

45. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 7374–9.
46. Melo J.V., Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. Cancer Lett. 2007; 249: 121–32.
47. Roumiantsev S., Shah N.P., Gorre M.E. et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99(16): 10700–5.
48. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate — binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003; 102: 276–83.
49. Soverini S., Gnani A., Calarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors. Haematologica 2008; 1: 40, abstr. 0101.
50. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. Leukemia 2002; 16: 2190–6.
51. Larghero J., Mahon F.X., Madeleine-Champlin I. et al. Elevated levels of the plasma protein alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis mediate pharmacological resistance to Gleevec (STI 571, imatinib) in vitro and are associated with primary resistance in vivo. Blood 2001; 2582–6.
52. Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V., Cholle C. Functional consequence of NDR1 expression on imatinib concentrations. Blood 2003; 102: 1142–62.
53. Khorashad S., Wagner S., Marin D. et al. Expression of hOCT1 predicts for achievement of CcyR in imatinib treated patients while the level of phospho-CRKL inhibition in CD34 positive cells seems to be of little prognostic value. Haematologica 2008; 1: 50, abstr. 0127.
54. O'Hare T., Walters D., Stoffregen E. et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS 354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005; 65: 4500–5.
55. Kantarjian H.M., Giles F.Y., Hochhaus A. et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) updates phase II result. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 7010–6.
56. Powers J., Giles F. Nilotinib induces rapid and durable response with 24 month minimum follow-up in Patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crises. 15 Congress EHA, 2010: abstr. 1138.
57. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008; 22: 1200–6.
58. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib failure. Expert Opin. Pharmacother. 2007; 18: 1–8.
59. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. Characterisation of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. Cancer Cell 2005; 7: 129–41.
60. Shundong G., Delong L. P-loop mutations and novel therapeutic approaches for imatinib failures in chronic myeloid leukemia. J. Hematol. Oncol. 2008; 1: 15–24.
61. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; 108: 1809–20.
62. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib at 72 mo: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI 571 (IRIS) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). Blood 2008; 112: 129–130, abstr. 334.
63. Goldman J.M. Chronic Myeloid Leukemia: reversing the chronic phase. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 1–3.
64. Cortes J.E. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia: where do we go now? J. Clin. Oncol. 2008; 26(20): 3308–9.
65. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: incidence

- of sustained responses in an intention to treat analysis. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3358–63.
66. Guilhot F., Mahon F.-X., Guilhot J. et al. Randomized comparison of imatinib versus imatinib combination therapies in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase (CP): first results of the phase III (SPIRIT) trial from the French CML Group. Blood 2008; 112: 74, abstr. 183.
67. Baccarani M., Castagnetti F., Simonsson B. et al. Cytogenetic and molecular response to imatinib in high risk (Sokal) chronic myeloid leukemia (CML): results of an European LeukemiaNet prospective study comparing 400mg and 800mg front-line. Blood 2008; 112: 75, abstr. 185.
68. Cortes J., Baccarani M., Guilhot F. et al. A phase III randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints: 1-year results of tops. Blood 2008; 112: 130–1, abstr. 335.
69. Baccarani M., Druker B.J., Cortes-Franko J. et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2009; 114: 142, abstr. 337.
70. Hehlmann R., Jung-Munkwitz S., Lauseker M. et al. Randomized comparison of Imatinib 800 mg vs Imatinib 400 mg ± INF in newly diagnosed BCR/ABL positive chronic phase CML: analysis of molecular remission at 12 months; the German CML-study IV. Blood 2009; 114: 143, abstr. 339.
71. Salio G., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2251–9.
72. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2260–70.
73. Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. Semin. Hematol. 2003; 40: 22–33.
74. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. Blood 2001; 98: 3074–81.
75. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Blood 2008; 112: 76, abstr. 186.
76. Mahon F.-X., Rea D., Guilhot F. Discontinuation of Imatinib Therapy after achieving a Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia Patients. Blood 2009; 114: 22, abstr. 859.
77. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomised of interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010; 116: 3758–65.
78. Wang J.C., Lapidot T., Cashman J.D. et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 1998; 91: 2406–14.
79. Graham S.M., Jorgensen H.G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. Blood 2002; 99: 319–25.
80. Copland M., Hamilton A., Erick L.J. et al. Dastinib targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML, but does not eliminate the quiescent fraction. Blood 2006; 107: 4532–9.
81. Jorgensen H.G., Allan E.K., Jordanides N.E. et al. Nilotinib exerts equipotent anti-proliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34+ CML cells. Blood 2007; 109: 4016–9.
82. Zhou L.L., Zhao Y., Ringrose A. et al. AHI-1 interacts with BCR-ABL transforming activity and imatinib response of CML stem/progenitor cells. J. Exp. Med. 2008; 205: 2657–71.
83. Ito K., Bernardi R., Morotti A. et al. PML targeting eradicates quiescent leukemia-initiating cells. Nature 2008; 453: 1072–8.
84. Dierks C., Beigi R., Guo G.R. et al. Expansion of BCR-ABL-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. Cancer Cell 2008; 14: 238–49.

## Алемтузумаб в терапии хронического лимфолейкоза

Т.П. Загоскина

РЕФЕРАТ

В настоящем обзоре обобщены сведения о результатах лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) алемтузумабом. Представлены данные о пилотных и рандомизированных клинических исследованиях эффективности и безопасности применения алемтузумаба у больных ХЛЛ, рефрактерном к терапии алкилирующими агентами и флударабином, при рецидивах заболевания, а также у пациентов с впервые установленным диагнозом. Суммированы сообщения о наиболее часто встречающихся осложнениях у больных в процессе лечения алемтузумабом при внутривенном и подкожном путях введения препарата. Описаны материалы консенсуса экспертов, имеющих опыт применения алемтузумаба при ХЛЛ, опубликованные в 2009 г.

### Ключевые слова

хронический лимфолейкоз, алемтузумаб (Кэмпас), эффективность и безопасность применения.

### ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем современной онкогематологии — лечение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Несмотря на значительные успехи в понимании биологии опухоли и расшифровке патогенеза, ХЛЛ до сих пор остается неизлечимым заболеванием, причем более 70 % пациентов погибают в течение ближайших 10 лет от момента постановки диагноза.

Длительное время, начиная с середины прошлого века, в качестве традиционной терапии ХЛЛ преимущественно использовали алкилирующие препараты и их сочетания с антрациклинами и глюкокортикоидными гормонами, которые лишь сдерживали прогрессирование опухолевого процесса. Полученные ремиссии, даже полные, были кратковременными и не влияли на общую выживаемость (ОВ) больных.

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 молекулярно-нацеленного действия — моноклональные антитела, терапия которыми направлена на уникальный фенотип опухолевой клетки. Моноклональные антитела способны распознавать и блокировать специфические антигены поверхности клеток и оказывать на них приемлемое цитотоксическое действие. К таким препаратам относится гуманизированное мышиное антитело к поверхностному антигену CD20 В-лимфоцитов — ритуксимаб, широко применяемое при

В-клеточных неходжкинских лимфомах и ХЛЛ, а также гуманизованное мышинное антитело к гликопротеиду CD52 на поверхности В- и Т-лимфоцитов — алемтузумаб.

Новые терапевтические препараты заметно отличаются от существующих по эффективности, токсичности и стоимости.

Высокоэффективными и вызывающими менее всего серьезных побочных эффектов оказались сочетания флударабина с циклофосфамидом (FC) и комбинация ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида (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 % ранее не леченных 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 с рефрактерностью к предыдущей комбинированной терапии и, что не менее важно, при повторном их использовании в случае возникновения позднего рецидива [4, 6]. На сегодня иммунохимиотерапия по программе RFC обеспечивает наибольший показатель полных ремиссий (55–80 %) и более продолжительную выживаемость без прогрессирования (ВБП) [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, что требует последующих курсов лечения [7–9]. При рецидиве заболевания опухолевые клетки чаще всего становятся менее чувствительными к цитостатическим препаратам [10].

Известно, что алкилирующие химиопрепараты и аналоги пуринов оказывают свое цитотоксическое действие путем повреждения ДНК и запуска апоптоза. Активация проапоптотических генов при поломке ДНК частично опосредуется через путь, связанный с белком p53. Вследствие этого опухолевые клетки с дисфункцией или мутацией p53 могут оказываться нечувствительными к повреждающим эффектам указанных выше лекарственных средств [11].

Молекулярная гетерогенность лимфоидных элементов при ХЛЛ обуславливает вариабельность ответа на химиотерапию вплоть до его отсутствия. С неблагоприятным прогнозом заболевания и резистентностью к хлорамбуцилу и флударабину связано, как правило, наличие у больных делеций 11q и 17p13, сопровождающихся нарушениями функций и/или появлением мутантной формы белка p53. Выявлен район делеции 11q22.3–q23.1, содержащий гены *NPAT*, *CUL5*, *PPP2R1B*, *DDX10*, которые участвуют в регуляции клеточного цикла и апоптоза, а также ген *ATM*, продукт экспрессии которого участвует в регуляции функциональной активности p53. Одно из наиболее частых структурных нарушений хромосомы 17 при ХЛЛ — делеция 17p13, которая обуславливает аномалию p53, поскольку ген *TP53* локализован в районе 17p13.1. Установлено, что значительно чаще аномалия p53 (делеция 17p13 или суперэкспрессия/мутация p53) встречается у больных ХЛЛ с резистентностью к химиотерапии и рецидивами заболевания (50 %) по сравнению с ранее не лечеными пациентами (7 %) [11–14]. Данный факт послужил основой для разработки новой стратегии лечения ХЛЛ, учитывающей молекулярные характеристики у каждого конкретного пациента и включающей более активные, действующие через p53-независимые

механизмы агенты, в частности моноклональные антитела к лимфоцитарным антигенам.

Разработка моноклональных антител вселила надежду на преодоление рефрактерности к стандартной терапии хлорамбуцилом и флударабином. В настоящее время благодаря использованию иммунохимиотерапии наблюдается переход от паллиативной терапии к излечивающей, цель которой — эрадикация минимальной остаточной болезни (МОБ).

Внедрение в клиническую практику алемтузумаба стало новым этапом в терапии опухолевых заболеваний лимфатической ткани, в т. ч. и ХЛЛ.

Цель настоящего обзора заключается в изложении и анализе результатов, полученных в многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы и некоторых однокрупных исследованиях II фазы, которые подтверждают клиническую эффективность и безопасность применения алемтузумаба при ХЛЛ как у пациентов с рефрактерностью к другим видам терапии и с рецидивами, так и у первичных больных. Данные, приведенные в представленном обзоре, получены в результате поиска в опубликованной литературе, а также в базах данных по результатам докладов на международных рабочих совещаниях, конференциях и конгрессах.

#### СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЕМТУЗУМАБА

Алемтузумаб (Кэмпас) представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, направленное против CD52 мембранного антигена лимфоцитов, основная часть которого представлена человеческим IgG1 κ-типа и лишь небольшой участок, непосредственно связывающийся с антигеном, — крысиным IgG2a. Антиген CD52 экспрессируется на мембране зрелых как нормальных, так и опухолевых Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, он определяется на эозинофилах, моноцитах, тимоцитах и макрофагах. В то же время данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (< 5 %) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах, а также на стволовых клетках, а значит, не оказывает действия на клетки-предшественницы гемопоэза и не препятствует репопуляции нормальных гемопоэтических клеток по окончании лечения [15].

Антиген CD52 — это гликопротеид с молекулярной массой 21–28 кДа, состоящий из 12 аминокислотных остатков и большого олигосахаридного комплекса, соединенного с мембраной клетки благодаря этаноламинной связи. Роль этого комплекса в клетке до сих пор неясна. Молекулы антигена CD52 покрывают около 5 % всей клеточной поверхности лимфоцита с очень 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 [16].

Связывание алемтузумаба с молекулой антигена CD52 на поверхности клеток-мишеней приводит к их гибели по трем различным механизмам: путем комплемент-зависимой цитотоксичности, непосредственно антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, реализуемой при взаимодействии с Fc-рецептором эффекторных клеток, и индукции апоптоза [15–17]. Наряду с этим показано, что патологические лимфоциты при ХЛЛ под действием алемтузумаба могут погибать по независимому от каспаз механизму в отсутствие комплемента и эффекторных клеток. Прямая цитотоксичность антител по отношению

к патологическим CD52-положительным лимфоцитам зависит от образования на мембране клеток большого антиген-липидного комплекса, нарушающего цитоскелет и тем самым вызывающего гибель клетки. Вместе с тем сведения о прямом цитотоксическом эффекте алемтузумаба на сегодняшний день противоречивы [18, 19].

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

В многоцентровом исследовании апробировано использование различных доз алемтузумаба у больных с неходжкинскими лимфомами и ХЛЛ. Препарат можно вводить в/в и п/к. При обоих путях введения концентрация алемтузумаба в плазме зависит от введенной дозы. При введении по 30 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед. максимальный уровень в плазме при в/в введении составляет 26,4 мкг/мл, а при п/к введении — 19,5 мкг/мл. Концентрация препарата при 12-недельном лечении нарастает по мере уменьшения в крови и костном мозге количества патологических лимфоцитов. Стабильная концентрация достигается в среднем после 6 нед. лечения. Однако указанный срок может сильно различаться у разных пациентов. Увеличение концентрации препарата в сыворотке соответствовало значительному уменьшению выраженности лимфоцитоза, обусловленного опухолевым процессом. У больных с исходным числом лимфоцитов в крови 30 000/мкл и более пиковый и последующие уровни алемтузумаба во время первых 4–5 нед. лечения существенно ниже по сравнению с больными с числом лимфоцитов до 30 000/мкл. Указанные данные свидетельствуют о том, что повышенное число малигнизированных лимфоцитов представляет собой пул клеток крови, в котором накапливается алемтузумаб. При снижении лимфоцитоза данный пул элиминируется, что приводит к увеличению минимальных и пиковых концентраций препарата в сыворотке. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических свойств алемтузумаба, вероятно, отчасти обусловлена различным объемом опухолевой массы. Средний период полувыведения препарата из плазмы после однократного введения составляет 23–30 ч, хотя и в данном случае могут быть колебания [20, 21]. После введения первой дозы, равной 30 мг, период полувыведения равняется 8 ч (диапазон 2–32 ч), а после введения последней дозы 30 мг — 6 дней (диапазон 1–14 дней). Существенного различия в фармакокинетике препарата у мужчин и женщин не отмечалось. Также не наблюдалось явного влияния возраста больных на фармакокинетику [21].

#### МОНОТЕРАПИЯ АЛЕМТУЗУМАБОМ

У больных ХЛЛ с рефрактерностью к алкалоидам, антрациклинам и аналогами пурина, крайне неблагоприятный прогноз. Медиана выживаемости у этой группы пациентов после констатации резистентности не превышает 10 мес. Основной причиной смерти служат неукротимое прогрессирование заболевания или инфекционные осложнения.

Терапия «спасения» алемтузумабом в монорежиме впервые была оценена в нескольких небольших исследованиях II фазы, которые включали пациентов с флударабин-резистентным ХЛЛ с длительной предшествующей терапией первой линии алкилирующими агентами. Эффективность лечения оценивали соответственно критериям Национального института рака США [22]. Исследования показали, что даже среди этих больных оказались лица, чувствительные к монотерапии моноклональными анти-CD52-антителами. Так, у 75 % пациентов были получены ремиссии, из них у 47 % — полные [21].

По данным А. Osterborg и соавт., при применении алемтузумаба у больных с рефрактерностью к традиционной терапии и рецидивами общая эффективность лечения составила 42 %. Показатели периферической крови нормализовались у 97 % больных, костного мозга — у 36 %, в то время как размер лимфоузлов полностью пришел в норму только у 2 больных. Ответ на терапию сохранялся в среднем 12 мес. [27]. В работе В. Kennedy и соавт., опубликованной в 1999 г., среди 29 включенных пациентов эффект был отмечен в 59 % случаев, полные ремиссии — в 34 %. Средняя продолжительность ответа составила 17 мес. [23]. В более позднем исследовании, проведенном К. R. Rai и соавт. и включившем 136 ранее леченных больных, у 40 % получены ремиссии, из которых 25 % — полные [24]. Полученные неоднозначные результаты в представленных исследованиях, вероятно, можно объяснить различным составом исследуемых групп пациентов.

Немаловажно и то, что лечение алемтузумабом позволяет получить полные и частичные ремиссии у 40 % больных, имеющих прогностически неблагоприятные поломки хромосом, такие как делеции 17p и 11q, мутации *TP53* [25, 26].

Таким образом, материалы представленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности алемтузумаба при лечении больных с хлорамбуцил- и флударабин-рефрактерным ХЛЛ, включая пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.

В ходе проведенных исследований было доказано, что наиболее приемлемым способом применения алемтузумаба служит введение 30 мг 3 раза в неделю после предварительной эскалации дозы: 3 мг в первый день, 10 мг — во второй, 30 мг — в третий. Установлено, что длительность назначения препарата в качестве индукционной терапии должна быть не менее 6 нед. После достижения общего ответа необходимо продолжить терапию еще в течение 6 нед. при регулярном клиническом наблюдении [23, 24, 27]. В процессе терапии алемтузумабом требуется мониторинг гематологических параметров, по показаниям следует проводить сопроводительную терапию, выявление и лечение оппортунистических инфекций, в первую очередь цитомегаловирусной (ЦМВ) [24, 27–30].

Положительные результаты лечения безнадёжных больных ХЛЛ побудили начать многоцентровые рандомизированные исследования, в которых участвовало более 20 европейских и американских онкогематологических центров. В многоцентровые исследования в основном были включены больные с рефрактерностью к лечению хлорамбуцилом и флударабином, а также пациенты с рецидивом заболевания. Полученные результаты оказались обнадеживающими.

В одном из крупных рандомизированных исследований SAM211 оценивали эффективность и токсичность моноклональных анти-CD52-антител у больных ХЛЛ, рефрактерных к предыдущей терапии алкилирующими агентами и флударабином. Полученные данные свидетельствуют, что общий объективный ответ на терапию алемтузумабом составил 33 %, в т. ч. полный ответ — 4 %. Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 54 % пациентов. Средняя продолжительность ответа была 8,7 мес. Среди больных, ответивших на терапию, медиана времени до прогрессирования равнялась 9,5 мес. и была статистически значимо выше по сравнению с медианой у лиц с резистентностью к алемтузумабу, у которых она составила 4,7 мес. ОВ больных с положительным ответом на лечение равнялась 32 мес., тогда как у пациентов без эффекта терапии она не превышала 16 мес. Дополнительным преимуществом тера-



пии алемтузумабом было удлинение периода, свободного от лечения: в среднем 4 мес. до и 10 мес. после применения препарата. Наряду с этим у больных, ответивших на терапию ремиссией или хотя бы стабилизацией патологического процесса, выявлялось улучшение качества жизни. У всех наблюдавшихся больных зафиксировано восстановление аппетита, значительное уменьшение таких симптомов, как слабость, потеря массы тела, ночная потливость, устранение дискомфорта от увеличенных лимфоузлов и купирование лихорадки. У большинства больных исчез лимфоцитоз периферической крови, как правило, в течение первых 2 нед. лечения. Значительное снижение числа лимфоцитов в костном мозге выявлено у 45 % пациентов, из них у 26 % морфологическая картина соответствовала критериям полной ремиссии. Уменьшение селезенки отмечалось у 75 % больных. Особенностью действия алемтузумаба оказалась недостаточная эффективность препарата в отношении увеличенных лимфоузлов, особенно «bulky» лимфаденопатии. Сокращение лимфоузлов до нормы произошло у 64 % больных. Размер их лимфоузлов до лечения не превышал 2 см, тогда как у пациентов с лимфоузлами более 5 см не зафиксировано достаточного уменьшения их величины. Таким образом, выраженная лимфаденопатия у больных ХЛЛ была связана с плохим ответом на терапию моноклональными анти-CD52-антителами и низкими показателями ОВ. Вместе с тем исследователи обратили внимание на то, что по сравнению с больными, получавшими стандартную химиотерапию, у пациентов на фоне лечения алемтузумабом статистически значимо реже регистрировались инфекционные осложнения и смертность [28].

Учитывая, что ХЛЛ выявляют преимущественно у лиц пожилого возраста, была изучена эффективность алемтузумаба у этой категории больных. В исследовании САМ211, результаты которого описаны выше, было включено 26 пациентов в возрасте старше 70 лет. Клинический общий ответ в данной возрастной подгруппе составил 29 %, полная ремиссия развилась у 3,5 % пациентов, что практически совпадает с результатами лечения когорты больных моложе 60 лет [28]. В исследовании K.R. Rai и соавт. также была зарегистрирована полная ремиссия на введение алемтузумаба у пациентов, несмотря на их возраст, который колебался от 69 до 71 года [31]. На основе этих результатов, а также данных о медиане времени до прогрессии заболевания, качестве жизни, частоте осложнений был сделан вывод, что пациенты пожилого возраста могут лечиться алемтузумабом столь же продолжительно и эффективно, как и пациенты более молодого возраста [23].

Необходимо отметить, что ответ на применение алемтузумаба наступает достаточно быстро, в среднем через 1–2 мес. Прежде всего, у больных происходят изменения со стороны клеточного состава периферической крови, а несколько позднее — и костного мозга [28, 32].

Наиболее частым побочным эффектом, связанным с в/в введением алемтузумаба, оказался гриппоподобный синдром, который возникал на протяжении первого месяца лечения. Нежелательные явления, связанные с инфузией препарата, могут вызывать у больных дискомфорт и снижать их приверженность к лечению. Поэтому были рассмотрены другие пути введения алемтузумаба, в частности подкожный. Эффективность и безопасность п/к применения моноклональных анти-CD52-антител впервые продемонстрировали исследования, проведенные в Швеции в Каролинском университете, а затем подтверждены германской группой по изучению ХЛЛ [33].

У части пациентов при введении алемтузумаба как в/в, так и п/к появлялись острые инфузионные реакции,

как правило I–II степени, которые наблюдались в течение первых 2–4 нед. лечения препаратом, а начинались обычно через 1–6 ч после инъекции, несмотря на премедикацию антигистаминными препаратами [23, 28, 34]. К инфузионным реакциям были отнесены следующие проявления: лихорадка, которая наблюдалась при в/в введении алемтузумаба у 69 % больных, при п/к введении — у 68 %, озноб — у 77 и 17 %, крапивница — у 44 и 0 %, гипотензия — у 14 и 0 %, одышка — у 17 и 0 %, тошнота — у 78 и 0 %, диарея — у 12 и 0 %, головная боль — у 13 и 0 %, слабость — у 14 и 5 %, реакция в месте введения — у 0 и 88 % соответственно. Перечисленные реакции легко купировались, и практически все пациенты имели возможность продолжить лечение моноклональными анти-CD52-антителами. Причиной инфузионных реакций является высвобождение таких цитокинов, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, в результате разрушения опухолевых клеток. Поздними осложнениями терапии алемтузумабом были миелосупрессия и иммуносупрессия в результате повреждающего действия препарата на T- и B-лимфоциты. В процессе лечения алемтузумабом может развиваться длительная лимфоцитопения, на фоне которой существует высокий риск развития оппортунистических инфекций, в т. ч. реактивации ЦМВ-инфекции [28].

Доказано, что биодоступность алемтузумаба не зависит от различных путей введения. Вместе с тем п/к инъекции снижают вероятность побочных эффектов и повышают переносимость терапии. В отличие от в/в инфузий их проявления минимальны или отсутствуют вовсе [35].

Благодаря высокой эффективности при приемлемом уровне побочных эффектов алемтузумаб получил быстрое признание и в 2001 г. был рекомендован в США и странах Западной Европы для лечения больных ХЛЛ с рецидивами и резистентностью к предшествующей терапии хлорамбуцилом и флударабином.

Эксперты, имеющие опыт оценки эффективности и токсичности алемтузумаба, в 2002 г. опубликовали консенсус применения препарата, окончательный вариант которого был представлен в 2004 г. В первых рекомендациях по использованию моноклональных анти-CD52-антител были изложены основные принципы их применения при соответствующей сопроводительной терапии, которые позволяют достичь максимального терапевтического эффекта при существенном снижении негативных эффектов лечения. Алемтузумаб оказался одинаково эффективен как у больных, у которых не был отмечен ответ на терапию пуриновыми аналогами, так и у тех, кто оказался резистентным к любому другому варианту лечения [23, 36].

Результаты более поздних работ по исследованию моноклональных анти-CD52-антител показали целесообразность применения алемтузумаба не только при рефрактерных формах ХЛЛ и у пациентов с рецидивами, но и в качестве первой линии терапии. У первичных больных эффективность препарата проявлялась гораздо выше, чем у ранее леченных пациентов.

Так, по данным J. Lundin и соавт. [37], среди 38 больных ХЛЛ, получивших первую линию терапии алемтузумабом в дозе 30 мг п/к 3 раза в неделю в течение 18 нед., общий уровень ответа составил 87 %. Полная ремиссия была достигнута у 19 % больных, частичная — у 68 %. При длительном наблюдении установлено, что в общей группе больных медиана времени до неудач лечения равнялась 28 мес., тогда как у пациентов, имеющих положительный эффект, — 32 мес., а у больных с полной ремиссией — 77 мес. Следует отметить, что в группе лиц, положительно ответивших на лечение, 81 % имели III–IV

стадию заболевания по Rai и у 86 % периферические лимфоузлы были более 5 см. Таким образом, применение алемтузумаба у первичных больных ХЛЛ с выраженной лимфаденопатией, в отличие от ранее леченных пациентов со значительным увеличением лимфоузлов, эффективно. В данном исследовании также было показано, что абсолютный лимфоцитоз в периферической крови не определяется уже после 2–6 нед. лечения, однако полное исчезновение опухолевых элементов в костном мозге происходит только на 18-й неделе терапии. Медиана времени до прогрессии составила 14 мес. [34].

Несмотря на то что терапия алемтузумабом приводит к быстрому очищению периферической крови от клеток ХЛЛ, максимальная эффективность лечения, в т. ч. и увеличение безрецидивной выживаемости, достигается только при устранении опухолевых клеток из костного мозга. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что частота инфекционных осложнений и риск развития синдрома Рихтера у больных, получавших алемтузумаб, не превышали таковых на фоне стандартной терапии [34, 38].

Заслуживает внимания клиническое испытание III фазы САМ307, в котором сравнивали эффективность алемтузумаба и хлорамбуцила в первой линии терапии больных ХЛЛ. Ранее не леченные 297 пациентов были рандомизированы на две группы: одна получала алемтузумаб по 30 мг в/в 3 раза в неделю в течение 12 нед., другая — хлорамбуцил 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь каждые 28 дней. Согласно результатам анализа, терапия алемтузумабом оказалась более эффективной по сравнению с хлорамбуцилом (общий ответ составил 83 vs 55 %, полная ремиссия — 24 vs 2 %, ВВП — 14 vs 11,7 мес. соответственно, с 42%-м снижением риска прогрессирования заболевания или смерти (отношение рисков 0,58;  $p = 0,0001$ ). Также в этой группе больных зарегистрировано значительное увеличение времени, свободного от лечения. Наряду с этим выделены лица, у которых была достигнута молекулярная ремиссия заболевания. Отсутствие МОБ у пациентов доказано с помощью 4-цветной проточной цитофлюориметрии.

Чрезвычайно важно было то, что алемтузумаб оказался высокоэффективен у больных с неблагоприятными цитогенетическими факторами прогноза. Так, среди пациентов, имеющих делецию 17p, общий ответ на алемтузумаб отмечен в 64 % случаев, при наличии делеции 11q — в 87 % по сравнению с 20 и 29 % соответственно в группе больных с делециями 17p и 11q, получавших хлорамбуцил ( $p = 0,008$  и  $p = 0,0001$  соответственно). Медиана ВВП составила 10,7 мес. у больных с неблагоприятными хромосомными aberrациями после терапии алемтузумабом против 2,2 мес. у пациентов, леченных хлорамбуцилом.

Кроме того, в проекте САМ307 была изучена эффективность алемтузумаба в зависимости от возраста и размера лимфоузлов. Исследование показало, что ответ на терапию алемтузумабом не зависел от возраста больных. Клиническая эффективность, зафиксированная у пациентов старше 65 лет, не отличалась от таковой у лиц моложе 65 лет. Алемтузумаб оказался статистически значимо результативнее хлорамбуцила у мужчин, у пациентов с общим соматическим состоянием, соответствующим 0–1 баллу по шкале ECOG, а также у больных с максимальным размером лимфоузлов, не превышающим 5 см [34, 39]. Статистически значимое увеличение ВВП среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной отмечено у лиц в возрасте моложе 65 лет, как у мужчин, так и у женщин, при максимальном размере лимфоузлов менее 5 см, при общем соматическом статусе 0–1 балл по

шкале ECOG. Следует отметить, что при всех вариантах стратификации пациентов показатели эффективности алемтузумаба были выше, чем при применении хлорамбуцила. Полученные данные согласуются с более ранними результатами, которые продемонстрировали общую эффективность алемтузумаба у 86 % больных с лимфоузлами более 5 см и у 87 % — с менее 5 см [34], что служит дополнительным доводом в пользу преимуществ применения моноклональных анти-CD52-антител в первой линии терапии у больных ХЛЛ с выраженной лимфаденопатией. Следовательно, при лечении первичных больных ХЛЛ алемтузумаб может быть эффективным в отношении «bulky» заболевания.

Наряду с этим терапия алемтузумабом характеризовалась достаточно хорошей переносимостью. Частота развития анемии и тромбоцитопении III–IV степени была одинаковой в опытной и контрольной группах (14 и 18 %, 12 и 12 % соответственно). Нейтропения III–IV степени несколько чаще отмечалась у больных, получавших алемтузумаб (41 %), по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил (25 %). Фебрильная нейтропения и септические осложнения в обеих группах встречались весьма редко — менее чем у 10 % пациентов. Единственным осложнением, которое особенно обращало на себя внимание при применении алемтузумаба, оказалась реактивация ЦМВ, выявляемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В процессе лечения моноклональными анти-CD52-антителами у 68 % больных была констатирована асимптоматическая персистенция ЦМВ в организме, симптомы ЦМВ-инфекции наблюдались у 7,5 % обследованных.

Несмотря на угрозу оппортунистических инфекций в процессе лечения моноклональными анти-CD52-антителами, рутинный мониторинг вирусных маркеров и профилактическая терапия противовирусными препаратами практически исключают развитие ЦМВ-ассоциированной инфекции и связанную с ней смерть пациентов [40].

Основываясь на приведенных выше положительных результатах лечения алемтузумабом, последний был одобрен для применения в первой линии терапии ХЛЛ в сентябре 2007 г. в США и в январе 2008 г. в Западной Европе [41].

Хотя исследование САМ307 показало значительно большую эффективность алемтузумаба по сравнению с хлорамбуцилом, необходимо отметить, что монотерапия алемтузумабом не считается стандартным лечением для большинства больных ХЛЛ. В настоящее время доказана наиболее высокая результативность применения режима RFC у больных как без предшествующего лечения, так и с рецидивами и рефрактерными формами заболевания. На сегодня комбинация RFC — программа выбора терапии ХЛЛ. Однако остаются пациенты, которые не могут получать RFC из-за непереносимости или в результате развития рефрактерности, и, следовательно, препаратом выбора в таких случаях следует признать алемтузумаб [34].

У больных ХЛЛ при развитии клинико-морфологической полной ремиссии не исключается наличие резидуальных опухолевых клеток в организме, указывающих на МОБ, которая объясняет в последующем развитие рецидива заболевания. Действие алемтузумаба максимально направлено на устранение патологических лимфоцитов периферической крови, костного мозга, печени и селезенки, что может служить основой для дальнейшего его применения с целью эрадикации МОБ.

А.С. Rawstrop и соавт. [42] предложили метод 4-цветной проточной цитофлюориметрии для определения МОБ у больных ХЛЛ и оценили ее значимость в дальнейшем течении заболевания. Из 104 пациентов, которым проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с предтрансплантационной подготовкой алемтузумабом, у 25 была достигнута полная ремиссия. Анализ результатов показал, что среди лиц, достигших полной ремиссии, определение в костном мозге опухолевых клеток более 0,05 % от числа лейкоцитов статистически значимо снижает продолжительность жизни. Медиана ОВ у МОБ-отрицательных пациентов не достигнута, тогда как у МОБ-положительных составила 39 мес. Наряду с этим Р. Moreton и соавт. [43] описали больных, достигших МОБ-отрицательной полной ремиссии, у которых выживаемость без лечения не достигнута. В то же время у пациентов с МОБ-положительной полной ремиссией данный показатель составил 20 мес., у пациентов с частичной ремиссией — 13 мес. и у больных, не ответивших на терапию, — 6 мес. ( $p < 0,001$ ).

Принимая во внимание, что отсутствие МОБ увеличивает ОВ и выживаемость без лечения в группе больных ХЛЛ с рефрактерностью к стандартной терапии и рецидивами, С.М. Wendtner и соавт. [44] доказали, что дополнительное назначение алемтузумаба для консолидации ответа после лечения больных ХЛЛ флударабинсодержащими программами позволяет достичь полной эрадикации опухолевого клона, т. е. молекулярной ремиссии. Германской группой по изучению ХЛЛ проведено исследование III фазы консолидирующей терапии моноклональными анти-CD52-антителами у 21 больного, завершившего курсы флударабина или комбинации флударабина с циклофосфамидом. После лечения флударабинсодержащими режимами проводилась рандомизация, согласно которой пациенты либо получали консолидирующее лечение алемтузумабом, либо были в группе контроля. Алемтузумаб назначали по 30 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед. В результате завершения этапа консолидации у 5 из 6 больных была получена молекулярная ремиссия. У пациентов, получавших алемтузумаб, медиана ВВП была 24,7 мес., тогда как у пациентов без лечения — 21,4 мес. ( $p = 0,036$ ). Таким образом, применение алемтузумаба после достижения клинико-морфологической ремиссии приводит к полной эрадикации опухолевого клона и удлинению ВВП. Однакостораживает выраженная токсичность при применении алемтузумаба в качестве консолидации ремиссии, несмотря на то что использовали стандартные дозы препарата [45]. В настоящее время обсуждаются дизайны новых протоколов клинических исследований по определению эффективности консолидирующей терапии ХЛЛ редуцированными дозами алемтузумаба после завершения основного лечения флударабинсодержащими режимами.

Результаты многочисленных исследований в очередной раз подтвердили достаточную эффективность применения моноклональных анти-CD52-антител в качестве первой и второй линий индукции ремиссии, а также консолидации ответа на лечение при ХЛЛ. Однако у многих больных, несмотря на быстрый клинический эффект, в течение ближайших месяцев после завершения лечения возникал рецидив, особенно у пациентов, получивших многочисленные предшествующие курсы терапии. Более того, у ряда больных не удалось достичь максимального ответа, а эффективность терапии ограничивалась лишь частичной ремиссией или стабилизацией процесса. У большинства из этих больных не представлялось возможным провести

высокодозную химиотерапию с последующей консолидацией аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками. Вследствие этого в настоящее время началось активное изучение поддерживающей терапии алемтузумабом как метода пролонгирования продолжительности ответа. Так, по данным К. Rai и соавт. [46], положительные результаты, полученные при поддерживающей терапии алемтузумабом, которые определяли как уменьшение количества лимфоцитов более чем на 50 % от уровня до начала лечения, сохранялись длительное время. При поддерживающей терапии препарат вводили по 30 мг ежедневно в течение 6–12 мес. с дальнейшим снижением кратности введения до 1 раза в 2 нед. в течение года. Исследования С. Thieblemont и соавт. [47] показали, что поддерживающая терапия алемтузумабом в дозomodифицированном режиме повышает продолжительность жизни многократно предлеченных больных. Так, медиана ОВ у пациентов, режим лечения которых не включал моноклональные анти-CD52-антитела, равнялась 10 мес., тогда как у больных, получивших поддержку алемтузумабом, она не достигнута. Представленные находки вызывают интерес и обосновывают дальнейшее изучение использования алемтузумаба в качестве поддерживающей терапии.

При ХЛЛ нередко возникают аутоиммунные нарушения. Наиболее частые из них — аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения, как правило связанные с продвинутой стадией опухолевого процесса [48]. Алемтузумаб оказался эффективным в лечении рефрактерных к иммуносупрессивной терапии и угрожающих жизни цитопений. Так, в работе J. Marsh и соавт. [49] у 16 из 21 пациента с аутоиммунными цитопениями, резистентными к стандартной терапии глюкокортикоидными гормонами, достигнут положительный эффект, который сохранялся от 4 до 61 мес. Кроме того, алемтузумаб может рассматриваться как вариант терапии больных ХЛЛ с аутоиммунными осложнениями в дебюте заболевания, в случаях, когда необходимо срочно начинать активную противоопухолевую терапию [50, 51].

Немаловажный интерес представляет применение алемтузумаба у больных ХЛЛ с панцитопенией, обусловленной тотальной инфильтрацией костного мозга лимфоидными элементами. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения ограничивают применение миелотоксичных режимов химиотерапии. В то же время назначение алемтузумаба может быстро приводить к нормализации состава костного мозга без выраженной гематологической токсичности, что доказано в ряде работ [33, 36].

#### АЛЕМТУЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ЦИТОСТАТИКАМИ И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИ-CD20-АНТИТЕЛАМИ

На современном этапе вызывает интерес применение алемтузумаба в комбинации с цитостатическими средствами и другими моноклональными антителами.

В 2005 г. опубликованы результаты II фазы исследований, проводившихся в Германии, в которых изучалась эффективность комбинации флударабина с алемтузумабом (Кэмпас) (FluCam) [52]. В исследование было включено 36 больных ХЛЛ, из них 12 были рефрактерными к предыдущему лечению, 24 имели рецидив заболевания. Возраст больных колебался от 38 до 80 лет. Среднее количество линий предшествующей терапии равнялось 2,6 (диапазон 1–8); 22 больных ранее получали флударабин, и 9 из них оказались рефрактерными к нему. Режим FluCam был следующим: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3-й день курса и алемтузумаб 30 мг в/в в 1–3-й день курса,

после этапа повышения дозы с 3 до 30 мг перед началом первого курса. Как показали результаты лечения, общий ответ на терапию достигнут у 83 % больных, из них полная ремиссия — у 30 %, частичная ремиссия — у 50 % пациентов. Особо следует отметить, что 6 из 9 больных с рефрактерностью к предыдущему лечению флударабином положительно ответили на программу FluCam. Нормализация показателей крови, костного мозга и уменьшение селезенки отмечались уже после 1–2 курсов терапии. Период наблюдения составил 15 мес., медиана ОВ у больных с полной ремиссией не достигнута, время до прогрессии заболевания равнялось 21,9 мес. В то же время у больных с частичной ремиссией медиана ОВ оказалась 35,6 мес., время до прогрессии заболевания — 12,7 мес. Анализ проявлений токсичности показал, что у пациентов наблюдались инфузионные реакции I–II степени в течение 1-й недели введения препарата. Основным проявлением гематологической токсичности была миелосупрессия. Лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени наблюдались после проведения 26–44 % курсов. Инфекционные осложнения чаще развивались после первых 3 курсов терапии. Реактивация ЦМВ-инфекции зарегистрирована только у 2 больных, несмотря на то что у 80 % пациентов до начала лечения определялся положительный IgG ЦМВ. На основе полученных данных авторы пришли к выводу, что терапия FluCam вполне результативна при ХЛЛ. Комбинация флударабина с алемтузумабом хорошо переносится больными. В настоящее время проводится исследование III фазы эффективности FluCam, и не исключено, что после его завершения режим будет рекомендован в качестве стандарта терапии больных ХЛЛ с рецидивом заболевания и при развитии рефрактерности к стандартному лечению.

Кроме того, сделаны первые попытки применения комбинации моноклональных антител анти-CD52 и анти-CD20 у больных ХЛЛ в качестве второй линии терапии. Так, S. Faderi и соавт. [53] применяли ритуксимаб в сочетании алемтузумабом у 39 пациентов [54]. Общий ответ на терапию составил 52 %, из них полная ремиссия — 40 %. Медиана времени до прогрессии заболевания составила 6 мес., медиана ОВ от начала лечения — 11 мес. Токсичность проявлялась инфузионными реакциями легкой степени и инфекционными осложнениями, которые наблюдались у 52 % больных. Реактивация ЦМВ зафиксирована у 27 % обследованных, и лишь у 15 % она сопровождалась клиническими проявлениями инфекции. Приведенные факты указывают, что комбинированное применение двух моноклональных антител (анти-CD20 и анти-CD52) — эффективный способ лечения рефрактерных форм и рецидивов ХЛЛ при допустимом уровне токсичности.

Также имеются сообщения о выраженном положительном действии комбинации, которая включает циклофосфамид, флударабин, алемтузумаб и ритуксимаб (CFAR) [55]. Эффективность CFAR у 31 больного, ранее получавшего от 1 до 9 линий терапии (в среднем 4), составила 58 %, причем у 7 (23 %) пациентов была достигнута полная ремиссия. У большинства пациентов исследуемой группы с положительным ответом на терапию также было установлено наличие молекулярной ремиссии. Вместе с тем во время применения схемы CFAR наблюдалась значительная миелотоксичность. Нейтропения III–IV степени развилась у 97 % больных, тромбоцитопения III–IV степени — у 58 % и анемия III степени — у 39 % пациентов. У ряда больных выявлялась реактивация ЦМВ. Следовательно, режим CFAR можно рассматривать эффективным и перспективным, т. к. он приводит к полной

элиминации опухолевого клона у подавляющего большинства пациентов, хотя и сопровождается выраженной миелосупрессией и активацией вирусных инфекций. Таким образом, стратегия двойной терапии с использованием моноклональных анти-CD52- и анти-CD20-антител в сочетании с цитостатическими препаратами представляется интересной и многообещающей, особенно в плане достижения молекулярных ремиссий. Обнадеживающим в исследовании выглядит тот факт, что применение препаратов с различным механизмом действия на опухолевую клетку, включенных в эту схему, приводит к увеличению времени до прогрессии заболевания.

В настоящее время проводятся 2 крупных исследования III фазы, цель которых заключается в оценке роли алемтузумаба в комбинации с цитостатиками. Это клиническое исследование CAM314, в котором изучается эффективность FluCam в сопоставлении с флударабином в/в 25 мг/м<sup>2</sup> 5 дней каждые 28 дней в качестве терапии второй линии. Другое исследование — NOVON68, планирующее оценить эффективность программы FCCam (флударабин, циклофосфамид, алемтузумаб) в сравнении с режимом FC (флударабин, циклофосфамид) в первой линии терапии больных из группы высокого риска.

Таким образом, иммунохимиотерапия моноклональными анти-CD52-антителами значительно влияет на результаты лечения ХЛЛ, улучшая исход заболевания. Алемтузумаб эффективен в виде монотерапии или комбинаций с цитостатиками и может быть предназначен для индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей терапии. Результаты текущих клинических испытаний, безусловно, станут основой для новых стратегий лечения ХЛЛ.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЕМТУЗУМАБА

В течение последних 5 лет появились дополнительные сведения об эффективности и безопасности алемтузумаба у разных категорий больных. Определены группы пациентов, которым показана терапия моноклональными анти-CD52-антителами. Усовершенствована тактика диагностики и лечения реактивации ЦМВ, доказана возможность введения алемтузумаба подкожно.

В связи с этим в 2009 г. были изданы обновленные рекомендации, которые объединяют недавние клинические данные и накопленный опыт лечения алемтузумабом более 20 000 пациентов с момента утверждения препарата [36].

Согласно новым рекомендациям, алемтузумаб должен использоваться в клинической практике в монорежиме. Стало очевидным, что применять алемтузумаб целесообразно не только при рефрактерных формах ХЛЛ и у больных с рецидивами, но и в качестве первой линии терапии. Лечение алемтузумабом в первую очередь показано больным пожилого возраста (старше 65 лет) и пациентам с делецией 17p. Кроме того, следует назначать препарат больным с рефрактерными аутоиммунными панцитопениями и лицам с глубокой панцитопенией вследствие тотальной инфильтрации костного мозга клоном опухолевых лимфоцитов.

Большой клинический опыт применения монотерапии алемтузумабом позволяет рекомендовать проводить лечение не менее 12 нед. (36 введений). Цель данного предложения — оптимизация качества ответа на терапию при приемлемой токсичности. Доказано, что развитие полных и молекулярных ремиссий зависит от длительности терапии [27, 32, 34]. Остается неясной необходимость продолжения



лечения более 12 нед., хотя в ряде работ была показана ее обоснованность, особенно при п/к введении препарата, при котором фармакокинетика более медленная [27, 56]. В настоящий период не вызывает сомнения тот факт, что 12-недельный курс алемтузумаба безопасен для больного как в первой, так и второй линии терапии [57, 58].

При применении алемтузумаба необходим ежедневный мониторинг реактивации ЦМВ методом количественной ПЦР в реальном времени в течение всего срока терапии. В случае нарастания виремии или при появлении симптомов ЦМВ-инфекции следует прервать введение препарата и начать интенсивную противовирусную терапию. Учитывая высокую вероятность активации герпетической инфекции, для предупреждения последней рекомендовано профилактическое назначение ацикловира по 400 мг 2 раза в сутки 3 раза в неделю, для профилактики пневмоцистной пневмонии — бисептол по 480 мг 2 раза в сутки 3 раза в неделю на протяжении периода лечения и 2 мес. после окончания введения алемтузумаба. Проявления гематологической токсичности могут быть купированы снижением дозы препарата или временной его отменой. При наличии показаний необходимо применять соответствующую сопроводительную терапию (трансфузии эритроцитной массы, концентрата тромбоцитов). Инфузионные и местные кожные реакции предупреждают премедикацией антигистаминными препаратами для приема внутрь (дифенгидрамин 50 мг) и антипиретиками (парацетамол 1000 мг), а также гидрокортизоном 100–200 мг или его эквивалентом в течение 1-й недели лечения.

Установлено, что п/к введение алемтузумаба безопасно, легко выполнимо и не менее эффективно по сравнению с в/в инфузиями. Несомненные преимущества п/к введения препарата — минимум инфузионных реакций, непродолжительность инфузий и недлительное пребывание пациента в стационаре. Подкожное введение считается привлекательным из-за показанной в ряде исследований возможности для пациентов вводить лекарство самостоятельно после завершения фазы эскалации дозы и исчезновения инфузионных побочных проявлений. Стратегия самостоятельного п/к введения пациентом успешно применяется в рутинной практике во многих странах мира, поскольку такой способ — максимально комфортный и экономичный.

В консенсусе экспертов обращается внимание на то, что терапию алемтузумабом в комбинации с цитостатическими средствами (флударабин, циклофосфамид и др.) следует применять строго в рамках контролируемых клинических исследований [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются большие возможности лечения ХЛЛ. Наряду с алкалоидами и флударабинсодержащими режимами целесообразно широкое внедрение в клиническую практику алемтузумаба. Несомненно, препарат служит средством выбора для лечения больных ХЛЛ с рефрактерностью к стандартному лечению и рецидивами заболевания. Одним из перспективных направлений в терапии ХЛЛ считается применение моноклональных анти-CD52-антител после развития полных и частичных ремиссий в качестве консолидирующей терапии с целью достичь молекулярный ответ. Молекулярные ремиссии — основа для повышения безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Применение алемтузумаба (Кэмпас) в терапии первой линии представляется на сегодня неизбежным у больных с делецией 17p, аутоиммунными цитопени-

ями или обусловленными инфильтрацией костного мозга, а также у лиц пожилого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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: Abstr. 369.
- Tothova E., Kařkova A., Fricova M. et al. Fludarabine combined with cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma* 2003; 50: 433–7.
- 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: 4070–8.
- 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: 4079–88.
- Бялик Т.Е., Волкова М.А., Загоскина Т.П. и др. Флударабин в лечении хронического лимфолейкоза. *Гематол. и трансфузиол.* 2004; 3: 6–11.
- 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: 885–91.
- 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: 1159–65.
- 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: 976–84.
- Leporrier M. Role of fludarabine as monotherapy treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. J.* 2004; 5: 10–9.
- 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: 945–50.
- Thornton P.D., Gruszka-Westwood A.M., Hamoudi R.A. et al. Characterization of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol. J.* 2004; 5: 47–54.
- Stilgenbauer S., Dohner H. Molecular genetics and its clinical relevance. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 827–48.
- Fegan C. Molecular abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Lab. Haematol.* 2001; 23(3): 139–48.
- Stilgenbauer S., Liebisch P., James M. et al. Molecular cytogenetic delineation of a novel critical genomic region in chromosome bands 11q22.2-q23.1 in lymphoproliferative disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 11837–41.
- Frampton J.E., Wagstaff A.J. Alemtuzumab. *Drugs* 2003; 63(12): 1229–43.
- Dumont F.J. CAMPATH (alemtuzumab) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002; 2(1): 23–35.
- Waldmann H. A personal history of the CAMPATH-1H antibody. *Med. Oncol.* 2002; 9(1): 3–9.
- Zent C.S., Chen J.B., Kurten R.C. et al. Alemtuzumab (Campath-1H) does not kill chronic lymphocytic leukemia cells in serum free medium. *Leuk. Res.* 2004; 28: 495–507.
- Zent C.S., Secreto C.R., Laplant B.R. et al. Direct and complement dependent cytotoxicity in CLL cells from patients with high-risk early-intermediate stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with alemtuzumab and rituximab. *Leuk. Res.* 2008; 32: 1849–56.
- Gilleece M.H., Dexter T.M. Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood* 1993; 82: 807–12.
- Dyer M.J.S., Hale G., Marcus R.E. et al. Remission induction in patients with lymphoid malignancies using unconjugated Campath-1 monoclonal antibodies. *Leuk. Lymphoma* 1990; 2: 179–90.
- 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): 4990–7.
- Kennedy B., Hillmen P. Immunological effects and safe administration of alemtuzumab (MabCampath) in advanced B-CLL. *Med. Oncol.* 2002; 19: 49–55.
- 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.
- Stilgenbauer S., Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N. Eng. J. Med.* 2002; 347: 452–3.
- Losanski G., Heerema N., Flinn I. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103: 3278–81.
- Osterborg A., Dyer M.J., Bunjes D. et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European study group of CAMPATH-1H Treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1567–74.
- Keating M.J., Flinn I., Jaun V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554–61.
- Cao T.M., Nguyen D.D., Dugan K. et al. Incidence of cytomegalovirus (CMV) viremia during Campath-1H therapy for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) and prolymphocytic leukemia (PLL). *Blood* 2001; 98(Suppl.): 366a.
- Williams T.E., Roach J., Rugg T. et al. Frequency of cytomegalovirus pneumonia following alemtuzumab (Campath®) treatment in lymphoid malignancies: review of 1538 patients. *Blood* 2001; 98(Suppl.): 249b.
- Rai K., Byrd J., Peterson B.L. et al. Subcutaneous alemtuzumab following fludarabine for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): CALGB Study 19901. *Blood* 2003; 102.
- Rawstron A.C., Kennedy B., Moreton P. et al. Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 103(6): 2027–31.
- Kimby E., Wallblom A., Merup M. et al. Alemtuzumab (Campath-1H) S.C. is effective in patients with B-CLL with adverse chromosomal aberrations. Abstracts of the 10<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association 2005: 1258 (abstr.).
- Lundin J., Kimby E., Bjorkholm 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.
- Hale G., Rebello P., Brettman L. et al. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. *Blood* 2004; 104: 948–55.
- Osterborg A., Foa R., Bezars R.F. et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009: 1–9. [www.nature.com/leu](http://www.nature.com/leu). Leukemia advance online publication, 23 July 2009; doi:10.1038/leu.2009.146.
- 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: 484–90.
- Karlsson C., Norin S., Kimby E. et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation. *Leukemia* 2006; 20: 2204–7.
- Hainsworth J.D., Litchy S., Barton J.H. et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1746–51.
- O'Brien S.M., Keating M.J., MocarSKI E.S. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin. Lymph. Myeloma* 2006; 7(2): 125–30.
- Demko S., Summers J., Keegan P. et al. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 2008; 13: 167–74.
- Rawstron A.C., Kennedy B., Evans P.A. et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood* 2001; 98: 28–35.

43. 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: 2971–9.

44. Stilgenbauer S., Zenz T., Winkler D. et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(24): 3994–4001.

45. Wendtner C.M., Ritgen M., Schweighofer C.D. et al. Consolidation with alemtuzumab in patients 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.

46. Rai K.R., Janson D., Driscoll N. et al. Varying modes of maintenance therapy with Campath-1H in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2002; 103: 1099 (abstr.).

47. Thieblemont C., Bouafia F., Hornez E. et al. Maintenance therapy with a monthly injection of alemtuzumab prolongs response duration in patients with refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (B-CLL/SL). *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 711–4.

48. Barcellini W., Capalbo S., Agostinelli R.M. et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1689–92.

49. Marsh J., Gordon-Smith E. Campath-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy* 2001; 3(3): 189–95.

50. Karlsson C., Hansson L., Gelsing F., Lundin J. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized Cd52 monoclonal antibody). *Leukemia* 2007; 21: 511–4.

51. Laurenti L., Tarnani M., Efremov D.G. et al. Efficacy and safety of low-dose alemtuzumab as treatment of autoimmune hemolytic anemia in pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21: 1819–21.

52. 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.

53. Faderi S., Thomas D., O'Brein S. et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 101(9): 3413–5.

54. Bubis J.A., Schaal A.D., Kimtis E.A. et al. Subcutaneous administration of alemtuzumab: a single institution experience. *Blood* 2005; 106: 5029.

55. Wierda W., Faderl S., O'Brien S. et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR) is active for relapsed and refractory patients with CLL. *Blood* 2004; 104: 101a.

56. Sayala H.A., Moreton P., Kennedy B. et al. Eradication of minimal residual disease with alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia is associated with prolonged survival and is an appropriate therapeutic endpoint for relapsed CLL (abstract 3114). *Blood* 2007; 110: 916a.

57. 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(35): 5616–23.

58. Keating M., Coutre S., Rai K. et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Lymphoma* 2004; 4: 220–7.