ВВЕДЕНИЕ

Критические состояния обычно характеризуются тяжелыми расстройствами жизненно важных органов и систем организма, требующими частичного или полного восстановления органных функций. Больные с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) составляют группу высокого риска по развитию органных поражений и требуют коррекции их функций [1].

Критические состояния у пациентов с ОМЛ наиболее часто развиваются при рецидивах или рефрактерном течении болезни и встречаются в 10–40 % случаев [2]. Основную проблему у данной категории пациентов представляют тяжелые генерализованные инфекционные осложнения на фоне неконтролируемого прогрессирования заболевания [3], а также геморрагические осложнения, часто сопряженные с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3]. Среди инфекционных осложнений преобладает поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии, сепсиса и септического шока [3]. Последний, в свою очередь, нередко требует восстановления органных функций. Исследования последних лет показывают, что сепсис — это чрезвычайно сложный иммунопатологический процесс. Применение иммуномодулирующих агентов, способных подавлять супрессию одних звеньев иммунитета и гиперактивацию — других, представляется одним из многообещающих подходов к терапии сепсиса [4].

Несмотря на то что инфекции с поражением легких являются одной из основных причин летального исхода при ОМЛ [5], специфическая (опухолевая) инфильтрация легочной ткани, встречающаяся менее чем у 10 % пациентов с ОМЛ по данным аутопсии [6], обязательно должна включаться в дифференциальный диагноз возможных причин поражения органа [7]. Однако проведение дифференциальной диагностики с выполнением биопсии патологического очага в легочной ткани не всегда возможно в связи с тяжестью состояния пациента.

Прогностическое значение наличия экстрамедуллярных очагов при ОМЛ продолжает оставаться предметом активных дискуссий [8–11]. Инфильтрация тканей и органов бластными клетками представляется важным фактором, который может вносить свой вклад в развитие органных поражений, приводящих к развитию критических состояний у пациентов с ОМЛ [12].

В последние годы появился ряд экспериментальных [13] и клинических [14–16] работ об успешном применении таргетного анти-CD33-препарата гемтузумаб

озогомицин в сочетании с гипометилирующими агентами при ОМЛ, в т. ч. с наличием экстрамедуллярных поражений. Антиген CD33 представляет собой специфичный для миелоидных клеток адгезивный белок, экспрессирующийся примерно в 90 % случаев ОМЛ и отсутствующий на клетках негемопоэтических тканей [17].

В нашем центре к настоящему времени накоплен опыт успешного применения данной лечебной комбинации у пациентов с ОМЛ, находящихся в критическом состоянии.

В настоящей работе представлено 3 клинических наблюдения. Все 3 пациента, включенные в анализ, были мужского пола с рефрактерным ОМЛ и экспрессией CD33. На момент начала терапии гемтузумабом озогомицином + азациитидин больные находились в критическом состоянии с III–IV степенью негематологической токсичности по шкале CTCAE 5.0, потребовавшем восстановления функций жизненно важных органов и лечения в условиях реанимационного отделения.

В табл. 1 кратко представлены анамнез заболевания и результаты использования комбинации гемтузумаб озогомицин + азациитидин у 3 пациентов.

Ниже приводится описание одного из наиболее показательных клинических наблюдений успешного применения комбинации гемтузумаб озогомицин + азациитидин в качестве мост-терапии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациента с первично-рефрактерным ОМЛ, находящегося в критическом состоянии, потребовавшем восстановления органных функций.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Г.А.А., 35 лет, 24.04.2018 г. госпитализирован в онкогематологическое отделение № 2 НМИЦ им. В.А. Алмазова с первично-рефрактерным ОМЛ. При обследовании по месту жительства установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз без созревания или без дополнительного уточнения согласно классификации ВОЗ 2016 г. Выявлена трисомия хромосомы 8. Промежуточная цитогенетическая группа риска согласно ELN 2017 г. Проведено 2 индукционных курса в режиме «7+3» без эффекта.

По совокупности результатов контрольного обследования подтвержден диагноз: острый миелобластный лейкоз с созреванием или без дополнительного уточнения (ВОЗ-2016). Иммунофенотип по данным проточной цитометрии: SSSlow, CD45dim, CD34–, CD117+/-, CD13+, CD33+, CD11c+, MPO+. Вы-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Пациент, пол, возраст	Диагноз	Краткий анамнез, предшествующие линии терапии	Статус к началу терапии гемтузумабом озогогамцином	Режим терапии	Ответ на терапию
А.Д.М., мужчина, 74 года	ОМЛ без признаков созревания, без характерных генетических аномалий (ВОЗ-2016), промежуточная генетическая группа (ELN-2017). Впервые выявлен 13.12.2018 г. Нормальный кариотип. Первично-рефрактерное течение	Нарастание числа бластных клеток в периферической крови и костном мозге > 50 % по сравнению с исходным уровнем после 2 курсов терапии азацитидином	Бластные клетки в костном мозге 88,6 %, панцитопения (анемия III степени, нейтропения IV степени, тромбоцитопения III степени), лихорадка (> 38,5 °С), повышение маркеров СРБ, ДН II степени с потребностью в кислородной поддержке; КТ легких: интерстициальные диффузные изменения по типу «матового стекла»; острое почечное повреждение со снижением темпов диуреза и СКФ до 15 мл/1,73 м ² /мин	Гемтузумаб озогогамцин + азацитидин, 1 курс	Через 2 дня после введения гемтузумаба озогогамцином достигнуты апирексия, снижение маркеров СРБ, регрессия проявлений ДН, отсутствие потребности в кислородной поддержке, положительная динамика КТ-картины: разрешение интерстициальных изменений по типу «матового стекла». Отмечалось снижение уровня креатинина с нарастанием СКФ. В дальнейшем — полное восстановление темпов диуреза, нормализация уровня креатинина. На 47-й день констатировано восстановление показателей крови, в миелограмме — 1 % бластных клеток. Констатировано достижение костномозговой МОБ-отрицательной ремиссии
Н.В.В., мужчина, 33 года	ОМЛ с чертами, характерными для МДС (трансформация из МДС от 10.04.2018 г.). Моносомия хромосомы 7. Группа высокого цитогенетического риска (ELN-2017). Экстрамедулярные поражения (лимфатические узлы). Резистентность к паратам режима FLAG	Резистентность к высокодозной терапии в режиме FLAG. ОМЛ с наличием экстрамедулярного гистологического/иммунофенотипически подтвержденного поражения подмышечного лимфатического узла (миелоидная саркома), генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Сепсис, ассоциированный с <i>Enterobacter cloacae</i> (21.02.2018 г.), внутрипневмонная двусторонняя полисегментарная смешанного бактериально-микотического генеза, вероятный рецидивирующий инвазивный микоз с поражением легких и печени, ННУ-6-ассоциированная вирусная инфекция с моноуклеозоподобным вариантом течения, двусторонний мастоидит, не дифференцированный микробиологически	Выраженный интоксикационный синдром. Рецидивирующая лихорадка с высокими показателями СРБ. Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз III степени	Гемтузумаб озогогамцин + азацитидин, 1 курс	Достижение апирексии на 3-й день после введения гемтузумаба озогогамцином. Тенденция к снижению острофазовых показателей вплоть до их полной нормализации. Полное разрешение лимфаденопатии и значимая регрессия гепатоспленомегалии с нормализацией аминотрансфераз в течение первых 2 недель. Отсутствие метаболической активности по данным ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой, выполненной через 4 нед. после введения гемтузумаба озогогамцином. Достижение ремиссии к 27-му дню от начала терапии. Пациенту выполнена гаплогТКМ от родственного донора. На 12-й день после гаплогТКМ развитие сепсиса, ассоциированного с <i>Klebsiella pneumoniae</i> с дальнейшим развитием септического шока и летальным исходом на 27-й день после гаплогТКМ
Г.А., женщина, 35 лет	ОМЛ с созреванием, БДУ (ВОЗ-2016). Трисомия хромосомы 8. Промежуточная группа цитогенетического риска (ELN-2017). Гиперэкспрессия геннов <i>WT1</i> и <i>BAALC</i> . Первично-рефрактерное течение	Первично-рефрактерное течение ОМЛ с отсутствием ответа на 2 курса «7+3» и высокодозное лечение в режиме FLAG. Вероятное экстрамедулярное поражение (легкие) (см. описание клинического наблюдения)	Нарастание числа бластных клеток в периферической крови и костном мозге в динамике, лихорадка с высокими острофазовыми показателями без ответа на комбинированную антибактериальную/противогрибковую терапию, с развитием ДН II степени с потребностью в кислородной поддержке и инфузионными изменениями в легких по данным КТ	Гемтузумаб озогогамцин + азацитидин, 2 курса	Полное восстановление легочного рисунка с достижением значимого снижения числа бластных клеток в периферической крови и костном мозге после 2 курсов терапии гемтузумабом озогогамцином + азацитидин

СРБ — С-реактивный белок; ELN — European LeukemiaNet; ННУ-6 — герпесвирус 6-го типа; БДУ — без дополнительных уточнений; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; гаплогТКМ — гаплоидентичная трансплантация костного мозга; ДН — дыхательная недостаточность; МДС — миелодиспластический синдром; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; СРБ — системная воспалительная реакция; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

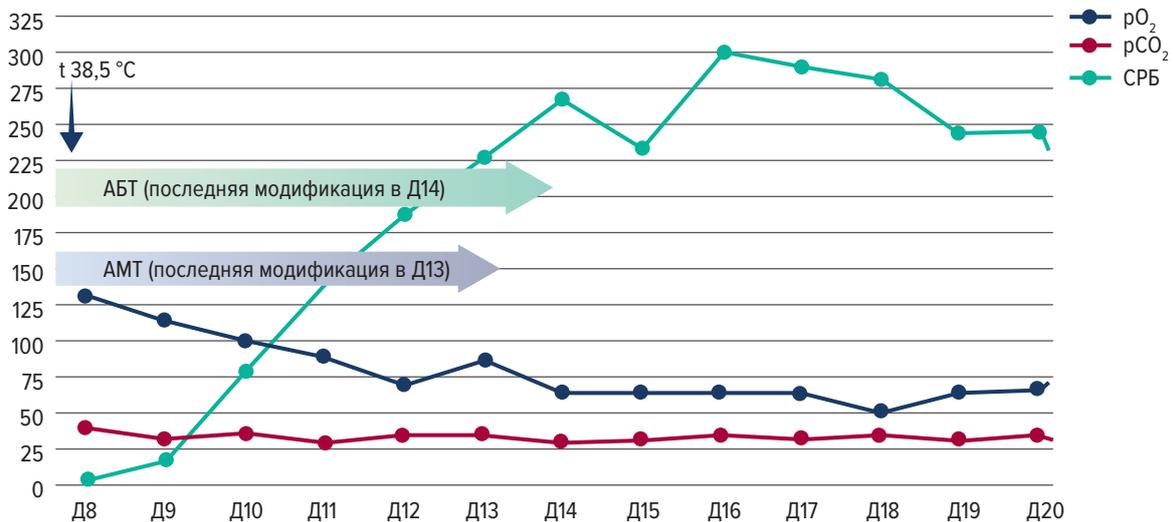


Рис. 1. Пациент Г.А.А., 35 лет. Уровень СРБ, значения pO_2 и pCO_2 до назначения гемтузумаба озогамидина
СРБ — С-реактивный белок; АБТ — антибактериальная терапия; АМТ — антимикотическая терапия.

Fig. 1. Patient G.A.A., aged 35 years. CRP, pO_2 , and pCO_2 prior to gemtuzumab ozogamicin assignment
CRP — C-reactive protein; АБТ — antibacterial therapy; АМТ — antimycotic therapy.

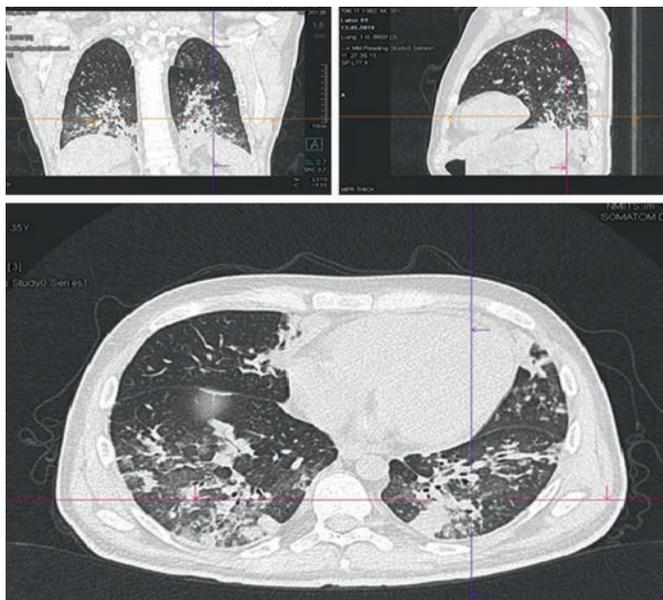


Рис. 2. Пациент Г.А.А., 35 лет. Компьютерные томограммы органов грудной клетки на 18-й день терапии в режиме FLAG. Появление новых перибронхиальных очагов инфильтрации в паренхиме сегментов S1 легких с обеих сторон

Fig. 2. Patient G.A.A., aged 35 years. CT scans of thoracic organs on the 18th day of FLAG regimen. New bilateral peribronchovascular infiltration lesions in lung parenchyma, S1

явлена трисомия хромосомы 8. Промежуточная группа цитогенетического риска (ELN-2017). Гиперэкспрессия генов *WT1* (4392 копии/ 10^4 копий гена *ABL*) и *BAALC*. Первично-рефрактерное течение.

Учитывая первичную рефрактерность, с 26.04.2018 г. начат курс индукции ремиссии в режиме FLAG. Период постцитостатической панцитопении осложнился развитием фебрильной нейтропении, инфекцией кровотока, ассоциированной с *Ralstonia pickettii*, а также активацией цитомегаловирусной инфекции ($5,4 \times 10^4$ копий ДНК/ 10^5 клеток).

С учетом чувствительности выделенной флоры антибактериальная терапия проводилась в ком-

бинации пиперациллин/тазобактам + амикацин + фосфомицин. Кроме того, назначен ганцикловир и противогрибковый препарат вориконазол.

На фоне проводимой комбинированной терапии сохранялись высокая лихорадка, явления дыхательной недостаточности в виде тахипноэ и нарастающей изолированной гипоксемии, отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 295 мг/л. МСКТ от 8.05.2018 г.: отрицательная динамика в виде значительного нарастания объема инфильтративных изменений в сегментах нижних долей обоих легких с появлением массивных зон сливной инфильтрации в S9 и S10 обоих легких, плотных перибронхиальных фокусов, множественных мелких интерстициальных очагов в S6 и S8 с обеих сторон, в паренхиме язычковых сегментов левого легкого и сегментах S2 и S3 правого легкого.

При исследовании жидкости, полученной после бронхо-альвеолярного лаважа, кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, роста бактерий и грибов нет, исследование на галактоманнан отрицательное, репликации герпес- и цитомегаловирусов не установлено. Учитывая выявленный при повторном бактериологическом исследовании крови от 5.05.2018 г. рост полирефрактерного штамма *Klebsiella pneumoniae*, проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя: тигециклин, полимиксин В, фосфомицин. В связи с невозможностью полного исключения микотического поражения легких превентивно осуществлялось противогрибковое лечение липосомальным амфотерицином В и препаратом из группы эхинокандинов.

Несмотря на проводимую комбинированную антибактериальную и противогрибковую терапию, продолжали нарастать клинические проявления дыхательной недостаточности в виде одышки, сохранялась высокая лихорадка, отмечались прогрессирующее повышение уровня острофазовых показателей, нарушения газового состава крови в виде

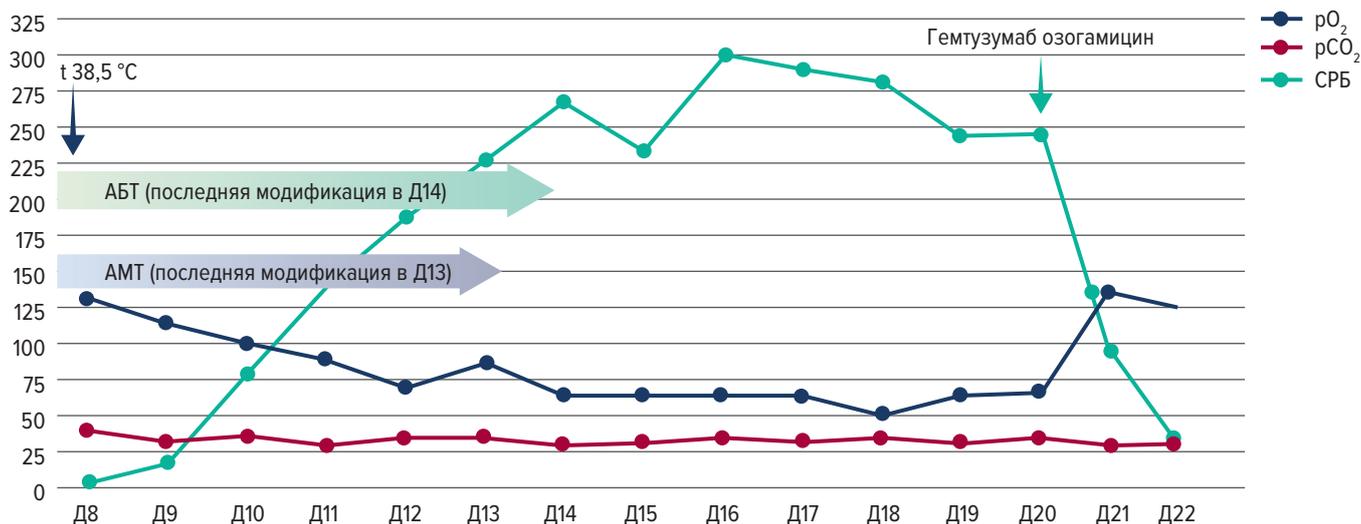


Рис. 3. Пациент Г.А.А., 35 лет. Уровень СРБ, значения pO_2 и pCO_2 после применения гемтузумаба озогомицина
СРБ — С-реактивный белок; АБТ — антибактериальная терапия; АМТ — антимикотическая терапия.

Fig. 3. Patient G.A.A., aged 35 years. CRP, pO_2 , and pCO_2 after gemtuzumab ozogamicin therapy
CRP — C-reactive protein; АБТ — antibacterial therapy; АМТ — antimycotic therapy.

нарастающей гипоксемии в отсутствие гиперкапнии, значимой десатурации и нарушений кислотно-основного состояния крови (рис. 1).

По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки от 13.05.18 г. отмечалось появление новых перибронхиальных очагов инфильтрации в паренхиме сегментов S1 с обеих сторон (рис. 2).

В миелограмме на 13-й день от начала полихимиотерапии (8.05.18 г.) бластные клетки составляли 80 %, на 19-й день (14.05.18 г.) — 91,6 %. Таким образом, путем высокодозной полихимиотерапии в режиме FLAG не удалось добиться даже редукции числа бластных клеток.

Учитывая полное отсутствие эффекта после терапии в режиме FLAG, не представлялось возможным исключить специфическое поражение легочной ткани. Однако из-за наличия у пациента постцитостатической панцитопении (тромбоцитопении IV степени, рефрактерной к трансфузиям тромбоцитарного концентрата) от проведения биопсии очагов легочной ткани решено отказаться в связи с высоким риском развития геморрагических осложнений.

Учитывая первично-рефрактерное течение ОМЛ, высокую экспрессию CD33 (62,2 %), по жизненным показаниям в качестве терапии «спасения» с 15.05.18 г. предпринята таргетная терапия, включавшая конъюгат гуманизированных моноклональных антител к CD33 и модифицированный калихеамицин — гемтузумаб озогомицин (3 мг/м² в 1, 4 и 7-й дни) в сочетании с гипометилирующим агентом азацитидином (50 мг/м² в 1–7-й день).

Введение препаратов пациент перенес удовлетворительно. В течение суток после первого введения гемтузумаба озогомицина достигнута стабилизация соматического состояния, отмечалась частичная регрессия явлений дыхательной недостаточности. На 2-й день нормализовался газовый состав крови и стал возможным полный отказ от кислородной поддержки. Кроме того, на 2-й день терапии отмечено достижение апирексии, т. е. нормализовалась температура тела.

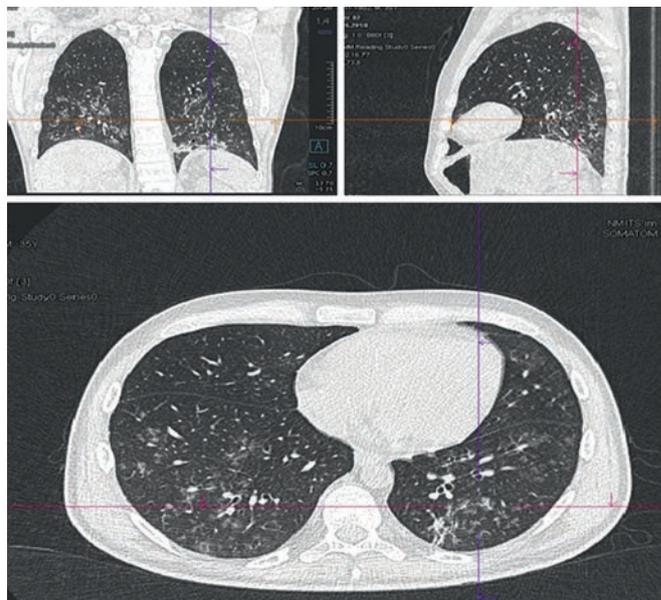


Рис. 4. Пациент Г.А.А., 35 лет. Компьютерные томограммы органов грудной клетки на 3-й день терапии гемтузумабом озогомицином + азацитидином. Положительная динамика в виде выраженной регрессии очаговых, инфильтративных и перифокальных интерстициальных изменений

Fig. 4. Patient G.A.A., aged 35 years. CT scans of thoracic organs on the 3rd day of gemtuzumab ozogamicin + azacitidine therapy. Positive changes represented by pronounced regression of focal, infiltrative, and perifocal interstitial lesions

Важно, что только после инициации курса таргетной терапии стала наблюдаться значимая тенденция к снижению острофазовых показателей: СРБ на 5-й день терапии (20.05.18 г.) — 29 мг/л (рис. 3).

По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки, на 3-й день терапии (18.05.2018 г.) гемтузумабом озогомицином + азацитидином отмечалась значительная положительная динамика в виде выраженной регрессии объема и интенсивности очаговых, инфильтративных и перифокальных интерстициальных изменений в легочной ткани (рис. 4).

В дальнейшем сохранялась положительная КТ-динамика со стороны легких, «свежих» очагов и инфильтративных изменений не выявлено.

На 16-й день терапии (29.05.18 г.) в миелограмме число бластных клеток снизилось до 4,8 %. На 36-й день терапии (19.06.2018 г.) при контрольной аспирационной биопсии костного мозга бластные клетки не обнаруживались (0 %).

С целью достичь полного контроля над инфекцией перед трансплантацией аллогенного костного мозга (аллоТКМ) пациенту с высоким риском рецидива заболевания проведен второй курс терапии в режиме гемтузумаб озогамицин + азациитидин. Значимых осложнений не отмечено. Впоследствии температура тела оставалась нормальной. Это позволило приступить к деэскалации антибактериальной терапии до ее полной отмены. Уровень острофазовых белков оставался в пределах нормальных значений. В миелограмме от 3.07.18 г. на фоне неполного восстановления гемопоэза бластные клетки составили 1,5 %. Экспрессия гена *WT1* — 2546,19 копии/10⁴ копий гена *ABL*, без значимой редукции в динамике. Таким образом, с учетом отсутствия редукции молекулярного транскрипта, а также отсутствия полного восстановления показателей крови в данном случае можно говорить только о снижении числа бластных клеток без достижения ремиссии.

Учитывая первичную рефрактерность ОМЛ, а также стабилизацию соматического статуса пациента, было принято решение о проведении аллоТКМ вне ремиссии от полностью совместимого родственного донора. Родственная аллоТКМ выполнена 21.07.18 г. с полным приживлением трансплантата на 14-й день и достижением полной МОБ-отрицательной ремиссии к 18-му дню. На день +100 состояние пациента оставалось стабильным, сохранялась МОБ-отрицательная ремиссия с полным донорским химеризмом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлен опыт получения быстрого положительного эффекта у больных с рефрактерным ОМЛ, находившихся в критическом состоянии, с использованием режима гемтузумаб озогамицин + азациитидин. Наличие у пациентов в критическом состоянии с первичной рефрактерностью CD33+ ОМЛ обусловило выбор лечебного режима гемтузумаб озогамицин + азациитидин. Важным в выборе терапии было и то, что, несмотря на описанные случаи и механизмы, резистентность к гемтузумабу озогамицину развивается нечасто [18].

После введения препарата у всех пациентов была достигнута апирексия с нормализацией острофазовых показателей (таких как СРБ, фибриноген) в течение 1-й недели. В первые же сутки от момента введения гемтузумаба у всех пациентов отмечалась значимая тенденция к нормализации биохимических показателей, таких как аминотрансферазы, креатинин, мочевины, отражающих функциональное состояние внутренних органов и систем.

У пациентов с легочным поражением в течение 1-го дня отмечена нормализация газового состава

крови, а на 3-й день после начала терапии при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки зарегистрирована значимая положительная динамика в виде частичной регрессии очагов инфильтрации. Впоследствии клинические показатели и КТ-картина (КТ-исследование легких на 7-й и 14-й дни с момента начала терапии гемтузумабом озогамицином + азациитидин) продолжали улучшаться, что вместе с редукцией числа бластных клеток в костном мозге на 3–16-й день после введения гемтузумаба озогамицина может быть фактом, свидетельствующим в пользу вероятного специфического поражения легочной ткани. Эффективность гемтузумаба в сочетании с химиотерапией при наличии экстрамедуллярных поражений описана в нескольких клинических наблюдениях у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом [19, 20]. Кроме того, в ряде работ приводятся примеры успешного применения гемтузумаба озогамицина в терапии других вариантов ОМЛ с экстрамедуллярными очагами миелоидной пролиферации [16, 21, 22].

Крайне важным аспектом, свидетельствующим в пользу терапевтической эффективности данного препарата, является быстрая скорость развития ответа со стороны разных органов и систем в отсутствие какой-либо модификации специфической и сопроводительной (антибактериальной, противогрибковой) терапии. Эффект азациитидина, как известно, начинает разворачиваться значительно позже [23].

Гемтузумаб озогамицин, являясь гуманизированным моноклональным IgG4 анти-CD33-антителом, быстро связывается с CD33, после чего комплекс антитело + модифицированный калихеамицин немедленно интернализируется. При попадании в цитоплазму клетки производное калихеамицина высвобождается внутри лизосом путем гидролиза и присоединяется к ДНК, приводя в конечном итоге к разрывам двойных нитей ДНК и к клеточной гибели в результате запуска процесса апоптоза по независимому от p53 пути [24]. Быстрое связывание с рецептором и немедленная интернализация с дальнейшим запуском апоптоза служат причиной такого быстрого клинического эффекта гемтузумаба.

Быстрый ответ на терапию гемтузумабом озогамицином может быть также отчасти связан с его значимым иммуномодулирующим действием. Так, например, экспериментальные данные, полученные при воспроизведении синдрома активации макрофагов на ксеномодели, показывают эффективность гемтузумаба озогамицина в полном разрешении этого синдрома [25]. Учитывая тесную связь патогенетических механизмов развития сепсиса и синдрома активации макрофагов [26], данный факт заставляет предположить, что быстрый эффект гемтузумаба озогамицина при органных поражениях может быть отчасти также результатом снижения выброса провоспалительных цитокинов вследствие удаления CD33-позитивных клеток.

Определенную роль в антилейкозном эффекте могло сыграть добавление азациитидина к терапии гемтузумабом. Основной механизм действия азациитидина — это гипометилирование ДНК, приводящее к повышению экспрессии проапоптотических генов. Активно обсуждается также его возможная эффектив-

ность у пациентов с рефрактерностью и наличием мутации *TP53* [27–29].

Однако помимо представленных фактов применение гипометилирующих препаратов в сочетании с гемтузумабом озогомицином, по данным некоторых авторов, позволяет преодолеть механизмы резистентности опухолевых клеток к действию гемтузумаба [13, 30]. Так, азацитидин индуцирует дифференцировку бластных клеток и повышает экспрессию CD33 [31]. Отмечено также усиление экспрессии важных для гемтузумаб-индуцированной цитотоксичности белков *Syk* и *SHP1* под действием азацитидина [15, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы впервые показали, что использование комбинированной терапии гемтузумабом озогомицином + азацитидин у пациентов с рефрактерным течением ОМЛ, находящихся в критическом состоянии, приводит к быстрой стабилизации состояния и восстановлению функций жизненно важных органов (нормализация температуры тела, газового состава крови, положительная динамика биохимических показателей).

Можно полагать, что данный эффект связан непосредственно с применением гемтузумаба озогомицина, который в отличие от азацитидина позволяет быстро реализовать антилейкозный эффект [17].

Нельзя также исключить иммуномодулирующее влияние анти-CD33-препарата, направленное на коррекцию уровня цитокинов моноцитарно-макрофагального происхождения [25, 26].

В течение последующих дней отмечалось уменьшение количества бластных клеток в периферической крови и костном мозге, что также, вероятно, связано с воздействием гемтузумаба на популяцию этих клеток. Несмотря на факты, позволяющие объяснить быстрое действие гемтузумаба озогомицина, скорость антилейкозного эффекта данного препарата заслуживает дальнейшего и более детального изучения.

Сохраняющаяся положительная динамика в последующие недели (в более поздний срок) может быть объяснена комбинированным эффектом двух препаратов. Действительно, азацитидин обладает не только самостоятельным противолейкозным свойством, но и способен повышать эффективность гемтузумаба [13–15, 30].

С учетом указанных фактов гемтузумаб озогомицин представляется перспективным препаратом, имеющим большой потенциал для более широкого использования в качестве метода лекарственной терапии у пациентов с рефрактерными CD33+ ОМЛ, находящихся в критическом состоянии. Добавление к гемтузумабу гипометилирующих агентов, возможно, является одним из ключей к преодолению резистентности и усилению эффективности данного биопрепарата, в т. ч. и у больных с экстрамедуллярными поражениями. Эффективность гемтузумаба озогомицина у больных ОМЛ в критическом состоянии заслуживает отдельного изучения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-315-00049.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, А.Ю. Зарицкий.

Сбор и обработка данных: Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов, Т.В. Читанава.

Анализ и интерпретация данных: Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов, И.Г. Будаева, А.Ю. Зарицкий.

Подготовка рукописи: Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова.

Предоставление материалов исследования: К.В. Богданов, Ю.В. Миролюбова, Т.С. Никулина, В.В. Иванов, Д.В. Моторин, Р.Ш. Бадаев, Н.А. Жукова, С.В. Ефремова.

Окончательное одобрение рукописи: А.Ю. Зарицкий.

Административная поддержка: Ю.А. Алексева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol*. 2005;129(3):350–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05459.x.
2. Thol F, Schlenk R, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(3):319–27. doi: 10.1182/blood-2014-10-551911.
3. Cardenas-Turanzas M, Ravandi-Kashani F, Cortes J, et al. Expectations of Serious Adverse Events at the End-of-Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Receive Salvage Therapy. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2013;13(5):579–83. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.021.
4. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res*. 2016;111:688–702. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.019.
5. Demirkazik F, Akin A, Uzun O, et al. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Intervent Radiol*. 2008;14(4):75–82.
6. Kovalski R, Hansen-Flaschen J, Lodato RF, Pietra GG. Localized leukemic pulmonary infiltrates. Diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. *Chest*. 1990;97(3):674–8. doi: 10.1378/chest.97.3.674.
7. Potenza L, Luppi M, Morselli M, et al. Leukaemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukaemia: a high-resolution computerized tomography study. *Br J Haematol*. 2003;120(6):1058–61. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04192.x.
8. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: Current Approach and Therapeutic Options. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(5):309–16. doi: 10.1177/2040620711410774.
9. Lan T, Lin D, Tien H, et al. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol*. 2009;122(4):238–46. doi: 10.1159/000253592.
10. Byrd J, Weiss R, Arthur D, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):466–75. doi: 10.1200/jco.1997.15.2.466.
11. Ganzel C, Manola J, Douer D, et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980–2008. *J Clin Oncol*. 2016;34(29):3544–53. doi: 10.1200/jco.2016.67.5892.
12. Lengline E, Raffoux E, Lemiale V, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1352–9. doi: 10.3109/10428194.2011.649752.
13. Kurimoto M, Matsuoka H, Hanaoka N, et al. Pretreatment of leukemic cells with low-dose decitabine markedly enhances the cytotoxicity of gemtuzumab ozogamicin. *Leukemia*. 2013;27(1):233–5. doi: 10.1038/leu.2012.178.

14. Walter RB, Medeiros BC, Gardner KM, et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with vorinostat and azacitidine in older patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a phase I/II study. *Haematologica*. 2014;99(1):54–9. doi: 10.3324/haematol.2013.096545.
15. Medeiros BC, Tanaka TN, Balaian L, et al. A Phase I/II Trial of the Combination of Azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin for Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2018;18(5):346–52. doi: 10.1016/j.clml.2018.02.017.
16. McNeil MJ, Parisi MT, Hijjiya N, et al. Clinical and Radiographic Response of Extramedullary Leukemia in Patients Treated With Gemtuzumab Ozogamicin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(3):e174–e176. doi: 10.1097/MPH.0000000000001201.
17. Amadori S. New agents for the treatment of acute myeloid leukemia: gemtuzumab ozogamicin. *Hematol Meet Rep*. 2008;2(5):69–71.
18. Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97(6):703–16. doi: 10.1007/s12185-013-1365-1.
19. Aribi A, Kantarjian MH, Estey EH, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1355–9. doi: 10.1002/cncr.22524.
20. Tsimberidou A-M, Estey E, Whitman GJ, et al. Extramedullary relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia: successful treatment with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin therapies. *Leuk Res*. 2004;28(9):991–4. doi: 10.1016/j.leukres.2004.01.004.
21. Owonikoko T, Agha M, Balassanian R, et al. Gemtuzumab therapy for isolated extramedullary AML relapse following allogeneic stem-cell transplant. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(8):491–5. doi: 10.1038/ncponc0899.
22. Ando T, Mitani N, Matsunaga K, et al. Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Exper Med*. 2010;220(2):121–6. doi: 10.1620/tjem.220.121.
23. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Cancer*. 2011;117(12):2697–702. doi: 10.1002/cncr.25774.
24. Prokop A, Wrasidlo W, Lode H, et al. Induction of apoptosis by enediyne antibiotic calicheamicin 011 proceeds through a caspase-mediated mitochondrial amplification loop in an entirely Bax-dependent manner. *Oncogene*. 2003;22(57):9107–20. doi: 10.1038/sj.onc.1207196.
25. Wunderlich M, Stockman C, Devarajan M, et al. A xenograft model of macrophage activation syndrome amenable to anti-CD33 and anti-IL-6R treatment. *JCI Insight*. 2016;1(15):e88181. doi: 10.1172/jci.insight.88181.
26. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055.
27. Prokocimer M, Molchadsky A, Rotter V. Dysfunctional diversity of p53 proteins in adult acute myeloid leukemia: projections on diagnostic workup and therapy. *Blood*. 2017;130(6):699–712. doi: 10.1182/blood-2017-02-763086.
28. Welch J, Petti A, Miller C, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2023–36. doi: 10.1056/NEJMoa1605949.
29. Stahl M, DeVeaux M, Montesinos P, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*. 2018;2(8):923–32. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016121.
30. Balaian L, Ball ED. Cytotoxic activity of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in acute myeloid leukemia correlates with the expression of protein kinase Syk. *Leukemia*. 2006;20(12):2093–101. doi: 10.1038/sj.leu.2404437.
31. Nand S, Othus M, Godwin JE, et al. A phase 2 trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(20):3432–3439. doi: 10.1182/blood-2013-06-506592.