

Skuteczność bendamustyny i rytuksymabu w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka grudkowego — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Efficacy of bendamustine combined with rituximab in the treatment of relapsed follicular lymphoma — a case report and review of the literature

Agata Malenda¹, Agnieszka Kołkowska-Leśniak¹, Ewa Lech-Marańda^{1, 2}, Krzysztof Warzocha¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Chłoniak grudkowy (FL) jest najczęściej spotykanym chłoniakiem indolentnym. U większości pacjentów wyjściowo stwierdza się wysoki stopień zaawansowania choroby, a rekomendowanym leczeniem I linii, przy spełnionych kryteriach kwalifikacji do leczenia, jest immunochemioterapia. W ostatnich latach wykazano wysoką skuteczność rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (R-B) zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i u chorych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami indolentnymi. W pracy opisano przypadek chorej z nawrotowym FL, u której uzyskano długotrwałą częściową remisję w wyniku zastosowania schematu R-B w kolejnej linii leczenia.

Słowa kluczowe: bendamustyna, rytuksymab, chłoniak grudkowy

Hematologia 2014; 5, 2: 173–178

Abstract

Follicular lymphoma (FL) is the most frequent indolent lymphoma. The majority of patients had a high baseline disease severity, where the recommended first-line treatment is immunochemiotherapy. In recent years, it has been shown that bendamustine combined with rituximab (R-B) is effective both in the first-line treatment and in patients with relapsed or refractory indolent lymphomas. The following paper describes the case of a patient with relapsed FL, in which the long-term partial remission was achieved as a result of the R-B scheme in the next-line of treatment.

Key words: bendamustine, rituximab, follicular lymphoma

Hematologia 2014; 5, 2: 173–178

Adres do korespondencji: Agata Malenda, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 23, e-mail: amalenda@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B pochodzących z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o morfologii centrocytów lub centroblastów. Względny udział centrocytów i centroblastów leży u podstawy obecnego systemu klasyfikacji histopatologicznej FL, w którym wyróżnia się trzy podtypy — G1, G2 i G3 (A i B) [1, 2]. W celu określenia stopnia zaawansowania choroby wykorzystuje się międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) oraz FLIPI 2 [3] (tab. 1).

Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na FL są oparte na kryteriach opracowanych między innymi przez GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire*) (tab. 2) [4], a decyzje terapeutyczne podejmuje się zależnie od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji *Ann Arbor*. Radioterapia (RT) jest leczeniem z wyboru w ograniczonym FL w stadium I–IIA, a 10-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) wynosi 60–80%. Medianę przeżycia szacuje się na około 19 lat [5, 6]. Zaleca się radykalną radioterapię na zajęte pola (IFRT, *involved-field radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy. Nie wykazano lepszej skuteczności większych dawek napromieniania [6, 7].

Rytuksymab zmienił paradygmat leczenia FL. Rekomendowanym obecnie leczeniem I linii FL w stadium II *bulky*, III lub IV według klasyfikacji *Ann Arbor*, przy spełnieniu kryteriów do rozpoczęcia leczenia (GELF), jest immunochemioterapia. W kilku randomizowanych badaniach wykazano korzyści z dodania rytuksymabu do chemioterapii I linii. W nich wszystkich dowiedziono poprawy zarówno OS, jak i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [8–11]. Najczęściej stosowanymi schematami w I linii leczenia FL do tej pory pozostają R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) oraz schematy oparte na fludarabinie [12, 13]. Szacowane 3-letnie prawdopodobieństwa OS wśród pacjentów z zaawansowanym FL leczonych według schematów R-CVP, R-CHOP lub R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) są porównywalne i wynoszą około 95%. Jednak u chorych leczonych zgodnie ze schematem R-FM statystycznie częściej (64%) obserwuje się neutropenię 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) niż u pacjentów

Tabela 1. Wskaźniki rokownicze FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) oraz FLIPI 2 (źródło [3])

Table 2. Prognostic indices FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) and FLIPI 2 (source [3])

| FLIPI |
|--|
| Czynniki ryzyka: |
| • wiek \geq 60 lat |
| • stężenie hemoglobiny $<$ 12 g/dl |
| • stężenie dehydrogenazy mleczanowej $>$ normy |
| • III lub IV stadium wg <i>Ann Arbor</i> |
| • liczba zajętych miejsc węzłowych $>$ 4 |
| FLIPI 2 |
| Czynniki ryzyka: |
| • wiek \geq 60 lat |
| • stężenie hemoglobiny $<$ 12 g/dl |
| • stężenie β_2 -mikroglobuliny $>$ normy |
| • zajęcie szpiku kostnego |
| • obecne węzły chłonne $>$ 6 cm |

Tabela 2. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniak grudkowy według GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire*) (źródło [4])

Table 2. Indications for initiation of therapy in patients with follicular lymphoma by GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire*) (source [4])

| GELF |
|--|
| Masa węzłowa lub pozawęzłowa \geq 7 cm |
| Zajęcie \geq 3 miejsc węzłowych o wielkości \geq 3 cm |
| Splenomegalia \geq 16 cm w badaniu tomografii komputerowej |
| Cytopenie |
| Nacieki/ucisk na narządy |
| Wysięk do jamy otrzewnej lub opłucnej |
| Objawy ogólne |
| Obecność komórek chłoniaka we krwi $>$ 5 g/l |
| Aktywność dehydrogenazy mleczanowej $>$ normy lub β_2 -mikroglobuliny $>$ 3 g/dl |

otrzymujących R-CVP (28%) lub R-CHOP (50%; $p < 0,001$) [14]. Schematy oparte na fludarabinie nie powinny być rutynowo wykorzystywane w leczeniu I linii, szczególnie u młodych chorych, którzy mogą skorzystać z autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), ponieważ po ich zastosowaniu obserwuje się trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie mobilizacji. Leczenie analogami puryn należy więc wykorzystywać jedynie u chorych na FL, u których procedura kolekcjonowania komórek macierzystych do przeszczepienia nie będzie w przyszłości brana pod uwagę.

W ostatnich latach wykazano wysoką skuteczność schematu R-B (rytuksymab, bendamustyna) w leczeniu I linii, co znalazło odzwierciedlenie

w zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [15]. W badaniu dotyczącym pacjentów z nowo rozpoznanymi, zaawansowanymi chłoniakami indolentnymi lub chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL, *mantle-cell lymphoma*) Rummel i wsp. [16] wykazali, że łączny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) u chorych leczonych według schematu R-B i w grupie chorych leczonych według schematu R-CHOP jest podobny (93% *v.* 91%), jednak odsetek całkowitych remisji (CR) w grupie chorych leczonych zgodnie ze schematem R-B był znacznie wyższy (40% *v.* 30%). W kilku wielośrodkowych badaniach klinicznych II fazy stwierdzono skuteczność bendamustyny u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*); ORR wynosił około 75% [17–19], zaś u chorych na FL — 82% [19].

W poniższej pracy opisano przypadek pacjentki z nawrotowym FL, u której w kolejnej linii terapii zastosowano schemat R-B, uzyskując długotrwałą częściową remisję (PR, *partial remission*) przy dobrej tolerancji leczenia.

Opis przypadku

U 62-letniej chorej we wrześniu 2005 roku w Klinice Hematologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, na podstawie histopatologicznego badania wycinków otrzewnej pobranych w trakcie diagnostycznej laparoskopii, rozpoznano FL. W chwili rozpoznania stwierdzono zmniejszenie masy ciała o około 10 kg w ciągu 18 miesięcy, utrzymujące się od 4 miesięcy wodobrzusze oraz powiększone węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe i pachowe. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej opisano liczne, rozsiane zmiany ogniskowe zlokalizowane w wątrobie, uwidocznione jako obszary hipodensyjne o średnicy 5–7 mm, oraz bardzo liczne węzły chłonne o granicznej wielkości do 10 mm zlokalizowane w otrzewnej i w przestrzeni zaotrzewnowej. W nadbrzuszu po prawej stronie opisano nieprawidłową masę tkankową o wymiarach 20 × 40 mm, która mogła odpowiadać pakietowi węzłów chłonnych. Ponadto stwierdzono splenomegalię do 150 mm. W badaniu histopatologicznym szpiku nie stwierdzono nacieku komórek chłoniaka. Dokonano rozpoznania FL o stopniu zaawansowania IIIB według *Ann Arbor*, FLIPI 2. Na podstawie kryteriów GELF (obecność objawów ogólnych, wysięk do jamy otrzewnej) chorą zakwalifikowano do leczenia I pierwszej linii według schematu CHOP. Chora otrzymała łącznie 6 cykli leczenia, uzysku-

jąc niepotwierdzoną CR (CRu, *CR unconfirmed*). W kontrolnym badaniu CT, po zakończeniu leczenia, stwierdzono obecność pojedynczego węzła chłonnego w jamie brzusznej o średnicy 19 mm. Chorą zakwalifikowano do uzupełniającej RT na zaotrzewnowe węzły chłonne w sumarycznej dawce 30 Gy.

Pierwszy nawrót choroby stwierdzono we wrześniu 2006 roku. Chora zgłaszała wówczas osłabienie, duszność, nawracający kaszel. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nawrót limfadenopatii w obrębie szyi oraz obecność płynu w obu jamach opłucnowych. Od października 2006 roku do marca 2007 roku chora wielokrotnie wymagała punkcji i odbarczenia jam opłucnowych, głównie po prawej stronie. W badaniu immunofenotypowym płynu z jamy opłucnej nie potwierdzono obecności komórek FL. W kwietniu 2007 roku chorą zakwalifikowano do biopsji płuca, w trakcie której usunięto część dolnego płata prawego płuca oraz wykonano talkowanie opłucnej. Na podstawie badania histopatologicznego wycinków płuca rozpoznano nawrót FL w stopniu G2 (80% — naciek grudkowy, 20% — naciek rozlany). Chorą przekazano na leczenie do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w Warszawie. Pacjentka została zakwalifikowana do immunochemioterapii rytuksymabem i bortezomibem w ramach badania klinicznego. Od lipca do grudnia 2007 roku otrzymała 5 cykli leczenia, po których uzyskała PR.

W kwietniu 2008 roku nastąpił drugi nawrót choroby. Obserwowano powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych, pachowych oraz jamy brzusznej (okołoaortalne, biodrowe). Chorą zakwalifikowano do leczenia III linii według schematu FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon). Po 3 cyklach terapii uzyskano PR. W ramach konsolidacji chorą poddano radioimmunoterapii (ibrytomomab tiuksetan), którą przeprowadzono w październiku 2008 roku. W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), wykonanej w lutym 2009 roku, stwierdzono CR metaboliczną.

W lipcu 2009 roku zaobserwowano niewielkiego stopnia wodobrzusze, obrzęk prawej kończyny dolnej oraz powiększenie pachowych i pachwinowych węzłów chłonnych. Wykonano biopsję chirurgiczną pachowego węzła chłonnego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono naciek FL w stopniu G3A. Chorą zakwalifikowano do leczenia IV linii według schematu R-B w ramach chemioterapii niestandardowej. Podczas leczenia obserwowano niewielki wzrost aktywności transaminaz — aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*) oraz aminotransferazy

asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) 1. stopnia według WHO. W morfologii krwi stwierdzano leukopenię 3. stopnia, małopłytkowość 3. stopnia oraz niedokrwistość 1. stopnia. Chora nie wymagała przetaczania preparatów krwiopochodnych. Nie obserwowano powikłań infekcyjnych. Po 3 kursach leczenia, w lipcu 2010 roku, na podstawie badania CT stwierdzono PR. Zdecydowano o podaniu kolejnych 3 kursów. W lutym 2011 roku wciąż stwierdzano PR, a w badaniu CT klatki piersiowej oraz jamy brzusznej nie opisywano istotnych zmian w porównaniu z badaniem z lipca 2010 roku. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego nie stwierdzano nacieków chłoniaka.

We wrześniu 2012 roku, po 23 miesiącach od zakończenia leczenia zgodnie ze schematem R-B, chora spostrzegła powiększenie się węzła chłonnego w prawej pachwinie. W badaniu histopatologicznym pobranego węzła chłonnego stwierdzono nawrót FL w stopniu G1. Ze względu na brak bezwzględnych wskazań do rozpoczęcia leczenia chorą pozostawiono pod obserwacją. W grudniu 2012 roku w Klinice Hematologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wykonano badanie CT, w którym opisano powiększony nadobojczykowy węzeł chłonny po lewej stronie o wymiarach 42 × 20 mm, w obu jamach pachowych liczne węzły chłonne pogrupowane w pakiety o wymiarach 60 × 27 mm po prawej stronie oraz 44 × 27 mm po lewej stronie, kilka wzmacniających się ognisk o maksymalnych wymiarach do 19 mm zlokalizowanych w opłucnej na przedniej stronie klatki piersiowej oraz przykręgosłupowo po lewej stronie. Ponadto w segmencie X lewego płuca uwidoczniono ognisko konsolidacji tkanki płucnej o wymiarach 20 × 16 × 20 mm. Według opinii ośrodka wykonującego ocenę hematologiczną brakowało wtedy bezwzględnych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Chora pozostawała pod obserwacją. W październiku 2013 roku w badaniu CT klatki piersiowej, w porównaniu z powyższym badaniem, uwidoczniono kilka powiększonych węzłów chłonnych o maksymalnych wymiarach 14 mm zlokalizowanych w śródpiersiu przednim tuż za mostkiem, powiększenie zmiany w segmencie X lewego płuca do wielkości 40 × 28 × 38 mm oraz zlanie się mniejszych ognisk w segmencie VIII lewego płuca w jedno ognisko o wymiarach 23 × 27 × 9 mm. Chora nie wyraziła wówczas zgody na zaproponowane leczenie według schematu R-CHOP.

Ponowną ocenę hematologiczną przeprowadzono w lutym 2014 roku w IHT. Chora zgłaszała

przewlekły kaszel; negowała występowanie objawów ogólnych. W badaniu CT stwierdzono dalszą progresję limfadenopatii w obrębie nadobojczyków i dołów pachowych oraz powiększenie się zmiany guzowatej u podstawy lewego płuca do wymiarów 50 × 45 mm. Ze względu na trwającą 23 miesiące PR uzyskaną w wyniku leczenia zgodnie ze schematem R-B, przy stosunkowo niewielkiej toksyczności, chorą ponownie zakwalifikowano do immunochemioterapii według tego schematu. Po 3 cyklach leczenia, w czerwcu 2014 roku, na podstawie badania CT u chorej stwierdzono PR. Opisano całkowitą regresję zmian węzłowych oraz zmniejszenie o ponad 50% litej zmiany u podstawy lewego płuca. Jest planowana kontynuacja leczenia do 6 cykli.

Dyskusja

W 2008 roku FDA (*Food and Drug Administration*) zaaprobowwała bendamustynę w leczeniu I linii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) oraz w terapii indolentnych NHL opornych na wcześniejszą terapię rytuksymabem [20]. Właściwości strukturalne oraz aktywność bendamustyny łączą w sobie cechy leków alkilujących oraz analogów purynowych. Nie obserwuje się krzyżowej oporności bendamustyny z lekami alkilującymi. W związku z powyższym bendamustyna może być wykorzystywana w terapii chorych na indolentne NHL odporne na standardową chemioterapię [21]. Ponadto, ze względu na relatywnie niską toksyczność, bendamustynę można bezpiecznie stosować u chorych w starszym wieku, jak również u pacjentów z niewydolnością nerek (wymagany klirens kreatyniny > 10 ml/min).

Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem jest nowym schematem stosowanym w leczeniu FL. Skuteczność bendamustyny w leczeniu I linii chłoniaków indolentnych oceniano w kilku randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy. W badaniu Herolda i wsp. [22] chorych leczono według schematu BOP (bendamustyna, winkrystyna, prednizon) lub COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie odsetka CR (22% w grupie leczonej wg schematu BOP v. 20% w grupie leczonej wg schematu COP). W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym przez niemiecką grupę STIL (*Study Group Indolent Lymphoma*) porównano skuteczność leczenia I linii za pomocą schematu R-B lub R-CHOP pacjentów z zaawan-

sowanym chłoniakiem indolentnym lub MCL. Badanie to miało charakter *non-inferiority*. Jego celem było wykazanie, że chorzy leczeni zgodnie ze schematem R-B nie cechują się krótszym o więcej niż 10% PFS niż chorzy otrzymujący R-CHOP. Przy medianie obserwacji równej 45 miesięcy mediana PFS w grupie leczonej według schematu R-B nie została osiągnięta, zaś w grupie leczonej według schematu R-CHOP wyniosła 40,9 miesiąca; ORR był porównywalny w obu grupach (93% w grupie leczonej zgodnie ze schematem R-B *v.* 91% w grupie leczonej zgodnie ze schematem R-CHOP), ale w grupie pacjentów leczonych według schematu R-B zaobserwowano istotnie większy odsetek CR (40% *v.* 30%; $p = 0,021$). Ponadto stosowanie schematu R-CHOP powodowało więcej powikłań hematologicznych (68% *v.* 30%; $p < 0,0001$) oraz istotnych niehematologicznych działań niepożądanych, takich jak infekcje (50% *v.* 37%; $p = 0,0025$), neuropatie obwodowe (29% *v.* 7%; $p < 0,0001$), zapalenia jamy ustnej (19% *v.* 6%; $p < 0,0001$) oraz łysienie (100% *v.* 0%; $p < 0,0001$). Z kolei w grupie pacjentów leczonych według schematu R-B częściej obserwowano występowanie skórnych reakcji nadwrażliwości oraz rumienia (16% *v.* 9%; $p = 0,024$) [16].

W innym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu klinicznym III fazy (BRIGHT) porównano skuteczność schematów R-B i R-CHOP/R-CVP w leczeniu I linii chorych na chłoniaki indolentne i MCL. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było wykazanie, że odsetek CR uzyskiwany za pomocą leczenia B-R nie jest wyższy niż w przypadku leczenia według schematów R-CHOP/R-CVP. Wyniosły one, odpowiednio, 31% oraz 25% ($p = 0,0225$ dla *non-inferiority*). Określono również odsetki ORR, które wyniosły 97% dla schematu B-R oraz 91% dla standardowej chemioterapii ($p = 0,0102$). Ze względu na zbyt krótki czas od zakończenia badania dokładne określenie PFS i OS w obu grupach było niemożliwe [23].

Obecnie uważa się, że wybór rodzaju leczenia powinien zależeć od takich czynników, jak: wiek pacjenta, stopień zaawansowania chłoniaka, choroby towarzyszące, dostępne opcje terapeutyczne. Bendamustyna nie jest obecnie zarejestrowana w I linii leczenia u chorych na NHL, jednak — zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego — zaleca się jej stosowanie w monoterapii u chorych z progresją chłoniaków indolentnych w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem albo zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab.

W kilku wielośrodowych badaniach klinicznych II fazy udowodniono skuteczność bendamustyny również w terapii nawrotowych i opornych na leczenie NHL. Rummel i wsp. [24] wykazali, że bendamustyna pozwala na uzyskanie ORR na poziomie 90% oraz odsetka CR wynoszącego 60% wśród pacjentów z nawrotowym NHL. W grupie pacjentów z FL odsetki ORR i CR wyniosły, odpowiednio, 96% i 71%. Medianę PFS u pacjentów z NHL oszacowano na 24 miesiące. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych 3. i 4. stopnia według WHO obserwowano leukopenię (16%), małopłytkowość (3%) oraz niedokrwistość (1%) [24].

Robinson i wsp. [25] potwierdzili skuteczność bendamustyny w terapii nawrotowego NHL. W ich badaniu ORR wynosił 93%, CR — 41%, a mediana PFS — 23 miesiące. Toksyczności hematologiczne 3. i 4. stopnia według WHO były porównywalne z zaobserwowanymi w badaniu Rummela i wsp. [24]; leukopenię, małopłytkowość oraz niedokrwistość obserwowano, odpowiednio, u 36%, 9% oraz 2% chorych. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia według WHO, związanymi ze stosowaniem bendamustyny, były infekcje (10%) [25].

W badaniu VERTICAL oceniono skuteczność schematu BVR (bendamustyna, bortezomib, rytuksymab) w terapii nawrotowych NHL. Wykazano wysoką skuteczność takiego leczenia, uzyskując ORR na poziomie 88%, CR — 53% oraz medianę PFS — 15 miesięcy. Wśród działań niepożądanych 3. i 4. stopnia według WHO przeważały neutropenia (25%) oraz neuropatia (11%), która wiązała się głównie ze stosowaniem bortezomibu [26]. Ten sam schemat chemioterapii wykorzystano w kolejnych badaniach, w których uzyskano porównywalne rezultaty — 83% ORR i 52% CR [27].

Podsumowanie

U opisanej chorej wykorzystanie schematu R-B w IV linii leczenia pozwoliło uzyskać PR trwającą 23 miesiące. Mimo obserwowanej toksyczności hematologicznej chora nie wymagała leczenia substytucyjnego preparatami krwiopochodnymi. Nie obserwowano także powikłań infekcyjnych, które stanowią wysoki odsetek powikłań związanych z leczeniem według schematu R-B wymienianych w piśmiennictwie. Opisany przypadek kliniczny dokumentuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu R-B u chorych z nawrotową postacią FL.

Piśmiennictwo

1. Kridel R., Sehn L.H., Gascoyne R.D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3424–3431.
2. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem *de novo* chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1: 320–329.
3. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
4. Solal-Celigny P., Lepage E., Brousse N. i wsp. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2332–2338.
5. Guadagnolo B.A., Li S., Neuberger D. i wsp. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 928–934.
6. Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 988–995.
7. Lowry L., Smith P., Qian W. i wsp. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother. Oncol.* 2011; 100: 86–92.
8. 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.
9. 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.
10. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. i wsp. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4579–4586.
11. McLaughlin P., Hagemester F.B., Rodriguez M.A. i wsp. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 37–41.
12. Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R. i wsp. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1202–1208.
13. Martin P., Byrtek M., Dawson K. i wsp. Patterns of delivery of chemoimmunotherapy to patients with follicular lymphoma in the United States: results of the National LymphoCare Study. *Cancer* 2013; 119: 4129–4136.
14. Federico M., Luminari S., Dondi A. i wsp. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1506–1513.
15. NCCN Guidelines Follicular lymphoma v.2.2014. <http://www.nccn.org/>
16. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.
17. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs.* 2001; 12: 725–729.
18. Kahl B.S., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. *Cancer* 2010; 116: 106–114.
19. Friedberg J.W., Cohen P., Chen L. i wsp. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 204–210.
20. Blumel S., Goodrich A., Martin C., Dang N.H. Bendamustine: a novel cytotoxic agent for hematologic malignancies. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2008; 12: 799–806.
21. Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. i wsp. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 309–317.
22. Herold M., Schulze A., Niederwieser D. i wsp. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 105–112.
23. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. i wsp. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123: 2944–2952.
24. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. i wsp. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3383–3389.
25. Robinson K.S., Williams M.E., van der Jagt R.H. i wsp. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4473–4479.
26. Fowler N., Kahl B.S., Lee P. i wsp. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3389–3395.
27. Friedberg J.W., Vose J.M., Kelly J.L. i wsp. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2807–2812.