

Miejsce ofatumumabu w terapii chłoniaków B-komórkowych

The role of ofatumumab in the treatment of B-cell lymphomas

Marek Dudziński

Oddział Hematologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina, Rzeszów

Streszczenie

Włączenie rytuksymabu do schematów chemioterapii przyniosło w ostatnich latach istotny postęp w leczeniu chłoniaków B-komórkowych, natomiast antygen CD20 pozostaje jednym z najatrakcyjniejszych celów terapeutycznych. Wciąż jednak nie wszystkich chorych z agresywnymi chłoniakami udaje się wyleczyć, a przewlekła białaczka limfocytowa pozostaje schorzeniem nieuleczalnym. Ostatnio opracowano przeciwciała monoklonalne anty-CD20 nowej generacji. Ofatumumab — w pełni ludzkie przeciwciało typu I skierowane przeciwko antygenowi CD20 — wiążące się z innym epitopem antygeny niż rytuksymab — w badaniach przedklinicznych charakteryzował się wyższą skutecznością w niszczeniu nowotworowych limfocytów B w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od komplementu. W badaniach klinicznych I i II fazy przeciwciało to okazało się skuteczne w monoterapii oraz terapii skojarzonej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz innych chłoniaków B-komórkowych, także u pacjentów opornych na rytuksymab. W ubiegłym roku ofatumumab zarejestrowano do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na fludarabinę i alemtuzumab. Ponadto trwają intensywne badania nad skutecznością tego leku w przypadku innych chłoniaków. W artykule przedstawiono mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu na podstawie przeglądu aktualnych publikacji w B-komórkowych nowotworach układu chłonnego.

Słowa kluczowe: ofatumumab, chemoimmunoterapia, CD20, przewlekła białaczka limfocytowa, ultrawysokie ryzyko

Hematologia 2011, 2, 3: 246–255

Abstract

Integration of rituximab into chemoimmunotherapy regimens has recently brought significant progress in the treatment of B cell lymphomas, and the CD20 antigen remains one of the most attractive therapeutic targets. Despite of the recent progress in the field, not all patients with aggressive lymphomas can be cured, and chronic lymphocytic leukemia remains incurable disease. Recently, other anti-CD20 monoclonal antibodies have been developed. Ofatumumab — a novel, fully human type I anti-CD20 monoclonal antibody, that binds to an epitope different than rituximab, in preclinical studies showed higher efficacy in the destruction of neoplastic B cells in the mechanism of cytotoxicity depending on the complement. In early clinical trials, ofatumumab in monotherapy and in combination with other agents showed an activity against chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies, even in

rituximab-resistant patients. Ofatumumab was recently approved for the treatment of fludarabine and alemtuzumab refractory chronic lymphocytic leukemia. This antibody is extensively tested for many other indications. The article presents the review of current publications concerning the mechanism of action, efficacy and safety of ofatumumab in a broad spectrum of B-cell neoplasms.

Key words: ofatumumab, chemoimmunotherapy, CD20, chronic lymphocytic leukemia, ultra high-risk

Hematologia 2011, 2, 3: 246–255

Wprowadzenie

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w leczeniu chłoniaków B-komórkowych dzięki włączeniu do stosowanych schematów chemioterapii przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20 — rytuksymabu. Antygen CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną występującą na powierzchni komórek linii limfocyta B. Jako cel terapeutyczny jest atrakcyjny z kilku powodów. Po pierwsze, ekspresję powierzchniową CD20 wykazuje około 90% nowotworów układu chłonnego wywodzących się z linii B, w tym najczęstsze, do których należą między innymi przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) czy chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), przy czym ekspresja CD20 w CLL jest przeważnie niska, w przeciwieństwie do FL, w którym zwykle występuje wysoka ekspresja antygeny [1, 2]. Jednocześnie CD20 nie występuje na innych liniach komórkowych. Po drugie, antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki, nie występuje w formie wolnej w osoczu ani nie ulega internalizacji po związaniu z przeciwciałem [3, 4]. Po trzecie, chociaż CD20 występuje od bardzo wczesnych stadiów rozwojowych (komórki pre-B) do stadium dojrzałych limfocytów B, nie stwierdza się jego ekspresji na krwiotwórczych komórkach macierzystych oraz dojrzałych komórkach plazmatycznych, dzięki czemu produkcja przeciwciał oraz krwiotworzenie nie są istotnie zaburzone bezpośrednio po zastosowaniu przeciwciał skierowanych przeciwko temu antygenowi [5].

Powszechność ekspresji antygeny CD20 implikuje zastosowanie rytuksymabu w leczeniu większości chłoniaków B-komórkowych. Zastosowanie rytuksymabu w pierwszej i kolejnych liniach leczenia przyniosło istotny postęp w terapii tych schorzeń. Z drugiej strony, wciąż pozostaje około 40% chorych z DLBCL, u których nie udaje się uzyskać

wyleczenia, natomiast CLL jest nadal nieuleczalna, wyłączając wąską grupę pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [6, 7]. Należy pilnie wprowadzić do terapii nowe leki, w tym także skierowane przeciwko antygenowi CD20, o większej sile działania i braku krzyżowej oporności z rytuksymabem.

Mechanizm działania ofatumumabu

Ze względu na mechanizm działania wyróżnia się dwa typy przeciwciał anti-CD20: typ I, którego pierwszym przedstawicielem był rytuksymab, działający przede wszystkim za pośrednictwem mechanizmu cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*), oraz typ II (którego prekursorem był tositumomab), który nie wywołuje CDC, ale działa głównie przez bezpośrednią indukcję apoptozy. Przeciwciała typu I wymagają do rozwinięcia pełnej klinicznej aktywności komplementu w przeciwieństwie do przeciwciał typu II [8]. Oba typy przeciwciał powodują niszczenie komórek B w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cell cytotoxicity*).

Ofatumumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 (kappa), o masie 149 kDa, należące do typu I, które wiąże się specyficznie z epitopem, obejmującym zarówno małą pętlę, jak i N-końcowy region dużej pętli zewnątrzkomórkowej antygeny CD20. Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygeny CD20 indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do CDC i w efekcie do lizy komórki. Ofatumumab, wiążąc się z bliższym niż rytuksymab epitopem antygeny, wykazuje silniejszą aktywację CDC [9–11]. Silniejsza aktywacja klasycznej drogi CDC wynika także z intensywniejszego przyłączenia składowej C1q dopełniacza [12]. Ofatumumab

indukuje znaczną liczę komórek, także tych z dużą ekspresją cząsteczek hamujących układ dopełniacza [13, 14]. Wykazano również, że ofatumumab indukuje liczę komórek w przypadku zarówno małej, jak i dużej ekspresji CD20, w tym opornych na rytuksymab [11, 15]. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych i tym samym indukcję śmierci komórki przez mechanizm ADCC. Dane porównujące siłę aktywacji ADCC przez rytuksymab i ofatumumab są niejednoznaczne. Istnieją publikacje, w których stwierdzono, że ofatumumab charakteryzował się wyższą aktywnością w indukowaniu ADCC niż rytuksymab, jak również takie, w których stwierdzono porównywalną skuteczność działania obu przeciwciał w tym mechanizmie [11, 16, 17].

Nie określono jeszcze optymalnej dawki i schematu podawania ofatumumabu w poszczególnych jednostkach chorobowych. W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że dawka zapewniająca stężenie osoczowe 5–10 µg/ml (co wymaga dawki nasycającej > 12,5 mg/kg mc./d. przez 4 kolejne dni) zapewnia wysycenie wszystkich receptorów dla przeciwciała i utrzymującą się, ale odwracalną deplecję limfocytów B [18].

Skuteczność kliniczna ofatumumabu

Przewlekła białaczka limfocytowa

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w leczeniu CLL dzięki wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu. Dodanie rytuksymabu do chemioterapii zawierającej fludarabinę i cyklofosamid (FC) umożliwiło uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi, w tym całkowitych remisji (CR), w dużej części przypadków z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-neg, *minimal residual disease-negative*), znacznego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w niektórych podgrupach chorych oraz poprawę jakości życia (QoL, *quality of life*) względem pacjentów leczonych wcześniej stosowanymi schematami chemioterapii [19–21]. Niestety, wyniki leczenia według tego schematu w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym — z delecją 17p (utrata genu *TP53*) lub mutacją *TP53* bez delecji — są niesatysfakcjonujące. Wynika to z konieczności udziału szlaku białka p53 w indukcji apoptozy zarówno przez stosowane w CLL cytostatyki, jak i rytuksymab [22]. Jedynym zarejestrowanym lekiem dla leczenia tej grupy chorych jest przeciwciało anty CD52 — alemtuzumab — którego mechanizm działania jest niezależny od

szlaku p53 [23]. Zastosowanie alemtuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej i kolejnych liniach leczenia umożliwia uzyskanie odpowiedzi u znacznego odsetka chorych, jednak u niektórych pacjentów jest ona krótkotrwała [24, 25]. Dłuższe PFS i OS osiąga grupa chorych z dobrą remisją, przede wszystkim MRD-neg [26]. Ponadto masywna limfadenopatia (co najmniej jeden węzeł chłonny powyżej 5 cm) obecna u znacznego odsetka chorych z zaawansowaną/oporną CLL stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny odpowiedzi na alemtuzumab w większości badań oraz w praktyce klinicznej [26–28].

Chorzy z CLL oporną na fludarabinę i alemtuzumab (FA-ref, *fludarabine and alemtuzumab-refractory*) lub oporną na fludarabinę z masywną limfadenopatią (BF-ref, *fludarabine-refractory with bulky lymphadenopathy*) stanowią grupę o złym rokowaniu, o niewielkich możliwościach terapeutycznych, właściwie ograniczonych do terapii paliatywnej [29]. Tacy pacjenci należą do grupy tak zwanego ultrawysokiego ryzyka CLL [30]. Należy pilnie przeprowadzić badania nad nowymi lekami i protokołami chemioterapii dla tych chorych.

Pierwszą publikacją kliniczną, w której oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ofatumumabu w CLL, były wyniki badania I/II fazy przeprowadzone przez Coiffier i wsp. [31], w którym zastosowano lek u 33 pacjentów z chorobą oporną/nawrotową, w większości ciężko przeleczonych (średnio wcześniej 3 linie chemioterapii, w tym 20 pacjentów otrzymywało fludarabinę, a 6 alemtuzumab). Większość chorych (67%) było w stadium B według Bineta. Autorzy podjęli próbę optymalizacji dawki przeciwciała, stosując je przez 4 tygodnie w cotygodniowych infuzjach według trzech różnych schematów: dawka początkowa 100 mg i 3 kolejne 500 mg (grupa A, n = 3), dawka początkowa 300 mg i 3 kolejne 1000 mg (grupa B, n = 3), dawka początkowa 500 mg i 3 kolejne 2000 mg (grupa C, n = 27). Najlepsze wyniki uzyskano w grupie leczonej największymi dawkami ofatumumabu, w której całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynosił 50%, w tym u 9 z 13 pacjentów nie stwierdzono progresji w 19. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na terapię była zwykle szybka — 62% pacjentów uzyskało ją w czasie do 4 tygodni, przy czym nie u wszystkich się utrzymała.

Powyższe wyniki dostarczyły przesłanek do rozpoczęcia badania w większej grupie chorych. Na ostatniej konferencji ASH (*American Society of Hematology*) Wierda i wsp. [32] przedstawili wyniki międzynarodowego badania z zastosowaniem ofatumumabu w monoterapii u pacjentów z oporną na

Tabela 1. Charakterystyka grup pacjentów oraz odpowiedź na leczenie ofatumumabem u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na fludarabinę i alemtuzumab (FA-ref) lub opornych na fludarabinę z masywną limfadenopatią (BF-ref) (źródło: [32])

Table 1. Baseline characteristics and response to ofatumumab of the fludarabine and alemtuzumab-refractory (FA-ref) or fludarabine-refractory with bulky lymphadenopathy (BF-ref) patients with chronic lymphocytic leukemia (source: [32])

Charakterystyka	FA-ref (n = 95)	BF-ref (n = 111)
	Średnio (zakres)	
Wiek (lata)	64 (41–86)	64 (43–87)
Liczba poprzedzających chemioterapii	5 (1–14)	4 (1–16)
	Odsetek pacjentów (%)	
Płeć męska	75	73
Stadium 3.–4. według Rai podczas badania przesiewowego	61	70
Stadium Binet C podczas badania przesiewowego	59	67
Poprzedni schemat zawierający rytuksymab	59	55
	Średnio (95% CI) (miesiące)	
Odpowiedź		
ORR (95% CI)	51 (40–61)	44 (35–64)
CR	0	2
PR	51	42
Stabilizacja choroby	35	44
Progresja choroby	5	8
Nieoceniaeni	9	4
Czas do zdarzenia		
Czas trwania odpowiedzi	5,7 (3,7–7,2)	6,0 (4,2–7,0)
PFS	5,5 (3,9–6,3)	5,5 (4,9–6,4)
OS	14,2 (9,8–20,4)	17,4 (15,0–23,4)

ORR (overall response rate) — całkowity odsetek odpowiedzi; CI (confidence interval) — przedział ufności; CR — całkowita remisja; PR (partial remission) — częściowa remisja; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji; OS (overall survival) — przeżycie całkowite

fludarabinę CLL, prezentując końcową analizę dla pierwszorzędnego punktu końcowego u wszystkich 206 pacjentów włączonych do próby klinicznej. Na podstawie wstępnej analizy wyników tego badania (138 chorych) w 2010 roku przeciwiało zostało zarejestrowane przez FDA (*Food and Drug Administration*) i EMEA (*European Medicines Agency*) do leczenia pacjentów FA-ref [33]. Do badania włączano chorych z FA-ref oraz BF-ref CLL, którzy otrzymywali ofatumumab dożylnie w dawkach cotygodniowych przez 8 tygodni (pierwsza dawka 300 mg, kolejne 2000 mg), a następnie co miesiąc kolejne 4 dawki 2000 mg. Podanie ofatumumabu poprzedzono premedykacją zawierającą acetaminofen, glikokortykosteroid i lek przeciwhistaminowy. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był ORR (wg kryteriów NCI-WG CLL [*National Cancer Institute-Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*]) oceniany po 24-tygodniowym okresie leczenia [34]. Drugorzędowe punkty końcowe to czas trwania odpowiedzi, PFS, OS oraz bezpieczeństwo terapii. Pełny cykl leczenia ukończyło

50% chorych; 89% otrzymało co najmniej 8 dawek leku. W grupie FA-ref ORR wynosił 51% (zakres 35–64%, przedział ufności 95%), natomiast w grupie BF ref — 44% (zakres 35–64%, przedział ufności 95%). Dwóch pacjentów w grupie BF-ref uzyskało CR (tab. 1). Autorzy podkreślają skuteczność i dobrą tolerancję monoterapii ofatumumabem w tej grupie pacjentów ciężko przeleczonych, opornych na standardowe schematy leczenia. Szczegółowa analiza podgrup chorych jest opracowywana.

Obiecujące wyniki monoterapii ofatumumabem implikują próby dołączenia leku do standardowej chemioterapii CLL. Wierda i wsp. [35] w ramach badania II fazy włączyli ofatumumab w dawkach 500 mg (grupa A) lub 1000 mg (grupa B) do schematu FC w pierwszej linii leczenia u 61 pacjentów, począwszy od drugiego kursu. Uzyskane wyniki, w tym ORR 77% w grupie A i 73% w grupie B, CR odpowiednio 32% i 50% — prawdopodobnie nie wykazują przewagi nad schematem FC-R, ale takie porównywanie nie jest statystycznie uprawnione. Większość chorych kwalifikowanych do badania to

pacjenci obciążeni podwyższonym ryzykiem, ze stężeniem β_2 -mikroglobuliny powyżej 3,5 mg/l. Zbyt krótki czas dotychczasowych obserwacji uniemożliwił ocenę PFS.

Kolejnym interesującym partnerem ofatumumabu w leczeniu skojarzonym jest lenalidomid. Jego zastosowanie u chorych z oporną/nawrotową CLL pozwoliło na uzyskanie ORR u 32–47% pacjentów [36, 37]. Różny mechanizm działania ofatumumabu i lenalidomidu oraz aktywność obu leków w CLL stanowią podstawę ich zastosowania w leczeniu skojarzonym. Dodatkową przesłanką jest aktywność lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem, wykazana przez Ferrajoli i wsp. [38]. Badoux i wsp. [39] zastosowali skojarzenie lenalidomidu z ofatumumabem w ramach badania II fazy u pacjentów w nawrocie CLL, u których w poprzednich liniach chemioterapii stosowano analogi puryn [39]. Do badania kwalifikowano pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–2), z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min i prawidłową funkcją wątroby, niezależnie od całkowitej liczby neutrocytów we krwi obwodowej. Do badania nie włączano chorych z głęboką małopłytkowością (< 30 G/l), nosicieli HIV (*human immunodeficiency virus*), z aktywnym zapaleniem wątroby typu B i C oraz niedawnym wywiadem gruźlicy. Ofatumumab stosowano w cotygodniowych wlewach dożylnych przez 4 tygodnie (pierwsza dawka 300 mg, kolejne 1000 mg), następnie comiesięcznych, w miesiącach 2.–6., następnie co 2 miesiące w miesiącach 7.–24. Lenalidomid stosowano doustnie w dawce 10 mg/dobę, począwszy od 9. dnia. Jako profilaktykę zespołu rozpadu guza przez pierwsze tygodnie terapii stosowano allopurinol w dawce dziennej 300 mg. Leczenie trwało 2 lata, odpowiedź oceniano po: 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach. Do chwili publikacji doniesienia do badania włączono 26 z planowanych 40 pacjentów; zaprezentowano dane dotyczące pierwszych 16 chorych, których leczono w badaniu przez co najmniej 3 miesiące. Średni wiek pacjentów to 62 lata (zakres 45–82 lata), połowa chorych była w 3. lub 4. stadium choroby według Rai. Średnie stężenie β_2 -mikroglobuliny wynosiło 4,4 mg/dl (zakres 2,0–6,1 mg/dl). Średnia liczba poprzedzających linii leczenia to 2 (zakres 1–8). Czterech pacjentów było opornych na fludarabinę; wszyscy chorzy uprzednio otrzymywali rytuksymab. U 56% (9 chorych) stwierdzono niezmutowany status IGHV, u 31% (5 chorych) — delecję 17p, u 19% (3 chorych) — delecję 11q. Skuteczność terapii oceniano na podstawie kryteriów IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) z 2008 roku [40]. U 10 z 16 ocenianych pacjentów uzyskano odpowiedź

na leczenie, w tym u 2 CR (13%) i u 8 częściową remisję (PR, *partial remission*) (50%), łącznie ORR wynosił 63%. Cztery osoby, u których uzyskano stabilizację choroby, nadal są leczone. Jeden chory przerwał terapię i nie zgłasza się na wizyty kontrolne, u jednego stwierdzono progresję choroby. Do czasu publikacji wyników wszyscy chorzy żyją. Autorzy w podsumowaniu tych wstępnych wyników podkreślają aktywność połączenia lenalidomidu z ofatumumabem u chorych w nawrocie CLL oraz dobrą tolerancję takiego leczenia. Rekrutacja pacjentów do badania jest kontynuowana.

Chłoniak grudkowy

Standardowym leczeniem pierwszej linii w FL jest obecnie skojarzenie rytuksymabu z winkrystyną, cyklofosfamidem i prednizonem (R-COP) lub winkrystyną, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHOP). Istotny problem stanowią pacjenci oporni na takie leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby. Pierwszym doniesieniem o klinicznej skuteczności ofatumumabu w tym wskazaniu była publikacja Hagenbeeka i wsp. [41], dotycząca 40 pacjentów z opornym/nawrotowym FL, w stopniu 1.–2., wykazującym ekspresję błonową CD20 [41]. Mediana wieku wynosiła 58,5 roku (zakres 34–75 lat). Wcześniej pacjenci otrzymali średnio dwie linie leczenia (zakres 1–8). Spośród chorych 37,5% otrzymywało rytuksymab, 65% było w stadium klinicznym 3.–4. Chorych podzielono na 4 grupy, którym podawano ofatumumab przez 4 tygodnie w dawkach cotygodniowych odpowiednio 300, 500, 700 i 1000 mg. W premedykacji stosowano lek przeciwhistaminowy i acetaminofen, a glikokortykosteroidy podawano jedynie w przypadku ciężkich reakcji poinfuzyjnych (stopień 3. lub 4.) lub w przypadku, gdy infuzja ofatumumabu trwała dłużej niż 6 godzin. Odpowiedzi osiągnięto odpowiednio u 63%, 33%, 20% i 50% chorych. Wśród 14 pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem ORR wynosił 64%. Nie stwierdzono korelacji między odpowiedzią a farmakokinetyką lub stanem klinicznym pacjentów. Tylko jedną odpowiedź uzyskano po 19. tygodniu od rozpoczęcia terapii. Średni czas do progresji choroby wynosił 8,8 miesiąca, natomiast u chorych odpowiadających na leczenie — 32,6 miesiąca, ze średnim czasem trwania odpowiedzi 29,9 miesiąca.

Makroglobulinemia Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) jest indolentnym chłoniakiem zależnym od proliferacji monoklonalnych limfocytów B, plazmocytów i limfoplazmocytów

produkujących monoklonalną immunoglobulinę klasy IgM. Ekspresja antygenu CD20 na klonie komórek białaczkowych jest zmienna. W pierwszej linii leczenia zwykle stosuje się chlorambucyl, a w kolejnych immunoterapię rytuksymabem lub chemioimmunoterapię. Zastosowanie rytuksymabu w WM wiąże się z ORR wynoszącym 35–50%, przy czym często towarzyszy mu przejściowe podwyższenie stężenia IgM, mogące wywołać lub nasilić objawy nadlepkoci (*tumor flare syndrome*). Komórki WM (podobnie jak w CLL) wykazują niską ekspresję antygenu CD20, malejącą wraz z różnicowaniem się w plazmocyty.

Furman i wsp. [42] zastosowali ofatumumab w ramach jednoramiennego badania fazy II u 15 pacjentów w wieku średnio 59 lat (zakres 43–85) z WM wymagającą leczenia według powszechnie uznanych kryteriów [42]. Pacjenci otrzymywali ofatumumab w dawce 300 mg w 1. tygodniu, następnie 1000 mg w kolejnych tygodniach (2.–4.). Celem pierwszorzędnym badania była ocena ORR. Toksyczność oceniano według skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 3.0. Średnie stężenie IgM u pacjentów wyjściowo wynosiło 37 g/l (zakres 12,1–66,2), hemoglobiny — 9,8 g/dl (zakres 5,3–11,7). Dwunastu pacjentów uprzednio otrzymało średnio 3 (zakres 2–5) linie chemioterapii, w tym 11 chorych przyjmowało rytuksymab, a 7 — analogi puryn. U 3 chorych zastosowano ofatumumab w pierwszej linii leczenia; 14 pacjentów otrzymało pełne 4 wlewy dożylnie ofatumumabu, 1 chory został wykluczony z badania z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE, *serious adverse event*) po trzeciej infuzji. U 1 chorego współistniejąca krioglobulinemia zaburzyła ocenę stężenia IgM. Spośród 14 ocenianych pacjentów w czasie od 8 tygodni do 5 miesięcy od rozpoczęcia terapii u 3 uzyskano PR, u 3 kolejnych — mniejszą odpowiedź; ORR wyniósł 43% (6/14). Spośród 3 pacjentów, którzy otrzymali ofatumumab, w pierwszej linii na leczenie odpowiedział jeden, a w grupie chorych uprzednio leczonych odpowiedziało 5 z 12 pacjentów. Na leczenie odpowiedzieli zarówno pacjenci otrzymujący w poprzednich liniach terapii rytuksymab (4 z 11), jak i nieotrzymujący tego przeciwciała (2 z 4). Wśród chorych ze stężeniem IgM poniżej 40 g/l odpowiedziało 5 z 11, przy IgM powyżej 40 g/l — 1 na 5. U 4 z 9 chorych ze średnim stężeniem hemoglobiny 8,0 g/dl (zakres 5,3–9,2) uzyskano podwyższenie jej stężenia o więcej niż 2,8 g/dl, włączając 3 chorych, którzy uzyskali jej wzrost o ponad 5 g/dl. Średni czas do osiągnięcia stężenia hemoglobiny powyżej 11,0 g/dl u odpowiadających na leczenie pacjentów wyniósł 4 tygodnie.

We wnioskach autorzy podkreślają, że ofatumumab zastosowany w WM wykazał akceptowalny profil toksyczności, jednak zwraca uwagę gwałtowny wzrost IgM wymagający plazmaferezy u 2 pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem IgM. Ofatumumab wykazał aktywność w WM także u chorych, którzy uprzednio otrzymywali rytuksymab, powodując u części pacjentów szybki wzrost stężenia hemoglobiny oraz wolniejszą redukcję IgM. Na podstawie wyników badania rejestracyjnego ofatumumabu w CLL, w którym z dobrą tolerancją stosowano cotygodniową dawkę 2000 mg przez 8 tygodni, autorzy zaktualizowali protokół badania — zwiększono dawkę ofatumumabu do 2000 mg oraz przewidziano drugi cykl leczenia u chorych, którzy nie osiągnęli co najmniej PR po pierwszym cyklu. Rekrutacja do badania trwa.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Zastosowanie schematu R-CHOP w pierwszej linii u pacjentów z DLBCL prowadzi do uzyskania CR u powyżej 80% i u większości z nich prowadzi do wyleczenia [43]. Tym niemniej, pacjenci z opornym/nawrotowym DLBCL są grupą o złym rokowaniu, często charakteryzującą się opornością na kolejne linie chemioterapii, w tym zawierające rytuksymab, i stanowią istotny problem kliniczny z powodu niewielu możliwych opcji terapeutycznych. Ponieważ stwierdzono skuteczność ofatumumabu w niszczeniu *in vitro* komórek opornego na leczenie DLBCL, zasadnym wydaje się przeprowadzenie badań klinicznych leku w tej grupie pacjentów [44, 45].

Coiffier i wsp. [46], podczas konferencji ASH w 2010 roku, przedstawili wyniki wieloośrodkowego badania II fazy, w którym monoterapii ofatumumabem poddano pacjentów z nawrotowym/progresywnym DLBCL. Do badania włączono 81 pacjentów w wieku średnio 68 lat (zakres 22–87 lat), w stopniu sprawności według ECOG 0–2, z rozpoznaniem DLBCL z nawrotem choroby po wcześniejszym uzyskaniu CR lub progresją po wcześniejszej PR, zarówno poddanych wcześniej wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, jak i z różnych powodów niekwalifikujących się do tej procedury. Lek podawano w cotygodniowych infuzjach przez 8 tygodni (pierwsza infuzja w dawce 300 mg, a kolejne w dawce 1000 mg). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ORR, oceniany według powszechnie przyjętych kryteriów w czasie do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Punktami drugorzędowymi były: czas trwania odpowiedzi na leczenie, PFS oraz profil bezpieczeństwa. Wszystkich chorych uprzednio

intensywnie przeleczono (otrzymali średnio 3 linie chemioterapii systemowej), w tym 32% chorych nie odpowiedziało na poprzednią chemioterapię. Prawie wszyscy (96%) otrzymywali wcześniej rytuksymab, w tym 54% otrzymało co najmniej 2 linie leczenia z rytuksymabem. Zaplanowane 8 podań ofatumumabu otrzymało 54% chorych, 65% otrzymało co najmniej 6 infuzji, a 81% co najmniej 4. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby. W całej grupie chorych ORR wyniósł 11%, w tym 4% CR (n = 3) i 7% PR (n = 6). Spośród 9 chorych z odpowiedzią na ofatumumab 8 odpowiedziało na wcześniejsze leczenie. Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 6,9 miesiąca (zakres 5,3–6,9 miesiąca), natomiast średni PFS 2,5 miesiąca (zakres 2,3–2,9 miesiąca). Autorzy podkreślają dobrą tolerancję monoterapii ofatumumabem w badanej grupie pacjentów, spośród których większość otrzymywała uprzednio rytuksymab.

Działania niepożądane ofatumumabu

Ofatumumab, jako przeciwciało w pełni ludzkie, charakteryzuje się niewielką immunogennością [41]. Najczęstsze działania niepożądane to bezpośrednie reakcje poinfuzyjne, zwykle związane z pierwszymi podaniami leku, do których zalicza się: dreszcze, gorączkę, poty, nudności, pokrzywkę, duszność, hipotensję, bóle głowy i wysypki skórne. Są one łagodzone przez premedykację podawaną pacjentowi przed wlewem dożylnym ofatumumabu, składającą się z leku przeciwhistaminowego, acetyloaminofenu oraz glikokortykosteroidu. Ponadto podczas stosowania ofatumumabu obserwuje się także cytopenie oraz powikłania infekcyjne. W badaniu Coiffier i wsp. [31] większość bezpośrednich reakcji poinfuzyjnych wystąpiła podczas podania pierwszej dawki leku, ustępując podczas kolejnych podań. U 17 z 33 pacjentów biorących udział w badaniu wystąpiły powikłania infekcyjne, przy czym u 88% w stopniu 1.–2. Jeden chory zmarł na śródmiąższowe zapalenie płuc, pozostałe infekcje ustąpiły wskutek leczenia w ciągu miesiąca.

Wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu dostarczyło badanie Wierda i wsp. [32], należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki dotyczą populacji ciężko przeleczonych pacjentów z zaawansowaną CLL, u których prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, zwłaszcza infekcyjnych, jest znacznie wyższe niż we wcześniejszych etapach leczenia. Bezpośrednie reakcje poinfuzyjne wystąpiły u 63% chorych, głównie przy pierwszej i drugiej dawce leku, zwykle o niewielkim nasileniu (w 95% przypadków stopień nasilenia

1.–2.), z tendencją do ustępowania przy kolejnych podaniach ofatumumabu. Najczęstszymi (> 5%) działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4., które wystąpiły od rozpoczęcia terapii do 30 dni po ostatniej infuzji ofatumumabu, były: infekcje (24%), neutropenia (12%), niedokrwistość (5%). Spośród infekcji najczęściej obserwowano zapalenie płuc (8%). U 8% chorych infekcje zakończyły się zgonem (13% w grupie FA-ref, 5% w grupie BF-ref). Małopłytkowość w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 4% (n = 8) chorych, gorączkę neutropeniczną u 2% (n = 1), niedokrwistość autoimmunohemolityczną u 1% (n = 2). Wczesny zgon (do 8 tygodni od rozpoczęcia terapii za pomocą ofatumumabu) stwierdzono u 5 pacjentów w grupie FA-ref (infekcje, n = 5) i 4 chorych w grupie BF-ref (infekcje, n = 2; zawał serca, n = 1; obrzęk płuc, n = 1).

Ofatumumab w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem charakteryzował się niewielką toksycznością; za znaczną część działań niepożądanych takiej terapii odpowiada prawdopodobnie lenalidomid, co wynika z jego profilu toksyczności [39]. Najczęstsze obserwowane działania niepożądane skojarzonej terapii ofatumumabu z lenalidomidem to: neutropenia w stopniu 3. lub 4., która wystąpiła u 8 (50%) pacjentów i niedokrwistość u 2 (13%). U 1 (6%) pacjenta rozwinęła się zakrzepica żył powierzchownych w stopniu 2. Reakcje typu *tumor flare* związane z lenalidomidem były ograniczone do 1. stopnia i wystąpiły u 2 (13%) pacjentów, podczas gdy bezpośrednia reakcja poinfuzyjna po stosowaniu ofatumumabu wystąpiła u 1 (6%) chorego, w stopniu 3., po pierwszym wlewie dożylnym leku. Ponadto stwierdzono 3 infekcje w 3. stopniu, w tym 2 przypadki zapalenia płuc i jeden zapalenie ślinianki. U żadnego z chorych nie stosowano profilaktycznej antybiotykoterapii. Średnia tolerowana dawka lenalidomidu wynosiła 5 mg/dobę (zakres 2,5–10 mg/d.).

Spośród 15 pacjentów z WM, u których zastosowano ofatumumab w monoterapii, bezpośrednie reakcje poinfuzyjne wystąpiły przy pierwszej dawce (300 mg) u 12 chorych, podczas drugiego podania ofatumumabu (1000 mg) u 7 chorych, wszystkie w stopniu 1. lub 2., z wyjątkiem 2 w stopniu 3. (wysypka, choroba posurowicza) [42]. U 9 pacjentów wystąpiło łącznie 11 infekcji, w tym 7 infekcji górnych dróg oddechowych, 2 infekcje dróg moczowych, 1 zapalenie zatok, 1 kandydoza jamy ustnej (wszystkie w stopniu 2.). U jednego pacjenta obserwowano gorączkę neutropeniczną w 3. stopniu. U 2 chorych wystąpiły SAE o możliwym związku z leczeniem, w tym niedokrwistość hemolityczna z ujemnym bezpośrednim testem antyglobulinowym po 3. wlewie ofatumumabu, skutkująca wyłą-

czeniu pacjenta z badania oraz niewydolność nerek w 3. stopniu z powodu gwałtownego wzrostu IgM w 6. tygodniu od rozpoczęcia terapii u pacjenta z wyjściowym stężeniem IgM 66,2 g/l. Ponadto istotny wzrost IgM z objawami zespołu nadlepkoci zaobserwowano u jeszcze jednego chorego, z wyjściowym stężeniem IgM 46,9 g/l. Obaj pacjenci z dobrym skutkiem zostali poddani zabiegowi terapeutycznej wymiany osocza. Nie obserwowano innych toksyczności hematologicznych związanych ze stosowaniem ofatumumabu.

W grupie ciężko przeleczonych pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL bezpośrednie reakcje poinfuzyjne wystąpiły u 59% chorych, w większości podczas pierwszego (40%) oraz drugiego (22%) podania ofatumumabu, niemal we wszystkich przypadkach (96%) w stopniu 1. lub 2. [46]. Najczęstszymi powikłaniami leczenia (> 10%) były: biegunka (17%), zmęczenie (15%), obrzęki obwodowe (15%), neutropenia (14%), bóle brzucha (12%), zaparcia (12%), nudności (12%), gorączka (11%), niedokrwistość (11%) oraz leukopenia (11%). Spośród wymienionych w stopniu 3. lub 4. wystąpiły: neutropenia (10%), leukopenia (6%), niedokrwistość (5%) i zmęczenie (1%). Ponadto w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 6% chorych małopłytkowość, natomiast u 4% gorączkę neutropeniczną. Wśród powikłań infekcyjnych dominowały infekcje górnych dróg oddechowych (dotyczyły 7% chorych), wszystkie w stopniu 1. lub 2. W trakcie leczenia zmarło 3 pacjentów, a w okresie obserwacji do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii ofatumumabem — kolejnych 10. Przyczynami zgonów były odpowiednio: progresja choroby (n = 10), posocznica (n = 1), ostra niewydolność krążenia (n = 1) i niewydolność wielonarządowa (n = 1).

Podsumowanie

Antygen CD20, dzięki sukcesowi rytuksymabu, wciąż pozostaje atrakcyjnym celem dla immunoterapii chłoniaków B-komórkowych. Rytuksymab i ofatumumab są skierowane przeciwko temu samemu antygenowi, przy czym wydaje się, że ofatumumab, z uwagi na łączenie się z bliższym błonie komórkowej epitopem, jest lekiem o silniejszym działaniu, bardziej aktywnym od rytuksymabu w stymulacji niszczenia komórek nowotworowych w mechanizmie CDC i w mniejszym stopniu także ADCC. Podobny cel antygenowy dla ofatumumabu i rytuksymabu implikuje zasadność zbadania ofatumumabu w tych samych wskazaniach, w których rytuksymab ma udokumentowaną skuteczność, z nadzieją na dalszą poprawę wyników leczenia.

Doświadczenia dotyczące ofatumumabu stosowanego w dawkach 1000–2000 mg, zwykle u chorych po wielu liniach chemioterapii, pokazują, że jest to lek o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Jako w pełni ludzkie przeciwciało charakteryzuje się znikomą immunogennością. Wydaje się, że przez analogię z innymi przeciwciałami monoklonalnymi tolerancja leku u pacjentów w pierwszej linii leczenia powinna być jeszcze lepsza. We wszystkich przedstawionych w publikacji wskazaniach lek charakteryzował się skutecznością w monoterapii, w większości u chorych ciężko przeleczonych, często opornych na wcześniej stosowane schematy.

Rytuksymab, lek o niewielkiej aktywności w monoterapii nowotworów układu chłonnego, wykazuje dużą skuteczność w skojarzeniu z chemioterapią. Ekstrapolacja doświadczeń z rytuksymabem umożliwia rozpoczęcie badań dotyczących ofatumumabu jako elementu immunochemioterapii, z nadzieją na przełamanie oporności na dotychczasowe leczenie zawierające rytuksymab. Zastosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia indolentnych chłoniaków, takich jak CLL, być może pozwoliłoby na uzyskanie wyższego odsetka CR MRD-neg, także w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, co może skutkować dłuższym PFS i OS, a także poprawą wyników allo-HSCT stosowanego u wybranych chorych. Należy ustalić optymalną dawkę i czas podawania leku. Mimo braku jasnych dowodów dotyczących zależności skuteczności od dawki leku, wydaje się, że w CLL optymalna jest dawka początkowa 300 mg w pierwszym tygodniu, eskalowana do 2000 mg w kolejnych 7 tygodniach. W innych potencjalnych wskazaniach nie ustalono jeszcze dawkowania.

Obiecującą intelektualnie wydaje się koncepcja zastosowania ofatumumabu w leczeniu podtrzymującym, wymaga to jednak przeprowadzenia odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych. Teoretycznie warte zbadania mogłoby być także skojarzenie ofatumumabu z alemtuzumabem, gdyż leki te *in vitro* działają synergistycznie w indukowaniu reakcji CDC [14]. Dodatkową przesłanką do takiego połączenia są bardzo dobre wyniki leczenia pierwszej linii w CLL za pomocą alemtuzumabu i rytuksymabu, opublikowane przez Frankfurt i wsp. [47]. Według wiedzy autora (informacja ustna — A. Osterbörg) badanie II fazy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia ofatumumabu z alemtuzumabem u pacjentów z CLL niedługo się rozpocznie.

Obecnie jedynym zarejestrowanym wskazaniem do zastosowania ofatumumabu jest CLL oporna na fludarabinę i alemtuzumab, co ogranicza możliwość zastosowania leku w bardzo wąskiej grupie

pacjentów. W polskich warunkach dodatkową barierą jest zapewne wysoka cena leku, zwłaszcza w kontekście aktualnie obowiązujących wskazań, pozwalających zastosować ofatumumab jedynie w grupie bardzo źle rokujących chorych jako terapię paliatywną. Jednak liczne toczące się lub planowane badania kliniczne stwarzają nadzieję, że jeżeli ten lek okaże się skuteczniejszy od rytuksymabu, wskazania mogą się wkrótce poszerzyć, natomiast moment zastosowania ofatumumabu przesunie się na wcześniejsze etapy leczenia.

Piśmiennictwo

- D'Arena G., Musto P., Cascavilla N. i wsp. Quantitative flow cytometry for the differential diagnosis of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Am. J. Hematol.* 2000; 64: 275–278.
- Rossmann E.D., Lundin J., Lenkei R. i wsp. Variability in B-cell antigen expression: implications for the treatment of B-cell lymphomas and leukemias with monoclonal antibodies. *Hematol. J.* 2001; 2: 300–306.
- Sieber T., Schoeler D., Ringel F. i wsp. Selective internalization of monoclonal antibodies by B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 458–461.
- Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 613–626.
- Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O. i wsp. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2005; 8: 140–174.
- Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. i wsp. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3121–3127.
- Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. i wsp. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4117–4126.
- Cragg M.S., Glennie M.J. Antibody specificity controls *in vivo* effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood* 2004; 103: 2738–2743.
- Teeling J.L., Mackus W.J., Wiegman L.J. i wsp. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J. Immunol.* 2006; 177: 362–371.
- Pawluczko A.W., Beurskens F.J., Beum P.V. i wsp. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. *J. Immunol.* 2009; 183: 749–758.
- Barth M., Hernandez-Ilizaliturri F.J., Mavis C. i wsp. Ofatumumab, a fully human monoclonal antibody targeting CD20, demonstrates activity against and potentiates the anti-tumor activity of chemotherapy agents in rituximab-sensitive cell lines (RSCL), rituximab-resistant cell lines (RRCL), lymphoma xenografts, and primary tumor cells derived from patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Blood* 2010; 116: abstrakt 3917.
- Taylor R.P., Pawluczko A.W., Lindorfer M.A. i wsp. Binding of submaximal C1q to B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX) promotes complement dependent cytotoxicity (CDC), and considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. *Blood* 2008; 112: abstrakt 1578.
- Cillessen S.A.G.M., Mackus W.J.M., Castricum K.C.M. i wsp. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) are effectively killed by ofatumumab-induced complement-mediated cytotoxicity. *Blood* 2007; 110: abstrakt 2346.
- Baig N.A., Church A.K., Nowakowski G.S. i wsp. Complement activation and cytotoxicity in CLL cells treated with alemtuzumab and ofatumumab: evidence for multiple mechanisms of resistance to complement dependent cytotoxicity. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3575.
- Craig J.L., Mackus W.J.M., Engleberts P. i wsp. Ofatumumab, a human Mab targeting a membrane proximal small-loop epitope on CD20, induces potent NK cell-mediated ADCC. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1725.
- Li B., Shi S., Qian W. i wsp. Development of novel tetravalent anti-CD20 antibodies with potent antitumor activity. *Cancer Res.* 2008; 68: 2400–2408.
- Craig J.L., Mackus W.J.M., Engleberts P. i wsp. Ofatumumab, a human Mab targeting a membraneproximal small-loop epitope on CD20, induces potent NK cell-mediated ADCC. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1725.
- Bleeker W.K., Munk M.E., Mackus W.J. i wsp. Estimation of dose requirements for sustained *in vivo* activity of a therapeutic human anti-CD20 antibody. *Br. J. Haematol.* 2008; 140: 303–312.
- Robak T., Dmoszynska A., Solal-Céligny P. i wsp. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1756–1765.
- Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: An updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49–53.
- Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. i wsp. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R)(FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood* 2009; 114: abstrakt 535.
- Zenz T., Hoth P., Busch R. i wsp. TP53 Mutations and outcome after fludarabine and cyclophosphamide (FC) or FC plus rituximab (FCR) in the CLL8 trial of the GCLLSG. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1267.
- Lozanski G., Heerema N.A., Flinn I.W. i wsp. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103: 3278–3281.
- Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. i wsp. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5616–5623.
- Parikh S.A., Keating M., Susan O'Brien S. i wsp. Frontline combined chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab and rituximab (CFAR) in high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 208.
- Moreton P., Kennedy B., Lucas G. i wsp. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2971–2979.

27. Keating M.J., Flinn I., Jain V. i wsp. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554–3561.
28. Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J. i wsp. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3891–3897.
29. Tam C.S., O'Brien S., Lerner S. i wsp. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 1931–1939.
30. Stilgenbauer S., Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010; 2010: 481–488.
31. Coiffier B., Lepage S., Pedersen L.M. i wsp. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008; 111: 1094–1100.
32. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J. i wsp. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116: abstrakt 921.
33. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J. i wsp. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocyte leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1749–1755.
34. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. i wsp. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997.
35. Wierda W., Kipps J., Durig J. i wsp. Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a randomized, multicenter, international, two-dose, parallel group, phase II trial. *Blood* 2009; 114: abstrakt 207.
36. Chanan-Khan A., Miller K.C., Musial L. i wsp. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5343–5349.
37. Ferrajoli A., Lee B.N., Schlette E.J. i wsp. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111: 5291–5297.
38. Ferrajoli A., Badoux X.C., O'Brien S. i wsp. Combination therapy with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 206.
39. Badoux X., O'Brien S., Wierda W.G. i wsp. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of a phase II trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2464.
40. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
41. Hagenbeek A., Gadeberg O., Johnson P. i wsp. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008; 111: 5486–5495.
42. Furman R.R., Eradat H., Switzky J.C. i wsp. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1795.
43. Gao G., Liang X., Jiang J. i wsp. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010; 49: 3–12.
44. Teeling J.L., French R.R., Cragg M.S. i wsp. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004; 104: 1793–1800.
45. Cillessen S., Mackus W., Castricum K. i wsp. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) are effectively killed by ofatumumab-induced complement-mediated cytotoxicity. *Blood* 2007; 110: abstrakt 2346.
46. Coiffier B., Bosly A., Wu K.L. i wsp. Ofatumumab monotherapy for treatment of patients with relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter phase II study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3955.
47. Frankfurt O., Hamilton E., Duffey S.A. i wsp. Alemtuzumab and rituximab combination therapy for patients with untreated CLL — a phase II trial. *Blood* 2008; 112: abstrakt 2098.