

## Przeciwciała monoklonalne w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Monoclonal antibodies for the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Tadeusz Robak

### STRESZCZENIE

Przeciwciała monoklonalne przyczyniły się do znacznego postępu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Największe znaczenie kliniczne mają obecnie alemtuzumab i rytuksymab. Rytuksymab jest hybrydowym ludzkim/mysim przeciwciałem, reagującym z antygenem CD20. Jest on obecnie stosowany głównie w terapii skojarzonej, najczęściej łącznie z analogami puryn i cyklofosfamidem, zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia. Alemtuzumab jest humanizowanym, szczerzym przeciwciałem monoklonalnym reagującym z antygenem CD52. Alemtuzumab jest stosowany u chorych opornych na analogi puryn. Może być również bardzo cennym lekiem w CLL z mutacją genu *p53* lub delecją 17p. Ofatumumab (HuMax, Arzerra) jest ludzką immunoglobuliną (Ig)G1κ. Reaguje on z antygenem CD20, lecz rozpoznaje inny epitop tego antygenu niż rytuksymab. Obecnie ofatumumab jest zarejestrowany do leczenia chorych na CLL, opornych na fludarabinę i alemtuzumab. Ponadto, wiele nowych przeciwciał monoklonalnych jest ocenianych u chorych na CLL w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Należą do nich lumiliksymbab, obinutuzumab (GA-101), TRU-016, moxetumomab pasudotox i inne leki.

**Słowa kluczowe:** przeciwciała monoklonalne, rytuksymab, alemtuzumab, ofatumumab, obinutuzumab, GA-101, lumiliksymbab, TRU-016, epratuzumab, moxetumomab pasudotox, apolizumab, lucatumumab, SGN-40

### SUMMARY

Monoclonal antibodies (mAbs) have changed the natural course of chronic lymphocytic leukemia (CLL). The most important clinical value in the patients with CLL have at present two mAbs – rituximab and alemtuzumab. The first one is a human mouse antibody, rituximab (IDEC C2B8, Rituxan, Mabthera) that targets CD20 antigen. The second is alemtuzumab (Campath-1H), a humanized form of a rat antibody active against CD52. Over the last few years, several new monoclonal antibodies have been investigated in preclinical studies and clinical trials for patients affected by CLL. The most promising are mAbs directed against CD20, CD22, CD23, CD37 and CD40. New generations of anti-CD20 mAbs were engineered to have augmented antitumor activity by increasing complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity and increased Fc binding affinity. New mAbs directed against CD20 include human mAb ofatumumab (Arzerra, HuMax CD20) and obinutuzumab (GA-101), a novel third – generation fully humanized and optimized mAb. These agents are highly cytotoxic against B-cell lymphoid cells and are evaluated in CLL. Some other new mAbs are also active in indolent NHL. These treatments include epratuzumab, apolizumab, galiximab, anti-TRAIL receptors mAbs, anti-CD37 and anti-CD40 mAbs. Small modular immunopharmaceuticals (SMIP) that retain Fc mediated effector functions have been also developed and investigated in preclinical studies and clinical trials. The SMIP molecules include TRU-015 (anti-CD20) and TRU-016 (anti-CD37). Further studies are needed to elucidate the role of these agents in CLL.

**Key words:** Monoclonal antibodies, Rituximab, Alemtuzumab, Ofatumumab, Obinutuzumab, GA-101, Lumiliximab, TRU-016, Epratuzumab, Moxetumomab pasudotox, Apolizumab, Lucatumumab, SGN-40

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (2a): 99–106

Otrzymano: 27.03.2012  
Zaakceptowano: 2.04.2012

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi

Kierownik: Prof. dr hab. Tadeusz Robak

Autor nie zgłasza konfliktu interesu

Adres do korespondencji  
Prof. dr hab. Tadeusz Robak  
Klinika Hematologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Ciołkowskiego 2  
93-510 Łódź  
e-mail: robaktad@onet.pl

## Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia*; CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B, występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Jest to najczęstsza białaczka w zachodnim świecie z 3–4 nowych zachorowań w ciągu roku wśród 100 000 osób [1]. CLL występuje najczęściej u ludzi starszych, a średnia wieku podczas rozpoznania wynosi około 65–70 lat. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z nieprogresywną i bezobjawową postacią białaczki nie wymagają leczenia.

Przez wiele lat chlorambucyl był lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych na CLL [2]. Obecnie chlorambucyl w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem jest zalecany u chorych starszych lub ze współistniejącymi innymi chorobami. W monoterapii chlorambucyl stosuje się *p.o.* 4–8 mg/m<sup>2</sup>/d przez 4–8 tygodni, w dawkach pulsacyjnych 15–30 mg/m<sup>2</sup> co 2–4 tygodni albo 12 mg/m<sup>2</sup>/d w cyklach 5–7-dniowych raz w miesiącu [2]. Skojarzenie chlorambucylu z prednizonem zaleca się u chorych z cytopenią autoimmunologiczną. U chorych wcześniej nieleczonych odpowiedź hematologiczną uzyskiwano w 30–70%, lecz stosunkowo rzadko stwierdza się całkowite remisje [2–5]. Analogi nukleozydów purynowych (PNA) fludarabinę lub kładrybinę stosuje się obecnie najczęściej w skojarzeniu z cyklofosfamidem, głównie ze względu na większy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas trwania remisji w porównaniu z monoterapią [6, 7]. Randomizowane badania grupy PALG (PALG CLL3) wykazały, że programy FC (fludarabina + cyklofosfamid i kładrybina + cyklofosfamid) są tak samo skuteczne i ich tolerancja jest podobna [8].

W ostatnich latach szereg przeciwciał monoklonalnych i immunotoksyn poddano badaniom klinicznym u chorych na CLL [9]. Największe znaczenie mają obecnie trzy przeciwciała – rytuksymab (Mabthera), ofatumumab (HuMax, Arzerra) i alemtuzumab (Campath-1H).

## Rytuksymab

Rytuksymab jest hybrydowym ludzkim/mysim przeciwciałem reagującym z antygenem CD20 [10]. Mechanizm przeciwnowotworowego działania rytuksymabu polega na niszczeniu komórek w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC), komórkowej cytotoksyczności zależnej od przeciwciała (ADCC) oraz indukcji apoptozy [11–13]. Ponadto rytuksymab uczuła komórki docelowe na cytotoksyczne działanie chemioterapii [14, 15]. Rytuksymab wykazuje aktywność terapeutyczną w CLL zarówno w pierwszej linii, jak i u chorych wcześniej leczonych. Przeciwciała to zastosowane w monoterapii ma jednak

znacznie mniejszą skuteczność u chorych na CLL niż w chłoniakach nieziarnicznych, zwłaszcza w chłoniaku grudkowym. Wynika to ze stosunkowo małej gęstości antygenów CD20 na komórkach białaczkowych tych chorych. Wykazano jednak, że jego skuteczność jest większa po zastosowaniu większej dawki [16].

Obecnie rytuksymab jest stosowany u chorych na CLL w skojarzeniu z analogami puryn. W połączeniu z cyklofosfamidem i fludarabiną (RFC) lub kładrybiną (RCC) lek ten znacznie zwiększa odsetek uzyskiwanych odpowiedzi i wydłuża czas wolny od progresji choroby (PFS) [17–21]. W takich schematach przeciwciała to jest aktywne również u chorych z dużą masą węzłów chłonnych. Łączne zastosowanie rytuksymabu z fludarabiną, kładrybiną lub pentostatyną i cyklofosfamidem należy do najbardziej aktywnych programów terapeutycznych w CLL, zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i w kolejnych liniach terapeutycznych.

Byrd i wsp. z Cancer and Leukemia Group B (CALGB) wykazali, że dodanie rytuksymabu do fludarabiny u wcześniej nieleczonych chorych może zwiększyć odsetek odpowiedzi (OR) i całkowitych remisji (CR) [19]. Pacjenci leczeni fludarabiną i rytuksymabem mieli dłuższy PFS i dłuższy czas przeżycia niż chorzy z historycznej grupy kontrolnej leczeni samą fludarabiną [20]. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano, dodając do fludarabiny i rytuksymabu cyklofosfamid (program RFC) [21]. Badacze z MD Anderson Cancer Center (Houston TX, USA) zastosowali RFC jako pierwsze leczenie u 224 chorych z progresywną CLL, uzyskując CR u 70% i OR u 95% chorych. W badaniu tym 30 (13%) chorych miało ponad 70 lat. W pierwszym cyklu stosowano rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym, a następnie fludarabinę 25 mg/m<sup>2</sup>/d + cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup>/d *i.v.* przez 3 kolejne dni. W następnych cyklach dawkę rytuksymabu arbitralnie zwiększono do 500 mg/m<sup>2</sup>. Cykle powtarzano co 28 dni do 6 razy. Podobne dawki rytuksymabu w immunochemioterapii RFC stosowała grupa niemiecka (GCLLSG) w randomizowanym badaniu CLL8 (18). W badaniu tym porównano program RFC z FC. Do badania włączano 817 chorych w dobrym stanie ogólnym bez współistniejących chorób. Trzy lata po randomizacji 65% chorych w grupie RFC i tylko 45% w grupie leczonej FC nie miało progresji białaczki ( $p < 0,0001$ ). W tym samym czasie przeżycie wynosiło odpowiednio 87% i 83%, ( $p = 0,01$ ). Jednakże leczenie RFC częściej niż FC powodowało neutropenię 3. i 4. stopnia (34% vs 21%;  $p < 0,0001$ ). Retrospektywna analiza przeprowadzona przez grupę z MD Anderson wykazała, że RFC może znieść niekorzystne rokowanie delecji 11q- [22]. Redukcja dawek fludarabiny do 20 mg/m<sup>2</sup> i cyklofosfamidu 150 mg/m<sup>2</sup> przy równoczesnym zwiększeniu dawki rytuksymabu do 500 mg/m<sup>2</sup> 1. i 14. dnia, z podtrzymującym sto-

**Tabela I. Przeciwciała monoklonalne zaakceptowane do leczenia lub w trakcie badań klinicznych w przewlekłej białaczce limfocytowej**  
 Table I. Monoclonal antibodies approved or investigated in chronic lymphocytic leukemia

Przeciwciało	Antygen	Charakterystyka
alemtuzumab (Campath, MabCampath, Lemtrada, Campath-1H, Genzyme)	CD52	humanizowana IgG <sub>1</sub>
rytuksymab (Mabthera, Hoffmann-La Roche)	CD20	mysio/ludzka chimeryczna IgG <sub>1-κ</sub>
ofatumumab (HuMax, Arzerra, Genmab, GSK)	CD20	ludzka IgG <sub>1-κ</sub>
obinutuzumab (GA-101, Hoffmann-La Roche)	CD20	humanizowana IgG1 I
lumiliksymb (Biogen Idec. Inc)	CD23	małpio/ludzka chimeryczna IgG <sub>1</sub>
lucatumumab ((HCD122, CHIR-0.12.12; Novartis Pharmaceuticals)	CD40	ludzka IgG <sub>1</sub>
dacetuzumab (SGN40, Seattle Genetics Inc, Genentech Inc)	CD40	humanizowana IgG <sub>1</sub>
galiksymb (Biogen Idec. Inc)	CD80	chimeryczna ludzka/małpia IgG1IgG <sub>1-κ</sub>
mAb37.1(Boehringer IngelheimPharma GmbH & Co)	CD37	chimeryzowane mysie przeciwciało monoklonalne z modyfikowaną domeną CH2
TRU-016 (Trubion Pharmaceuticals Inc/Facet Biotech Corp)	CD37	fuzyjna proteina IgG (SMIP; <i>small modular immunopharmaceutical</i> )
denileukin diftitox (Ontak, Ligand Pharmaceuticals UK Ltd,	Receptor interleukin2-2 (IL-2)	ludzka IL-2 połączona z toksyną błoniczą
moxetumomab pasudotox (CAT-8015, HA22, MedImmune, Inc.)	CD22	rekombinowana immunotoksyna zawierająca fragment Fv połączony z egzotoksyną <i>Pseudomonas</i>

sowaniem tego leku w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> co 3 miesiące do czasu progresji może poprawić tolerancję leczenia, nie zmniejszając jego skuteczności (RFC – Lite) [23]. W tym badaniu OR uzyskano 100%, a CR u 77% chorych. Neutropenia 3.–4. stopnia wystąpiła tylko po 13% cyklach. Obecnie RFC jest stosowany jako pierwsza linia leczenia u młodszych chorych na CLL bez współistniejących innych chorób. Dodanie kolejnego leku do programu RFC nie poprawia istotnie wyników leczenia [24–26].

Rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> wykazuje umiarkowaną aktywność u chorych na CLL z oporną lub nawrotową postacią choroby. Skuteczność tego leku można jednak zwiększyć, stosując większe jego dawki. O'Brien i wsp. stosowali rytuksymab w dawce od 375 mg/m<sup>2</sup> do 2250 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie [16]. Odsetek odpowiedzi wynosił od 22% do 75% i był największy po zastosowaniu największej dawki leku. Podobnie jak w pierwszej linii, również dla chorych z oporną lub nawrotową CLL program RFC jest skuteczniejszy od monoterapii rytuksymabem. Wierda i wsp. oceniali skuteczność RFC u 177 wcześniej leczonych chorych na CLL, stosując podobne dawki leków jak w I linii [27]. Odpowiedź uzyskano u 73% chorych, w tym CR u 25% leczonych. Ostatnie wyniki prospektywnych randomizowanych badań potwierdziły większą skuteczność RFC niż FC również w tej grupie chorych (badanie REACH) [17]. W badaniu tym PFS w grupie leczonej RFC wynosił 30,6 miesiąca, a w grupie leczonej FC 20,6 miesiąca (p=0,0002). Skojarzenie rytuksymabu z innymi analogami puryn, 2-CdA lub pentostatyną,

a także z bendamustyną wydaje się być również bardziej skuteczne niż monoterapia tymi lekami [28–31].

Łączne stosowanie rytuksymabu z dużymi dawkami metylprednisolonu (HDMP) wykazuje znaczną skuteczność i jest szczególnie przydatne u chorych ciężko przeleczonych, z małą rezerwą hematopoetyczną [32, 33]. W jednym z badań HDMP stosowano w dawce 1 g/m<sup>2</sup> przez 5 dni, a rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Odsetek odpowiedzi wynosił 93%, odsetek CR 36%, a mediana PFS 15 miesięcy. Rytuksymab w monoterapii lub łącznie z glikokortykosteroidami może być szczególnie przydatny w leczeniu chorych na CLL powikłaną niedokrwistością autoimmunohemolityczną (AIHA) lub immunotrombocytopenią [34, 35].

### Alemtuzumab

Alemtuzumab jest humanizowanym, szczurzym przeciwciałem monoklonalnym reagującym z antygenem C52, obecnym na komórkach B, T i NK [36, 37]. Jest to bardzo aktywny lek zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i u chorych na CLL opornych na konwencjonalne leczenie. Alemtuzumab jest stosowany u chorych opornych na analogi puryn. Może być również bardzo cennym lekiem w CLL z mutacją lub delecją genu *p53* (delecją 17p). Uzasadnieniem do stosowania alemtuzumabu w pierwszej linii jest właśnie delecja 17p w badaniu metodą FISH. W randomizowanych badaniach (CAM 307) oceniano skuteczność alemtuzumabu w dawce 30 mg trzy razy w tygodniu przez 12 tygodni w porównaniu z chlo-

rambucylem 40 mg/m<sup>2</sup> co 28 dni przez 12 miesięcy u 297 chorych [38]. Alemtuzumab powodował istotne wydłużenie czasu PFS. Mediana czasu do kolejnej linii leczenia wynosiła 23,3 miesiąca u chorych leczonych alemtuzumabem i 14,7 miesiąca u chorych leczonych chlorambucylem (p=0,0001). Odsetek odpowiedzi chorych leczonych alemtuzumabem wynosił 83% (24% CR), a u chorych leczonych chlorambucylem – 55% (2% CR) (p<0,0001). Odsetek objawów niepożądanych był podobny w obydwu grupach z wyjątkiem częstszego występowania reaktywacji i aktywnej infekcji wirusem cytomegalii (CMV) i reakcji związanej z infuzją alemtuzumabu. W randomizowanych badaniach (CAM 314) wykazano, że u wcześniej leczonych chorych alemtuzumab skojarzony z fludarabiną jest bardziej skuteczny niż monoterapia samą fludarabiną [39]. Fludarabinę łącznie z alemtuzumabem (program FluCam) stosowano u 168 chorych, a monoterapię fludarabiną u 167 chorych. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 23,7 miesiąca i 16,5 miesiąca (p=0,0003). Nie jest jednak pewne, czy program FluCam jest bardziej skuteczny niż monoterapia alemtuzumabem. Alemtuzumab wykazuje dużą aktywność w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny u chorych ze znaczną limfadenopatią. Możliwość uzyskania jeszcze większej skuteczności alemtuzumabu wiąże się z jego skojarzeniem z fludarabiną. Istotną wadą tego leku jest jego działanie immunosupresyjne, wymagające profilaktycznego stosowania antybiotyków oraz monitorowania liczby komórek CD4 i reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV). Alemtuzumab w monoterapii ma ograniczoną skuteczność u chorych ze znaczną limfadenopatią. Lek ten może mieć również znaczenie w eliminacji choroby resztkowej i w przygotowaniu do przeszczepów komórek krwiotwórczych.

### Ofatumumab

Ofatumumab (HuMax, Arzerra®, Genmab, GSK) jest ludzką immunoglobuliną (Ig)G1κ. Reaguje on z antygenem CD20, lecz rozpoznaje inny epitop tego antygenu niż rytuksymab [40]. W I/II fazie badań klinicznych ofatumumab wykazał znaczną aktywność w deplecji komórek białaczkowych i korzystny profil bezpieczeństwa u wcześniej leczonych chorych na CLL [41]. Spośród 33 chorych 67% było w okresie klinicznym B, wg klasyfikacji Bineta. Chorzy otrzymali ofatumumab raz w tygodniu w dawce od 100 mg do 2000 mg przez 4 tygodnie. Maksymalnej dawki tolerowanej nie ustalono. U wszystkich chorych ofatumumab spowodował długotrwałą deplecję zarówno prawidłowych limfocytów B, jak i limfocytów białaczkowych. Obiektywną odpowiedź obserwowano u 50% chorych, którzy otrzymali wyższe dawki leku (500 mg

i 2000 mg). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 112 dni, a czasu do następnej terapii 366 dni. Objawy niepożądane pod postacią gorączki, dreszczy, bólu głowy, nudności i kaszlu występowały głównie podczas pierwszej infuzji. Infekcje obserwowano u 17 (5%) chorych, ale 88% z nich miało łagodny przebieg (stopień 1.-2.).

Następnie oceniano ofatumumab u 138 chorych na CLL opornych na fludarabinę i alemtuzumab lub tylko opornych na fludarabinę, lecz ze znaczną limfadenopatią (>5 cm) (42). Chorzy otrzymali 8 infuzji ofatumumabu raz w tygodniu, a następnie 4 infuzje raz w miesiącu. Pierwsza dawka wynosiła 300 mg, a dawki od 2. do 12. – 2000 mg. Odpowiedź uzyskano u 58% chorych opornych na fludarabinę i alemtuzumab oraz u 47% opornych na fludarabinę ze znaczną limfadenopatią. Mediana PFS wynosiła 5,7 miesiąca a całkowite przeżycie 13,7 miesiąca w pierwszej grupie, a w drugiej grupie odpowiednio 5,9 i 15,4 miesiąca. Spośród 207 pacjentów poddanych ostatecznej analizie 117 było wcześniej leczonych rytuksymabem, 98 było opornych na ten lek, a 89 nie otrzymywało rytuksymabu [43]. Odpowiedź na ofatumumab wynosiła odpowiednio 43%, 44% i 53%. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 5,3, 5,5 i 5,6 miesiąca, a mediana przeżycia 15,5, 15,5 i 20,2 miesiąca. W oparciu o to badanie FDA i EMA zaakceptowały ten lek dla chorych na CLL opornych na fludarabinę i alemtuzumab [44, 45].

Ostatnio opublikowano wyniki II fazy badań oceniającej dwie dawki ofatumumabu w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (O-FC) u wcześniej nieleczonych chorych na CLL [46]. Chorych z aktywną CLL randomizowano do grupy leczonej ofatumumabem w dawce 500 mg lub 1000 mg 1. dnia łącznie z fludarabiną 25 mg/m<sup>2</sup> i cyklofosfamidem 250 mg/m<sup>2</sup> od 2. do 4. dnia w 1 cyklu i w dniach 1.-3., w 2-6 cyklu. Cykle powtarzano co 4 tygodnie, łącznie do 6 razy. Pierwsza dawka ofatumumabu wynosiła 300 mg w obu grupach. Odsetek CR wynosił 32% dla grupy otrzymującej ofatumumab w dawce 500 mg i 50% dla dawki 1000 mg. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 77% i 73%. Neutropenię 3.-4. stopnia stwierdzono u 48%, małopłytkowość u 15%, niedokrwistość u 13% i infekcje u 8% chorych.

### Obinutuzumab (GA-101)

Obinutuzumab (GA-101, Hoffmann-La Roche) jest nowym, w pełni humanizowanym przeciwciałem trzeciej generacji klasy IgG reagującym z CD20 (47,48). Indukcja ADCC jest 5-50 razy silniejsza niż rytuksymabu. Ponadto przeciwciało to silniej stymuluje apoptozę i wywołuje większą deplecję komórek B w węzłach chłonnych w porównaniu z rytuksymabem.



W I fazie badań oceniano tolerancję i skuteczność obinutuzumabu u chorych na chłoniaki B-komórkowe lub CLL [49]. Obinutuzumab stosowano u 22 chorych jako leczenie indukujące w dawce 200–2000 mg dożylnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Chorzy, którzy uzyskali PR lub CR, otrzymywali obinutuzumab co 3 miesiące, maksymalnie 8 dawek, jako leczenie podtrzymujące. Chorzy otrzymywali wcześniej inne leki (mediana 4 linie terapii) w tym 86% było leczonych rytuksymabem. Najczęstszym objawem niepożądanym była reakcja związana z infuzją leku (73%) w tym stopień 3.–4. stwierdzono u 18% chorych. Ponadto obserwowano infekcje (32%), gorączkę (23%), neutropenię (23%), bóle głowy (18%) i nudności (18%). U 5 chorych (23%) uzyskano częściową odpowiedź i u 12 (54%) stabilizację choroby (50). Salles i wsp. oceniali obinutuzumab u 21 pacjentów z NHL, stosując lek we wzrastającej dawce 50/100–1200/2000 mg 8 razy co 21 dni. Podobnie jak w poprzednim badaniu, najczęstszym objawem niepożądanym była reakcja związana z infuzją leku, w tym u 3 chorych 3. lub 4. stopnia. Obecnie prowadzone jest badanie III fazy u wcześniej nieleczonych chorych na CLL porównujące obinutuzumab w monoterapii z obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem i samym chlorambucylem.

### Lumiliksymb

Lumiliksymb (Biogen Idec. Inc) reaguje z antygenem CD23, obecnym również na komórkach białaczkowych chorych na CLL [51]. Lumiliksymb wykazywał synergizm w badaniach *in vitro* z innymi lekami aktywnymi w CLL, jak analogi puryn czy rytuksymab. W I fazie badań oceniano toksyczność i farmakokinetykę tego leku u 46 chorych z oporną lub nawrotową CLL [52]. Lek podawano w dawce 125–500 mg/m<sup>2</sup>. Objawy niepożądane obserwowano u 87% chorych głównie pod postacią bólu głowy i karku, nudności i zaparć. Redukcję limfocytozy i zmniejszenie węzłów chłonnych stwierdzono u 91% chorych. Większa skuteczność lumiliksymbu w skojarzeniu z rytuksymabem, fludarabiną i cyklofosfamidem (RFC) w porównaniu z RFC nie została jednak potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych.

### Przeciwciała anty-CD40

CD40 jest jednym z receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF), ulegającym koekspresji z jego ligandem (CD40L) na komórkach białaczkowych w CLL. Oceniano dwa przeciwciała hamujące interakcję tych białek – HCD122 (CHIR-12R Abgenix, Inc) i dacetuzumab (SGN-40). HCD122 jest w pełni ludzkim przeciwciałem hamującym proliferację komórek indukowaną przez CD40L [53]. HCD122 hamuje in-

dukowaną CD40L aktywację przekazywania sygnałów, proliferację i przeżycie komórek białaczkowych. Ponadto HCD122 jest mediatorem lizy komórek CLL w mechanizmie ADCC bardziej skutecznym niż rytuksymab. Byrd i wsp. przedstawili wyniki I fazy badań HCD122 u 14 chorych z oporną lub nawrotową CLL [54]. Chorzy otrzymali infuzję przeciwciała w dawce od 0,3 do 10 mg/kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Dawkę 3 mg/kg uznano jako MTD.

Innym przeciwciałem anty CD40 jest dacetuzumab (SGN-40, Seattle Genetics Inc, Genentech Inc) [55]. Jest to humanizowana IgG1 indukująca apoptozę i ADCC chłoniakowych limfocytów B i komórek szpiczakowych. *In vivo* dacetuzumab wykazywał synergizm z innymi przeciwciałami i lekami cytostatycznymi. W badaniach klinicznych lek ten badano u chorych na chłoniaki niezrębne i CLL [56, 57]. W I fazie badań u chorych na CLL dacetuzumab zastosowano u 12 wcześniej intensywnie leczonych chorych. Maksymalna dawka tygodniowa wynosiła 3–8 mg/kg. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były: zmęczenie, bóle głowy i poty nocne. U pięciu chorych stwierdzono stabilizację procesu chorobowego, lecz nie uzyskano remisji.

### Galiksymb

Galiksymb (Biogen Idec. Inc) jest chimerycznym przeciwciałem małpy i człowieka reagującym z antygenem CD80 [58]. Badania przedkliniczne i wczesne badania kliniczne wykazały dużą aktywność tego leku przeciw komórkom chłoniaka grudkowego [59]. W II fazie badań zastosowano galiksymb łącznie z rytuksymabem u 61 chorych na chłoniaka grudkowego. Odsetek odpowiedzi wynosił 72%, w tym 47% całkowitych remisji, a mediana PFS wynosiła prawie 3 lata [60]. Ekspresję antygeny CD80 wykazano również na komórkach CLL, co uzasadnia celowość jego badania w tej postaci białaczki.

### Przeciwciała anty-CD37

CD37 jest glikozylowaną glikoproteiną stanowiącą specyficzny antygen komórek B. Antygen ten stanowi atrakcyjny cel dla przeciwciał monoklonalnych, potencjalnie skutecznych u chorych na CLL. Obecnie w badaniach klinicznych u chorych na CLL znajdują się dwa przeciwciała reagujące z CD37: mAb 37,1 i TRU-016. Pierwsze z nich – mAb 37,1 (Boehringer IngelheimPharma GmbH & Co) jest chimeryzowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym z modyfikowaną domeną CH2 o większym powinowactwie do ludzkiego receptora Fcγ [61], wykazującym proapoptotyczną aktywność na komórki B i indukującym ADCC komórek chłoniakowych i komórek CLL, silniejszą niż rytuksymab. Pojedyncza dawka przeciwi-

ciała powodowała odwracalną redukcję limfocytów liczby limfocytów B u transgenicznych myszy i małp. Obecnie mAb 37.1 jest w I fazie badań klinicznych u chorych na CLL.

TRU-016 (Trubion Pharmaceuticals Inc/Facet Biotech Corp) jest fuzyjną proteiną IgG anty-CD37 [62, 63]. TRU-016 uzyskano z SMIP-016 (*small modular immunopharmaceutical*), mysio-ludzkiego chimerycznego białka wykazującego aktywność przeciw B-komórkowym nowotworom. W I i II fazie badań klinicznych TRU-016 był dobrze tolerowany i wykazywał aktywność terapeutyczną u 33 chorych na oporną/nawrotową CLL [64]. Obecnie lek ten jest poddawany ocenie klinicznej w skojarzeniu z bendamustyną.

### Immunotoksyny

Immunotoksynami określa się przeciwciała skoniugowane z czynnikami wzrostu lub toksynami, które wiążą się specyficznie z komórkami docelowymi. Najczęściej używa się rekombinowanych immunotoksyn produkowanych przez *E coli*. Jedną z nich jest ludzka interleukina-2 (IL-2) połączona z toksyną błoniczą (*denileukin diftitox*), reagująca z receptorem IL-2. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia chorych na chłoniaki skórne T-komórkowe. Badano go również u chorych na CLL oporne na inne leki przeciwbiałaczkowe [64]. *Denileukin diftitox* podawano w dawce 18 µg/kg/dobę w 60-minutowej infuzji przez 5 dni co 21 dni. Stosowano łącznie do 8 cykli. U 12 chorych stwierdzono redukcję komórek białaczkowych we krwi o ponad 80%, a u 6 chorych zmniejszenie węzłów chłonnych. Sześciu spośród 22 chorych, którzy otrzymali przynajmniej 2 cykle, spełniało kryteria całkowitej lub częściowej remisji.

BL22 jest rekombinowaną immunotoksyną zbudowaną z fragmentu immunoglobuliny Ig1 rozpoznającego antygen CD22 połączonego z egzotoksyną *Pseudomonas*. Przeciwciało to wykazuje dużą aktywność w białaczkę włochatokomórkowej [65]. Znaczną skuteczność stwierdzono również w CLL, choć nie obserwowano CR [24]. Obecnie w badaniach klinicznych znajduje się mutant BL22 – *moxetumomab pasudotox* (CAT-8015, HA22 [66]). Jest to rekombinowana immunotoksyna zawierająca fragment Fv połączony z egzotoksyną *Pseudomonas*. W I fazie badań lek zastosowano u 28 chorych na białaczkę włochatokomórkową oporną na standardową chemioterapię. Chorzy otrzymali *moxetumomab pasudotox* w dawce 5–50 µg/kg co 2 dni do 3 dawek w cyklu, łącznie maksymalnie 16 cykli powtarzanych co 4 tygodnie. Nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę. U części chorych występowała hypoalbuminemia, wzrost aktywności aminotransferaz, obrzęki, bóle głowy i obniżone ciśnienie. Odpowiedź na leczenie uzyskano

u 86% chorych, w tym CR u 13 chorych (46%). Obecnie lek ten jest badany u chorych na CLL.

Mimo tak szerokiego obecnie arsenału leków przeciwbiałaczkowych CLL pozostaje chorobą nieuleczalną. Dlatego też poszukiwania nowych środków aktywnych w tej chorobie ma głęboki sens, a przełom w skuteczności jej leczenia jest bardzo oczekiwany.

### Piśmiennictwo

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care*, 2004; 13: 279–267.
2. Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2002; 16: 1015–1027.
3. Rai, KR, Peterson, BL, Appelbaum, F, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. *Engl J Med*. 2000; 343: 1750–1757.
4. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Blasińska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszyńska A, i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*, 2000; 96: 2723–2729.
5. CLL Trialists' Collaborative Group (CLLTCG). Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: lessons for future trials. *Haematologica* 2012; 97: 428–36.
6. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, i wsp. German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006; 107: 885–891.
7. Robak T, Błoński JZ, Gora-Tybor J, Jamroziak K, Dwilewicz-Trojaczek J, Tomaszewska A, i wsp. Polish Leukemia Group (PALG CLL2). Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood*, 2006; 108: 473–479.
8. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, Stella-Holowiecka B, Konopka L, Ceglarek B, i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: A phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol*, 2010; 28:1861–9.
9. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*, 2010; 70:1445–76.
10. Robak T. Nowe leki w przewlekłej białaczkę limfocytowej. *Acta Haematol Pol*, 2008; 39: 179–189.
11. Maloney DG. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs*, 2001; 12(Suppl 2): 1–4.
12. Robak T. Rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12: 503–15.
13. Maloney DG. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs*, 2001; 12(Suppl 2): 1–4.

14. Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, i wsp. Anti-CD20 antibody (IDEC-C238, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement and caspases. *Haematologica*, 2002; 87: 33–43.
15. Robak T. Novel monoclonal antibodies for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008; 8: 156–171.
16. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2165–70.
17. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, 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: 1756–65.
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, i wsp. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, 376: 1164–74
19. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, i wsp. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent vs sequential treatment with rituximab in symptomatic untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALG B9712). *Blood*, 2003; 101: 6–14.
20. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, 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 analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*, 2005; 105: 49–53.
21. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, i wsp. Early results of a chemioimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4079–88.
22. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, i wsp. Chemioimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2009; 115: 373–80.
23. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, i wsp. Chemioimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 498–503.
24. Robak T. Improving FCR immunochemotherapy in CLL. *Blood* 2010; 115:437–8.
25. Robak T, Jamrozik K, Robak P. Current and emerging treatments for chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*, 2009; 69: 2415–49.
26. Robak T. How to improve the treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia? *Leuk Res*, 2010; 34: 272–5.
27. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, i wsp. Chemioimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4070–8.
28. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, Jurcic JG, Heaney M, Brentjens R, i wsp. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab is an active well tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1575–81.
29. Robak T, Smolewski P, Cebula B, Szmigielska-Kaplon A, Chojnowski K, Blonski JZ. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer*, 2006; 107: 1542–50.
30. Robak T, Smolewski P, Cebula B, Szmigielska-Kaplon A, Chojnowski K, Blonski JZ. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*, 2007; 79: 107–13.
31. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, i wsp. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 3559–66.
32. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2008; 22: 2048–53.
33. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL, i wsp. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48: 2412–7.
34. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, Johnson C, Caramanica A, Lebowicz Y, i wsp. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2009; 50: 892–9.
35. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, i wsp. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2011; 25: 473–8.
36. Robak T. Aktywność terapeutyczna alemtuzumabu u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Acta Haematol Pol*, 2004; 35: 299–309.
37. Robak T. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008; 8: 1033–51.
38. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C, Mayer J. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first line therapy for patients requiring treatment for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5616–5623.
39. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, Robak T, Jaksic B, Rehtman G, i wsp. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12:1204–13.

40. Robak T. Ofatumumab, a human monoclonal antibody for lymphoid malignancies and autoimmune disorders. *Curr Opin Mol Ther*, 2008; 10(3): 294–309.
41. Coiffier B, Lefebvre S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, 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 I-II study. *Blood*, 2008; 111: 1094–100.
42. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, i wsp. Hx-CD20-406 Study Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1749–55.
43. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A. Hx-CD20-406 Study Investigators. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*, 2011; 118: 5126–9.
44. Gravanis I, Ersb ll J, Skovlund E, Abadie E, Marty M, Pignatti F. Medicines Agency review of ofatumumab (Arzerra®) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in patients refractory to fludarabine and alemtuzumab: summary of the scientific assessment of the European medicines agency committee for medicinal products for human use. *Oncologist*, 2010; 15(12): 1335–43.
45. Lemery SJ, Zhang J, Rothmann MD, Yang J, Earp J, Zhao H, i wsp. Food and Drug Administration approval: ofatumumab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. *Clin Cancer Res*, 2010; 16: 4331–8.
46. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, i wsp. 407 Study Investigators. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011; 117: 6450–8.
47. Robak T. GA-101, a third-generation, humanized and glyco-engineered anti-CD20 mAb for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10: 588–96.
48. Illidge TM. Obinutuzumab (GA101) – A different anti-CD20 antibody with great expectations. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12: 343–35.
49. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, i wsp. A phase I study of obinutuzumab induction followed by two years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood*, 2012 Mar 20. [Epub ahead of print].
50. Salles G, Morschhauser F, Lamy T, Milpied NJ, Thieblemont C, Tilly H, i wsp. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood*, 2012 Mar 19. [Epub ahead of print].
51. Pathan NI, Chu P, Hariharan K, Cheney C, Molina A, Byrd J. Mediation of apoptosis by and antitumor activity of lumiliximab in chronic lymphocytic leukemia cells and CD23+ lymphoma cell lines. *Blood*, 2008; 111: 1594–602.
52. Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, Castro J, Lin TS, Wierda W, i wsp. Phase study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2010; 115(3): 489–95.
53. Luqman M, Klabunde S, Lin K, Georgakis GV, Cherukuri A, Holash J, i wsp. The antileukemia activity of a human anti-CD40 antagonist antibody, HCD122, on human chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*, 2008; 112: 711–20.
54. Byrd JC, Flinn IW, Khan, KD. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics from a first-in-human phase 1 dose escalation study with antagonist anti-CD40 antibody HCD122 (formerly CHIR-12.12) in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006; 108(Suppl 1): Abstract 2837.
55. Khubchandani S, Czuczman MS, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Dacetuzumab, a humanized mAb against CD40 for the treatment of hematological malignancies. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10(6): 579–87.
56. Advani R, Forero-Torres A, Furman RR, Rosenblatt JD, Younes A, Ren H, i wsp. Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4371–7.
57. Furman RR, Forero-Torres A, Shustov A, Drachman JG. A phase I study of dacetuzumab (SGN-40, a humanized anti-CD40 monoclonal antibody) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2010; 51: 228–35.
58. Bhat S, Czuczman MS. Galiximab: a review. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10: 451–8.
59. Leonard JP, Friedberg JW, Younes A, Fisher D, Gordon LI, Moore J, i wsp. A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma. *Ann Oncol*, 2007; 18: 1216–23.
60. Czuczman MS, Leonard JP, Jung S, Johnson JL, Hsi ED, Byrd JC, Cheson BD. Phase II trial of galiximab (anti-CD80 monoclonal antibody) plus rituximab (CALGB 50402): Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score is predictive of upfront immunotherapy responsiveness. *Ann Oncol*, 2012 Feb 22. [Epub ahead of print].
61. Heider KH, Kiefer K, Zenz T, Volden M, Stilgenbauer S, Ostermann E, i wsp. A novel Fc-engineered monoclonal antibody to CD37 with enhanced ADCC and high proapoptotic activity for treatment of B-cell malignancies. *Blood*, 2011; 118: 4159–68.
62. Zhao X, Lapalombella R, Joshi T, Cheney C, Gowda A, Hayden-Ledbetter MS, i wsp. Targeting CD37-positive lymphoid malignancies with a novel engineered small modular immunopharmaceutical. *Blood*, 2007; 110: 2569–77.
63. Robak T, Robak P, Smolewski P. TRU-016, a humanized anti-CD37 IgG fusionprotein for the potential treatment of B-cell malignancies. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10(12): 1383–90.
64. Frankel AE, Surendranathan A, Black JH, White A, Ganjoo K, Cripe LD. Phase II clinical studies of denileukin diftitox fusion protein in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2006; 106: 2158–2164.
65. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, Raggio M, Stetler-Stevenson M, FitzGerald DJ, i wsp. Efficacy of the anti CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy resistant hairy cell leukemia. *N Engl J Med*, 2001; 345: 241–247.
66. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, i wsp. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print].