

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, лечение, химиорезистентность, алемтузумаб, эффективность, безопасность, активация инфекций.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

**Резюме.** Обобщены результаты международных исследований эффективности и переносимости препарата алемтузумаб (МкАТ к CD52) в 1-й и 2-й линии лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом. Приведены рекомендации экспертов (разработанные в 2004 и 2009 г.) относительно показаний к применению препарата, схемы лечения, мониторинга пациентов, профилактики и лечения побочных эффектов.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенной формой лейкозов (около 30%), у взрослых жителей стран Европы и Северной Америки [1, 2]. Заболеваемость ХЛЛ в США, по данным Национального института рака, — 3,5 случая на 100 тыс. населения (5 — у мужчин, 2,5 — у женщин). В 2009 г. в США выявлено 15 110 новых случаев ХЛЛ и 4390 случаев смерти от этого заболевания [1]. В Украине в 2009 г. ХЛЛ был впервые выявлен у 1226 больных, заболеваемость составила 3,27 случая на 100 тыс. взрослого населения; общее количество больных ХЛЛ — 9447 (25,21 на 100 тыс. взрослого населения) человек [3]. ХЛЛ выявляют преимущественно у лиц зрелого и пожилого возраста, редко диагностируют у пациентов в возрасте моложе 50 лет и практически отсутствует это заболевание у лиц юношеского и детского возраста. По данным ВОЗ, в то время как общая заболеваемость ХЛЛ составляет в разных регионах мира от 2 до 6 случаев на 100 тыс. населения, среди лиц в возрасте старше 65 лет она возрастает до 12,8; средний возраст мужчин в момент выявления заболевания — 70 лет, женщин — 74 года [4, 5].

Для ХЛЛ характерна гетерогенность клинических проявлений, течения и прогноза заболевания, обусловленная, в первую очередь, различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов *IgHV* (соматические мутации последних определяют в клетках 50–60% пациентов, не выявляют у 40–50%), а также такими генетическими аномалиями, как трисомия хромосомы 12, делеции 13q, 11q, 6q, делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p13) [4]. Цитогенетический анализ 325 больных ХЛЛ выявил, что у 82% имели место упомянутые выше хромосомные aberrации: делеции 13q — 55%, 11q — 18%, 17p — 7%; 6q — 9%, трисомия 12—16% [6]. Специфические цитогенетические признаки строго ассоциировались с течением болезни и выживаемостью; у больных с делецией 17p или 11q отмечали более быстрое прогрессирование болезни и более низкую выживаемость, чем у больных с делецией 13q,

трисомией 12 или без цитогенетических нарушений (с нормальным кариотипом) [5, 6]. Наличие одной aberrации более благоприятно в прогностическом плане, чем выявление комплекса нарушений кариотипа. Распространение перечисленных выше структурных нарушений хромосом варьирует в зависимости от наличия или отсутствия мутации генов *IgHV*.

С неблагоприятным прогнозом ассоциируются, как правило, делеции 11q и 17p13, сопровождающиеся нарушениями функций и/или появлением мутантной формы белка p53. Выявлен район делеции 11q22.3–q23.1, содержащий гены *NPAT*, *CUL5*, *PPP2R1B*, *DDX10*, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза, а также ген *ATM*, продукт экспрессии которого участвует в регуляции функциональной активности p53. Делеция 17p13 (одно из наиболее частых структурных нарушений хромосомы 17 при ХЛЛ) прямо связана с аномалией p53, поскольку ген *p53* локализован в районе 17p13.1. Частота выявления аномалий p53 (делеция 17p13 или p53 суперэкспрессия/мутация) выше среди больных с рецидивами ХЛЛ (50%), резистентных к химиотерапии (ХТ), чем среди ранее не леченных пациентов (7%) [7]. Нарушения p53 при ХЛЛ ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, резистентностью к ХТ, развитием синдрома Рихтера. Дефекты в системе ATM/p53 могут служить независимыми маркерами формы ХЛЛ, устойчивой к ХТ [8–11]. Молекулярная гетерогенность клеток ХЛЛ обуславливает вариабельность прогноза эффективности «классической» ХТ вплоть до «очень плохого». Это в свою очередь потребовало разработать новые стратегии лечения больных ХЛЛ, учитывающие молекулярные характеристики конкретного пациента и включающие более активные, действующие через p53-независимые механизмы агенты, в частности моноклональные антитела (МкАТ) к лимфоцитарным антигенам.

В ХТ пациентов с ХЛЛ применяют антиметаболиты (флударабин) и алкилирующие соедине-

ния (циклофосфамид, хлорамбуцил). Стандартом 1-й линии лечения для больных более молодого возраста является комбинированная ХТ флударабином и циклофосфамидом (FC) [6, 12, 13]. У больных пожилого возраста, а также у пациентов любого возраста в США [14] в 1-й линии терапии применяют хлорамбуцил [15]. Относительно недавно показана более высокая эффективность по сравнению со схемой FC комбинированного применения флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба (схема FCR). Эта схема эффективна как в 1-й линии лечения больных с распространенным ХЛЛ, так и у ранее леченных пациентов при прогрессировании болезни, а также при резистентности к флударабину [16–18].

Алемтузумаб (**Кампат, МабКампат**) — препарат, представляющий собой гуманизированные МкАТ к CD52 — гликопротеину, имеющему высокий уровень экспрессии на поверхности нормальных и злокачественно трансформированных Т- и В-лимфоцитов, но не стволовых гемопоэтических клеток [19–21]. Связывание алемтузумаба с CD52 лимфоцитов индуцирует реакции комплемент-зависимой цитотоксичности [22, 23], антителозависимой клеточной цитотоксичности [22] и прямой клеточной цитотоксичности [24–26]. Сведения о прямом цитотоксическом эффекте алемтузумаба противоречивы [27, 28].

Первые клинические исследования алемтузумаба показали его эффективность во 2-й линии лечения больных ХЛЛ, резистентных к флударабину, а также больных с минимальной остаточной болезнью или пациентов, у которых ХТ 1-й линии оказалась успешной, но затем болезнь вновь прогрессировала [29–32]. Ответ на применение алемтузумаба достаточно быстро (в среднем через 1,5 мес) регистрировался со стороны клеточного состава периферической крови, а несколько позднее — и костного мозга пациентов [31, 33].

В рандомизированном исследовании CAM211 (93 пациента с ХЛЛ) общий объективный ответ (ORR) на применение алемтузумаба составил 33% (в том числе полный ответ (CR) — у 2%; исчезновение клеточных признаков ХЛЛ в крови, костном мозге, лимфатических узлах (ЛУ) и других сайтах проявления болезни при сохранении анемии и тромбоцитопении — у 7%; усредненный CR — 4%). Стабилизация болезни достигнута в 54% случаев. Средняя продолжительность ответа составила 8,7 мес. Медианы времени до прогрессирования болезни и общей продолжительности жизни (соответственно 9,5 и 32,0 мес) пациентов, продемонстрировавших объективный ответ, были достоверно выше, чем у резистентных к алемтузумабу (соответственно 4,7 и 16,0 мес). Дополнительным преимуществом было удлинение периода «свободного от лечения» (chemotherapy free period): в среднем — 4 мес до и 10 мес после применения алемтузумаба. Зафиксировано также улучшение качества жизни (исчезновение дискомфорта от увеличенных лимфоуз-

лов; восстановление аппетита; уменьшение потери массы тела; снижение или исчезновение лихорадки, ночной потливости, усталости) пациентов, показавших объективный ответ или стабилизацию болезни при введении алемтузумаба. По сравнению с контрольной группой (стандартная ХТ) в группе пациентов, получавших алемтузумаб, были снижены частота инфекционных осложнений лечения и смертность от последних [29, 31].

Учитывая, что ХЛЛ (В-ХЛЛ) выявляют преимущественно у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) [31], была изучена эффективность алемтузумаба в этой возрастной категории. В исследовании CAM211, результаты которого описано выше, были включены 26 пациентов в возрасте старше 70 лет. ORR в этой возрастной подгруппе составил 29%, CR — 3,5%, что практически совпадает с общими результатами исследования [31]. CR на введение алемтузумаба был зарегистрирован у пациентов в возрасте 69 лет–71 года и в исследовании K. R. Rai и соавторов [32]. На основе этих результатов, а также данных о длительности периода до прогрессирования болезни, качестве жизни, частоте осложнений лечения был сделан вывод, что пациенты пожилого возраста могут лечиться алемтузумабом столь же продолжительно и эффективно, как и пациенты более молодого возраста [29].

Ранние исследования алемтузумаба позволили установить длительность применения препарата не менее 6 нед. После достижения ответа желательно еще 6 нед лечения при регулярном клиническом наблюдении; гематологическом мониторинге (при наличии анемии, тромбоцитопении, нейтропении — терапия сопровождения по показаниям) [29, 32, 35]; выявлении и лечении последствий активации оппортунистических инфекций (в первую очередь цитомегаловирусной) [31, 32, 35–37].

У части пациентов как при внутривенном (в/в) [29, 31], так и подкожном (п/к) [38] введении алемтузумаба зафиксированы острые реакции (infusion-related events) 1–2-й степени. Наиболее часто такие реакции (лихорадка при в/в введении — 69%, при п/к — 68%; озноб — 77 и 15%; крапивница — 44 и 0%; гипотензия — 14 и 0%; одышка — 11–17 и 0%; тошнота — 78 и 0%, диарея — 12 и 0%; головная боль — 13 и 0%; усталость — 14 и 5%; реакция в месте введения — 0 и 88% соответственно) наблюдались в течение 1-й недели, начинаясь через 5–6 ч после инъекции. Перечисленные реакции легко купировались и практически все пациенты имели возможность продолжить лечение [29, 31, 38, 39].

Благодаря высокой эффективности при приемлемом уровне побочных эффектов алемтузумаб получил быстрое признание и в 2001 г. был рекомендован в США и странах Европы для продолжения лечения больных ХЛЛ, ранее получавших алкилирующие препараты, а также пациентов, резистентным к флударабину. В августе 2002 г. предложен консенсус экспертов, имеющих опыт применения алемтузумаба

(его окончательный вариант опубликован в 2004 г.), в котором были изложены основные принципы применения этого препарата и терапии сопровождения у больных ХЛЛ, позволяющие достичь максимального терапевтического эффекта при существенном смягчении негативных эффектов лечения [29, 40].

Несколько позднее начаты исследования эффективности монотерапии алемтузумабом в 1-й линии лечения больных ХЛЛ. Первым из них было испытание II фазы, проведенное в Швеции. Ранее не леченные пациенты с ХЛЛ получали Алемтузумаб (30 мг п/к) 3 раза в неделю в течение 18 нед. У 38 оцененных больных ORR наблюдали в 87%, в том числе CR — в 19%, частичный ответ (PR) — в 68%. При долгосрочном наблюдении медиана времени до исчезновения эффекта лечения (time to treatment failure, TTTF) составила 28 мес для группы в целом (38 больных), 32 мес — для 33 пациентов, ответивших на лечение (ORR), и 77 мес — для 7 пациентов с CR. Сравнение с 75 пациентами рандомизированной группы исторического контроля, получавшими стандартную ХТ, показало повышение уровней ORR и CR и удлинение TTTF при применении алемтузумаба [41]. Как во время лечения, так и в последующем частота инфекционных осложнений и риск развития синдрома Рихтера были примерно одинаковыми в основной и контрольной группе [42].

В 2007 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического испытания III фазы (SAM 307), в котором сравнивали эффективность монотерапии алемтузумабом и хлорамбуцилом в 1-й линии лечения больных ХЛЛ [14]. В исследовании были включены 297 не леченных ранее пациентов в возрасте старше 18 лет, у которых был диагностирован В-ХЛЛ; с прогнозируемой продолжительностью жизни не менее 12 нед, с адекватной функцией печени и почек. Критериями исключения из исследования были длительное пероральное применение кортикостероидов, аутоиммунная тромбоцитопения, предшествующая трансплантация костного мозга, поражение ХЛЛ центральной нервной системы, положительная количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на цитомегаловирус (CMV), ВИЧ-позитивность, наличие острых инфекций.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы (табл. 1). Пациентам основной группы в/в вводили алемтузумаб (после ежедневной эскалации дозы 3, 10, 30 мг) 3 раза в неделю по 30 мг. Медиана длительности времени лечения алемтузумабом — 11,7 нед (от 0 до 33 нед), средняя кумулятивная доза препарата — 956 мг (от 2 до 1645 мг). Лечение по описанной схеме получило подавляющее большинство пациентов, рандомизированных в основную группу (97,3%, 143 человека). За 30 мин до введения алемтузумаба проводили премедикацию (дифенилгидрамин, ацетаминофен или парацетамол *per os*, при необходимости меперидин или гидрокортизон в/в. В течение 1-го месяца лечения пациенты получали *per os* аллопуринол (с (-1)-го по 13-й день). В течение курса лечения и по

крайне мере 2 мес после его окончания (до достижения уровня  $CD4^+ \geq 200$  клеток/ $\mu L$ ) профилактически применяли триметоприм/сульфаметоксазол и фамцикловир (или эквивалентные препараты).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование SAM 307[14]

| Характеристики   | Алемтузумаб<br>(n = 149) |      | Хлорамбуцил<br>(n = 148) |      |
|--|--------------------------|------|--------------------------|------|
|  | Количество<br>больных, n | %    | Количество<br>больных, n | %    |
| Возраст, лет <sup>1</sup>  | 59,0 (35–86)             |      | 60,0 (36–83)             |      |
| Пол:   |                          |      |                          |      |
| мужчины  | 106                      | 71,1 | 107                      | 72,3 |
| женщины  | 43                       | 28,9 | 41                       | 27,7 |
| Стадия Rai (IRRP)  |                          |      |                          |      |
| 0 <sup>2</sup>   | 6                        | 4,0  | 3                        | 2,0  |
| I–II   | 93                       | 62,4 | 96                       | 64,9 |
| III/IV   | 50                       | 33,6 | 49                       | 33,1 |
| Время от постановки диагноза до включения в исследование, мес <sup>1</sup> | 9,38<br>(–0,5–167,4*)    |      | 7,85<br>(0,1–224,8)      |      |
| Максимальный размер ЛУ, см   |                          |      |                          |      |
| < 5  | 107                      | 71,8 | 104                      | 70,3 |
| ≥ 5  | 33                       | 22,1 | 34                       | 23,0 |
| ЛУ не увеличены  | 8                        | 5,4  | 10                       | 6,8  |
| Пальпируемая гепатомегалия   | 43                       | 28,9 | 27                       | 18,2 |
| Пальпируемая спленомегалия   | 53                       | 35,6 | 56                       | 37,8 |
| Общее состояние больного (ВОЗ, ECOG)                                       |                          |      |                          |      |
| 0–1  | 143                      |      | 143                      |      |
| 2  | 5                        | 3,4  | 5                        | 3,4  |
| Ночная потливость  | 64                       | 43,0 | 69                       | 46,6 |
| Уменьшение массы тела > 10%  | 9                        | 6,0  | 16                       | 10,8 |
| Лихорадка  | 1                        | 0,7  | 2                        | 1,4  |
| Цитогенетические подгруппы <sup>3</sup>                                    |                          |      |                          |      |
| 17p13.1(p53)   | 11                       | 7,7  | 10                       | 7,2  |
| Любая делеция 11q  | 23                       | 16,1 | 31                       | 22,3 |
| Трисомия 12 (без делеций 11q или 17p)                                      | 24                       | 16,8 | 10                       | 7,2  |
| Нормальный кариотип  | 25                       | 17,5 | 26                       | 18,7 |
| Одиночная делеция 13q  | 33                       | 23,1 | 34                       | 24,5 |
| Другие комбинированные нарушения   | 27                       | 18,9 | 28                       | 20,1 |

<sup>1</sup>Среднее значение (крайние значения параметра).

<sup>2</sup>Пациенты были оценены как «стадия Rai 0» (n = 5) или «неподтвержденный диагноз В-ХЛЛ» по IRRP (independent response review panel) (n = 4).

<sup>3</sup>Распределение проведено согласно иерархическому методу Döhner et al. [5], основная группа (алемтузумаб) (n = 143); контрольная группа (n = 139).

\*Один пациент был включен в исследование до окончательного уточнения диагноза ХЛЛ.

Пациенты контрольной группы получали перорально хлорамбуцил 40 мг/м<sup>2</sup> каждые 28 дней и аллопуринол перорально с (-1)-го по 8-й день первых трех циклов. Медиана длительности времени лечения хлорамбуцилом — 28,3 нед (от 4 до 59 нед), средняя кумулятивная доза препарата — 515 мг (от 60 до 1168 мг), среднее количество циклов — 7 (от 1 до 12).

До начала исследования у всех пациентов был проведен цитогенетический анализ клеток периферической крови, результаты которого в дальнейшем использовали для стратификации результативности лечения в зависимости от хромосомных аномалий. Определяли хромосомные aberrации в 17p13.1 (p53), 13q14 (RBI, D13S319 и D13S24), 11q22–11q23 (ATM и MLL), 6q27 (субтеломера), 6q21 (альфасателлиты хромосомы 6q21), трисомию 8q24 (c-Мус), трисомию 12q13 (CEP12), а также транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH, 14q32.33). Цитогенетический анализ и определение минимальной

## КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

остаточной болезни (MRD) проводили в Центральной лаборатории исследования CAM 307.

Все пациенты дали информированное письменное согласие на включение в исследование.

Эффективность лечения алемтузумабом по всем параметрам достоверно превышала эффективность хлорамбуцила. В частности, ORR в основной группе составил 83,2%, в контрольной — 55,4% ( $p < 0,0001$ ); CR — соответственно 24,2 и 2,0% ( $p < 0,0001$ ), без признаков MRD — 7,4 и 0,0% ( $p < 0,0008$ ); время жизни до прогрессирования болезни (progression-free survival, PFS) — 14,6 мес (95% ДИ 12,3–21,7 мес) против 11,7 мес (95% ДИ 9,9–13,2 мес;  $p < 0001$  log-rank тест). Частичный ответ (PR) отмечен у 59,1% пациентов в основной группе и у 53,4% в контрольной, стабилизация болезни — у 6,0 и у 28,4%, прогрессирование болезни — у 3,4 и 12,2% соответственно. Относительный риск прогрессирования заболевания или смерти в основной группе снижен на 42% ( $p = 0,0001$ ). Уровни ответа на алемтузумаб превосходили таковые при применении ритуксимаба (CR — 9%; PR — 49%) [43]. Важно отметить, что алемтузумаб был эффективен у больных с наиболее неблагоприятными цитогенетическими изменениями (табл. 2). Так, ORR у больных с делецией 17p — 64,0%, с делецией 11q — 87% против 20,0 ( $p = 0,08$ ) и 29,0% ( $p < 0,0001$ ) в контрольной группе; медиана PFS — 10,7 против 2,2 мес и 8,5 против 8,5 мес соответственно.

При стратификации пациентов по факторам клинического прогноза (табл. 3) достоверно более высокий уровень ORR при применении алемтузумаба

отмечен независимо от возраста пациентов (65 лет и старше, младше 65 лет), максимального размера ЛУ ( $\geq 5$ ,  $< 5$  см). По уровню ORR алемтузумаб был достоверно эффективнее, чем хлорамбуцил у мужчин (но не у женщин), а также у пациентов с общим статусом 0–1 (но не 2). Достоверное увеличение PFS пациентов основной группы по сравнению с контрольной отмечено у пациентов в возрасте младше 65 лет; как у мужчин, так и у женщин; при максимальном размере ЛУ  $< 5$  см; при общем статусе 0,1. Следует отметить, что при всех вариантах стратификации пациентов показатели эффективности алемтузумаба выше таковых хлорамбуцила. Полученные данные согласуются с более ранними результатами, которые выявили при применении алемтузумаба ORR = 86% у больных с ЛУ  $> 5$  см и ORR = 87% у больных с ЛУ  $< 5$  см [41], что является дополнительным доводом в пользу преимуществ применения алемтузумаба в 1-й линии лечения больных ХЛЛ с выраженной лимфоаденопатией.

Терапия алемтузумабом показала достаточно хорошую переносимость. По частоте развития анемий и тромбоцитопений III–IV степени не было различий между опытной и контрольной группами (соответственно 11 и 18%, 12 и 12%). Нейтропению III–IV степени несколько чаще отмечали в основной группе (41 против 25%), однако фибрилльную нейтропению и септические осложнения в обеих группах отмечали весьма редко ( $< 10\%$  пациентов).

Единственным осложнением, которое существенно чаще наблюдали в основной группе, была реактивация CMV (как асимптоматическая, выяв-

Таблица 2

ORR или PFS пациентов основной и контрольной групп в зависимости от цитогенетических аномалий

| Характеристики                      | Алемтузумаб           |                       |    |                  | Хлорамбуцил           |                       |    |                  | p          |      |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----|------------------|-----------------------|-----------------------|----|------------------|------------|------|
|                                     | Количество больных, n | ORR                   |    | Средняя PFS, мес | Количество больных, n | ORR                   |    | Средняя PFS, мес | ORR        | PFS  |
|                                     |                       | Количество больных, n | %  |                  |                       | Количество больных, n | %  |                  |            |      |
| Делеция 17p                         | 11                    | 7                     | 64 | 10,7             | 10                    | 2                     | 20 | 2,2              | 0,08       | 0,41 |
| Делеция 11q (без делеций 17p)       | 23                    | 20                    | 87 | 8,5              | 31                    | 9                     | 29 | 8,5              | $< 0,0001$ | 0,43 |
| Трисомия 12 (без делеций 17p и 11q) | 24                    | 20                    | 83 | 18,3             | 10                    | 8                     | 80 | 12,9             | 1,00       | 0,09 |
| Нормальный кариотип                 | 25                    | 21                    | 84 | 19,9             | 26                    | 18                    | 69 | 14,3             | 0,32       | 0,56 |
| Одиночная делеция 13q               | 33                    | 30                    | 91 | 24,4             | 34                    | 21                    | 62 | 13,0             | 0,01       | 0,02 |
| Делеция 17p и 11q (суммарно)        | 34                    | 27                    | 79 | 9,4              | 41                    | 11                    | 27 | 7,7              | $< 0,0001$ | 0,16 |

Таблица 3

ORR или PFS пациентов основной и контрольной групп в зависимости от факторов сравнения

| Характеристики             | Алемтузумаб           |                       |    |                  | Хлорамбуцил           |                       |    |                  | p          |            |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----|------------------|-----------------------|-----------------------|----|------------------|------------|------------|
|                            | Количество больных, n | ORR                   |    | Средняя PFS, мес | Количество больных, n | ORR                   |    | Средняя PFS, мес | ORR        | PFS        |
|                            |                       | Количество больных, n | %  |                  |                       | Количество больных, n | %  |                  |            |            |
| Возраст, лет               |                       |                       |    |                  |                       |                       |    |                  |            |            |
| $\geq 65$                  | 53                    | 40                    | 76 | 12,5             | 52                    | 29                    | 56 | 12,5             | 0,04       | 0,21       |
| $< 65$                     | 96                    | 84                    | 88 | 17,7             | 96                    | 53                    | 55 | 11,7             | $< 0,0001$ | $< 0,0001$ |
| Пол:                       |                       |                       |    |                  |                       |                       |    |                  |            |            |
| мужчины                    | 106                   | 94                    | 89 | 14,1             | 107                   | 54                    | 51 | 12,0             | $< 0,0001$ | 0,002      |
| женщины                    | 43                    | 30                    | 70 | 24,9             | 41                    | 28                    | 68 | 11,7             | 1,00       | 0,02       |
| Максимальный размер ЛУ, см |                       |                       |    |                  |                       |                       |    |                  |            |            |
| $\geq 5$                   | 33                    | 25                    | 76 | 11,1             | 34                    | 15                    | 44 | 8,8              | 0,01       | 0,22       |
| $< 5$                      | 115                   | 99                    | 86 | 17,7             | 114                   | 67                    | 59 | 12,5             | $< 0,0001$ | 0,0003     |
| Общее состояние больного   |                       |                       |    |                  |                       |                       |    |                  |            |            |
| 0–1                        | 143                   | 121                   | 85 | 14,7             | 143                   | 82                    | 57 | 12,0             | $< 0,0001$ | 0,0002     |
| 2                          | 5                     | 3                     | 60 | 7,4              | 5                     | 0                     | 0  | 3,5              | 0,17       | 0,42       |



Реактивация CMV при лечении пациентов с ХЛЛ алемтузумабом

| Исследование                 | Количество пациентов, n | Линия терапии | Путь введения | Количество предшествующих курсов терапии | Антивирусная профилактика   | Реактивация CMV, %                      | Заболевание или смерть, связанные с CMV, % |
|------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|--|---|---|--|
| Rai et al. (2002) [32]       | 24                      | 2-я           | в/в           | 3 (1–8)                                  | Регулярно не проводили  | 4                                       | 0  |
| Keating et al. (2002) [31]   | 93                      | 2-я           | в/в           | 3 (2–7)                                  | Фамциклоvir 250 мг 2 раза в сутки (или эквивалентный препарат)            | 8<br>(ст. 2, n = 3; ст. 3, n = 4)       | 0  |
| Nguyen et al. (2002) [44]    | 18                      | 2-я           | в/в           | 3,5 (1–8)                                | Фамциклоvir 250 мг 2 раза в сутки   | 28<br>(симптоматическая реактивация)    | 0  |
| Ferrajoli et al. (2003) [45] | 42                      | 2-я           | в/в           | 3 (1–9)                                  | Валациклоvir 500 мг 1 раз в сутки   | 29<br>(симптоматическая реактивация)    | 0  |
| Moreton et al. (2005) [46]   | 91                      | 2-я           | в/в / п/к     | 3 (1–8)                                  | Ациклоvir 200 мг 2 раза в сутки<br>Ганциклоvir 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки | 9<br>(ст. 1/2, n = 2; ст. 3/4, n = 6)   | 1<br>(смерть от CMV пневмонии, n = 1*)     |
| Lundin et al. (2002) [41]    | 41                      | 1-я           | п/к           | Не было                                  | Валациклоvir 500 мг 1 раз в сутки   | 10<br>(симптоматическая реактивация)    | 0  |
| Hillmen et al. (2006) [14]   | 147                     | 1-я           | в/в           | Не было                                  | Фамциклоvir 250 мг 2 раза в сутки<br>Ганциклоvir в/в                      | 11<br>(ст. 1/2, n = 13; ст. 3/4, n = 3) | 0  |

\*Пациент умер до начала использования в исследовании регулярного CMV-мониторинга (еженедельная ПЦР) и преемтивной терапии.

ляемая с помощью ПЦР, так и с симптомами CMV инфекции) — 68,0 против 7,5%. Данные о реактивации CMV при применении алемтузумаба приведены и в других исследованиях (табл. 4). В то же время следует отметить, что рутинный мониторинг и профилактическая терапия противовирусными препаратами практически исключает развитие CMV-ассоциированных болезней и связанную с ними смерть пациентов [47].

Основываясь на приведенных выше позитивных результатах, алемтузумаб был одобрен для применения в 1-й линии терапии больных ХЛЛ в сентябре 2007 г. в США и в январе 2008 г. в Европе [48].

Хотя исследование САМ307 показало значительно большую эффективность алемтузумаба по сравнению с хлорамбуцилом, необходимо отметить, что хлорамбуцил уже не является стандартным лечением для большинства пациентов с ХЛЛ. Недавно проведенные рандомизированные исследования установили результативность химиотерапии FCR как в популяции больных ХЛЛ без предшествующего лечения, так и у больных с рецидивирующим/рефракторным ХЛЛ; вероятно, FCR будет принята в качестве нового стандарта лечения для большинства пациентов. Однако имеются подгруппы пациентов, которые не могут получать FCR или не могут достичь хорошего ответа на FCR, и следовательно, могут получить пользу от терапии алемтузумабом в качестве терапии 1-й линии. Такие подгруппы пациентов выделены в Консенсусе 2009 г. [40].

Как было указано выше, первая версия Консенсуса о применении алемтузумаба опубликована в 2004 г. [29]. В последующие годы значительно возрос клинический опыт применения препарата не только во 2-й линии терапии (у флударабин-резистентных пациентов, но и в 1-й линии терапии при ХЛЛ) [14]. С момента клинической апробации алемтузумаба в 2001 до 2009 г. его применяли при лечении более чем 20 тыс. пациентов. Клинический опыт применения этого препарата значительно возрос, особенно в вопросах его

эффективности и безопасности; контроля реактивации CMV; идентификации подгрупп больных, которым показана терапия алемтузумабом; эффективности п/к введения [49]. Кумулятивные данные клинических наблюдений последних лет обобщены в новом Консенсусе, опубликованном в 2009 г. [40].

Обновленные рекомендации указывают, что алемтузумаб (монотерапия) может быть эффективно и безопасно применен не только во 2-й, но и в 1-й линии лечения больных ХЛЛ.

Терапия алемтузумабом показана в первую очередь лицам пожилого возраста (старше 65 лет); пациентам с делецией 17p; при рефрактерных аутоиммунных цитопениях (тромбоцитопения, гемолитическая анемия) и при выраженной панцитопении уже в начале лечения, связанной с инфльтрацией костного мозга.

В настоящее время рекомендовано введение алемтузумаба (п/к 30 мг 2 раза в неделю после начальной эскалации дозы) в течение 12 нед (36 доз) при регулярном клиническом наблюдении (определение количества лимфоцитов в периферической крови, оценка состояния ЛУ, гепато- и спленомегалии, В-симптомов); исследование костного мозга следует проводить на 12-й неделе.

Эти рекомендации основываются на желании максимально увеличить уровень ответа, не вызывая чрезмерной токсичности. Общий опыт применения алемтузумаба говорит о том, что продолжительность терапии коррелирует с качеством ремиссии, которая, в свою очередь, коррелирует с исходом заболевания. У пациентов, получающих терапию алемтузумабом, CR может наблюдаться в периферической крови практически всех пациентов к 4 нед. Однако значительное снижение клеток ХЛЛ в костном мозге может начаться только после того, как циркулирующие клетки ХЛЛ будут полностью уничтожены в периферической крови.

Поэтому более длительный период лечения (в частности, 12 нед) необходим для достижения максимального ответа в костном мозге. Целесообразность

продления терапии больше чем на 12 нед остается под вопросом, хотя в некоторых исследованиях было показано, что продление терапии может приносить пользу (особенно при п/к введении, которое имеет более медленную фармакокинетику). Рекомендуются принимать такие решения, исходя из каждого индивидуального случая, на усмотрение лечащего врача. В клинической практике терапия алемтузумабом часто прекращается на 7–8-й неделе, возможно, основываясь на «внешнем» ответе, который наблюдается в периферической крови, а не в костном мозге (личные контакты группы экспертов-составителей Консенсуса 2009 г. с компанией Байер Шеринг Фарма). В рекомендациях подчеркивается важность проведения полного курса 12-недельной терапии (конечно, если отсутствуют признаки прогрессирования заболевания) и оценки ответа в костном мозге [40].

Необходимо мониторинг реактивации CMV (ПЦР еженедельно) в течение всего срока лечения, при нарастании вирусемии или появлении симптоматики CMV-инфекции следует прервать курс введения алемтузумаба и проводить интенсивную противовирусную терапию.

Рекомендовано профилактическое применение ацикловира (превенция герпесвирусной инфекции) и котримоксазола (превенция пневмонии, вызванной *P. jirovecii*).

Гематологические осложнения могут быть купированы модификацией дозы алемтузумаба или перерывом курса его введения; при необходимости назначают соответствующую терапию сопрождения.

Инфузионные реакции и местные кожные реакции предупреждают премедикацией антигистаминными препаратами и антипиретиками; применение кортикостероидов рекомендовано в течение только 1-й недели.

В Консенсусе отмечено, что п/к введение алемтузумаба является безопасным, легко выполнимо и одинаково эффективно по сравнению с в/в введением.

П/к введение является привлекательным из-за показанной в ряде исследований возможности пациентов вводить лекарство самостоятельно после завершения фазы повышения дозы и исчезновения кожных реакций. Стратегия п/к самовведения успешно применяется в рутинной практике во многих квалифицированных центрах. Такой способ введения является максимально комфортным и экономным, поскольку схема лечения, состоящая из 36 визитов с 2-часовыми инфузиями, необходимыми для в/в введения алемтузумаба, дополнительно повышает стоимость лечения, к чему не все пациенты могут приспособиться.

Отмечая эффективность и перспективность монотерапии алемтузумабом в 1-й и 2-й линии лечения пациентов с ХЛЛ, имеющих соответствующие показания, авторы подчеркивают также, что комбинированную терапию с включением этого препарата и консолидационную терапию не следует применять без внимательных контролируемых клинических испытаний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; **58**: 71–96.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. Eur J Haematol 2008; **81**: 253–8.
3. Новак ВЛ, Масляк ЗВ, Кондур ВБ та ін. Показники діяльності гематологічної служби України в 2009 році. Львів, 2010: 20.
4. Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА и др. Хронический лимфолейкоз: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике заболевания. Здоров'я України (Онкологія) 2009; (1/5): 38–40.
5. Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2008: 180–2.
6. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, *et al.* Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; **343**: 1910–6.
7. Thornton PD, Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA, *et al.* Characterisation of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. Hematol J 2004; **5**: 47–54.
8. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, *et al.* p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. Blood 1994; **84**: 3148–57.
9. Döhner H, Fischer K, Bentz M, *et al.* p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood 1995; **85**: 1580–9.
10. Cordone I, Masi S, Mauro FR, *et al.* p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: A marker of disease progression and poor prognosis. Blood 1998; **91**: 4342–9.
11. Lens D, Dyer MJ, Garcia-Marco JM, *et al.* p53 abnormalities in CLL are associated with excess of prolymphocytes and poor prognosis. Br J Haematol 1997; **99**: 848–57.
12. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, *et al.* Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; **107**: 885–91.
13. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, *et al.* Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. J Clin Oncol 2007; **25**: 793–8.
14. 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.
15. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2004: 163–83.
16. 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.
17. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A, *et al.* Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) (Abstract 325). Blood 2008; **112**: 125.
18. Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, *et al.* Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the International Randomized Phase III REACH Trial (abstract). Blood 2008; **112**: lba–lbb1.
19. Rossmann ED, Lundin J, Lenkei R, *et al.* Variability in B-cell antigen expression: implications for the treatment of B-cell lymphomas and leukemias with monoclonal antibodies. Hematol J 2001; **2**: 300–6.
20. Treumann A, Lively MR, Schneider P, *et al.* Primary structure of CD52. J Biol Chem 1995; **270**: 6088–99.

21. Gilleece MH, Dexter TM. Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood* 1993; **82**: 807–12.
22. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, *et al.* Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; **332**: 323–7.
23. Xia MQ, Hale G, Waldmann H. Efficient complement-mediated lysis of cells containing the CAMPATH-1 (CDw52) antigen. *Mol Immunol* 1993; **30**: 1089–96.
24. Mone AP, Cheney C, Banks AL, *et al.* Alemtuzumab induces caspase-independent cell death in human chronic lymphocytic leukemia cells through a lipid raft-dependent mechanism. *Leukemia* 2006; **20**: 272–9.
25. Smolewski P, Szmigielska-Kaplon A, Cebula B, *et al.* Proapoptotic activity of alemtuzumab alone and in combination with rituximab or purine nucleoside analogues in chronic lymphocytic leukemia cells. *Leuk Lymphoma* 2005; **46**: 87–100.
26. Stanglmaier M, Reis S, Hallek M. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. *Ann Hematol* 2004; **83**: 634–45.
27. Zent CS, Chen JB, Kurten RC, *et al.* Alemtuzumab (CAMPATH 1H) does not kill chronic lymphocytic leukemia cells in serum free medium. *Leuk Res* 2004; **28**: 495–507.
28. Zent CS, Secreto CR, Laplant BR, *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.
29. Kennedy B, Kipps T, Bodey G, *et al.* Management Guidelines for Use of Alemtuzumab in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma* 2004; **4** (4): 220–7.
30. Österborg 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 ALEMTUZUMAB-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1567–74.
31. Keating MJ, Flinn I, Jain V, *et al.* Therapeutic role of alemtuzumab (Alemtuzumab-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; **99**: 3554–61.
32. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, *et al.* Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3891–7.
33. 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.
34. Kalil N, Cheson BD. Management of chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs Aging* 2000; **16**: 9–27.
35. Österborg 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**: 1567–74.
36. Cao TM, Nguyen DD, 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.
37. Williams TE, 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.
38. 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. *Blood* 2002; **100**: 768–73.
39. Coles AJ, Wing M, Smith S, *et al.* Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; **354**: 1691–5.
40. Österborg A, Foà R, Bezares RF, *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
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, *et al.* Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; **3**: 105–10.
45. Ferrajoli A, O'Brien SM, Corres JE, *et al.* Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* 2003; **98**: 773–8.
46. 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* 2003; **23**: 2971–9.
47. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; **7** (2): 125–30.
48. 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.
49. Крячок ІА. Кампат у терапії хронічної лімфоцитарної лейкемії: досягнення і перспективи. *Онкологія* 2010; **12** (2(44)): 185–91.

### INTERNATIONAL EXPERIENCE FOR THE USE OF ALEMTUZUMAB IN THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

**Summary.** *The results of international investigations of efficacy and safety of Alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal Antibody) in the first and second-line treatment for chronic lymphocytic leukemia are summarized. The management guidelines of experts (2004 and 2009) for the indications and the use of Alemtuzumab. Treatment duration, route and dosage, patient management, prevention and treatment of events are given.*

**Key Words:** chronic lymphocytic leukemia, treatment, chemioresistance, Alemtuzumab, efficacy, safety, infection activation.