

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszej i kolejnych remisjach choroby

Rituximab maintenance treatment in first and further remissions in patients with follicular lymphoma

Ewa Kalinka-Warzocho¹, Ewa Lech-Marańda²

¹Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (FL) wymaga starannego i indywidualnego zaplanowania momentu rozpoczęcia leczenia. Obecnie w leczeniu pierwszej linii standardem pozostaje immunochemioterapia z rytuksymabem (R). Niezależnie od metody indukcji pierwszej remisji (także monoterapia R i chemioterapia) chorzy odpowiadający na to leczenie odnoszą korzyść z leczenia podtrzymującego R. U wymagających leczenia pacjentów z nawrotem FL do wyboru jest kilka metod terapii, takich jak R w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią, radioimmunoterapią albo przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych u wybranych chorych. Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym, stosowany przez 2 lata według schematu cztery infuzje raz na tydzień co 6 miesięcy lub jedna infuzja co 2–3 miesiące, powinien wejść do standardów leczenia chorych z nawrotowym lub opornym FL po skutecznym leczeniu reindukującym.

Słowa kluczowe: chłoniak grudkowy, rytuksymab, leczenie podtrzymujące

Hematologia 2012; 3, 4: 343–354

Abstract

The treatment of patients with follicular lymphoma (FL) requires that the first line therapy is precisely planned and individualised. Immunochemotherapy based on rituximab (R) remains the standard of the first line treatment. Despite of the choice of the first line therapy (including monotherapy with R and chemotherapy), responding patient benefit from R maintenance treatment. When patients with relapsed FL require treatment, there is a broad number of options, ranging from R alone to combination chemotherapy plus R, radioimmunotherapy and for selected patients hematopoietic stem cell transplantation. A 2-year maintenance therapy with R, either as four weekly infusions every 6 months or as a single infusion every 2–3 months, should be added to standard therapy for patients with relapsed or refractory FL after successful re-induction therapy.

Key words: follicular lymphoma, rituximab, maintenance therapy

Hematologia 2012; 3, 4: 343–354

Adres do korespondencji: Ewa Kalinka-Warzocho, Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź, e-mail: ewakalinka@wp.pl

Wprowadzenie

Rytuksymab (R) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20. Lek ten zmienił zasadniczo standardy leczenia chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*), a terapia z udziałem R jest od wielu lat postępowaniem z wyboru, zalecanym przez liczne autorytety i towarzystwa naukowe.

Zasady diagnostyki, oceny czynników rokowniczych, wskazań do leczenia oraz kwalifikacji do terapii pierwszej linii u chorych na FL omówiono szczegółowo na łamach czasopisma „Hematologia” w 2010 roku i pozostają aktualne do dziś [1].

Wiedza na temat czynników prognostycznych, biologicznego profilu FL oraz rodzaju odpowiedzi organizmu gospodarza jest niezbędna do podjęcia decyzji o konieczności włączenia leczenia. Wielu badaczy i klinicystów broni strategii *watch and wait*, zgodnie z którą należy możliwie jak najdłużej nie poddawać chorego leczeniu, regularnie go obserwując. Za powszechnie uznawane wskazania do rozpoczęcia leczenia uważa się pojawienie się objawów ogólnych, szybko postępującą progresję węzłową, cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku kostnego i miejscowo złośliwą lokalizację chłoniaka.

Leczenie indukujące remisję

Mimo uznanych argumentów na rzecz strategii *watch and wait*, istnieją liczne doniesienia o potencjalnym wyleczeniu mało zaawansowanych postaci FL (IA i IIA wg klasyfikacji *Ann Arbor*). W świetle obecnej wiedzy całkowite wyleczenie FL jest niemal nieosiągalne w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnym i nieuchronnym przebiegiem choroby. Dlatego, mimo niespełnienia wskazań do włączenia leczenia, należy podjąć próbę radykalnej terapii u chorych na FL w stadiach zaawansowania klinicznego IA i IIA. W tej grupie chorych najkorzystniejsze wydaje się podanie skróconej do 3–4 cykli immunochemioterapii, według podanych niżej zasad, z następczą radykalną radioterapią obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, *involved field radiotherapy*). Należy dodać, że takie postępowanie nie jest jeszcze poparte wynikami badań randomizowanych, które trwają. Wydaje się natomiast, że stosowanie samej tylko radioterapii w I lub II stadium FL nie jest uzasadnione.

Zaprezentowane w czerwcu 2011 roku wyniki długoletniej obserwacji randomizowanego badania, w którym oceniano wartość dwóch metod radioterapii, całkowitego napromieniania układu limfatyczne-

go (TLI *total lymphatic irradiation*) i radioterapii pól rozszerzonych (EF, *extended field*), wykazały, że wprawdzie wyłączna radioterapia pozwala osiągnąć wysokie odsetki odpowiedzi (ok. 92% w całej grupie), z rzadkimi nawrotami po 6 latach od leczenia, to jednak rodzaj nawrotów w nowych lokalizacjach i poza polem napromieniania (często po drugiej stronie przepony) wskazuje na wczesne, nieme klinicznie zajęcie innych obszarów węzłowych już w chwili rozpoznania. To z kolei wskazuje na potrzebę dołączenia leczenia systemowego do radykalnej radioterapii we wczesnych stadiach FL. Sugerowane skojarzenie radioterapii z monoterapią R jak najbardziej zasługuje na zbadanie w planowanych protokołach [2].

W żadnym z przeprowadzonych badań nie udokumentowano wydłużenia całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych na FL w przypadku włączenia chemioterapii, mimo braku wyżej wymienionych wskazań do leczenia. Do czasu opublikowania wyników badań, a w szczególności metaanaliz, dotyczących leczenia z użyciem R czy radioimmunoterapii, za standard postępowania w tej grupie chorych należy uznać strategię *watch and wait*. U pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (stadia IB, IIB, III i IV wg klasyfikacji *Ann Arbor*), spełniających kryteria włączenia terapii, metodą z wyboru jest leczenie systemowe. Wybór leczenia pierwszej linii budzi liczne kontrowersje. Wprawdzie wyniki badań randomizowanych wskazują jednoznacznie na korzyść wynikającą z dołączenia do chemioterapii R, jednak optymalny schemat w tym skojarzeniu nie został jeszcze ustalony. Udowodniono, że dołączenie R do różnych schematów chemioterapii poprawia wyniki leczenia w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), odsetka remisji całkowitych (CR, *complete response*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*).

Planując leczenie pierwszej linii zgodnie ze schematami zawierającymi analogi puryn (fludarybina, kładrybina) u chorych na FL, należy pamiętać, że wykazują one podobną skuteczność, jak schematy CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) czy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), natomiast ich toksyczność jest prawdopodobnie większa. Jest tu mowa szczególnie o długotrwałych cytopeniach i głębokim upośledzeniu odporności przez wiele miesięcy od zakończenia leczenia. Istotnym jest również to, że u chorych leczonych uprzednio analogami puryn często występują problemy z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34(+) w trakcie mobilizacji przed wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-

logicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zatem leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których zbiórka komórek macierzystych do auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Ostatnio zaprezentowane wyniki badań dotyczących leczenia pierwszej linii immunochemioterapii u chorych na FL wskazują, że stosowanie schematu R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) powoduje skrócenie 3-letniego czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) w porównaniu z przebiegiem klinicznym u chorych leczonych R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) czy R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron). Zwrócono przy tym uwagę na fakt, że schemat R-CHOP jest lepiej tolerowany niż R-FM i powinno się go uznać za standard w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego FL [3].

W piśmiennictwie ukazują się pierwsze wyniki dotyczące stosowania radioimmunoterapii (tositumomab/I-131) w połączeniu z chemioterapią (CHOP) w leczeniu pierwszej linii u chorych na FL [4]. Choć wyniki badania II fazy są obiecujące, to do czasu opublikowania wyników badań III fazy, porównujących tę metodę z immunochemioterapią, nie należy jej uwzględniać w codziennej praktyce klinicznej.

Reasumując, obecnie najwłaściwszym postępowaniem indukującym remisję u pacjentów z zaawansowanym FL jest immunochemioterapia oparta na schemacie R-CVP lub R-CHOP czy R-CHVP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winblastyna, prednizon) [5–9], natomiast u chorych, u których nie planuje się intensyfikacji leczenia z zastosowaniem auto-HSCT, za równorzędne należy uznać schematy z analogami puryn, takie jak: R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kladrybina) [10–12]. Liczba cykli powinna się mieścić między 4 i 8, ale nie powinna przekraczać dwóch cykli po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie.

Koncepcją terapeutyczną, której idea powraca w hematologii w ostatnich latach, jest terapia podtrzymująca remisję w nowotworach o przewlekłym przebiegu klinicznym. Opiera się ona na założeniu, że niewyleczony radykalnie nowotwór wymaga ciągłego leczenia, by zapobiec nawrotom lub też odsuwać je w czasie (*continuum of care*). U chorych na chłoniaki indolentne próbowano ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej z zastosowaniem różnych leków, takich jak inter-

feron czy chlorambucyl, R, nie uzyskując do niedawna jednoznacznych wyników. W grupie chorych, u których wyleczenie z chłoniaka jest, poza nielicznymi przypadkami, nieosiągalne, ważnym staje się nie tylko wydłużenie wskaźników przeżycia (PFS i OS), ale także profil toksyczności nieskutkujący pogorszeniem jakości życia i bezpieczeństwa chorych.

Rytuksymab w leczeniu chłoniaka grudkowego

Pierwsze badania, które udowodniły skuteczność R w leczeniu chorych na FL opublikowano w latach 90. Prace te dotyczyły zastosowania R w monoterapii u pacjentów z nawrotem FL.

McLaughlin i wsp. [13] przeprowadzili ocenę skuteczności monoterapii R w grupie 166 chorych z nawrotem chłoniaków indolentnych, przy czym u 136 chorych rozpoznano FL. Podając dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) cztery cotygodniowe wlewy R w dawce 375 mg/m², uzyskano odpowiedź u 48% chorych, a mediana czasu do progresji (TTP, *time to progression*) wyniosła 13 miesięcy. Co ważne, w badaniu tym potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa monoterapii R, zwłaszcza w porównaniu z grupami leczonymi chemioterapią [13].

W kolejnych badaniach oceniano skuteczność R w leczeniu pierwszej linii u chorych na FL. Colombat i wsp. [14] stosowali cztery cotygodniowe wlewy R w dawce standardowej, tj. 375 mg/m² *i.v.*, u wcześniej nieleczonych chorych na FL z małą masą guza. Immunoterapia pozwoliła osiągnąć odpowiedź u 73% chorych, a wyniki długoterminowych obserwacji potwierdziły, że PFS u chorych BCL2-negatywnych po leczeniu wyniósł 37 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami w grupie chorych BCL2-pozytywnych (ocenę rearanzacji *BCL2* przeprowadzono metodą łańcuchowej reakcji polimerazy). Autorzy wysunęli wniosek, że u chorych, którzy uzyskali odpowiedź molekularną po leczeniu R, przebieg kliniczny choroby jest łagodniejszy [14].

Po przeprowadzeniu badań z zastosowaniem R w monoterapii jako pierwszej linii leczenia u chorych na FL, kolejne badania zaplanowano w celu oceny skuteczności leczenia skojarzonego R z chemioterapią. W kluczowych pracach dowiedziono, że immunochemioterapia w leczeniu pierwszej linii u chorych na FL pozwala osiągnąć lepsze wyniki niż sama chemioterapia.

W randomizowanym badaniu III fazy, przeprowadzonym przez Hiddemanna i wsp. [7], uprzednio nieleczonych chorych na FL poddano randomizacji do podania 6–8 cykli leczenia według schematu

CHOP lub R-CHOP. Odsetek OR wyniósł 90% w grupie leczonej CHOP i 96% w grupie leczonej R-CHOP ($p = 0,011$) ze znamienym wydłużeniem TTF. Działania niepożądane były podobne w obu grupach, z wyjątkiem częstszych epizodów neutropenii u chorych leczonych R-CHOP. Nie obserwowano różnic w odniesieniu do częstości powikłań infekcyjnych towarzyszących neutropenii [7].

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem po chemioterapii pierwszej linii

Ważnym badaniem nad zastosowaniem leczenia podtrzymującego R po pierwszej linii chemioterapii indukującej u chorych na FL była praca Hochstera i wsp. [15]. Do badanej grupy włączono 109 chorych na FL, którzy w wyniku chemioterapii pierwszej linii według schematu CVP uzyskali obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby. Następnie chorych poddano randomizacji do grupy obserwowanej lub do grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu R w cotygodniowej dawce $375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ przez 4 tygodnie, w cyklach powtarzanych co 6 miesięcy przez łączny okres 2 lat. Zgodnie z założeniami stwierdzono znamienne wydłużenie 3-letniego PFS u chorych leczonych R (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] = 0,4; $p = 4,4 \times 10^{-10}$), nie zaobserwowano jednak wpływu na OS w całej badanej grupie. Analiza podgrupy chorych z dużą masą guza wykazała natomiast wydłużenie OS u pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu R. Ponadto stwierdzono, że w grupie leczonej R wystąpiła poprawa odpowiedzi u 35 (22%) chorych, przy czym u 33 z nich nastąpiła konwersja z częściowej remisji (PR, *partial remission*) do CR, u jednego — konwersja ze stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) do CR i także u jednego — z SD do PR. W grupie obserwowanej poprawa odpowiedzi wystąpiła u 10 (7%) chorych po zakończeniu indukcji, przy czym u 9 osób stwierdzono konwersję z PR do CR i u jednego — z SD do PR. Poprawa odpowiedzi była znamienne częstsza u chorych leczonych podtrzymująco R ($p = 0,00006$) [15]. Wartość naukowa tej pracy nie znalazła jednak odzwierciedlenia w praktyce klinicznej, ponieważ w chwili jej opublikowania w 2009 roku standardem leczenia pierwszej linii chorych na FL była już immunochemioterapia.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem po immunochemioterapii pierwszej linii

W trakcie kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2010 roku Profesor Gil-

les Salles (*Hospices Civils de Lyon, Lyon, Francja*) zaprezentował w imieniu francuskiej grupy GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de L'Adulte*) oczekiwane od kilku lat wyniki badania PRIMA. Głównym celem badania była ocena wpływu leczenia podtrzymującego R na PFS u wcześniej nieleczonych chorych na FL, którzy po immunochemioterapii pierwszej linii uzyskali CR lub PR. Do badania PRIMA włączono 1217 wcześniej nieleczonych chorych, którzy jako leczenie indukujące remisję otrzymali immunochemioterapię w wymiarze 8 cykli R-CVP lub 6 cykli R-CHOP (75% chorych) bądź R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksanton) i dwa dodatkowe podania R. Randomizacji poddano 1018 chorych, którzy uzyskali PR lub CR. W grupie eksperymentalnej 505 chorych otrzymywało leczenie podtrzymujące R w dawce $375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ co 8 tygodni przez 2 lata, natomiast 513 chorych poddano randomizacji do grupy obserwowanej. Założeniem badania było wydłużenie mediany PFS o 45% u chorych leczonych podtrzymująco R i cel ten został już osiągnięty przy pierwszej analizie etapowej.

W badaniu PRIMA po 24 miesiącach obserwacji mediany PFS nie osiągnięto w żadnej z grup. Stwierdzono, że 2-letnie PFS wyniosło 66% w grupie obserwowanej i 82% u chorych leczonych podtrzymująco R, z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji o 50% (HR = 0,50; $p < 0,0001$). Ponadto u chorych leczonych podtrzymująco R obserwowano dłuższy czas do włączenia kolejnej linii leczenia (HR = 0,61; $p = 0,0003$). Analiza podgrup wykazała, że korzyści z leczenia podtrzymującego odnieśli chorzy niezależnie od wieku, jakości remisji po leczeniu indukującym i stopnia zaawansowania FL. W chwili przeprowadzania powyższej analizy nie stwierdzono różnic w odniesieniu do OS między chorymi z grup obserwowanej i leczonej podtrzymująco R. W grupie eksperymentalnej stwierdzono wyższy odsetek infekcji względem grup obserwowanej (odpowiednio 37% v. 22%), ale tylko pojedynczy chorzy przerwali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych R. Ponadto w badaniu PRIMA nie stwierdzono różnic w zakresie jakości życia między obiema grupami.

W 2011 roku w czasopiśmie „Lancet” [16] opublikowano wyniki badania PRIMA uzyskane po 36-miesięcznej medianie obserwacji. Dane te potwierdziły, że PFS w grupie leczonej podtrzymująco R jest znamienne dłuższe niż chorych poddanych obserwacji (HR = 0,87, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,44–0,68; $p < 0,0001$), ale nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie OS [16]. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy

wywnioskowali, że 2-letnie leczenie podtrzymujące R istotnie wydłuża PFS, opóźnia czas do włączenia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego lub kolejnego podania chemioterapii oraz poprawia jakość odpowiedzi (konwersja PR do CR) u chorych na FL, którzy uzyskali odpowiedź na immunochemioterapię pierwszej linii z zastosowaniem R. Korzyść z leczenia podtrzymującego R potwierdzono w odniesieniu do wszystkich trzech schematów indukujących, niezależnie od jakości uzyskanej remisji (CR wobec PR). Nieuzyskanie korzyści w zakresie OS po 36 miesiącach obserwacji tłumaczono stosowaniem różnych schematów leczeniem drugiej i kolejnych linii, w tym z leczeniem podtrzymującym R.

Po opublikowaniu wyników badania PRIMA w łamach czasopisma „Lancet” rozpoczęła się polemika, w której podkreślono, że brak korzyści w zakresie OS sugeruje, że nie należy wprowadzać jako standardu leczenia podtrzymującego R po pierwszej linii immunochemioterapii u chorych na FL. Zauważono także, że chorzy leczeni podtrzymująco R nie uzyskali korzyści w odniesieniu do jakości życia rozumianej jako wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia. W ocenie Zhou i wsp. spośród 505 chorych leczonych R jedynie 80 uzyskało faktyczną korzyść, natomiast całą grupę narażono na istotne działania niepożądane, w tym przede wszystkim infekcyjne, ze szczególnym uwzględnieniem reaktywacji infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) [17].

Badacze PRIMA wyczerpująco odpowiedzieli na przedstawione wątpliwości, argumentując, po pierwsze, że choć znana infekcja HBV stanowiła kryterium wyłączenia z badania, to protokół nie wymagał testu w tym kierunku, w okresie badania przesiewowego, co było zgodne z opiniami komisji bioetycznych. Reaktywację HBV stwierdzono u 6 chorych, przy czym u 3 wystąpiła w okresie immunochemioterapii indukującej. Jeden spośród tych 3 chorych zmarł wskutek tego powikłania, mimo leczenia lamiwudyną. U dalszych 3 chorych doszło do reaktywacji HBV w trakcie leczenia podtrzymującego. U 2 z nich reaktywację leczono lamiwudyną lub entekawirem, uzyskując ustąpienie jej objawów; 3. chory zmarł mimo leczenia lamiwudyną. Liczba i ciężkość tych powikłań są spójne z danymi z piśmiennictwa. Po drugie, zwrócono uwagę na fakt, że rodzaj leczenia kolejnych linii, efekt włączania leczenia R w dalszym przebiegu klinicznym i mediana długości życia chorych na FL powodują, że wpływ leczenia podtrzymującego na OS staje się trudny do oceny. Ponadto OS nie było założonym punktem końcowym badania PRIMA i przewidzianej liczba chorych nie zaplanowano tak, by móc oce-

nić wpływ leczenia podtrzymującego lub jego brak na OS. Co więcej, czas obserwacji z 36-miesięczną medianą, przy długiej medianie OS chorych na FL, może nie wystarczać do uzyskania znamienych statystycznie różnic. Po trzecie, zwrócono uwagę na to, że ma żadnego badania, w którym wykazano by, że odroczenie podawania R z terapii podtrzymującej do leczenia nawrotu może być korzystne dla chorych na FL. Należy więc stwierdzić, że autorzy badania PRIMA potwierdzili w tej polemice wniosek swojej pracy.

W trakcie 11 *International Conference on Malignant Lymphoma* (11-ICML) w czerwcu 2011 roku, w Lugano, zaprezentowano kolejne wyniki badania PRIMA. Jedną z analiz dotyczyła wpływu polimorfizmów *FCGR3A* na skuteczność leczenia podtrzymującego R. Wykazano, że polimorfizmy genów *FCGR3A* i *FCGR2A* nie wpływają na odsetki ani jakość odpowiedzi na immunochemioterapię indukującą remisję. Podobnie występowanie tych polimorfizmów nie wpłynęło w trakcie leczenia podtrzymującego na konwersję z PR do CR czy PFS od momentu rejestracji chorych ani na PFS po leczeniu podtrzymującym [18].

W trakcie 11-ICML zaprezentowano również analizę przyczyn infekcji w trakcie terapii podtrzymującej u chorych w badaniu PRIMA. Stwierdzono, że infekcje występowały częściej u chorych leczonych R, lecz u większości z nich choroba przebiegała łagodnie i poddawała się standardowemu leczeniu, a w obu grupach przyczyną infekcji były powszechnie występujące patogeny. W trakcie leczenia podtrzymującego R wystąpiły 2 zgony z powodu infekcji: jeden wskutek piorunującego zapalenia wątroby, zaś drugi z powodu infekcji wirusem Creutzfelda-Jacoba (CJ). W grupie obserwowanej stwierdzono także 2 zgony w przebiegu infekcji: jeden chory zmarł w przebiegu sepsy, a drugi w przebiegu infekcji wirusem CJ. Oba przypadki infekcji wirusem CJ wystąpiły w trakcie leczenia R z powodu progresji chłoniaka i wynikały z postępującej, wielogniskowej encefalopatii [19].

Kwalifikując pacjenta z nieleczonym FL do immunochemioterapii z następczym leczeniem podtrzymującym R, należy wziąć pod uwagę interesującą subanalizę badania PRIMA, w której stwierdzono, że indukcja zgodnie ze schematem R-CHOP charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa, jak w przypadku zastosowania R-CVP, ale wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi, dłuższym PFS i istotnie większą korzyścią z leczenia podtrzymującego R [20].

Badanie PRIMA jest najważniejszym, lecz nie jedynym badaniem, w którym oceniano wpływ le-

Tabela 1. Badania kliniczne, w których stosowano rytuksymab w leczeniu podtrzymującym u nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym**Table 1.** The clinical trials on rituximab maintenance therapy for untreated patients with follicular lymphoma

Badanie	Faza badania	Linia leczenia	Rodzaj leczenia reindukującego	Wynik badania
SAKK 35/89 [24, 25]	III	I i II	R w monoterapii	Wydłużenie EFS
Minnie Pearl [12]	II	I	R w monoterapii	Zwiększenie ORR
ECOG 1496 [15]	III	I	CVP	Wydłużenie PFS
PRIMA [16]	III	I	R-CHT	Wydłużenie PFS

R — rytuksymab; CVP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-CHT — immunochemioterapia; EFS (*event-free survival*) — przeżycie wolne od zdarzeń; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji

czenia podtrzymującego R po immunochemioterapii pierwszej linii. W trakcie konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) w 2010 roku badacze z *British Columbia Cancer Agency* zaprezentowali doniesienie, którego celem była retrospektywna ocena skuteczności takiej terapii u chorych leczonych jedynie według schematu R-CVP (w badaniu PRIMA większość chorych otrzymała R-CHOP w indukcji remisji). Zebrano dane wszystkich chorych leczonych w ten sposób w ciągu kilku lat (251 pacjentów) i porównano je z przebiegiem klinicznym u chorych, których nie poddano terapii podtrzymującej. Trzyletnie PFS było istotnie częstsze u chorych odpowiadających na leczenie R-CVP i poddanych leczeniu podtrzymującemu (83% *v.* 62%; $p = 0,002$). Trzyletnie OS było takie samo w obu grupach (93% *v.* 93%; $p = 0,985$). Analiza ta potwierdza korzyść leczenia podtrzymującego R po immunochemioterapii u nieleczonych chorych na FL. Schemat R-CVP z 2-letnim leczeniem podtrzymującym R to dobrze tolerowana terapia, która pozwala osiągnąć poprawę przebiegu klinicznego. Autorzy stwierdzili natomiast, że u chorych opornych na R-CVP rokowanie jest bardzo złe i w tej grupie konieczne jest wypracowanie nowych metod terapeutycznych [21].

W trakcie konferencji ASH w 2011 roku zaprezentowano wyniki kolejnego badania — RESORT, w którym oceniano wartość leczenia podtrzymującego R. Autorzy tego badania porównali skuteczność leczenia podtrzymującego R z ponowną immunoterapią stosowaną dopiero w chwili nawrotu u 274 chorych z małą masą guza, którzy po leczeniu pierwszej linii R w monoterapii osiągnęli odpowiedź. Parametrem oceniającym te dwa podejścia terapeutyczne był czas do następnego leczenia cytostatykami. Leczenie podtrzymujące pozwoliło znamienne wydłużyć ten czas ($p = 0,0027$), ale za cenę 3-krotnie większego zużycia R. Ostatecznie leczenie podtrzymu-

jące i ponowne leczenie R w chwili nawrotu uznano w tej populacji za równoważne [22].

Podsumowując, leczenie podtrzymujące R w pierwszej remisji FL wpływa korzystnie na przebieg kliniczny, wydłużając PFS, TTF i czas do kolejnego leczenia cytostatykami. Wpływ na OS w chorobie o wieloletnim przebiegu, w trakcie którego dochodzi do wielu indywidualnie planowanych interwencji terapeutycznych, wydaje się trudny do oceny. Pamiętając o tym, że większość chorych w badaniu PRIMA poddano leczeniu indukującemu według schematu R-CHOP, a następnie R, w porównaniu z obserwacją, można przyjąć, że właśnie taka sekwencja leczenia pierwszej linii u chorych z dużą masą guza jest obecnie najbardziej skuteczna, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa. Natomiast w odniesieniu do pozostałych chorych istnieją dowody wskazujące na korzyści z leczenia podtrzymującego po indukującej immunoterapii, chemioterapii i leczenia skojarzonego (tab. 1). Ważne jest, aby za każdym razem u chorego leczonego R rozważyć wskazania do profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV [23].

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem w drugiej i kolejnych remisjach chłoniaka grudkowego

U wymagających leczenia chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby jest do wyboru kilka metod terapii, takich jak R w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią, radioimmunoterapią lub przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u wybranych pacjentów. Podobnie jak wśród chorych poddanych leczeniu pierwszej linii, również w grupie chorych z nawrotowym lub opornym FL przeprowadzono wiele badań klinicznych, które miały dać odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie R w leczeniu podtrzymującym przynosi

Tabela 2. Badania kliniczne, w których stosowano rytuksymab w leczeniu podtrzymującym u chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym**Table 2.** The clinical trials on rituximab maintenance therapy for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma

Badanie	Faza badania	Linia leczenia	Rodzaj leczenia reindukującego	Wynik badania
SAKK 35/89 [24, 25]	III	I i II	R w monoterapii	Wydłużenie EFS
GLSG [26, 27]	III	II	R-FCM v. FCM	Wydłużenie RD
Minnie Pearl [28]	II	II	R w monoterapii	Wydłużenie PFS
EORTC 20981 [29, 30]	III	II	R-CHOP v. CHOP	Wydłużenie PFS

R — rytuksymab; R-FCM — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; FCM — fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; R-CHOP — rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; EFS (*event-free survival*) — przeżycie wolne od zdarzeń; RD (*response duration*) — czas trwania remisji; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji

wymierne korzyści i przekłada się na odległe wyniki leczenia, a więc wydłużenie PFS i OS (tab. 2).

W latach 1998–2002 przeprowadzono prospektywne, randomizowane badanie koordynowane przez szwajcarską grupę SAKK (*Swiss Group for Clinical Cancer Research*). Jego pierwsze wyniki opublikowano w „Blood” w 2004 roku, a późniejsza aktualizacja badania, przy medianie obserwacji wynoszącej 9,5 roku, ukazała się w „Journal Clinical Oncology” w 2010 roku [24, 25]. Do badania włączono w sumie 202 chorych na FL, spośród których 32% było dotychczas nieleczonych, a 64% miało pierwszy nawrót choroby. Chorzy poddawani leczeniu indukującemu lub reindukującemu otrzymywali R w dawce 375 mg/m² *i.v.* 4 razy w odstępach tygodniowych. Stu pięćdziesięciu jeden chorych, w tym 51 dotychczas nieleczonych i 100 z pierwszym nawrotem choroby, którzy w wyniku tego leczenia uzyskali CR, PR lub SD, poddawano następnie randomizacji do grupy obserwowanej lub leczonej podtrzymująco z R w dawce 375 mg/m² *i.v.* 4 razy co 2 miesiące [24]. Szacowane 8-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) wyniosło 27% u chorych otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym i tylko 5% u chorych w grupie obserwowanej ($p < 0,001$) [25]. Z kolei w grupie 51 chorych dotychczas nieleczonych 8-letnie EFS osiągnęło aż 45% wśród pacjentów otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym i 11% chorych w grupie obserwowanej ($p = 0,045$). Analiza wielowariancyjna wykazała, że zastosowanie leczenia podtrzymującego R było jedynym, niezależnym czynnikiem prognostycznym dla dłuższego EFS (HR = 0,59; 95% CI 0,39–0,88; $p = 0,009$) [25]. Na podstawie tego badania autorzy wyciągnęli wnioski, że R w leczeniu podtrzymującym istotnie przedłuża EFS u chorych na FL, w tym u pacjentów z nawrotem/opornością oraz wcześniej nieleczonych [24, 25].

W 1998 roku niemiecka grupa GLSG (*German Low Grade Lymphoma Study Group*) zainicjowała randomizowane, prospektywne badanie u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) [26, 27]. Chorych poddano randomizacji do dwóch grup. Pierwsza otrzymywała cztery cykle R-FCM (375 mg/m² rytuksymabu *i.v.* 1. dnia, 25 mg/m² fludarabiny *i.v.* w dniach 1.–3., 200 mg/m² cyklofosfamidu *i.v.* w dniach 1.–3. oraz 8 mg/m² mitoksantronu *i.v.* 1. dnia) w odstępach 4-tygodniowych, a druga grupa — 4 cykle FCM co 4 tygodnie. Stu dziewięćdziesięciu pięciu chorych, którzy w wyniku tego leczenia uzyskali CR lub PR, poddano następnie randomizacji do grupy obserwowanej lub objętej leczeniem podtrzymującym z R w dawce 375 mg/m² *i.v.* 4 razy co tydzień w 3. i 9. miesiącu. Badanie trwało do 2005 roku i w sumie włączono do niego 319 chorych. Jednak, gdy analiza pośrednia wykazała istotne wydłużenie OS u chorych otrzymujących R-FCM w porównaniu z chorymi leczonymi cyklami FCM, pierwszą randomizację zatrzymano po włączeniu 147. pacjenta, a wszyscy następnii chorzy otrzymywali już R-FCM [26]. Analiza wpływu R w leczeniu podtrzymującym u chorych, których leczono tylko według schematu R-FCM, dowiodła, że czas trwania remisji był istotnie dłuższy niż u pacjentów z grupy obserwowanej [27]. Mediana czasu trwania remisji dla chorych leczonych R nie została osiągnięta, a w grupie obserwowanej wynosiła 26 miesięcy ($p = 0,001$). Należy podkreślić, że korzystny wpływ leczenia podtrzymującego obserwowano zarówno u chorych na FL ($p = 0,035$), jak i u pacjentów z MCL ($p = 0,049$). Stwierdzono również tendencję do dłuższego OS u chorych otrzymujących leczenie reindukujące według schematu R-FCM, a następnie leczenie podtrzymujące R w porównaniu z pacjentami z grupy obserwowanej ($p = 0,056$) [27].

W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, przeprowadzonym w ramach *Minnie Pearl Cancer Research Network*, Hainsworth i wsp. [28] porównali R w leczeniu podtrzymującym z obserwacją i leczeniem R w przypadku progresji u 114 chorych z nawrotem lub progresją FL lub chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). W leczeniu reindukującym stosowano R w dawce 375 mg/m² *i.v.* 4 razy co tydzień. Dziewięćdziesięciu chorych, którzy osiągnęli CR, PR lub SD, poddano następnie randomizacji do grupy otrzymującej R w dawce 375 mg/m² *i.v.* 4 razy co tydzień, a cykle powtarzano co 6 miesięcy przez 2 lata. Druga grupa chorych była obserwowana, a w przypadku stwierdzenia nawrotu lub progresji pacjenci otrzymywali leczenie R według takiego samego schematu, jak w pierwszej grupie. Zaobserwowano, że PFS było istotnie dłuższe ($p = 0,007$) u chorych poddanych leczeniu podtrzymującym R w porównaniu z chorymi leczonymi R dopiero w przypadku progresji choroby (mediana PFS wynosiła odpowiednio 31,3 miesiąca *v.* 7,4 miesiąca). Szacowane 3-letnie OS osiągnęło 72% chorych w grupie poddanej leczeniu podtrzymującemu w porównaniu z 68% pacjentów w grupie leczonej R dopiero przy progresji chłoniaka, ale różnice nie były istotne statystycznie. Na podstawie tego badania autorzy wywnioskowali, że korzyści ze stosowania R w czasie progresji FL obserwuje się zarówno w grupie z R w leczeniu podtrzymującym, jak i u chorych obserwowanych i leczonych R dopiero przy progresji choroby, chociaż istotne wydłużenie PFS wykazano u chorych otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym. Konieczne są jednak dalsze prospektywne badania III fazy, które pozwolą na ustalenie optymalnego sposobu postępowania po leczeniu reindukującym i podtrzymującym [28].

Badaniem, które przyniosło odpowiedzi na pytanie o rolę R w leczeniu reindukującym w nawrocie FL oraz w leczeniu podtrzymującym, jest badanie grupy EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) [29, 30]. Ogółem randomizacją objęto w nim 465 chorych z nawrotem lub progresją FL do grupy leczonej sześcioma cyklami CHOP (750 mg/m² cyklofosfamidu *i.v.* 1. dnia, 50 mg/m² doksorubicyny *i.v.* 1. dnia, 1,4 mg/m² winkrystyny *i.v.* 1. dnia, 100 mg/d. prednizonu doustnie w dniach 1.–5.) lub sześcioma cyklami R-CHOP (375 mg/m² rytuksymabu *i.v.* + CHOP) podawanymi co 21 dni. Chorzy ($n = 334$), którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu reindukującym, zostali poddani drugiej randomizacji do grupy otrzymującej R w leczeniu podtrzymującym według schematu 375 mg/m² *i.v.* co 3 miesiące przez 2 lata lub do grupy obser-

wowanej. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena PFS, które liczono od daty drugiej randomizacji do daty nawrotu, progresji lub zgonu. Zaobserwowano, że u chorych otrzymujących R-CHOP odsetek CR był większy niż u pacjentów leczonych CHOP (29,5% *v.* 15,6%; $p < 0,001$); większy był wśród nich również odsetek ORR (CR + PR), wynosząc odpowiednio 85,1% w porównaniu z 72,3% ($p < 0,001$) [29]. Dodanie R w leczeniu podtrzymującym wydłużało PFS o ponad 2,4 roku. Mediana PFS liczonego od drugiej randomizacji wynosiła 3,7 roku w grupie leczonej R i 1,3 roku w grupie obserwowanej (HR = 0,55; $p < 0,001$) [30]. Korzyści z dodania R w leczeniu podtrzymującym obserwowano zarówno u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu R-CHOP, jak i CHOP. Po leczeniu reindukującym R-CHOP mediana PFS u chorych otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym wynosiła 4,4 roku, a u chorych obserwowanych 1,9 roku (HR = 0,69; $p = 0,043$). Z kolei po reindukcji CHOP mediana PFS w grupie otrzymującej R w leczeniu podtrzymującym wynosiła 3,1 roku w porównaniu z rokiem w grupie obserwowanej (HR = 0,37; $p < 0,001$) [30]. Wykazano również, że R wydłużał PFS zarówno u chorych, którzy po leczeniu nawrotu uzyskali CR, jak i u chorych, którzy osiągnęli PR. W grupie chorych z CR mediana PFS wynosiła 4,4 roku wśród pacjentów otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z 1,2 roku u chorych z grupy obserwowanej (HR = 0,48; $p = 0,003$). Z kolei u chorych, którzy po leczeniu reindukującym osiągnęli PR, mediana PFS wynosiła odpowiednio 3,4 roku *versus* 1,3 roku w grupie otrzymującej R w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z grupą obserwowaną (HR = 0,58; $p < 0,001$) [30]. Stwierdzono, że jedynie chorzy z dużą masą guza (*bulky disease*) nie odnosili korzyści z leczenia podtrzymującego R. Należy podkreślić, że wydłużenie PFS u chorych otrzymujących R jako leczenie podtrzymujące było porównywalne w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka według FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) [30]. Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 lat, licząc od daty drugiej randomizacji, szacowany 5-letni OS osiągnęło 74,3% chorych otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z 64,7% chorych z grupy obserwowanej ($p = 0,007$). Wydłużenie OS po dodaniu R w leczeniu podtrzymującym obserwowano zarówno u chorych, którzy w leczeniu reindukującym otrzymywali CHOP (HR = 0,59; $p = 0,05$), jak i w grupie leczonej według schematu R-CHOP (HR = 0,8; $p = 0,42$), choć różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej [30]. Aby odpowiedzieć na py-

Tabela 3. Badania kliniczne włączone do metaanalizy Vidal i wsp. (źródło [31])**Table 3.** The clinical trials included in the meta-analysis by Vidal et al. (source [31])

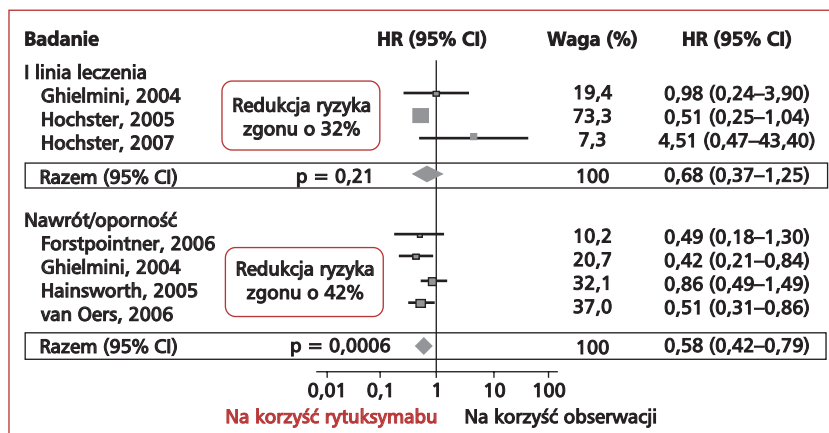
Badanie	Liczba chorych włączonych do metaanalizy	Stan choroby	Leczenie nawrotu	Schemat stosowania R w leczeniu podtrzymującym
Hainsworth i wsp. [28]	90	Nawrót	R w monoterapii	4 infuzje raz/tydz. co 6 mies. przez 2 lata
Hochster i wsp. [15]	237 69	Nieleczeni	CVP FC	4 infuzje raz/tydz. co 6 mies. przez 2 lata
Forstpointner i wsp. [26, 27]	105	Nawrót	R-FCM v. FCM	4 infuzje raz/tydz. w 3. i 9. miesiącu
Ghielmini i wsp. [24, 25]	150	Nieleczeni Nawrót	R w monoterapii	1 infuzja co 2. mies., 4 podania
van Oers i wsp. [29, 30]	334	Nawrót	R-CHOP v. CHOP	1 infuzja co 3. mies. przez 2 lata

R — rytuksymab; CVP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; FC — fludarabina, cyklofosfamid; R-FCM — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; FCM — fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; R-CHOP — rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon

tanie, dlatego tak istotne wydłużenie PFS nie przekładało się na wydłużenie OS po 5 latach obserwacji, autorzy przeanalizowali leczenie, jakiemu chorzy byli poddawani przy kolejnym nawrocie FL. Okazało się, że 41% takich chorych otrzymało chemioterapię zawierającą R, ale odsetek tych pacjentów różnił się w poszczególnych grupach badania i wynosił 59% dla chorych leczonych CHOP i obserwowanych oraz 26% dla chorych, którzy otrzymywali R-CHOP i R w leczeniu podtrzymującym. We wszystkich czterech podgrupach pacjentów porównywalny niski odsetek chorych (< 10%) otrzymał auto-HSCT lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jako leczenie kolejnego nawrotu. Przeanalizowano również bezpieczeństwo stosowania R w leczeniu podtrzymującym. Wykazano, że 11,5% chorych otrzymujących R miało neutropenię 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w porównaniu z 6% chorych w grupie obserwowanej. Przekładało się to prawdopodobnie na większą częstość infekcji 3.–4. stopnia według WHO w grupie z R (9,7% v. 2,4%; $p = 0,01$). Większość z tych infekcji dotyczyła górnych dróg oddechowych; nie obserwowano większej częstości infekcji oportunistycznych czy zakażeń wirusowych. Tylko 4 z 167 chorych otrzymujących R w leczeniu podtrzymującym wyłączono z badania z powodu infekcji. Należy podkreślić, że nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem podtrzymującym R [30].

W 2009 roku w „Journal of National Cancer Institute” opublikowano wyniki metaanalizy oceniającej

stosowanie R w leczeniu podtrzymującym u chorych na FL, zarówno po pierwszej, jak i po kolejnych liniach leczenia [31]. Do metaanalizy włączono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych obejmujących grupę 1143 chorych (tab. 3). Do ostatecznej analizy OS włączono 985 chorych na FL. Pierwszorzędowym punktem końcowym metaanalizy było OS, a drugorzędowymi były EFS, PFS oraz toksyczność i niepożądane objawy leczenia. W pięciu analizowanych badaniach stosowano różne schematy leczenia podtrzymującego R, różny był także czas jego trwania (tab. 3). Wykazano, że zastosowanie R w leczeniu podtrzymującym istotnie wydłuża OS chorych na FL i zmniejsza o 40% ryzyko zgonu w porównaniu z grupą niepoddaną leczeniu podtrzymującemu (HR = 0,6, 95% CI 0,45–0,7; $p = 0,0003$) (ryc. 1). Ponadto stwierdzono, że rodzaj stosowanego schematu podtrzymującego z R nie wpływa na OS. Przeprowadzono również subanalizę, dzieląc chorych na tych, którzy otrzymywali podtrzymywanie z R w pierwszej remisji FL oraz na grupę chorych z nawrotem lub opornością choroby. Wykazano, że chorzy w nawrocie odnoszą większe korzyści z leczenia podtrzymującego R (HR = 0,58, 95% CI 0,42–0,79; $p = 0,0006$) niż pacjenci, którzy otrzymują R po pierwszej linii leczenia (HR = 0,68, 95% CI 0,37–1,25; $p = 0,21$) (ryc. 1). W metaanalizie wykazano ponadto, że stosowanie R w leczeniu podtrzymującym zmniejsza ryzyko nawrotu o 54%, a ryzyko progresji o 47%. Przeanalizowano również bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego R. Wykazano, że częstość infekcji 3.–4. stopnia według WHO była 1,99 razy większa (95% CI 1,21–3,27) w grupie otrzymującej R niż w grupie obserwowanej [31].



Rycina 1. Wpływ leczenia podtrzymującego rytuksymabem na całkowity czas przeżycia chorych na chłoniaka grudkowego po pierwszej linii leczenia oraz w przypadku nawrotu/oporności choroby (źródło [31]); HR — ryzyko względne dla zgonu; CI — przedział ufności

Figure 1. The influence of rituximab maintenance therapy on overall survival of untreated patients with follicular lymphoma and of patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (source [31]); HR — hazard ratio for death; CI — confidence interval

W 2011 roku opublikowano aktualizację metaanalizy dotyczącej leczenia podtrzymującego R u chorych na FL po pierwszej lub kolejnych liniach leczenia [32]. Do metaanalizy włączono dane z 9 randomizowanych badań obejmujących 2586 chorych na FL. Analiza potwierdziła, że dodanie R do leczenia podtrzymującego zmniejsza ryzyko zgonu o 24% i wydłuża OS w porównaniu z grupą obserwowaną (HR = 0,76, 95% CI 0,62–0,92). Podobnie jak we wcześniejszej metaanalizie zaobserwowano, że korzyści z leczenia podtrzymującego R odnoszą przede wszystkim chorzy, którzy otrzymują R po leczeniu reindukującym z powodu nawrotu lub oporności choroby (HR = 0,72, 95% CI 0,57–0,91). Natomiast u chorych leczonych R w podtrzymywaniu po osiągnięciu CR lub PR, po terapii pierwszej linii, nie obserwowano statystycznie istotnego wydłużenia OS w porównaniu z chorymi z grupy obserwowanej (HR = 0,86, 95% CI 0,6–1,25). Ryzyko wystąpienia infekcji 3.–4. stopnia według WHO było 1,67 razy większe (95% CI 1,4–2,0) wśród chorych otrzymujących R niż u pacjentów niepoddanych leczeniu podtrzymującemu [32].

Wyniki ostatniej, uaktualnionej metaanalizy potwierdziły, że leczenie podtrzymujące R istotnie przedłuża OS chorych na FL, w szczególności osób z nawrotem lub opornością choroby, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie reindukujące. W opiece nad chorymi otrzymującymi R w leczeniu podtrzymującym należy wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko infekcji, występowanie opóźnionych cytopenii, głównie neutropenii oraz hipogammaglobulinemii.

Podsumowanie

Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym stosowany przez 2 lata w schemacie 4 infuzje *i.v.* raz na tydzień co 6 miesięcy lub 1 infuzja *i.v.* co 2–3 miesiące u chorych na FL po uzyskaniu pierwszej remisji wpływa korzystnie na przebieg kliniczny, wydłużając PFS, TTF i czas do kolejnego leczenia cytostatykami. Z kolei stosowanie R w leczeniu podtrzymującym u chorych z nawrotem lub opornością choroby po skutecznym leczeniu reindukującym powinno stać się standardem leczenia FL.

Jednak, mimo przekonujących wyników badań randomizowanych i wyników metaanalizy, wciąż wiele pytań pozostaje otwartych. Większość przedstawionych badań klinicznych rozpoczęła się jeszcze przed tak zwaną erą rytuksymabu, co oznacza, że pacjenci w leczeniu pierwszej czy drugiej linii otrzymywali wyłącznie chemioterapię. Obecnie chorzy na FL są leczeni immunochemioterapią lub R w monoterapii. Powstaje więc pytanie, czy R w leczeniu reindukującym i podtrzymującym będzie tak samo skuteczny u chorych, którzy przy wcześniejszej indukcji byli poddawani leczeniu według schematów zawierających R. Do tej pory nie określono optymalnego schematu ani czasu trwania leczenia podtrzymującego. Wprawdzie metaanaliza wykazała, że stosowanie różnych schematów leczenia podtrzymującego z R (4 podania R raz w tygodniu co 6 miesięcy przez 2 lata lub 1 wlew co 2–3 miesiące przez 2 lata) nie wpływało na punkty końcowe analizy, ale do tej pory nie określono

optymalnego stężenia R w surowicy w trakcie leczenia podtrzymującego. Wiadomo, że stężenie 25 $\mu\text{g/ml}$ uważa się za minimalne, które jest konieczne do utrzymania klinicznej aktywności leku. Gordan i wsp. [33] wykazali, że w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji 95% chorych wymagało nie więcej niż 3 podań R, aby utrzymać ciągle stężenie leku w surowicy powyżej 25 $\mu\text{g/ml}$, co oznacza, że infuzje R mogą być podawane co 3–4 miesiące. Nie ustalono również optymalnego czasu stosowania leczenia podtrzymującego.

Okres 2 lat wydaje się skuteczny i bezpieczny, ale niektórzy badacze uważają, że leczenie podtrzymujące powinno się stosować do czasu progresji choroby. Kwestią otwartą pozostaje również zagadnienie bezpieczeństwa przedłużonego stosowania R w leczeniu podtrzymującym. Z jednej strony, obecne badania sugerują, że przedłużone podawanie R jest u większości chorych bezpieczne, ale czas obserwacji pacjentów w cytowanych pracach pozostaje relatywnie krótki. Z drugiej strony wiadomo, że po leczeniu R mogą się rozwijać późne cytopenie, w szczególności neutropenia, infekcje *Pneumocystis jirovecii*, rak podstawonokomórkowy skóry czy progresywna wieloogniskowa leukoencefalopatia, chociaż raportowane są jedynie pojedyncze opisy takich przypadków. Nie są również znane ryzyko transformacji histologicznej FL i możliwa selekcja CD20-negatywnych nawrotów w czasie przedłużonego leczenia R. Odpowiedzi na te pytania przyniosą prawdopodobnie aktualnie trwające i przyszłe prospektywne badania randomizowane.

Piśmiennictwo

1. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem *de novo* chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1: 320–329.
2. Engelhard M., Unterhalt M., Hansmann M. i wsp. Follicular lymphoma: curability by radiotherapy in limited stage nodal disease? Updated results of a randomized trial. *Ann. Oncol.* 2011; 22: abstrakt 027.
3. Federico M., Luminari S., Dondi A. i wsp. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann. Oncol.* 2011; 22: abstrakt 135.
4. Press O.W., Unger J., Braziel R., Maloney D. A phase II trial of CHOP followed by Bexxar (tositumomab and iodine-131-tositumomab) for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 2001; 98: abstrakt 843a.
5. Hagenbeek A., Eghbali H., Monfardini S. i wsp. Fludarabine compared with CVP chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low grade malignant non-Hodgkin's lymphoma — final analysis of prospective randomized phase III intergroup study in 381 patients. *Blood* 2001; 98: abstrakt 3051.
6. Marcus R., Imrie K., Belch A. i wsp. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
7. 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 to therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
8. Salles G.A., Foussard C., Nicolas M. i wsp. Rituximab added [alpha] IFN + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: two first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomised trial in 359 patients. *Blood* 2004; 104: abstrakt 160.
9. Hieke K., Pasold R., Nesser S. i wsp. Cost evaluation of rituximab plus MCP vs. MCP alone in advanced stage indolent non-Hodgkin's lymphoma based on a randomized controlled multicenter trial. *Blood* 2004; 104: abstrakt 87.
10. Zinzani P.L.; on behalf of an Italian Cooperative Study Group on Lymphoma. A multicenter randomized trial of fludarabine plus mitoxantrone (FM) plus rituximab versus CHOP plus rituximab as a first-line treatment in patient with follicular lymphoma (FL). *Blood* 2002; 100: abstrakt 93a.
11. Saven A., Emanuele S., Kosty M., Koziol J., Ellison D., Piro L. 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 1710–1716.
12. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A. 3rd i wsp. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–4267.
13. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K. i wsp. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2825–2833.
14. Colombat P., Salles G., Brousse N. i wsp. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101–106.
15. Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D. i wsp. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1607–1614.
16. Salles G., Seymour J.F., Offner F. i wsp. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.
17. Zhou H., Zhang B., Zhang J. i wsp. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Lancet* 2011; 377: 1154.
18. Ghesquieres H., Seymour J., Offner F. i wsp. *FCGR3A* polymorphism does not significantly affect response and outcome of follicular lymphoma patients treated in the PRIMA study with rituximab and chemotherapy followed by rituximab maintenance or observation. *Ann. Oncol.* 2011; 22: abstrakt 313.
19. Bouteloup M., Seymour J.F., Feugier P. i wsp. Patterns of infection observed during the maintenance phase in PRIMA study. *Ann. Oncol.* 2011; 22: abstrakt 318.
20. Morschhauser F., Seymour J., Feugier P. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 4): abstrakt 22.
21. Moccia A., Hoskins P., Klasa R. i wsp. Front-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) followed by 2 years of rituximab maintenance for follicular lymphoma (FL) is associated with excellent outcomes and im-

- proved progression-free survival (PFS) nn comparison to no maintenance. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1803.
22. Kahl B.S., Hong F., Williams M.E. i wsp. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): a randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. *Blood* 2011; 118: abstrakt 6.
 23. Kalinka-Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 1: 296–305.
 24. Ghilmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S.B. i wsp. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly \times 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
 25. Martinelli G., Schmitz S.F., Utiger U. i wsp. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4480–4484.
 26. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
 27. Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. i wsp. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003–4008.
 28. Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W., Lackey V.L., Grimaldi M., Greco F.A. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma — a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1088–1095.
 29. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E. i wsp. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295–3301.
 30. van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L. i wsp. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2853–2858.
 31. 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.
 32. Vidal L., Gafter-Gvili A., Salles G. i wsp. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1799–1806.
 33. Gordan L.N., Grow W.B., Pusateri A., Douglas V., Mendenhall N.P., Lynch J.W. Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1096–1102.