

І.А. Крячок

Національний інститут раку,  
Київ, Україна

## КАМПАТ У ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ДОСЯГНЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, лікування, моноклональні антитіла, Кампат.

**Резюме.** У цьому огляді узагальнені дані щодо досвіду застосування препарату нового класу для лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії — моноклональних антитіл до CD52, препарату алемтузумаб (Кампат). Проведено огляд рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності та безпеки Кампату, представлено аналіз можливостей застосування препарату при різних клінічних ситуаціях, а саме — при рефрактерності та рецидиві захворювання, у ролі консолідації ремісії та як терапії 1-ї лінії лікування. Проаналізовано світовий досвід застосування препарату при внутрішньовенному та підшкірному шляхах введення.

Поява нового класу терапевтичних засобів, а саме терапевтичних моноклональних антитіл (МкАТ) до специфічних антигенів на поверхні трансформованих клітин являє собою новий підхід до лікування пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, в тому числі В-клітинною хронічною лімфоцитарною лейкемією (В-ХЛЛ), який суттєво відрізняється від традиційної хіміотерапії. Терапія МкАТ, так звана таргетна терапія, на відміну від цитостатиків, дає змогу впливати лише на патологічні клітини-мішені, не пошкоджуючи при цьому нормальні гемопоетичні клітини. Власне, синтез терапевтичних МкАТ вирішив одну із найважливіших проблем сучасної онкогематології — цільової терапії, що спрямована на усунення ізольовано клітин патологічного клону, який являє собою субстрат захворювання. Застосування МкАТ набуває широкого розповсюдження в онкології та онкогематології.

Одним із МкАТ, які широко застосовуються при лікуванні хронічних лімфопроліферативних захворювань, є алемтузумаб (Кампат, МабКампат). Алемтузумаб являє собою гуманізоване МкАТ IgG1 каппа, створене шляхом генної інженерії. Алемтузумаб був створений шляхом введення шести ділянок, які визначають компліментарність антитіла, із МкАТ IgG2a пацюків в імуноглобулінову молекулу IgG1 людини. Це антитіло є специфічним до антигену CD52-глікопротеїну, що експресується головним чином на поверхні нормальних та патологічних В- та Т-лімфоцитів периферичної крові, а також моноцитів, тимоцитів та макрофагів. Алемтузумаб зумовлює лізис лімфоцитів після зв'язування з антигеном CD52 шляхом активації комплементу, антитілозалежної клітинної цитотоксичності та індукції апоптозу [1–3]. Антиген CD52 виявлений на невеликій кількості (< 5%) гранулоцитів, відсутній на поверхні еритроцитів та тромбоцитів. Встановлено, що алемтузумаб не пошкоджує гемопоетичні стовбурові клітини або клітини-попередники кровотворення.

У клінічній практиці у США та Західній Європі алемтузумаб застосовують з 2001 р. як препарат для лікування пацієнтів, у яких терапія алкілюючими

агентами не була ефективною. На сьогодні препарат має більш розширені показання до застосування при ХЛЛ як у США, так і Європі [4]. Підсумовані дані перших 3 неконтрольованих досліджень II фази щодо застосування алемтузумабу при лікуванні пацієнтів з В-ХЛЛ (наведені у табл. 1).

Дослідження САМ211 — перше велике рандомізоване дослідження ефективності препарату Кампат у 93 хворих на ХЛЛ, які були рефрактерні до попереднього лікування з використанням алкілюючих препаратів та флударабіну. Схема лікування полягала у призначенні алемтузумабу в дозі 30 мг внутрішньовенно 3 рази на тиждень протягом 12 тиж максимально. Оцінку ефективності лікування проводили згідно з критеріями Національного інституту раку США. У результаті проведення лікування загальна позитивна відповідь (ЗВ) була досягнута у 33% випадків (повна ремісія (ПР) — у 2/93, часткова ремісія (ЧР) — у 29/93). Медіана тривалості відповіді на лікування становила 1,5 міс (від 0,4 до 3,7 міс) [5].

У 2 з 29 пацієнтів з ЧР відзначали повну ерадикацію пухлинних клітин з периферичної крові та кісткового мозку (КМ) і ПР їм не була встановлена тільки з огляду на персистувальну цитопенію. У 54% досягнута стабілізація захворювання (СЗ), яка супроводжувалася покращанням або повним зникненням клінічних проявів захворювання, таких як слабкість, В-симптоми, цитопенії, спленомегалія). У 89 з 90 хворих відбувалось усунення лімфоцитозу периферичної крові, як правило, протягом перших 2 тиж лікування. Значне зменшення лімфоцитозу КМ зареєстровано у 45% хворих, водночас як у 26% — картина КМ відповідала критеріям ПР. Зменшення або зникнення спленомегалії відзначали у 2/3 пацієнтів. За даними дослідження особливістю дії алемтузумабу була недостатня ефективність препарату при значній лімфаденопатії. Так, повна нормалізація розмірів лімфатичних вузлів (ЛВ) відбулась у 64% пацієнтів, у яких ЛВ не перевищували 2 см, водночас як у пацієнтів з ЛВ > 5 см позитивного впливу препарату на зменшення ЛВ не було. Медіана виживаності (МВ) становила 16 міс, що

Результати лікування хворих на В-ХЛЛ із застосуванням алемтузумабу при рефрактерності до стандартної терапії або при розвитку рецидиву захворювання (РЗ)

Параметри ефективності	Дослідження САМ211, Європа, США, 21 центр [5]	Дослідження 005, Європа, США, 24 центри [6]	Дослідження 009, США, 6 центрів [6]
Кількість пацієнтів, n	93	32	24
Діагностична група	Пацієнти з В-ХЛЛ, які раніше отримували алкілюючий препарат і у яких не досягнуто відповіді на терапію флударабіном	Пацієнти з В-ХЛЛ, у яких після лікування стандартними хіміотерапевтичними засобами не отримано відповіді на терапію або розвинувся РЗ	Пацієнти з В-ХЛЛ, у яких після лікування флударабіном не отримано відповіді на терапію або розвинувся РЗ
Медіана віку хворих, років	66	57	62
Характеристики захворювання, %			
Стадія III/IV за Rai	76	72	71
В-симптоми	42	31	21
Попередня терапія, %			
Алкілюючі препарати	100	100	92
Флударабін	100	34	100
Кількість попередніх режимів терапії (діапазон)	3 (2–7)	3 (1–10)	3 (1–8)
Початкова схема дозування	Поступове підвищення дози від 3–10 до 30 мг	Поступове підвищення дози від 10 до 30 мг	Поступове підвищення дози від 10 до 30 мг
Лікувальна схема дозування	30 мг внутрішньовенно 3 рази на тиждень	30 мг внутрішньовенно 3 рази на тиждень	30 мг внутрішньовенно 3 рази на тиждень
ЗВ, %	33	21	29
ПР	(23–43)*	(8–33)*	(11–47)*
ЧР	2	0	0
	31	21	29
Медіана тривалості ремісії, міс	7 (5–8)*	7 (5–23)*	11 (6–19)*
Медіана часу до досягнення ремісії, міс	2 (1–2)*	4 (1–5)*	4 (2–4)*
Вживаність без прогресування, міс	4 (3–5)*	5 (3–7)*	7 (3–9)*
Вживаність, міс:			
Всі пацієнти	16 (12–22)*	26 (12–44)*	28 (7–33)*
Пацієнти, у яких досягнута відповідь на терапію	33 (26–недосягнута)*	44 (28–недосягнута)*	36 (19–недосягнута)*

\* У дужках наведено 95% довірчий інтервал.

порівняно з історичним контролем, коли використовували альтернативні сальвадж-режими, мала перевага на 5 міс. Для пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування МВ становила 32 міс 45% хворих прожили довше ніж 18 міс, включаючи 19 пацієнтів, які жили 21–34 міс по завершенню лікування. 68% пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування були живі після завершення лікування при медіані спостереження 29 міс. Кількість інфекції 3-го та 4-го ступеня тяжкості (25 з 93 пацієнтів) не перевищувала аналогічний показник при лікуванні флударабіном. Інші дослідження підтвердили отриманий досвід дослідження САМ 211. Так, у дослідженні Rai та співавторів (2003) 136 хворих, які не відповіли або прогресували після лікування флударабіном, отримали терапію алемтузумабом. ЗВ на лікування становила 39,8% (ПР — 7,4%, ЧР — 32,4%) [7].

У 2001 році Kennedy та співавтори повідомили про загальну ефективність лікування із застосуванням алемтузумабу в 63% випадків (ПР — 44%, ЧР — 19%) у 77 рефрактерних пацієнтів з ХЛЛ або хворих на ХЛЛ у рецидиві захворювання (РЗ). У 12 пацієнтів, які знаходились у стані ПР по завершенню лікування патологічні лімфоцити не визначали в КМ за даними 4-кольорового цитофлюорометричного аналізу. Для тих, хто відповіли на лікування, актуарна виживаність при медіані спостереження 29 міс становило 75%. Виражена лімфаденопатія була асоційована з поганою відповіддю на лікування і низьким показником загальної виживаності [8].

**Застосування препарату у первинних хворих.** У ряді досліджень з вивчення ефективності терапії алемтузумабом виявлено, що його ефективність набагато вища у хворих на ХЛЛ, які раніше не отримували лікування. У дослідженні Lundin та співавторів (2002) представлені результати лікування 41 хворого на ХЛЛ з вперше встановленим діагнозом, які отримували Кампат у ролі терапії 1-ї лінії у стандартній дозі шляхом підшкірного введення максимально протягом 18 тиж. Автори повідомили, що серед 38 пацієнтів, які завершили лікування, досягли повної або часткової відповіді 87%, причому в 19% випадків була досягнута ПР захворювання. Особливо підкреслювалося, що серед тих пацієнтів, які позитивно відповіли на лікування, 81% мали III–IV ст. захворювання за Rai та 86% мали розміри периферичних ЛВ > 5 см. Отже, застосування алемтузумабу як терапії 1-ї лінії у хворих на ХЛЛ з вираженою лімфаденопатією, на відміну від рефрактерних хворих із значним збільшенням ЛВ, також є ефективним. У цьому дослідженні також було показано, що очищення периферичної крові від патологічних лімфоцитів відбувається вже на 6-му тижні лікування (починаючи з 3 тиж), однак максимальний ефект стосовно КМ спостерігається тільки на 18-му тижні лікування (66% пацієнтів досягли ПР або ЧР) [9]. Авторами був зроблений висновок, що алемтузумаб призводить до швидкого очищення периферичної крові від патологічних лімфоцитів, однак максимальна ефективність лікування, у тому числі й подовження безрецидивної виживаності досягається тільки при

очищенні КМ. Медіана часу до прогресування становила 14 міс (від 7 до 44 міс).

У рандомізованому дослідженні III фази САМ307, результати якого опубліковані Hillmen та співавторами, вивчалася ефективність внутрішньовенного введення алемтузумабу в первинних хворих ХЛЛ порівняно з хлорамбуцилом [10]. Пацієнти були розподілені на 2 групи, що отримували алемтузумаб у дозі 30 мг 3 рази на тиждень 12 тиж (перша група) або хлорамбуцил у дозі 40 мг/м<sup>2</sup> кожні 28 днів (друга група). Ефективність лікування у першій групі визнана достовірно вищою. Так, рівень ЗВ на терапію становив 83% у групі з алемтузумабом порівняно з 55% у групі з хлорамбуцилом, рівень ПР — 24% порівняно з 2%, а рівень безрецидивної виживаності — 14,6 міс порівняно з 11,7 міс, відповідно. Одночасно у пацієнтів, які отримували алемтузумаб, спостерігалася зниження ризику прогресії захворювання або смерті пацієнтів на 42% ( $p = 0,0001$ ). Також у цій групі хворих зареєстровано значне подовження часу до проведення іншого лікування. Слід відзначити, що у групі пацієнтів, які отримували алемтузумаб, зареєстровані випадки відсутності мінімальної залишкової хвороби (МЗХ), тобто була досягнута молекулярна ремісія захворювання. Окрім того, препарат був ефективним у лікуванні пацієнтів з групи несприятливого цитогенетичного прогнозу (ЗВ на терапію пацієнтів з 17p del становила 64%, для пацієнтів з 11q del — 87%). При стратифікації пацієнтів за показником розмірів ЛВ виявилася, що для хворих з розмірами ЛВ  $\geq 5$  см ЗВ на лікування становила 76%, а рівень безрецидивної виживаності — 11,1 міс для групи алемтузумабу та 44% і 8,8 міс відповідно для групи хлорамбуцилу. Окрім того, в групі алемтузумабу з розмірами ЛВ  $\geq 5$  см переважно пацієнти досягли ПР. Отже, при лікуванні первинних хворих на ХЛЛ алемтузумаб може також бути ефективним для лікування «bulky-disease». Переносимість курсів терапії була задовільною в обох групах. Приблизно однаковим виявився рівень анемії і тромбоцитопенії III–IV ст., вищим у групі алемтузумабу був рівень нейтропенії III–IV ст. порівняно з групою хлорамбуцилу (41% та 25% відповідно), а от частота фебрильної нейтропенії та інфекційних ускладнень була однаково низькою в обох групах. Єдиним ускладненням, достовірно зумовленим прийомом алемтузумабу стала реактивація CMV-інфекції.

А.С. Rawstron та співавтори у дослідженні (2004) намагалися ідентифікувати пацієнтів, що не відповідають на терапію алемтузумабом раніше ніж після 8 курсів терапії препаратом Кампат. Це пов'язано зі спробою зниження токсичності та вчасного вибору більш ефективної стратегії лікування рефрактерних пацієнтів з ХЛЛ. Проточну цитофлуориметрію проводили на 887 зразках периферичної крові та 201 зразку КМ у 43 пацієнтів з ХЛЛ, що проходили внутрішньовенну терапію алемтузумабом. Зникнення абсолютного лімфоцитозу відзначалося на 4-му тижні лікування, а значне зниження кількості пухлинних клі-

тин у КМ відбулося за умови постійного зниження кількості В-лімфоцитів менше ніж  $0,001 \times 10^9/\text{л}$ , що було рідкісним явищем у пацієнтів, які не відповідали на обрану терапію. Більшість пацієнтів (16/28), що не досягли позитивної відповіді на лікування, були 100% ідентифіковані за допомогою алгоритму: наявність  $> 0,001 \times 10^9/\text{л}$  периферичних В-лімфоцитів на 2-му тижні лікування, при менш ніж двократному зменшенні кількості циркулюючих В-лімфоцитів між 2-м та 4-м тижнем лікування. Тобто під час лікування рефрактерних форм ХЛЛ за допомогою препарату алемтузумаб моніторинг стану КМ необхідний після зникнення циркулюючих на периферії пухлинних клітин, і, можливо, при проведенні подальших проспективних досліджень спостереження за кількістю клітин пухлини у периферичній крові між 2-м та 4-м тижнем лікування стане показником оптимізації терапії [11].

**Роль алемтузумабу для ерадикації МЗХ.** Підставою для застосування алемтузумабу для ерадикації МЗХ послужили декілька постулатів. Відомо, що, не дивлячись на досягнення ПР або ЧР за допомогою стандартного лікування, у хворого рано або пізно розвивається РЗ. За критеріями визначення ремісії Національного інституту раку США та Робочої групи з вивчення ХЛЛ (NCI-WG), критеріями ПР є наявність в КМ хворого менше ніж 30% лімфоцитів. Отже, вже за визначенням ПР допускається наявність резидуальних пухлинних клітин в організмі хворого — тобто ПР не є істинно повною, що пояснює подальший розвиток РЗ. МЗХ визначається як стан захворювання, при якому в хворих з клінічною ПР у периферичній крові або КМ знаходяться клітини В-ХЛЛ. Впровадження в клінічну практику сучасних високочутливих методів визначення патологічних клітин в організмі хворого навіть у невеликій кількості робить можливим та ставить питання про зміну кінцевої мети лікування: повна ерадикація пухлинного В-ХЛЛ-клону (тобто МЗХ — негативність). Цей постулат підтверджений даними щодо покращання загальної виживаності у хворих з повною ерадикацією пухлинного клону [12, 13].

Попередні дані щодо вивчення ефектів алемтузумабу, які показали, що дія препарату максимально направлена на очищення від патологічних лімфоцитів периферичної крові, КМ, печінки та селезінки, послужило підґрунтям для подальшого застосування алемтузумабу для ерадикації МЗХ. С.М. Wendtner та співавторами проведено дослідження [17], яке показало, що додаткове призначення алемтузумабу після лікування хворих на ХЛЛ із застосуванням флударабіну дозволяє досягти повної ерадикації пухлинного клону, тобто ремісії на молекулярному рівні. Дослідження III фази проведено Німецькою кооперативною групою з вивчення ХЛЛ із залученням 21 хворого на ХЛЛ. Після того як пацієнти отримали ПР або ЧР після лікування флударабіном або комбінацією флударабіну з циклофосфамідом була проведе-

на рандомізація, згідно з якою хворі або отримували консолідує лікування алемтузумабом (11 пацієнтів), або не отримували лікування взагалі (10 пацієнтів). Алемтузумаб призначали у дозі 30 мг 3 рази на тиждень протягом 12 тиж. Після завершення етапу консолідації у 5 з 6 хворих отримано ремісію на молекулярному рівні. При медіані спостереження у хворих, які отримали алемтузумаб, досягнуто значно довшої виживаності без прогресування (відсутність прогресії 24,7 міс порівняно з 21,4 міс;  $p = 0,036$ ). Слід відзначити, що у частини хворих під час терапії алемтузумабом розвинулися інфекційні ускладнення (1 випадок легеневого аспергільозу IV ст.; 4 випадки CMV-реактивації III ст., що потребували внутрішньовенного призначення ганцикловіру; 1 випадок легеневого туберкульозу III ст.; 1 випадок herpes zoster III ст.), які були успішно ліковані, але послужили причиною для зупинки подальшого лікування. Автори зробили висновок, що застосування алемтузумабу після досягнення клінічної ремісії приводить до повної ерадикації пухлинного клону і подовження виживаності, однак є токсичним при лікуванні у стандартних дозах [14]. На сьогодні обговорюються дизайни протоколів клінічних досліджень з консолідує лікування алемтузумабом у відстрочений період після завершення основного лікування або у знижених дозах препарату. Можливість повної ерадикації пухлинного клону в пацієнтів з ХЛЛ при застосуванні алемтузумабу підтверджено також у 34 пацієнтів з ХЛЛ, які отримали консолідує лікування алемтузумабом після індукційної хіміотерапії на основі флударабіну. Оцінювалися також можливість отримання і проведення трансплантації стовбурових клітин периферичної крові після лікування алемтузумабом, переносимість та фармакокінетика препарату [15].

**Підшкірне введення препарату.** Результати дослідження підшкірного введення препарату як 1-ї лінії терапії, де препарат застосовували у 12 хворих ХЛЛ, були вперше опубліковані у 2002 р. [16]. Позитивна відповідь на терапію отримана у 9 хворих: у 2 хворих досягнута ПР та у 7 — ЧР. У 11 хворих протягом 3 тиж терапії нормалізувався склад периферичної крові та КМ. Середня тривалість відповіді на лікування становила 10 міс, у 1 хворого утримувалася довгий час. [16]. Результати іншого дослідження із застосуванням алемтузумабу як терапії 1-ї лі-

нії [9] представлено у розділі застосування препарату в первинних хворих.

У дослідженні S. Stilgenbauer та співавторів, до якого були включені 34 пацієнти, досягнуто ЗВ на лікування 37% (ПР — 4%, ЧР — 33%). Гематологічна токсичність III–IV ст. становила при нейтропенії — 66% випадків, тромбоцитопенії — 34%, інфекційних ускладненнях III–IV ст. — 24%. Померло 18 пацієнтів (12 — від прогресії захворювання, 3 — від сепсису, 2 — від причин не пов'язаних з ХЛЛ, 1 — на фоні попереднього лікування). Медіана загальної виживаності становила 17,4 міс, безрецидивної виживаності — 10,8 міс [17]. У дослідженні M. Montillo та співавторів, до якого залучено 21 хворий на ХЛЛ, досягнуто 100% рівень ЗВ на лікування (ПР — 95% та ЧР — 5%), після чого пацієнтам була проведена аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК). Після проведення АТГСК у 62% не було ознак МЗХ, зафіксованої за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У всіх пацієнтів колекція гемопоетичних стовбурових клітин була успішною та становила від 3 до  $35 \times 10^6/\text{кг}$  (медіана —  $23 \times 10^6/\text{кг}$ ). Медіана спостереження за 19/21 (90%) пацієнтів становила 20 міс (від 0 до 45 міс). Гематологічної токсичності III–IV ст. не зареєстровано. Один пацієнт помер від грибової пневмонії, 10 пацієнтів мали тривалі ускладнення, пов'язані з трансплантацією [18].

Таким чином, на сьогодні накопичений значний досвід застосування Кампату підшкірно (табл. 2). Слід відзначити, що безсумнівними перевагами підшкірного введення препарату є відсутність інфузійних реакцій, відсутність необхідності тривалих інфузій, тривалого перебування пацієнта у стаціонарі. Ефективність підшкірного шляху введення препарату аналогічна з внутрішньовенним. Багато дослідників вважають, що цей шлях введення препарату є дуже перспективним і в майбутньому прийде на зміну внутрішньовенному шляху введення.

**Комбінована терапія на основі Кампату.** У 2005 р. опубліковано фінальні результати II фази досліджень, які проводили у Кельні (Німеччина) з вивчення ефективності комбінованої схеми флударабін + кампат (ФлуКам) [19]. У групу було включено 36 хворих на ХЛЛ віком від 38 до 80 років, у яких розвинувся РЗ (24) або вони були рефрактерні до попереднього лікування (12). Середня кількість ліній попередньої терапії становила 2,6 (від 1 до 8), 22 хворих раніше

Таблиця 2

Результати лікування хворих на В-ХЛЛ із застосуванням алемтузумабу підшкірно

Публікація	Клінічна ситуація	n	Доза	ЗВ, %	ПР, %	Віддалений результат
Stilgenbauer S., et. al. [17]	ХЛЛ, рефрактерний до флударабіну	50	30 мг х 3 тиж	36	2	Виживаність без прогресування хвороби — 9,7 міс Загальна виживаність — 13,1 міс
Osterborg A., et. al. [4]	1-ша лінія терапії ХЛЛ	9	до 30 мг х 3 тиж	89	33	Тривалість відповіді 8–24 міс
Lundin J., et. al. [9]	1-ша лінія терапії ХЛЛ	41	30 мг х 3 тиж	87	19	Виживаність без прогресування хвороби $\geq 18$ міс
Montillo M., et. al. [18]	Консолідація при МЗХ + після відповіді на флударабін	35	10 мг х 3 тиж	89	83	51% МЗХ-негативних
Bubis J. et. al. [32]	Хворі на ХЛЛ, ХЛЛ/ОМЛ, СТCL, PTCL, які раніше отримували лікування	20	30 мг х 3 тиж	60	20	Немає даних

отримували флударабін і 9 з 22 були рефрактерні до нього. Схема полягала в призначенні флударабіну в дозі 30 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1–3-й день курсу та Кампату в дозі 30 мг внутрішньовенно 1–3-й день курсу (після етапу підвищення дози перед початком першого курсу 3–10–30 мг). ЗВ на терапію — у 83%, з них у 50% досягнута ЧР та у 30% — ПР, підтверджене результатами імунофенотипування. Слід відзначити, що 6 з 9 хворих, рефрактерних до попереднього лікування флударабіном, позитивно відповіли на схему ФлуКам. Нормалізація показників крові, стану КМ та зменшення розмірів селезінки відбувалося вже після 1–2 курсів терапії. За період спостереження 15 міс медіана загальної виживаності для хворих, які знаходилися у стані ПР, не досягнута, час до прогресування захворювання становив 21,9 міс; для хворих у стані ЧР — медіана загальної виживаності — 35,6 міс, час до прогресування захворювання — 12,97 міс. Аналіз проявів токсичності показав, що найчастіше у хворих відзначали інфузійні реакції 1–2-го ступеня, які проявлялися на 1-ше та 2-ге введення препарату. Основними проявами віддаленої токсичності була мієлотоксичність 3-го та 4-го ступеня, а саме лейкопенія, яку відзначали при проведенні 44% курсів, нейтропенія — 26%, тромбоцитопенія — у 30%. Інфекційні ускладнення частіше відзначали при проведенні перших 3 курсів лікування, в групі хворих зареєстровано тільки 2 випадки реактивації CMV 3-го ступеня, не дивлячись на той факт, що 80% хворих були IgG CMV-позитивні до початку лікування. На основі отриманих результатів дослідження автори роблять висновок, що вказана схема є ефективною при рефрактерності до стандартного лікування та при P3 і добре переноситься хворими. Слід відзначити, що наразі проводиться дослідження III фази з вивчення ефективності такої схеми і, можна сподіватися, що по закінченню дослідження вона буде рекомендована як стандарт лікування для хворих на ХЛЛ у P3 та при розвитку рефрактерності до стандартного лікування.

Проведено перші спроби комбінації анти-CD52 і анти-CD20 МкАТ для лікування рефрактерних форм ХЛПЗ та P3 ХЛЛ. Так S. Faderi та співавтори [20] застосували ритуксимаб поєднано з алемтузумабом у 39 пацієнтів з ХЛЛ (32), ХЛЛ/поліморфоцитарним лейкозом (1), неходжкінською злоскісною лімфомою мантийної зони (4) та синдромом Ріхтера (2). ЗВ на терапію становила 52% (ПР — 40%), середній час до прогресування захворювання — 6 міс при МВ — 11 міс. Токсичність проявлялась інфузійними реакціями легкого ступеня, інфекційними ускладненнями (52%). У 27% хворих була зафіксована CMV-антигенемія, але тільки у 15% вона супроводжувалася клінічними проявами інфекції. Автори зробили висновок, що комбіноване застосування двох МкАТ анти-CD20 та анти-CD52 є ефективним способом лікування рефрактерних форм та P3 ХЛПЗ при допустимому рівні токсичності. Отримані повідомлення про високу ефективність схеми, яка поєднує циклофосфамід, флударабін, алемтузумаб та ри-

туксимаб (CFAR) [21]. Ефективність даної комбінації у 31 хворих, які раніше отримали в середньому 4 лінії терапії (від 1 до 9), становила 58%, при чому в 7 хворих (23%) було досягнуто ПР. У більшості пацієнтів досліджуваної групи з позитивною відповіддю на терапію (83%) було встановлено також наявність молекулярної ремісії за даними цитопроточної флуорометрії. Під час застосування схеми CFAR спостерігали значну мієлотоксичність, а саме: нейтропенію III–IV ст. у 97% хворих, тромбоцитопенію III–IV ст. у 58% хворих і анемію III ст. — у 39% хворих. Зареєстровано також декілька випадків реактивації CMV. Автори роблять висновок про те, що схема CFAR є ефективною та приводить до повної елімінації пухлинного клону в переважній більшості пацієнтів, хоча і супроводжується високим рівнем мієлосупресії та вірусної реактивації [21]. Таким чином, стратегія подвійної таргетної терапії з використанням анти-CD52 та анти-CD20 та цитостатичних препаратів є багатообіцяючою, особливо для досягнення молекулярної ремісії. Перспективним є дослідження того факту, чи застосування препаратів з різними механізмами дії на пухлинну клітину, які включені в цю схему, призводить до подовження часу до прогресування захворювання.

Зважаючи на результати, тривають два масштабних дослідження III фази, метою яких є оцінка ролі алемтузумабу в комбінації з хіміотерапією: CAM314 (внутрішньовенно флударабін 30 мг/м<sup>2</sup> і внутрішньовенно алемтузумаб 30 мг 3 дні з подальшою ескалацією дози (FluCam) проти флударабін 25 мг/м<sup>2</sup> 5 днів кожні 28 днів як терапія 2-ї лінії); HOVON 68 (флударабін 40 мг/м<sup>2</sup> *per os*, циклофосфамід 250 мг/м<sup>2</sup> *per os* 3 дні й низькодозовий алемтузумаб (30 мг 3 дози в циклі 1 і 1 доза при подальших циклах (FCCam) порівняно із флударабіном *per os* 40 мг/м<sup>2</sup> і циклофосфамідом 250 мг/м<sup>2</sup> *per os* (FC) кожні 4 тиж 6 циклів у 1-й лінії для пацієнтів високого ризику).

Групи GCF-LLC/MW (Groupe Cooperateur Francais Leucemie Lymphoide Chronique/Macroglobulinemie de Waldenstrom) та GOELAMS (Groupe-Oest-Est d'Etude des Leucemias et Autres Maladies du Sang) провели дослідження CLL2007FMP, в якому первинні пацієнти зі стадією ХЛЛ В або С за Binet були рандомізовані у групи, які отримували FCR та FCCam (підшкірно алемтузумаб 30 мг, флударабін *per os* 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамід 250 мг/м<sup>2</sup> *per os* 1-й і 3-й день кожні 4 тиж 6 циклів). Це дослідження було припинено у зв'язку з великою кількістю летальних випадків в групі FCCam. Звіт по цьому дослідженні ще не опубліковано, однак з огляду на нього на сьогодні не рекомендовано застосовувати комбінації алемтузумабу поза контрольованими клінічними дослідженнями.

У 2009 р. Österborg та співавторами були опубліковані настанови з використання алемтузумабу при лікуванні ХЛЛ. Згідно з цими рекомендаціями тривалість терапії алемтузумабом повинна становити 12 тиж (36 введень) або до появи явних ознак прогресування захворювання. Оцінку КМ слід проводити не раніше 12 тиж від початку лікування [22–24]). При лі-

куванні алектумумабом майже в усіх хворих в периферичній крові спостерігається зменшення кількості ХЛЛ-клітин уже протягом перших 4 тиж лікування. Значне зменшення патологічних клітин у КМ відбувається тільки після повної ерадикації патологічних клітин з периферичної крові [22, 24]. Отримані дані є підставою для рекомендації щодо тривалості лікування не менше ніж 12 тиж для досягнення максимального ефекту. Переваги терапії тривалістю > 12 тиж залишаються нез'ясованими, хоча результати деяких досліджень свідчать про кращу ефективність цього методу (у тому числі при підшкірному введенні) [22, 27]. Згідно з останнім дослідженням припинення терапії через 7–8 тиж має тільки позитивний вплив на периферичну кров і не нормалізує стан КМ.

12-тижнева терапія алектумумабом характеризується задовільною периносимістю і токсичністю [26, 28]. При монотерапії токсичність передбачувана, частіше виникає на перших тижнях лікування, у зв'язку з чим розроблені та рекомендовані до обов'язкового впровадження алгоритми профілактики ускладнень. Кількість побічних ефектів під час лікування зменшується з часом, а випадки СМV-інфекції після 8-го тижня терапії спостерігаються рідко [29]. У клінічній практиці широко використовується ПЛР-СМV-моніторинг, тому реактивація інфекцій може бути вчасно виявлена і ефективно вилікувана. Слід відзначити, що препарат ефективний у хворих на ХЛЛ з цитопенією, яка зумовлена високим ступенем інфільтрації КМ. Після відновлення показників крові можливе подальше проведення хіміотерапії [4]. Показанням до застосування алектумумабу також є аутоімунна гемолітична анемія й аутоімунна тромбоцитопенія, нечутлива до стандартної терапії [30, 31].

Враховуючи високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, при лікуванні алектумумабом рекомендовано щотижневий моніторинг СМV-реактивації шляхом кількісної ПЛР. При цьому лабораторний моніторинг не виключає необхідність клінічного обстеження на предмет наявності ранніх ознак СМV-реактивації (субфебрильна температура, слабкість, підвищення С-реактивного білка в крові). При появі цих ознак необхідно негайно провести ПЛР СМV-аналіз. Однак один позитивний результат у асимптоматичного хворого не є приводом для припинення терапії. При збільшенні кількості копій реплікації вірусу в крові або при наявності симптомів СМV-реактивації терапію слід призупинити. Продовжити терапію алектумумабом можна після ефективної анти-СМV-терапії, зникненні всіх симптомів і тривалій СМV-негативній ПЛР. Слід підкреслити, що у хворих з лихоманкою і негативним ПЛР-СМV необхідно обстежити пацієнта на інші інфекції. Найважливішою діагностичною процедурою є комп'ютерна томографія легень (при необхідності — бронхоскопія і бронхоальвеолярний лаваж) для виключення пневмоцист і культури крові та ПЛР для виключення аденовірусу, вірусу Епштейна — Барр та інших потенційних збудників.

## ВИСНОВКИ

1. Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що Кампат заслуговує широкого впровадження в клінічну практику лікування ХЛЛ. Без сумніву, препарат є засобом вибору при рефрактерності до стандартного лікування або РЗ. Більш позитивні результати терапії у цьому випадку досягаються у хворих, які не є тяжко передлікованими та отримали не більш ніж 1–2 лінії попередньої терапії.

2. Великі перспективи відкриваються для хворих на ХЛЛ, коли препарат застосовують при досягненні ПР або ЧР за допомогою стандартного лікування у ролі консолідації лікування з метою досягнення молекулярної ремісії, яка в свою чергу пов'язана з подовженням безрецидивної та загальної виживаності хворих. На нашу думку, застосування Кампату в такій ситуації є одним з найбільш перспективних напрямків у лікуванні хворих на ХЛЛ, однак розробка стандартних рекомендацій потребує проведення масштабних рандомізованих досліджень з вивчення оптимальних доз та строків введення препарату.

3. Новим підходом до терапії первинних хворих на ХЛЛ є застосування Кампату як терапії 1-ї лінії. Монотерапія алектумумабом є безпечною опцією для терапії 1-ї лінії. Кандидатами для призначення алектумумабу є пацієнти похилого віку, пацієнти з делецією 17p, панцитопенією, пов'язаною з інфільтрацією КМ і пацієнти з рефрактерною аутоімунною цитопенією.

4. Тривалість лікування при монотерапії має тривати при можливості мінімум 12 тиж, дослідження КМ для оцінки відповіді проводити після 12 тиж лікування. Протягом усього курсу лікування необхідно проводити щотижневий моніторинг СМV-реактивації.

5. Підшкірне введення препарату є безпечним, простим для хворих і медичних працівників, ефективність еквівалентна порівняно з внутрішньовенним введенням.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Dumont FJ. FCAMPATH (alemtuzumab) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; **2** (1): 23–35.
2. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alemtuzumab. *Drugs* 2003; **63** (12): 1229–43.
3. Waldmann H. A personal history of the CAMPATH-1H antibody. *Med Oncol* 2002; **9** (1): 3–9.
4. Österborg A, Foà R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; **23**: 1980–8.
5. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; **99** (10): 3554–61.
6. Clendenin NJ, Nethersell ABW, Scott JE, et al. Phase I/II trials of CAMPATH-1H, a humanized anti-lymphocytic monoclonal antibody (MoAb) in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Blood* 1992; **80** (Suppl 1): 158a (abstr 624).
7. Rai K, Byrd J, Peterson BL, et al. Subcutaneous alemtuzumab following fludarabine for previously untreated patients with chronic

lymphocytic leukemia (CLL): CALGB Study 19901. *Blood* 2003; **102**.

8. **Kennedy B, Hillmen P.** Immunological Effects and Safe Administration of Alemtuzumab (MabCampath) in Advanced B-CLL. *Med Oncol* 2002; **19**: 49–55.

9. **Lundin J, Kimby E, Björkholm 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** (3): 768–73.

10. **Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al.** Alemtuzumab compared with chlorambucil at first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5616–23.

11. **Rawstron AC, Kennedy B, Moreton PA, et al.** Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood USA* 2004; **103** (6): 2027–31.

12. **Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, 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**: 29–35.

13. **Montserrat E.** Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Achieving Minimal Residual Disease—Negative Status As a Goal. *J Clin Oncol* 2005; **23** (13): 2884–5.

14. **Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, 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.

15. **Montillo M, Tedeschi A, Miquelisz S, et al.** Alemtuzumab As Consolidation After a Response to Fludarabine Is Effective in Purging Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2006; **24** (15): 2337–42.

16. **Osterborg A, Mellstedt H, Keating M.** Clinical effects of alemtuzumab (Campath-1H) in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Med Oncol* 2002; **19** (3): 243–9.

17. **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.

18. **Tedeschi A, Cairoli R, Montillo M, et al.** Feasibility of autologous stem cell transplantation (ASCT) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with sequential fludarabine and campath-1H. *Blood* 2004; **104**: 520a.

19. **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.

20. **Faderl 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.

21. **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.

22. **Lundin J, Kimby E, Björkholm 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** (3): 768–73.

23. **Osterborg A, Dyer MJ, 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** (4): 1567–74.

24. **Rawstron AC, 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. Epub 2003 Nov 20.

25. **Sayala HA, Moreton P, Jones RA, 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. *Blood* 2006; **108** (11): 1–14a.

26. **Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al.** Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; **25** (35): 5616–23.

27. **Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes DJ, 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. *Clin Oncol* 1997; **15** (4): 1567–74.

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

29. **Lundin J, Kimby E, Björkholm 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** (3): 768–73.

30. **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.

31. **Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, 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.

32. **Bubis JA, Schaal AD, Kimitis EA, et al.** Subcutaneous administration of alemtuzumab: a single institution experience. *Blood* 2005; **106**: 5029.

## CAMPAT IN THE THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

*I.A. Kriachek*

**Summary.** *This review summarizes data on the experiences of a new class of drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia — mAbs to the CD52, the drug Alemtuzumab (Campath). A review of randomized clinical studies on efficacy and safety of Campath, an analysis of the possible application of the drug in different clinical situations — in refractory and relapse of the disease, as consolidation of remission and as first-line treatment. The world experience of the intravenous and subcutaneous routes of drug's administration.*

**Key Words:** chronic lymphocytic leukemia, treatment, monoclonal antibody, Campath.