



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original Research article**

Nieinterwencyjne badanie oceniające odpowiedź na leczenie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w zależności od zastosowanego schematu rytuksymab-chemioterapia

Non-interventional study evaluating the response to treatment in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) depending on rituximab-chemotherapy regimen

Krzysztof Warzocha¹, Marta Fidecka^{2,*}, Grzegorz Mazur³,
Daria Zawirska⁴, Magdalena Piotrowska⁴

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Polska

²Roche Polska, Dział Medyczny, Warszawa, Kierownik: Agnieszka Brzezińska, Warszawa, Polska

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Mazur, Wrocław, Polska

⁴Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksander Skotnicki, Kraków, Polska

**INFORMACJE O ARTYKULE**

Historia artykułu:

Otrzymano: 26.01.2017

Zaakceptowano: 26.09.2017

Dostępne online: 19.10.2017

Słowa kluczowe:

- rytuksymab
- przewlekła białaczka limfocytowa
- schemat FC

Keywords:

- Rituximab
- Chronic lymphocytic leukemia
- FC regimen

A B S T R A C T

A multicenter, prospective, observational, non-interventional study evaluated the response to treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) depending on the rituximab-chemotherapy (R-chemo) regimen used in routine clinical practice in Poland. The primary endpoint was the overall response rate (ORR) regarding the R-chemo regimen. The secondary endpoints were complete remission (CR), partial remission (PR), progressive disease (PD) and stable disease (SD) rates. A total of 400 CLL patients were enrolled in 20 sites in Poland. Data were collected on-line using eCRF during 6-months rituximab treatment. There were 150 treatment-naive patients (37.5%) and 250 patients with recurrent disease (62.5%) enrolled to the study. The overall ORR in R-FC-treated patients was 87.28%, 78.57% for the R-COP regimen, and for other regimens – 51.72%. Complete remission was achieved in 141 patients (36.25%), including 16.40% in patients receiving first-line treatment and 11.76% in relapsed disease. Partial remission was achieved in 166 patients (42.67%), including 38.4% in patients on first-line treatment and 38.56% in patients treated for recurrence. Complete or partial responses were achieved in

* Adres do korespondencji: Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 347 9018; fax: +48 22 345 1874.

Adres email: marta.fidecka@roche.com (M. Fidecka).

<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.09.002>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

78.92% in total. No new safety signals were detected in comparison to safety profile described in Summary of Product Characteristics.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL; *chronic lymphocytic leukemia*) jest jedną z najczęściej spotykanych białaczek u dorosłych pacjentów w krajach zachodnich. Choroba występuje przede wszystkim u osób starszych, przy czym u około 70% pacjentów zostaje rozpoznana po ukończeniu 65. roku życia [1, 4, 5]. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2006 wynika, że w Polsce rocznie rozpoznaje się 1400 nowych przypadków CLL [2]. Zgodnie z zaleceniami Grupy roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG; *National Cancer Institute – Working Group*) kryteria rozpoczęcia leczenia to; 1) postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku, objawiająca się niedokrwistością i/ lub małopłytkowością; 2) znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żeberowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony; 3) znaczne (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych; 4) progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu 6 miesięcy); 5) niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane kortykosteroidoterapią lub innym standardowym leczeniem; 6) wystąpienie co najmniej jednego z objawów systemowych: niezamierzone zmniejszenie masy ciała o co najmniej 10% w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG) gorączka $>38^\circ\text{C}$ niespowodowana infekcją i trwająca od ponad 2 tygodni, nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc [10, 19]. Naturalny przebieg CLL charakteryzuje się znaczną heterogennością. Szacuje się, że u około 1/3 pacjentów białaczka ma od początku agresywny przebieg i wymaga cytostatycznego leczenia systemowego w chwili rozpoznania. U części chorych podstawowym problemem są cytopenie autoimmunologiczne. U pacjentów ze stopniem 0-II w skali Rai lub A i B w skali Bineta przebieg CLL jest zwykle powolny i nie wymaga leczenia [7, 8]. Strategia leczenia chorych na CLL powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta. Dzięki wprowadzeniu nowych leków celem terapii, zwłaszcza u młodszych pacjentów bez innych chorób współistniejących (fit), powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR), a także eradykacja minimalnej choroby resztkowej (MRD; *minimal residual disease*), co istotnie wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby (PFS; *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS; *overall survival*), a także poprawia jakość życia i pozwala na kontynuowanie aktywności zawodowej [3, 9, 17]. Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię wg schematu FC-R (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) [20]. Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wytworzonym metodami inżynierii genetycznej, które wiąże się

swoiście z przezbłonowym antygenem CD20 obecnym na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B i uaktywnia mechanizmy immunologiczne prowadzące do lizy limfocytów B. Skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu zostały wykazane w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją [11].

Prezentowane badanie miało na celu ocenę odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, zależnie od zastosowanego schematu chemioterapii w warunkach rutynowej praktyki klinicznej w Polsce. Do badania kwalifikowani byli chorzy na CLL w wieku >18 lat, leczeni rytuksymabem zgodnie z aktualnymi standardami i charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Dane uzyskane z badania mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji o wyborze schematu leczenia chorych na CLL.

Materiały i metody

Badana populacja

W wielośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym i nieinterwencyjnym badaniu oceniającym odpowiedź na leczenie chorych na CLL w zależności od zastosowanego schematu rytuksymab-chemioterapia (R-chemo) uczestniczyło 20 ośrodków w Polsce. W okresie od 18 grudnia 2009 r. do 7 grudnia 2011 r. do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, w tym wcześniej nieleczonych, jak i z postacią nawrotową/oporną, którzy kwalifikowali się do leczenia rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Kryteria wyłączenia to: jednoczesny udział w innym badaniu dotyczącym rytuksymabu, nadwrażliwość na rytuksymab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą albo białka mysie, czynne ciężkie infekcje oraz ciąża.

Pozyskiwanie i walidacja danych

W czasie każdej wizyty były zbierane i wprowadzane do elektronicznego systemu zbierania danych następujące dane:

- Ocena ciężkości choroby zgodnie z klasyfikacją Rai i Bineta,
- Ocena skuteczności na podstawie oceny w skali ECOG,
- Informacje na temat obecności objawów B,
- Wyniki badań dodatkowych, w tym morfologia krwi obwodowej, badania radiologiczne (RTG, TK), badanie ultrasonograficzne, badanie cytometryczne szpiku kostnego, cytogenetyka,
- Informacje na temat dawki i daty podania rytuksymabu (MabThera[®]),
- Schemat aktualnie stosowanej chemioterapii,
- Zdarzenia niepożądane,

- Informacje na temat przerwania leczenia rytuksymabem, w tym przyczyna i data ostatniej dawki.

Po zakończeniu okresu obserwacji zbierano następujące dane:

- Liczba cykli, po których oceniano odpowiedź
- Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów NCI-WG

Dane były gromadzone za pomocą internetowej elektronicznej karty obserwacji klinicznej (e-CRF), dostępnej dla Badaczy w każdym ośrodku i umożliwiającej bezpieczne gromadzenie danych przez Internet podczas każdej wizyty. Dane były gromadzone na kilku formularzach, zawierających szereg pytań, które były następnie wykorzystywane do gromadzenia i obliczania wyników. Dane pacjenta były przechowywane centralnie, ale każdy ośrodek uczestniczący w badaniu mógł wprowadzać i przeglądać te dane przez Internet. Obowiązkiem badacza było sprawdzenie, czy dane przekazane firmie Roche za pomocą e-CRF oraz dane podane we wszystkich wymaganych raportach były dokładne, kompletne i aktualne. Ponadto program do kompleksowej walidacji danych weryfikował wprowadzane informacje i generował raporty dotyczące potencjalnych rozbieżności. Na tej podstawie badacz mógł poprawić dane, które zostały wpisane niepoprawnie lub były wątpliwe. W każdym ośrodku przeprowadzane zostały wizyty kontrolne przez osobę wyznaczoną przez firmę Roche. Sprawdzano kompletność i dokładność danych wpisanych w CRF. W odniesieniu do 10% wszystkich pacjentów objętych obserwacją w badaniu przeprowadzono 100% weryfikację zgodności danych wpisanych w CRF z dokumentacją źródłową.

Punkty końcowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR; *overall response rate*) w zależności od zastosowanego schematu R-chemo. Odsetek łącznej odpowiedzi został oceniony dla każdego schematu leczenia dla pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu i pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych liniach.

Drugorzędowym punktem końcowym były odsetki całkowitej (CR; *complete response*) lub częściowej (PR; *partial response*) odpowiedzi na leczenie, progresji (PD; *progression disease*) lub stabilizacji choroby (SD; *stable disease*) w oparciu o kryteria *National Cancer Institute Working Group* z 2008 roku.

Analiza statystyczna

Analiza dotyczyła danych wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę rytuksymabu od momentu włączenia do badania. Analizę danych przeprowadzono przy użyciu standardowych narzędzi opisowych. Parametry ciągłe zostały opisane średnimi zakresu ciągłego, średnią i odchyleniem standardowym, medianą i kwartylami. Parametry kategoryczne zostały zebrane w tabelach wg częstości.

Aby określić precyzję oszacowań, przyjęto, że 60% pacjentów otrzyma schemat FC (fludarabina, cyklofosfamid), a 40% otrzyma inne schematy. W grupie FC oczekiwany odsetek pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu wynosił 60%, a odsetek pacjentów otrzymujących kolejne kursy

leczenia wynosił 40%. W grupie pacjentów leczonych innymi schematami oczekiwany odsetek otrzymujących leczenie pierwszego rzutu wynosił 40%, a odsetek otrzymujących kolejne kursy leczenia wynosił około 60%. Przy założeniu, że całkowita liczba pacjentów wyniesie 400 i przy powyższych założeniach szacowano, że rozkład pacjentów w grupie otrzymującej leczenie pierwszego rzutu i dalsze kursy leczenia będzie wynosił od 144 do 16 osób zależnie od schematu.

Wyniki

Do badania włączono 403 chorych, jednakże ostateczna analiza dotyczyła danych 400 pacjentów, u których zdecydowano o rozpoczęciu leczenia za pomocą schematu R-chemo w pierwszej lub kolejnej linii. W badanej populacji było 258 mężczyzn (64,5%) i 142 kobiety (35,5%). Średni wiek pacjentów wynosił 62,4 roku. Mediana czasu trwania choroby wynosiła 29,6 miesiąca (około 2,2 roku). Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

Spośród włączonych do analizy 400 chorych, 250 (62,5%) otrzymało w przeszłości leczenie z powodu CLL, natomiast 150 (37,5%) było dotychczas nieleczonych. Większość leczonych pacjentów otrzymywała w przeszłości schemat LP

Tabela I – Wyjściowa charakterystyka chorych
Table I – Baseline patients characteristics

Parametr	N = 400
Płeć (M)	258 (64,5%)
Wiek	62,4 ± 9,7
Czas trwania choroby (miesiące): mediana (Q1, Q3)	29,6 (8, 56)
Występowanie objawów ogólnych B	250 (62,5%)
Stopień zaawansowania wg BINET	
• A	121 (30%)
• B	182 (45%)
• C	89 (22%)
• Brak danych	8 (2%)
Stopień zaawansowania wg RAI	
• 0	58 (14%)
• 1	97 (24%)
• 2	134 (33%)
• 3	40 (10%)
• 4	68 (17%)
• Brak danych	3 (1%)
Choroby współistniejące	
• choroby układu krążenia (ICD 10: I00-I99)	219 (54,8%)
• zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia oraz przemiany metabolicznej (ICD 10: E00-E90)	90 (22,5%)
• choroby układu trawiennego (ICD 10: K00-K93)	59 (14,8%)
• choroby układu moczowo-płciowego (ICD 10: N00-N99)	59 (14,8%)
• choroby układu oddechowego (ICD 10: J00-J99)	31 (7,8%)
• nowotwory (ICD 10: C00-D48)	29 (7,3%)
• choroby układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej (ICD10: M00-M99)	25 (6,3%)
• choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz niektóre choroby przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych (ICD10: D50-D89)	20 (5%)

Tabela II – Leczenie pierwszego rzutu u chorych poddanych analizie
Table II – First-line treatment in patients undergoing treatment analysis

Analizowany parametr	Liczba	Odsetek
Liczba pacjentów, którzy otrzymywali leczenie z powodu CLL przed włączeniem do badania	250	62,5%
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (Q1, Q3)	5 (3, 6)	
Chemioterapia pierwszego rzutu:		
• 2CDA (kladrybina)	7	1,75%
• CC (kladrybina, cyklofosfamid)	15	3,75%
• CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	11	2,75%
• COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)	23	5,75%
• CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)	5	1,25%
• F (fludarabina)	4	1,00%
• FC (fludarabina, cyklofosfamid)	64	16,00%
• FMC (fludarabina, mitoksantron, cyklofosfamid)	1	0,25%
• LP (chlorambucyl, prednizon)	77	19,25%
• R (rytuksymab)	1	0,25%
• R-CC (rytuksymab, kladrybina, cyklofosfamid)	1	0,25%
• R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	3	0,75%
• R-COP (rytuksymab cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)	1	0,25%
• R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid)	8	2,00%
• R-LP (rytuksymab, chlorambucyl, prednizon)	1	0,25%
• R-inne (rytuksymab – inne)	1	0,25%
• Brak danych	1	0,25%
• Inne	26	6,50%
Odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu:		
• Całkowita remisja (CR)	41	16,40%
• Częściowa remisja (PR)	96	38,40%
• Progresja (PD)	13	5,20%
• Stabilna choroba (SD)	48	19,20%
• Brak odpowiedzi	17	6,80%
• Brak danych	35	14,00%

(19,25%) lub FC (16,0%). Jedynie 16 (4,0%) otrzymywało leczenie R-chemo jako leczenie pierwszego rzutu. Jako odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu najczęściej uzyskiwano PR (38,4%). Jedynie u 5,2% tych pacjentów zaobserwowano progresję choroby (Tab. II).

W grupie wcześniej leczonych pacjentów (n = 250) były 134 (53,6%) osoby z co najmniej jednym nawrotem choroby. Leczenie schematem FC zastosowano u 28,76% pacjentów. U 36 (11,76%) chorych stwierdzono CR, a u 118 (38,56%) PR. Rytuksymab zastosowano u 11,76% pacjentów otrzymujących leczenie co najmniej jednego nawrotu (Tab. III). W tabeli IV przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w trakcie badania.

W ciągu 6 miesięcy leczenia R-chemo zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania objawów ogólnych B podczas kolejnych wizyt. Wyjściowo były one obecne u 250 osób (62,5%), podczas gdy w trakcie ostatniej wizyty u żadnego pacjenta. W ocenie stopnia zaawansowania

Tabela III – Leczenie nawrotu u wcześniej leczonych chorych
Table III – Treatment of relapsed patients

Analizowany parametr	Liczba	Odsetek
Liczba pacjentów z co najmniej jednym nawrotem	134	53,60%
Liczba nawrotów		
1	55	22,00%
2	33	13,20%
3	17	6,80%
4	17	6,80%
5	8	3,20%
6	2	0,80%
7	2	0,80%
Liczba cykli w czasie nawrotu: mediana (Q1, Q3)	3 (2, 6)	
Czas trwania leczenia w czasie nawrotu (miesiące): Mediana (Q1, Q3)	3 (1, 5)	
Chemioterapia (po nawrocie):	306	
• 2CDA	5	1,63%
• CC	24	7,84%
• CHOP	24	7,84%
• CMC	1	0,33%
• COP	29	9,48%
• CVP	2	0,65%
• DHAP	1	0,33%
• F	12	3,92%
• FC	88	28,76%
• LP	38	12,42%
• R	4	1,31%
• R-CC	2	0,65%
• R-CHOP	8	2,61%
• R-COP	3	0,98%
• R-F	1	0,33%
• R-FC	18	5,88%
• Inne	46	15,03%
Odpowiedź na leczenie nawrotu:	306	
• Całkowita remisja	36	11,76%
• Częściowa remisja	118	38,56%
• Progresja choroby	27	8,82%
• Stabilizacja choroby	65	21,24%
• Brak odpowiedzi	36	11,76%
• Brak danych	24	7,84%

choroby według Bineta nie zaobserwowano istotnych zmian. U większości pacjentów stwierdzono stopień B w skali Bineta w trakcie całego okresu badania (wizyta 1: A – 37 (9,25%), B – 191 (47,7%), C – 172 (43%); wizyta 8: A – 2 (6,1%), B – 18 (54,5%), C – 13 (39,4%)). Podobnie jak dla klasyfikacji Bineta w ocenie stopnia zaawansowania choroby według Rai nie stwierdzono istotnych zmian w trakcie kolejnych wizyt. U większości pacjentów stwierdzono stopień II w skali Rai (wizyta 1: 0 – 3 (0,75%), I – 59 (14,7%), II – 140 (35%), III – 61 (15,2%), IV – 137 (34,2%); wizyta 8: 0 – 0, I – 7 (21,2%), II – 10 – 30,3%, III – 7 (21,2%), IV – 9 (27,3%)).

Ogólny wskaźnik ORR uzyskany u pacjentów leczonych schematem R-FC wyniósł 87,28%, natomiast dla pozostałych schematów wyniósł od 51,72% do 78,57%. U 141 pacjentów (36,25%) stwierdzono CR, w tym u 16,40% osób otrzymujących leczenie pierwszego rzutu i u 11,76% osób leczonych z powodu nawrotu choroby. Częściową odpowiedź uzyskano u 166 pacjentów (42,67%), w tym u 38,4% osób otrzymujących leczenie pierwszego rzutu i u 38,56% osób w leczeniu

Tabela IV – Schematy podawanej R-chemo lub rytuksymabu w monoterapii
Table IV – Diagrams of R-chemo or rituximab alone

Nr wizyty	1	2	3	4	5	6	7	8
Liczba pacjentów	400	382	359	304	240	201	51	31
R	2	5	3	3	1	1	1	0
	0,5%	1,3%	0,8%	1,0%	0,4%	0,5%	2,0%	
R-CC	3	5	4	3	1	1	0	0
	0,75%	1,3%	1,1%	1,0%	0,4%	0,5%		
R-CHOP	27	27	24	23	19	17	9	4
	6,8%	7,1%	6,7%	7,6%	7,9%	8,5%	17,6%	12,9%
R-COP	63	58	54	42	36	32	13	10
	15,8%	15,2%	15,0%	13,8%	15,0%	15,9%	25,5%	32,3%
R-CVP	13	13	9	8	9	9	2	2
	3,3%	3,4%	2,5%	2,6%	3,8%	4,5%	3,9%	6,5%
R-ESHAP	0	0	0	0	0	1	0	0
						0,5%		
R-FC	247	231	219	180	143	112	11	7
	61,8%	60,5%	61,0%	59,2%	59,6%	55,7%	21,6%	22,6%
R-FMC	0	0	0	1	0	0	0	0
				0,3%				
R-LP	1	1	1	1	1	1	0	0
	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,4%	0,5%		
R-inne	42	37	34	24	14	10	2	2
	10,5%	9,7%	9,5%	7,9%	5,8%	5,0%	3,9%	6,5%

Tabela V – Liczba chorych uzyskujących odpowiedź w zależności od zastosowanego schematu
Table V – Number of patients with response depending on the scheme used

Schemat	Liczba chorych leczonych danym schematem	ORR	CR	PR	SD	PD
R	1	1	0	1	0	0
R-CC	3	2	1	1	0	1
R-CHOP	20	14	3	11	2	4
R-COP	56	44	14	30	10	2
R-CVP	12	8	6	2	2	2
R-FC	228	199	109	90	16	13
R-LP	1	1	0	1	0	0
R-inne	29	15	4	11	7	7

Tabela VI – Wyniki badań laboratoryjnych
Table VI – Laboratory results

	Wizyta 1	Wizyta 8
Hgb [g/dl]	11,90 ± 2,28	12,95 ± 1,29
RBC [10 ⁶ /μl]	3,94 ± 1,75	4,3 ± 0,53
WBC [10 ³ /μl]	79,58 ± 85,54	5,8 ± 3,53
LYMPH [10 ³ /μl]	70,78 ± 80,20	1,9 ± 2,3
PLT [10 ³ /μl]	496 ± 130,04	284 ± 158,91

Hgb – hemoglobina, RBC – erytrocyty, WBC – leukocyty, LYPMH – limfocyty, PLT – płytki krwi.

nawrotu. Stabilizację choroby zaobserwowano u 11,31% (wizyta końcowa). Rytuksymab został podany 4% pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu i 11,76% pacjentów z co najmniej jednym nawrotem w czasie kwalifikacji. Szczegółową liczbę chorych uzyskujących ORR w zależności od zastosowanego schematu przedstawiono w tabeli V.

Z wyjątkiem wartości leukocytozy i limfocytozy inne parametry laboratoryjne nie uległy istotnej zmianie w czasie kolejnych wizyt (Tab. VI). W badaniu oceniano wyniki badań cytometrycznych i cytogenetycznych, jednakże nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie ocenianych parametrów w trakcie badania.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono, zbierając informacje na temat zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także innych reakcji w trakcie badania. Odsetek zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w trakcie badania nie był odmienny od odsetka w populacji ogólnej i był na podobnym poziomie, a dodatkowo nie wystąpiły żadne inne zdarzenia niepożądane niż opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) rytuksymabu. W badaniu stwierdzono 590 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 127 (21,5%) było związanych z lekiem. Jednocześnie stwierdzono 106 (18%) przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem należały: gorączka (n = 19, 14,9%), neutropenia (n = 15, 11,8%), dreszcze (n = 9, 7,1%) oraz niedokrwistość (n = 8, 6,3%).

Omówienie

Do badania włączono 403 chorych, jednakże ostateczna analiza dotyczyła danych 400 pacjentów, u których zdecydowano o rozpoczęciu leczenia za pomocą schematu R-chemo w pierwszej lub kolejnej linii. U większości chorych stwierdzono stadium B w skali Bineta i 2 w skali RAI (odpowiednio 45% i 33%). U pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu większość otrzymała schematy LP i FC (odpowiednio 19,25% i 16,0%). Rytuksymab został podany 4% pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu i 11,76% pacjentów z co najmniej jednym nawrotem. Wyniki badania wykazały i potwierdziły (biorąc pod uwagę ORR), że u pacjentów

wcześniej leczonych z powodu CLL dołączenie rytuksymabu do schematu FC jest skuteczne i bezpiecznie. Odsetek ORR uzyskany u pacjentów leczonych schematem R-FC wyniósł 87,28%, natomiast dla innych schematów wynosił od 51,72% do 78,57%. Te dane potwierdzają wyniki badań randomizowanych przeprowadzonych u chorych na CLL w pierwszej i kolejnych liniach leczenia.

W dwóch otwartych badaniach z randomizacją z udziałem ponad 1300 pacjentów z CLL (CLL-8 i REACH) wykazano, że czas przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z CLL leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią jest znacznie dłuższy niż czas przeżycia bez progresji choroby u pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. Badanie CLL-8 objęło 817 wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, a ponadto w badaniu wzięło także udział 552 pacjentów z CLL z badania REACH, u których stwierdzono oporność lub nawrót choroby. W obu badaniach pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię FC (fludarabina 25 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m²) podawaną co 4 tygodnie przez 6 cykli lub rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią zgodnie ze schematem FC (R-FC). Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² w trakcie pierwszego cyklu przed podaniem chemioterapii, następnie w dawce 500 mg/m² w czasie kolejnych cykli terapii.

W pierwszym badaniu główny punkt końcowy – mediana PFS wynosiła 40 miesięcy w grupie R-FC i 32 miesiące w grupie FC ($p < 0,0001$). W analizie OS wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie R-FC ($p = 0,0427$). Wydłużenie PFS w porównaniu z okresem wyjściowym zaobserwowano u większości pacjentów w podgrupach analizowanych w badaniu, w tym u pacjentów z postacią oporną lub nawrotową choroby mediana czasu do progresji choroby wynosiła 30,6 miesiąca w grupie R-FC i 20,6 miesiąca w grupie FC ($p = 0,0002$) [10, 11, 18].

Wyniki innych badań, w których stosowano rytuksymab w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (w tym CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustyna i kladrybina) w terapii pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL oraz pacjentów z postacią oporną lub nawrotową, także wykazały wyższy odsetek ORR oraz wydłużenie PFS, aczkolwiek z niewielkim wzrostem wskaźnika toksyczności leczenia [12–15]. Te badania wspierają zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Dane dotyczące około 180 pacjentów leczonych rytuksymabem wskazują na uzyskanie korzyści klinicznych (w tym CR) i potwierdzają możliwość ponownego zastosowania tego przeciwciała monoklonalnego. Wykazano, że wykorzystanie synergistycznego działania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią jest skuteczną strategią leczenia chorych na CLL umożliwiającą wydłużenie OS zarówno u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu, jak i osób z nawrotową/oporną postacią.

Zgodnie z zaleceniami diagnostycznymi i terapeutycznymi dla CLL z 2016 roku wydanymi przez ESMO, grupę roboczą PTHiT i PALG-CLL istnieje wiele opcji terapeutycznych, a jedną z nich jest właśnie R-FC [6, 16]. Wyniki badania REACH porównującego schemat R-FC i FC u pacjentów wcześniej leczonych z powodu CLL wykazały korzyści z dodania rytuksymabu do schematu FC biorąc pod uwagę wydłużenie PFS, ale nie zaobserwowano korzyści, biorąc pod uwagę OS.

Pacjenci w tym badaniu nie otrzymywali w przeszłości rytuksymabu, analogów purynowych w skojarzeniu z lekiem alkilującymi i stwierdzono u nich oporność na wcześniejsze leczenie fludarabiną. W przypadku wczesnego nawrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia lub opornej postaci CLL należy stosować inne leki w ramach leczenia pierwszego rzutu. U pacjentów z opornością lub wczesnym nawrotem można stosować rytuksymab, bendamustynę, wysokie dawki metyloprednizolonu, ofatumumab lub schemat obejmujący alemtuzumab u pacjentów z mutacjami TP53 [16].

Inne opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu opornej lub nawrotowej postaci CLL, zgodnie z zaleceniami NCCN (National Cancer Center Network) z 2014 roku, mogą między innymi obejmować schematy ze zmniejszoną dawką FC (fludarabina, cyklofosfamid) lub PC (pentostatyna, cyklofosfamid) w skojarzeniu z rytuksymabem, a także chlorambucyl z rytuksymabem lub R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) [17, 19].

Wnioski

W podsumowaniu należy stwierdzić, że leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii, w szczególności ze schematem R-FC, zapewnia uzyskiwanie wysokich odsetków odpowiedzi. W badaniu nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych, niż opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wkład autorów/Authors' contributions

KW – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, wykonanie tabel; MF – opracowanie tekstu artykułu, wykonanie tabel, weryfikacja całości tekstu; GM – weryfikacja całości tekstu; DZ – weryfikacja całości tekstu; MP – opracowanie przeglądu piśmiennictwa, weryfikacja całości tekstu.

Podziękowania dla medical writer dr. Jacka Bila za redakcyjną pomoc podczas przygotowywania tego rękopisu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Badanie sponsorowane przez firmę Roche Polska.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Kalil N, Cheson BD. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Drugs Aging* 2000;16:9-27.
- [2] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa 2008. ISSN 0867-8251.
- [3] Dighiero G, Binet JL. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1700-1803.
- [4] Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2009;5:37-46.
- [5] Dighiero G. CLL biology and prognosis. *Hematology* 2005;1:278-284.
- [6] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 6):vi50-vi54.
- [7] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
- [8] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-200.
- [9] Robak T, Błoński J, Góra-Tybor J, et al. Nowotwory z dojrzałych komórek B. W: Krzakowski M, red. Przewlekła białaczka limfatyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Medica; 2009.
- [10] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for 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.
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego (SmPC) MabThera®.
- [12] Fisher K. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112. Abstract 330.
- [13] Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4578-4584.
- [14] Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone - rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2412-2417.
- [15] Lamanna N, Kay NE. Pentostatin treatment combinations in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:386-392.
- [16] Robak T, Hus I, Błoński J. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej z 2014 - raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL. *Acta Haematol Pol* 2014;45:221-239.
- [17] Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2014;99:724-965.
- [18] Robak T, Dmoszyńska A, Solal-Celigny P, et al. 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.
- [19] NCCN Guidelines Version 4. 2014.
- [20] Robak T, Warzocha K, et al. *Hematologia*, Gdańsk. Via Medica; 2016.