

Jak leczę chorego z rozpoznanym *de novo* chłoniakiem grudkowym?

How I treat a patient with newly diagnosed follicular lymphoma?

Andrzej Deptała

Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

Streszczenie

Leczenie de novo chłoniaka grudkowego (FL) jest skomplikowane z uwagi na brak powszechnie akceptowanych standardów terapeutycznych. Pierwszym krokiem przy podejmowaniu decyzji o sposobie postępowania jest określenie, czy dany chory na FL rzeczywiście wymaga niezwłocznego leczenia, czy też może być poddany jedynie uważnej obserwacji (strategia watch and wait). Decyzja — leczyć od razu lub uważnie obserwować — powinna być podjęta na podstawie obiektywnych i zweryfikowanych naukowo kryteriów, jakimi są indeksy prognostyczne (FLIPI/FLIPI2) i algorytmy kliniczne (GELF/BNLI). Leczenie podtrzymujące za pomocą rytuksymabu wydaje się standardową strategią terapeutyczną dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po leczeniu I linii. Alternatywnym postępowaniem jest konsolidacja pierwszej remisji za pomocą radioimmunoterapii (RIT). Konsolidacja pierwszej remisji przy użyciu procedury autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) powinna być zalecana jedynie w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych. W niniejszej pracy przedstawiono syntetyczne podejście do terapii chorych na nieleczonego FL.

Słowa kluczowe: chłoniak grudkowy, rytuksymab, immunochemioterapia, radioimmunoterapia, autologiczne przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych

Hematologia 2010; 1, 4: 320–329

Abstract

Treatment of de novo follicular lymphoma (FL) is difficult due to lack of generally accepted standards for therapy. During the first attempt to the patient with FL is mandatory to determine whether the treatment should be applied to the patient without delay or supposed to be postponed (watch and wait strategy). Such decision — to defer treatment or to watch and wait — must be based on the objective and scientific proven criteria as they are prognostic indices (FLIPI/FLIPI2) and clinical algorithms (GELF/BNLI). Rituximab maintenance is considered to be a standard therapeutic strategy for patients achieving clinical response with first-line therapy. Consolidation of the first remission using radioimmunotherapy (RIT) serves as alternative approach. First remission consolidation with autologous hematopoietic stem cell

transplantation (auto-HSCT) is recommended only in well designed clinical trials. In this manuscript a comprehensive approach to the therapy of untreated FL is provided.

Key words: follicular lymphoma, rituximab, immunochemotherapy, radioimmunotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2010; 1, 4: 320–329

Wprowadzenie

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) należy do najczęstszych rozrostów limfoidalnych o niskim stopniu złośliwości; w Stanach Zjednoczonych, na przykład, stanowi 20–25% wszystkich *de novo* rozpoznanych chłoniaków [1]. W Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej, u 4–5% chorych według Centralnego Rejestru Patologów z 2007 roku, tym niemniej należy do najczęstszych z rodziny chłoniaków indolentnych wywodzących się z dojrzałych limfocytów B [2].

Przebieg FL jest wyjątkowo zmienny, a w obraz kliniczny choroby wpisane są częste nawroty. Niektórzy pacjenci żyją z tym chłoniakiem ponad 20 lat, ale są i tacy, którzy umierają na FL w ciągu 1–2 lat. Znikoma wyleczalność oraz wysoka nawrotowość FL spowodowały, że dla hematologów zajmujących się leczeniem tego chłoniaka, zasadnicze problemy to: 1) właściwe rozróżnienie, którzy chorzy wymagają jedynie obserwacji, a którzy są kandydatami do niezwłocznego leczenia; 2) jeśli leczyć, to w jaki sposób uzyskać i utrzymać remisję chłoniaka. W ciągu wielu lat badań nad FL opracowano tak wiele różnych sposobów postępowania, że trudno jest podać jednoznaczne zalecenia w wyborze terapii. Dlatego w tym artykule, wykorzystując swoje 25-letnie doświadczenie w pracy hematologa oraz na podstawie dostępnego i aktualnego piśmiennictwa naukowego, przedstawiłem poglądy na leczenie *de novo* FL u dorosłych.

Cechy kliniczno-patologiczne FL

Chłoniak grudkowy występuje z reguły u dorosłych, najczęściej w 6. dekadzie życia [1], a mediana wieku w momencie rozpoznania FL wynosi 59 lat [3]. Kobiety chorują na FL tylko nieznacznie częściej niż mężczyźni (1,7:1) [1, 3]. Typowo FL zajmuje węzły chłonne — zarówno te, które można zbadać palpacyjnie, jak i te, które wymagają nowoczesnych technik obrazowania jamy brzusznej i miednicy małej oraz klatki piersiowej. Spośród innych narządów limfatycznych relatywnie często są zajęte śledziona oraz pierścień Waldeyera. Naciek szpiku kostnego stwierdza się w 60–70% przypad-

ków [4]. Narządy pozalimfatyczne, takie jak wątroba, przewód pokarmowy, skóra, przydatki oka, piersi, jądra, ośrodkowy układ nerwowy (OUN), rzadko są miejscem nacieku FL. Nieczęsto występują objawy B lub zmiany o typie *bulky*. W zdecydowanej większości przypadków przebieg choroby jest skąpoobjawowy, choć FL z reguły rozpoznaje się w III lub IV stadium zaawansowania klinicznego (CS III lub CS IV wg *Ann Arbor*). Jedyne u 26–33% chorych rozpoznanie FL następuje w stadium CS I lub CS II. W piśmiennictwie są opisywane samoistne, przejściowe regresje FL, które występują z różną częstością, od kilku do nawet 20% przypadków [3, 4]. Historyczne opracowania podają medianę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wahającą się w granicach 6–10 lat.

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których nacieki przypominają swym układem grudki chłonne [1]. W zależności od wzajemnej odsetkowej proporcji centrocytów i centroblastów oraz od typu nacieku, który zawiera centrocyty/centroblasty, można stopniować FL patomorfologicznie (tab. 1) [1].

Obecnie uważa się, że FL powstaje w wyniku transformacji nowotworowej limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Immunofenotypowo charakteryzuje się ekspresją powierzchniowych immunoglobulin (IgM+/-, IgD, IgG lub rzadko IgA) i wykazuje dodatnie barwienia dla antygenów: CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 oraz BCL2 (w 85–90%) i BCL6. Barwienia w kierunku CD5, CD43 i IRF4/MUM1 są z reguły ujemne [1]. Chłoniak grudkowy w stopniu 3. (zwłaszcza 3B) może być CD10-ujemny i BCL2-ujemny, przy zachowanej ekspresji BCL6. Przypadki CD10- i BCL2-ujemne są z reguły IRF4/MUM1-dodatnie [1].

Klasyczną anomalią kariotypu FL jest t(14;18)(q32;q21), którą stwierdza się w 80–90% przypadków, oraz rearanżacja genu *BCL2* (ok. 80% przypadków). W wyniku tej klasycznej translokacji gen (*BCL2* — 18q21.3) kodujący białko BCL2 ulega fuzji z genem kodującym łańcuch ciężki immunoglobulin (*IGH* — 14q32.33). Deregulacja powstałego

Tabela 1. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (FL) (źródło [1])

Table 1. Pathological grading of follicular lymphoma (FL) (source [1])

Architektonika nacieku chłoniakowego	Stopniowanie i definicja	
Grudkowy	Stopień 1–2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
Układ grudkowy stanowi > 75%	Stopień 1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
Grudkowy i rozlany	Stopień 2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
Układ grudkowy stanowi 25–75%	Stopień 3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
Grudkowy ogniskowo	Stopień 3A	Centrocyty obecne
Układ grudkowy stanowi < 25%	Stopień 3B	Obecne wyłącznie centroblasty
*Rozlany		
Układ grudkowy stanowi 0%		

*Układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające > 15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1–2, 3A lub 3B)

geny fuzyjnego prowadzi do transkrypcji i translacji bardzo dużych ilości BCL2 — białka hamującego apoptozę. Znacznie rzadziej dochodzi do translokacji BCL2 i genów kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin — t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą występować również inne aberracje kariotypu (+7, +18, 3q27-28/BCL6), wśród których 6q23-26 i 17p wydają się mieć niekorzystne znaczenie prognostyczne. Transformacja FL, zwykle w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), występuje w 25–35% i jest związana z inaktywacją TP53, CDKN2A (*p16INK4A*) i aktywacją MYC [1].

Kryteria wyboru postępowania z chorym na *de novo* FL

Każdego chorego z rozpoznaniem *de novo* FL należy dokładnie zbadać i wykonać u niego tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej oraz trepanobiopsję szpiku kostnego. Pierwszym krokiem przy podejmowaniu decyzji o sposobie postępowania jest określenie, czy dany chory na FL rzeczywiście wymaga niezwłocznego leczenia, czy też może być poddany jedynie uważnej obserwacji (strategia *watch and wait*). Decyzja, czy leczyć od razu, czy uważnie obserwować, powinna być podjęta na podstawie obiektywnych i zweryfikowanych naukowo kryteriów: 1) indeksów prognostycznych FL i 2) algorytmów klinicznych opisujących progresywną postać FL.

Pierwszym kryterium jest ocena rokowania za pomocą indeksu prognostycznego. Według mnie indeks FLIPI2 (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2*), którego pierwszym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*), pozwala lepiej przewidzieć postęp FL niż klasyczny indeks FLIPI, w którym

punktem końcowym było OS. Wiadomo, że PFS dokładniej niż OS odwzorowuje dynamikę choroby, a okres PFS nie zależy od kolejnych linii chemioterapii. Ponadto zawarte we FLIPI2 parametry, w tym stężenie β_2 -mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (> 6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) czy liczba zajętych okolic węzłowych we FLIPI. Indeks FLIPI2 został opracowany na podstawie danych zbieranych prospektywnie (FLIPI — na podstawie danych zbieranych retrospektywnie) oraz z uwzględnieniem wyników leczenia FL rytuksymabem (FLIPI nie obejmował badań z zastosowaniem rytuksymabu). Wysokie ryzyko FLIPI2 będzie więc wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Tabela 2 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2 [5, 6].

Oprócz FLIPI2, drugim zasadniczym kryterium w wyborze postępowania (*watch and wait v. leczenie*) są algorytmy kliniczne opisujące progresywną postać FL. Algorytmy takie, pomagające w wyborze wymienianych strategii, zaproponowali w 1997 roku Brice i wsp. (GELF, *Groupe d'Etude Lymphome Folliculaires*) i w 2003 roku Ardeschna i wsp. (BNLI, *British National Lymphoma Investigation*) (tab. 3) [7]. Kryteria GELF i BNLI o odroczonej terapii FL powinno się traktować jako uzupełniające w stosunku do FLIPI2/FLIPI.

Oprócz oceny za pomocą wymienionych indeksów i algorytmów klinicznych, wskazań, które przeważą szalę na korzyść rozpoczęcia leczenia, może dostarczyć opis badania histopatologicznego. Znalezienie w preparacie ognisk o układzie rozlanym z obecnością powyżej 15 centroblastów (współistnienie DLBCL i FL) stanowi wskazanie do natychmiastowej terapii, gdyż przemawia za transformacją FL w chłoniaka rozlanego [1] i wiąże się ze skróconym przeżyciem [8]. Również rozpoznanie FL 3B,

Tabela 2. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2 (źródło [5, 6])

Table 2. Comparison of FLIPI and FLIPI2 prognostic indices (source [5, 6])

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III–IV	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12,0 g/dl	Hb < 12,0 g/dl
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β_2 -mikroglobulina > górnej granicy normy
Ryzyko	
Niskie (0–1 czynniki), 5-letni OS = 91%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS = 98%, 5-letni PFS = 79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS = 77%	Pośrednie (1–2 czynniki), 5-letni OS = 88%, 5-letni PFS = 51%
Wysokie (≥ 3 czynniki), 5-letni OS = 53%	Wysokie (3–5 czynników), 5-letni OS = 77%, 5-letni PFS = 19%

Hb (*haemoglobin*) — hemoglobina; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; PFS (*progression free survival*) — czas do progresji choroby; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia

Tabela 3. Kryteria przemawiające za strategią uważnej obserwacji (źródło [7])

Table 3. Criteria for wait and watch strategy (source [7])

GELF (<i>Groupe d'Etude Lymphome Folliculaires</i>)	BNLI (<i>British National Lymphoma Investigation</i>)
Wszystkie poniższe spełnione:	Nieobecne żadne z poniższych:
1. Maksymalny wymiar zmiany < 7 cm	1. Objawy B lub świąd skóry
2. Zajęcie < 3 grup węzłów	2. Szybka, uogólniona progresja chłoniaka
3. Wielkość śledziony < 16 cm	3. Zagrożające życiu zajęcie narządów
4. Brak objawów naciekania/ucisku miejscowego przez guz nowotworowy	4. Nacieki nerek
5. Brak objawów ogólnych	5. Zmiany w kościach
6. Brak komórek chłoniaka we krwi obwodowej	6. Hb < 10,0 g/dl
7. Nieobecność:	7. WBC < $3,0 \times 10^9/l$
• Hb < 10,0g/dl	8. PLT < $100,0 \times 10^9/l$
• WBC < $1,5 \times 10^9/l$	
• PLT < $100,0 \times 10^9/l$	

Hb (*haemoglobin*) — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych; PLT (*platelets*) — liczba płytek

w mojej opinii, jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii, ponieważ biologia i postęp tego typu chłoniaka wykazują znaczące podobieństwo do *de novo* DLBCL [3]. Co prawda, wyniki niektórych badań [8, 9] wykazywały, że OS i czas do niepomyślnego zdarzenia (EFS, *event free survival*) dla FL 3A i FL 3B nie różnią się istotnie statystycznie, lecz były to badania retrospektywne, a więc nie w pełni wiarygodne.

Podstawami bardziej nowoczesnych prób ustalenia rokowania chorego na FL *de novo* są immunofenotypowanie i analizy molekularne. Stwierdzone tymi metodami różne nieprawidłowości komórek chłoniakowych i/lub komórek prawidłowych mikrośrodowiska z reguły są niedostępne na co dzień i tym samym mało użyteczne w praktyce klinicz-

nej, na przykład wykrycie za pomocą CGH (*comparative genomic hybridization*) utraty materiału genetycznego 1p36.22-p36.33 i 6q21-q24.3, świadczącej o szybkiej transformacji FL i krótszym przeżyciu [3]. Niejednokrotnie nowe markery tracą swoją znamienność statystyczną w analizach wielowymiarowych z uwzględnieniem indeksów prognostycznych — na przykład markery immunofenotypowe CD10, BCL6, PU.1, p53, BCLX_L [3] — lub ich status staje się niejednoznaczny, ponieważ pochodzą z danych retrospektywnych i sprzed ery leczenia rytuksymabem (np. markery cytogenetyczne: 6q-, +7, +X, +12, +21, 17p- lub molekularne — LOH 6q25-27 [3]). Odrębnym zagadnieniem są braki w walidacji większości markerów immunofenotypo-

wych i molekularnych w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Dlatego, według mnie, immunofenotypowe i molekularne markery prognostyczne nie mają obecnie znaczenia w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia FL.

Wybór terapii I linii

Chory na FL znajdujący się w grupie wysokiego ryzyka FLIPI2 kwalifikuje się do bezwłocznego rozpoczęcia leczenia. W przypadku grupy pośredniego lub niskiego ryzyka FLIPI2 pomocne w podjęciu decyzji — leczyć, czy obserwować — są algorytmy BNLI lub GELF. Dla chorego od razu zakwalifikowanego do leczenia pozostaje wybór rodzaju terapii — teleradioterapia, immunoterapia lub immunochemioterapia.

Teleradioterapia

Tradycyjnie teleradioterapię, jako samodzielną metodę leczenia, stosuje się we wczesnych stadiach zaawansowania FL — CS I i CS II — zwykle bez objawów ogólnych (wg MacManusa tylko 3% chorych miało objawy B [10]). Takie postępowanie skutkuje uzyskaniem długotrwałych remisji FL na poziomie 30–50%, z medianą przeżycia 13,8 roku. Po 5, 10, 15 i 20 latach w stanie wolnym od nawrotu pozostaje odpowiednio 55%, 44%, 40% i 37% pacjentów, a żyjących — odpowiednio: 82%, 64%, 44% i 37% chorych [10]. Krzywe przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) osiągają *plateau* po 15 latach [3], co może sugerować, że za pomocą teleradioterapii możliwe jest wyleczenie FL w stadiach zaawansowania CS IA–IIA. Do pełnej oceny roli teleradioterapii we wczesnych stadiach FL brakuje prospektywnych, randomizowanych badań III fazy, porównujących tę metodę z leczeniem opartym na rytuksymabie, na przykład: teleradioterapia z rytuksymabem *versus* teleradioterapia oraz teleradioterapia z rytuksymabem *versus* chemioterapia z rytuksymabem.

Rytuksymab w monoterapii

Wprowadzenie do praktyki klinicznej, w latach 90. XX wieku, rytuksymabu spowodowało przełom w terapii chłoniaków B-komórkowych, a FL w szczególności. Rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-CD20 zabijające komórki w wyniku aktywacji mechanizmu cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*) i przeciwciała (ADCC, *antibody dependent cell cytotoxicity*), okazał się skuteczny w monoterapii, a także w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki badań z zastosowaniem rytuksymabu w FL są powszechnie znane polskim hematookologom, były też publikowane w polskim piśmiennictwie [2, 11] i dlatego zrezygnowałem z systematycznego omawiania poszczególnych badań. Omówiłem jedynie ważniejsze prace i dokonałem syntezy pozostałych.

Leczenie *de novo* FL za pomocą rytuksymabu w monoterapii, podawanego w sposób klasyczny (indukcyjny: $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ co 7 dni), pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi klinicznej (ORR, *overall response rate*) u około 70% chorych, w tym całkowitych remisji (CR, *complete remission*) u 20–35%, i mediany PFS wynoszącej około 23 miesiące [12]; w jednym z badań po 7 latach żyło 91% chorych [12]. W 2004 roku Ghilmini i wsp. [13] opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym porównano klasyczny schemat podawania rytuksymabu (faza indukcyjna + obserwacja — grupa A) z przedłużonym stosowaniem tego leku (faza indukcyjna + dodatkowo w tej samej dawce, $4 \times$ co 2 miesiące — grupa B), u pacjentów nieleczonych (32%) i z nawrotowym FL wrażliwym na poprzednie terapie (64%). Okazało się, że w grupie B chorych nieleczonych uzyskano znamienne wydłużenie EFS do 36 miesięcy (19 miesięcy w grupie A; $p = 0,009$); odsetek ORR wyniósł 67% [13]. Czas trwania odpowiedzi nie różnił się statystycznie istotnie między grupami B i A (mediana nieosiągnięta, w porównaniu z 20,4 miesiąca; $p = 0,079$). Czynnikiem predyktoryjnym EFS było uzyskanie odpowiedzi klinicznej na fazę indukcyjną. Niezależnymi czynnikami predyktoryjnymi uzyskania odpowiedzi klinicznej okazały się: brak wcześniejszej chemioterapii i nieobecność zmian typu *bulky*. W tym badaniu większość chorych była w stadium CS III–IV (85%) i w stopniu histologicznym 1–2 (79%).

Podsumowując wyniki badań z zastosowaniem rytuksymabu w monoterapii, uważam, że z tego typu leczenia mogą skorzystać pacjenci z nieleczonym objawowym FL i postacią lepiej rokującą, czyli cechujący się niskim ryzykiem według FLIPI2, stopniem histologicznym 1–2 i brakiem *bulky disease* lub klinicznych zespołów uciskowych. Preferowanym schematem byłby ten zaproponowany przez Ghilmini i wsp. [13].

Duża skuteczność i dobra tolerancja rytuksymabu w monoterapii stawiają pod znakiem zapytania przydatność strategii uważnej obserwacji w postępowaniu z chorym na *de novo* FL. Publikacja w niedalekiej przyszłości wyników badania *Watch and Wait*, którego rekrutacja została niedawno zakończona, powinna wyjaśnić rolę uważnej obserwacji w strategii postępowania z chorymi na *de novo* FL i zweryfikować schemat podawania rytuksymabu w monoterapii.

Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią

W badaniach II i III fazy udowodniono, że skojarzenie rytuksymabu z różnymi schematami chemioterapii powoduje znamienne wydłużenie PFS i OS, zwiększenie odsetka CR oraz wydłużenie okresu ich trwania. Dlatego uważam, że rytuksymab powinien być składnikiem każdego rodzaju terapii rozpoznanego *de novo* FL. Potwierdzeniem tego faktu jest opublikowana w 2009 roku analiza *Cochrane*, w której wykazano, że immunochemioterapia, oprócz poprawy ORR i PFS, statystycznie znamienne poprawia OS chorych na FL (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] dla umiæralności 0,63; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,51–0,79) w porównaniu z samą chemioterapią [14]. Rytuksymab był kojarzony z różnymi schematami chemioterapii, w tym z CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winblastyna, prednizon), MCP (mitoksantron, cyklofosfamid, prednizon), FCM (fludarabina, cyklofosfamid, prednizon) i bendamustyną (B). Na podstawie opublikowanych i dostępnych wyników badań nie można jednoznacznie stwierdzić, który z tych schematów jest „lepszy” do kojarzenia z rytuksymabem. Także na podstawie wyników badania PRIMA (*Primary Rituximab and Maintenance*) [15], zaprezentowanych na tegorocznym zjeździe ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), nie można rozstrzygnąć tego dylematu. W pierwotnych założeniach tego badania analiza pierwszej randomizacji miała umożliwić ocenę skuteczności poszczególnych schematów, a okazało się, że 75% chorych otrzymało rytuksymab w połączeniu z CHOP (R-CHOP), 22% z CVP (R-CVP), a 3% z FCM (R-FCM) [15].

Z piśmiennictwa wynika, że do tej pory najczęściej stosowano 2 schematy immunochemioterapii, R-CHOP i R-CVP, które — choć dotychczas nieporównane bezpośrednio — pełnią rolę referencyjnych. Pomijając szczególne przypadki, jestem zwolennikiem stosowania w I linii terapii FL schematu R-CVP, a pogląd ten wynika z następujących przesłanek:

- 1) schemat R-CVP jest tak samo skuteczny, a pozbawiony kardiotoksyczności i znacznie mniej mielotoksyczny w porównaniu z R-CHOP;
- 2) w przypadku niepowodzenia po R-CVP w I linii istnieją szanse na efekt R-CHOP w II linii — odwrotna kolejność terapii tej szansy nie daje;
- 3) FL z reguły ma przebieg indolentny i bardzo rzadko wymaga intensywnego postępowania w I linii.

Na potwierdzenie tej subiektywnej opinii można przytoczyć metaanalizę, w której porównano

wyniki badań z R-CVP i R-CHOP w leczeniu FL [16]. We wnioskach autorzy podają, że choć obydwa schematy zapewniają uzyskanie znakomych wskaźników odpowiedzi klinicznej, to R-CVP jest korzystniejszą opcją dla osób z dodatnim wywiadem w kierunku chorób serca oraz dla osób młodych, u których jedną z opcji w przyszłości może być autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), z uwagi na skumulowanie efektów kardiotoksycznych w długotrwałym przebiegu FL [16]. Rozstrzygnięcie, który z tych dwóch schematów jest bardziej skuteczny w indukcji remisji FL, powinno przynieść prowadzone właśnie badanie kliniczne Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) — PLRG4. Do szczególnych przypadków, w których w I linii zastosowałbym R-CHOP zamiast R-CVP, należą FL 3B niezależnie od indeksu FLIPI2 oraz FL3A i wysokie ryzyko według FLIPI2. To stanowisko jest zgodne z doniesieniami innych autorów [12].

W grudniu 2009 roku na kongresie ASH (*American Society of Hematology*) przedstawiono wyniki prospektywnego, randomizowanego badania III fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-CHOP w stosunku do stosowania rytuksymabu w połączeniu z B (BR) w leczeniu I linii 513 chorych na chłoniaki indolentne (w tym 285 chorych na FL) i chłoniaka z komórek płaszczka [17]. Okazało się, że w grupie 513 chorych schemat BR w porównaniu z R-CHOP pozwolił na osiągnięcie statystycznie znamienne wyższego odsetka CR (40,1% *v.* 30,8%; $p = 0,032$), co przełożyło się na istotne wydłużenie mediany PFS (54,8 mies. *v.* 34,8 mies.; $p = 0,0002$) oraz mediany czasu do zastosowania kolejnego leczenia (nie osiągnięto *v.* 40,7 mies.; $p = 0,0002$); mediany OS nie różniły się istotnie. Schemat BR okazał się też znacznie mniej toksyczny niż R-CHOP, w tym odnotowano znamienne mniej neutropenii, zakażeń, łysienia i zapaleń jamy ustnej [17]. Do zaakceptowania schematu BR, jako nowego standardu w I linii leczenia FL, konieczne są wyniki kolejnych badań randomizowanych.

Leczenie FL po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej za pomocą terapii I linii

Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej, w tym CR lub częściowej remisji (PR, *partial remission*), za pomocą terapii I linii hematolog lub onkolog opiekujący się chorym na FL powinien dolożyć starań, aby jak najdłużej utrzymać remisję chłoniaka, gdyż takie postępowanie zapewnia lepszy komfort życia pacjenta. Istnieją naukowe przesłanki, że takie po-

stępowanie z chorym na FL powoduje, że żyje on dłużej niż pacjent leczony od progresji do progresji [11, 18]. Według mnie, obecnie, tylko dwie koncepcje, których zadaniem jest utrzymanie remisji FL, zasługują na uwagę, a mianowicie leczenie podtrzymujące za pomocą rytuksymabu i konsolidacja remisji z wykorzystaniem radioimmunoterapii (RIT).

Nie jestem zwolennikiem przeprowadzania auto-HSCT w pierwszej remisji FL, z uwagi na brak rzetelnych naukowych podstaw do stosowania tego typu procedury. Badania randomizowane z zastosowaniem auto-HSCT pochodzą sprzed ery rytuksymabu i uzyskano w nich niespójne wyniki końcowe, przy czym w żadnym nie udowodniono wpływu transplantacji na wydłużenie OS [4, 11, 12]. W badaniu niemieckiej grupy GSLG (*German Study Lymphoma Group*) [19] w indukcji remisji FL u połowy pacjentów zastosowano R-CHOP, jednak w leczeniu podtrzymującym nie podawano rytuksymabu tylko interferon α (IFN α), a procedurze auto-HSCT poddano zaledwie 44 osoby (w wieku < 60 lat). W leczeniu podtrzymującym zastosowano IFN α u 132 chorych poniżej 60. roku życia (indukowanych za pomocą R-CHOP) i u wszystkich chorych po 60. roku życia (niepoddanych przeszczepieniu). Słabością tego badania jest brak analizy statystycznej porównującej przeżycie chorych, którzy otrzymali w indukcji R-CHOP i po uzyskaniu remisji zostali poddani konsolidacji auto-HSCT, z grupą, która otrzymała R-CHOP, nie była poddana przeszczepieniu i otrzymała leczenie podtrzymujące IFN α . Zamieszczone w pracy krzywe przeżycia obrazują tylko czas trwania remisji, a nie OS i wykazują jedynie tendencję na korzyść procedury przeszczepowej.

Do czasu opublikowania twardych dowodów, że strategia oparta na indukcji remisji za pomocą immunochemioterapii, uzupełniona konsolidacją pierwszej remisji w oparciu o auto-HSCT i następowym leczeniem podtrzymującym z użyciem rytuksymabu (a nie IFN α) wydłuża przeżycie bardziej niż strategia z pominięciem procedury przeszczepowej, nie należy stosować procedury auto-HSCT w pierwszej remisji FL w standardowej praktyce klinicznej, a wyłącznie w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

Leczenie podtrzymujące w chłoniakach indolentnych, a szczególnie w FL, zostało dokładnie omówione w mojej poprzedniej publikacji [11]. Dlatego w tej pracy, oprócz podsumowania terapii podtrzymującej, przedstawiam wyniki prac, które ukazały się w 2010 roku. Terapia podtrzymująca za pomocą IFN α nie sprawdziła się w leczeniu podtrzymującym FL. Metaanaliza opublikowana przez Rohatiner i wsp. [20] wykazała, że IFN α w większych dawkach (≥ 5 MU/

/d. i ≥ 36 MU/mies.) dodany do chemioterapii statystycznie znamienne wydłuża OS, ale w leczeniu indukującym remisję, a nie w leczeniu podtrzymującym. Uporczywe i dość licznie występujące działania niepożądane w czasie leczenia IFN α zmusiły 15–33% chorych do zaprzestania terapii. Te dwa fakty czynią IFN α nieprzydatnym w leczeniu podtrzymującym [11].

Leczenie podtrzymujące z użyciem rytuksymabu

Rytuksymab, jak dotąd, pozostaje jedynym lekiem, w stosunku do którego udowodniono wydłużenie PFS/EFS i/lub OS w nawrotowych/opornych FL, po indukcji remisji za pomocą chemioterapii, chemoimmunoterapii lub monoterapii rytuksymabem [2, 11, 13, 21]. Metaanaliza 5 randomizowanych badań potwierdziła, że chorzy otrzymujący leczenie podtrzymujące rytuksymabem żyją statystycznie znacznie dłużej w porównaniu z pacjentami poddani obserwacji lub leczonymi rytuksymabem dopiero podczas nawrotu chłoniaka, ale dotyczy to wyłącznie FL nawrotowego/opornego (HR dla zgonu 0,58; 95% CI 0,42–0,79). Autorzy metaanalizy konkludują, że rytuksymab powinien być podawany w postaci 4 cotygodniowych iniekcji co 6 miesięcy lub pojedynczej iniekcji co 2–3 miesiące. Zazwyczaj terapia podtrzymująca nie trwała dłużej niż 2 lata [22].

Profil toksyczności rytuksymabu jest znany i przewidywalny. Wczesne działania niepożądane są łagodne i zwykle ograniczają się do niezbyt nasilonych reakcji poprzetoczeniowych w postaci gorączki i dreszczy, najczęściej podczas pierwszego podania [11]. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3.–4. występuje pod postacią limfopenii u 40%, neutropenii u 6%, niedokrwistości u 3% i małopłytkowości u 2% leczonych [11]. Obniżenie stężenia immunoglobulin i limfopenia po zastosowaniu rytuksymabu mogą predysponować do rozwoju infekcji, zwłaszcza gdy podaje się ten lek dłużej niż rok [11].

Zgodnie z tematem tej pracy pozostaje mi udowodnić korzyści z terapii podtrzymującej rytuksymabem dla przeżycia chorych nieleczonych. Publikacja wyników toczących się badań dotyczących *de novo* FL powinna wyjaśnić kwestię leczenia podtrzymującego rytuksymabem po indukcji remisji za pomocą tego leku w monoterapii (RESORT i *Rituximab versus Watch and Wait Trial*) i po indukcji za pomocą immunochemioterapii (PRIMA, OSHO/GLSG i PLRG4).

Obecnie istnieją jedynie wyniki badania PRIMA bez analizy OS [15]. Do tego badania włączono

1202 chorych z nieleczonym FL w stopniu histologicznym 1–3A, którzy spełnili co najmniej jedno z następujących kryteriów: stan sprawności ECOG poniżej 2, choroba typu *bulky*, obecne objawy B, wartości LDH lub β_2 -mikroglobuliny powyżej górnej granicy normy, zajęcie co najmniej 3 grup węzłowych (każda > 3 cm wielkości), objawowe powiększenie śledziony, zespoły uciskowe, *hydrothorax/ascites*. Do badania nie kwalifikowano FL 3B. Terapia indukcyjna składała się z 8 cykli immunochemioterapii; schematy do wyboru: R-CHOP, R-CVP lub R-FCM. Po uzyskaniu CR, niepotwierdzonej CR (CRu, *CR unconfirmed*) lub PR chorych przydzielono w stosunku 1:1 do 2 grup: 505 pacjentów do grupy leczonej rytuksymabem ($1 \times 375 \text{ mg/m}^2$ co 8 tygodni przez 2 lata) i 513 do grupy poddanej jedynie obserwacji. Po 24 miesiącach od randomizacji pierwszorzędowy punkt, jakim było PFS, został spełniony i w grupie leczonej rytuksymabem 2 lata przeżyło 82% pacjentów, a w grupie obserwacyjnej — 66% bez progresji chłoniaka (HR 0,50; 95% CI 0,39–0,64; $p < 0,0001$). Statystycznie znamienne na korzyść podtrzymywania za pomocą rytuksymabu wypadły również niektóre drugorzędowe punkty końcowe: TTNLT (*time to next anti-lymphoma treatment*) i TTNCT (*time to next chemotherapy*), odpowiednio: HR 0,61 ($p = 0,0003$) i HR 0,60 ($p = 0,0011$). Po 2 latach stosowania rytuksymabu w CR/CRu pozostawało 66,8% w grupie podtrzymującej i 47,7% w grupie obserwacyjnej [15]. Objawy niepożądane częściej występowały w grupie podtrzymującej leczonej rytuksymabem w porównaniu z grupą obserwacyjną i dotyczyły zwłaszcza całkowitego odsetka zakażeń (37% *v.* 22%) oraz w stopniach 3.–4. (4% *v.* 1%), a także neutropenii w stopniach 3.–4. (4% *v.* < 1%) [15].

Od chwili przedstawienia wyników badania PRIMA strategia leczenia *de novo* FL oparta na indukcji za pomocą immunochemioterapii i leczenia podtrzymującego CR lub PR przez 2 lata za pomocą rytuksymabu stały się platformą odniesienia do konstruowania przyszłych badań nad leczeniem podtrzymującym i można tę strategię zalecać w rutynowej praktyce klinicznej. Po udowodnieniu korzyści dla OS i opublikowaniu w pełnej formie pracy strategia ta będzie nowym standardem postępowania w nieleczonym objawowym FL 1–3A. Doprecyzowania wymaga jedynie rodzaj immunochemioterapii indukcyjnej, bowiem w badaniu PRIMA, decyzją badaczy, 75% chorych otrzymało R-CHOP. Wyniki randomizowanego badania III fazy PLRG4, porównującego R-CHOP z R-CVP w indukcji remisji oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez 2 lata w stosunku do obserwacji, ma szansę przyczynić się

do ustalenia nowego standardu postępowania nie tylko w nieleczonym FL, ale w innych *de novo* chłoniakach indolentnych.

Leczenie konsolidujące z wykorzystaniem RIT

Lek ^{131}I -tositumomab nie jest stosowany w Polsce i w Europie jako RIT, dlatego nie będzie omawiany w dalszej części tej pracy. W Polsce i w Europie w RIT podaje się ^{90}Y -ibritumomab tiuksetanu (^{90}Y -IT) i z tego względu określenia RIT i ^{90}Y -IT będą używane zamiennie.

Gotowy do iniekcji preparat RIT składa się z 2 aktywnych terapeutycznie podjednostek, czyli radioizotopu itru (^{90}Y) i przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (ibritumomabu tiuksetanu), połączonego z czynnikiem chelatującym MX-DTPA. Radioizotop ^{90}Y jest emitorem cząstek β (elektronów), które mają maksymalną energię 2,2 MeV i zdolność do promieniowania na głębokość do około 5 mm. Fizyczny okres półtrwania izotopu wynosi 64 godziny. Ibritumomab tiuksetanu jest rekombinowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , rozpoznającym swoiście antygen CD20. Aby zwiększyć stopień wiązania ibritumomabu tiuksetanu z komórkami chłoniaka, konieczna jest premedykacja małymi dawkami rytuksymabu w celu usunięcia krążących limfocytów B. Ta premedykacja pozwala na bardziej precyzyjne niszczenie nowotworu w mechanizmie ADCC oraz w wyniku działania promieniowania β emitowanego przez ^{90}Y . Mediana skutecznego klinicznie okresu półtrwania w surowicy krwi gotowego leku wynosi 28 godzin. Na leczenie ^{90}Y -IT najlepiej odpowiadają guzy o rozmiarach nie większych niż 5 cm średnicy ze względu na skąpe unaczynienie chłoniaka. Warunkiem *sine qua non* zastosowania tego leku jest brak zajęcia szpiku kostnego przez chłoniaka lub nacieczenie nieprzekraczające 25% utkania komórkowego [18, 23, 24].

W opublikowanych wynikach kilku badań II fazy autorzy donosili, że po konsolidacji pierwszej remisji za pomocą ^{90}Y -IT znacząco zwiększył się odsetek CR (z 28%, 44% i 70% do odpowiednio 67%, 89% i 96%), a ponad 75% chorych przeżyło 2 lata bez progresji FL [24]. Jednak dopiero w randomizowanym badaniu III fazy Morschhauser i wsp. [25] udowodnili wartość konsolidacji pierwszej remisji za pomocą RIT w nieleczonym FL. W opublikowanej w 2008 roku pracy (414 pacjentów) wykazano, że po leczeniu indukcyjnym za pomocą różnych rodzajów chemioterapii (tylko 15% chorych było leczonych na bazie rytuksymabu) konsolidacja ^{90}Y -IT (208 pacjentów) w porównaniu z obserwacją (206 pacjentów) poskutkowała wydłużeniem mediany

PFS do 36,5 miesiąca w porównaniu z 13,5 miesiącem (HR 0,465; $p < 0,0001$). Ta statystycznie znamienne poprawa nie zależała od stanu remisji uzyskanej po indukcji i dotyczyła zarówno PR (mediana PFS = 29,7 v. 6,3 mies.; HR 0,304; $p < 0,0001$), jak i CR (mediana PFS 54,6 v. 29,9 mies.; HR 0,613; $p = 0,0154$). Leczenie RIT było dość dobrze tolerowane, ale często po $^{90}\text{Y-IT}$ obserwowano limfopenię, neutropenię i małopłytkowość w stopniach 3. i 4. (odpowiednio u 60%, 67% i 61% chorych). Zakażenia wystąpiły u 7% chorych.

W innym badaniu Goff i wsp. [26] zaobserwowali, że obecna po chemioterapii indukcyjnej minimalna choroba resztkowa (MRD, *minimal residual disease*) stała się niewykrywalna u 90% pacjentów w okresie 3 miesięcy po konsolidacji $^{90}\text{Y-IT}$ (w grupie bez RIT jedynie u 36%). To zniknięcie MRD przełożyło się na dłuższe PFS w grupie chorych poddanych konsolidacji RIT (40,8 mies. v. 24 mies.; HR 0,339; $p < 0,01$) [26].

Podsumowanie

Właściwe postępowanie z chorym z rozpoznany *de novo* FL nie jest łatwe. Jak wskazują dane ze Stanów Zjednoczonych (*National LymphoCare Study*), w codziennej praktyce amerykańskiego hematologa przewijają się różne opcje terapeutyczne — uważnej obserwacji podlegało 17,7% chorych, rytuksymab w monoterapii otrzymało 13,9%, tylko radioterapię — 5,6%, tylko chemioterapię — 3,2%, rytuksymab z chemioterapią zastosowano u 51,9% pacjentów, a do badań klinicznych włączono jedynie 6,1% chorych [27].

Rozpoczęcie leczenia *de novo* FL we właściwym czasie, czyli niezwłocznie po rozpoznaniu lub po okresie uważnej obserwacji, wymaga określenia rokowania za pomocą indeksu FLIPI2 oraz dokonania analizy, czy pacjent cierpi na progresywną chorobę, czy też nie (algorytmy kliniczne GELF/BNLI). Nie bez znaczenia jest wybór optymalnej pierwszej terapii. Dla FL w stadium zaawansowania IA–IIA według klasyfikacji *Ann Arbor* tym pierwszym krokiem będzie radioterapia. Z kolei chory na FL z objawami ogólnymi lub w III–IV stadium zaawansowania według *Ann Arbor* albo z innymi cechami progresji chłoniaka będzie kandydatem do terapii na bazie rytuksymabu. W przypadku niskiego ryzyka według FLIPI2, bez obecności *bulky disease* lub innych niepokojących sytuacji klinicznych (np. zespołów uciskowych) oraz w stopniu histologicznym 1.–2. można rozpocząć leczenie od monoterapii rytuksymabem. W pozostałych przypadkach *de novo* FL należy zastosować immunochemioterapię (R-CVP lub R-CHOP).

Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej (CR lub PR) lekarz ma do wyboru dwie opcje, w tym terapię podtrzymującą za pomocą rytuksymabu lub konsolidację przy użyciu $^{90}\text{Y-IT}$. Nie opublikowano wyników bezpośredniego porównania tych dwóch metod, dlatego należy dokonać wyboru w sposób pośredni, kierując się innymi wskazaniami i przeciwwskazaniami klinicznymi oraz preferencjami pacjenta. Za leczeniem podtrzymującym rytuksymabem przemawiają wyniki dobrze udokumentowanych badań III fazy, łatwość zastosowania i niewiele działań niepożądanych o niskim stopniu toksyczności. Przeciwnie terapii podtrzymującej rytuksymabem przemawia niewielka szansa na eradykację MRD oraz konieczność powtarzających się hospitalizacji przez 2 lata. Z kolei za konsolidacją $^{90}\text{Y-IT}$ świadczą eradykacja MRD u zdecydowanej większości pacjentów (wyleczenie?) i możliwość uwolnienia chorego na 2 lata od hospitalizacji z powodu progresji chłoniaka (ok. 3/4 pacjentów). Przeciwnie RIT przemawiają jej nieznana skuteczność po indukcji remisji FL na bazie immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, skomplikowana procedura aplikacji oraz występowanie częstych i nasilonych objawów toksycznych.

Wysoka skuteczność ofatumumabu (O), w pełni ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG1 o nieco innym mechanizmie działania niż rytuksymab (łączy się z małą i dużą pętlą antygeny CD20 i silniej aktywuje CDC), z chemioterapią CHOP (O-CHOP) w postaci 76% CR/CRu w grupie *de novo* FL wysokiego ryzyka (FLIPI 3-5), dowodzi, że w niedługim czasie będzie do dyspozycji nowy lek w terapii tego chłoniaka [28].

Trwają badania kliniczne I–III fazy obejmujące chorych na chłoniaki B-komórkowe nad kilkoma innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 nowej generacji, w tym GA101 (w pełni ludzkie IgG1, wielokrotnie silniej aktywujące ADCC i bezpośrednio cytotoksyczność niż rytuksymab), weltuzumabem (humanizowane IgG1, silniej aktywujące CDC niż rytuksymab), okrelizumabem (humanizowane IgG1, słabiej aktywujące CDC niż rytuksymab), AME-133v (w pełni ludzkie IgG1, ze zmodyfikowanym fragmentem Fc, silniej aktywujące ADCC niż rytuksymab) i PRO131921 (humanizowane IgG1, o podobnej do rytuksymabu zdolności aktywującej ADCC i CDC i silniej bezpośrednio niszczące komórki nowotworowe). Jeśli do tego armamentarium dodać inne przeciwciała monoklonalne (galixsimab, anty-CD80 i epratuzumab, anty-CD22), szczepionki antyidiotypowe oraz substancje celowane molekularnie (bortezomib, niskocząsteczkowe inhibitory BCL2, inhibitory pętli p53-MDM, akty-

watory receptorów śmierci TRAIL), to można dostrzec zupełnie nowe kierunki rozwoju leczenia FL w przyszłości [29].

Podziękowanie

Dziękuję Prof. dr. hab. n. med. Krzysztofowi Warzocha za zachętę do napisania tej pracy.

Piśmiennictwo

- Harris N.L., Swerdlow S.H., Jaffe E.S. i wsp. Follicular lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008; 220–226.
- Jurczak W., Walewski J. Rola rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkol. Klin. Prakt.* 2006; 2: 117–126.
- Relander T., Johnson N.A., Farinha P., Connors J.M., Sehn L.H., Gascoyne R.D. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2902–2913.
- Tan D., Horning S.J. Follicular lymphoma: clinical features and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 863–882.
- Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
- Federico M., Bellei M., Marcheselli L. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4555–4562.
- Gribben J.G. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4617–4626.
- Hans C.P., Weisenburger D.D., Vose J.M. i wsp. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003; 101: 2363–2367.
- Chau I., Jones R., Cunningham D. i wsp. Outcome of follicular lymphoma 3: is antracycline necessary as front-line therapy? *Br. J. Cancer* 2003; 89: 36–42.
- MacManus M.P., Hoppe R.T. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1282–1290.
- Deptała A., Pałynyczko G. Leczenie podtrzymujące w przewlekłych chłoniakach niehodgkinowskich. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40: 159–167.
- Seiler T., Hiddemann W., Dreyling M. Optimal application of antibodies in the treatment of follicular lymphoma: current standards and future strategies. *Immunotherapy* 2009; 1: 1015–1024.
- Ghielmini M., Schmitz S-F.H., Cogliatti S.B. i wsp. Prolonged treatment with rytuksymab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
- Schulz H., Bohlus J., Skoetz N. i wsp. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (review). *Cochrane Database Systematic Review, The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
- Salles G.A., Seymour J.F., Feugier P. i wsp. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: abstrakt 8004.
- Siddhartha G., Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 14–21.
- Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: 405a.
- Morschhauser F., Dreyling M., Rohatiner A., Hagemester F., Bischof Delaloye A. Rationale for consolidation to improve progression-free survival in patients with non-Hodgkin's lymphoma: A review of the evidence. *Oncologist* 2009; 14 (supl. 2): 17–29.
- Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. i wsp. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
- Rohatiner A.Z.S., Gregory W.M., Peterson B. i wsp. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2215–2223.
- Van Oers M.H.J., Van Glabbeke M., Giurgea L. i wsp. Rituximab maintenance of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma: a long term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *Blood* 2010; 28: 2853–2858.
- Vidal L., Gafter-Gvili A., Leibovici L. i wsp. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 248–255.
- Dawidowska A., Deptała A. Radioimmunoterapia w leczeniu konsolidującym wybranych postaci chłoniaków niehodgkinowskich. *Bayer Schering Pharma* 2010; 1: 26–33.
- Lehner M., Ludwig H., Zojer N. Update on the rational use of 90Y-ibrytumomab tiuxetan in the treatment of follicular lymphoma. *Onco. Targets Ther.* 2009; 2: 199–208.
- Morschhauser F., Radford J., Van Hoof A. i wsp. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibrytumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5156–5164.
- Goff L., Summers K., Iqbal S. i wsp. Quantitative PCR analysis for Bcl-2/IgH in phase II Study of 90Y ibrytumomab tiuxetan as consolidation of first remission in patient with follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6094–6100.
- Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R. i wsp. Follicular lymphoma in the United States: first report of the National Lympho-Care Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1202–1208.
- Czuczman S., Viardot A., Hess G. i wsp. Ofatumumab in combination with CHOP (O-CHOP) achieves high response rate in previously untreated follicular lymphoma (FL) patients with high-risk score. <http://www.eventure-online.com/eventure/public-AbstractView.do?id=137884&congressId=3446>.
- Tageja N., Padheye S., Dandawate P. i wsp. New targets for the treatment of follicular lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 50–64.