

Przeciwciała monoklonalne anti-CD20 w terapii chłoniaków agresywnych

Monoclonal antibodies anti-CD20 in the therapy of aggressive lymphomas

Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL) stało się przełomem, który zmienił sposób myślenia o terapii przeciwnowotworowej. Wysoka ekspresja takich antygenów, jak CD19, CD20, CD22 na powierzchni limfocytów B sprawia, że są one potencjalnym celem dla leków przeciwnowotworowych. Możliwe stało się postępowanie ukierunkowane na wybiórcze niszczenie komórek nowotworowych, na których powierzchni znajduje się określony antygen, a jednocześnie oszczędzające zdrowe tkanki i narządy. Najwięcej publikacji dokumentujących doświadczenia kliniczne z terapii celowanej dotyczy, jak do tej pory, przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi CD20. Niniejszy artykuł jest ich podsumowaniem w odniesieniu do agresywnych NHL.

Słowa kluczowe: chłoniak rozlany z dużych komórek B, chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny, przeciwciała monoklonalne

Hematologia 2010; 1, 4: 342–351

Abstract

Introduction of monoclonal antibodies to the therapy of non-Hodgkin lymphoma (NHL) was a milestone that changed the approach to the treatment of this group of malignancies. High expression of CD19, CD20, CD22 on B-cell surface makes them targetable with this class of antineoplastic agents. Monoclonal antibodies allow selective targeting of lymphoma cells expressing the cognate antigen, with only limited toxicity to healthy tissues and organs. Monoclonal antibody targeting CD20 has accumulated the most extensive volume of clinical evidence. This article provides a critical review summarizing its applications in aggressive NHL.

Key words: diffuse large B cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, lymphoblastic lymphoma, monoclonal antibodies

Hematologia 2010; 1, 4: 342–351

Wprowadzenie

Zarejestrowanie przez FDA (*Food and Drug Administration*) w 1997 roku przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rytuksymabu) w terapii — po-

czątkowo chłoniaków indolentnych, a następnie agresywnych — stało się na tyle istotnym osiągnięciem, że obecnie w piśmiennictwie dotyczącym chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) często używa się sformułowania „era rytuk-

symabu”. W ostatnich latach wskazania do jego zastosowania znacznie się rozszerzyły i obejmują właściwie wszystkie B-komórkowe nowotwory układu chłonnego. Z uwagi na jego zdolność deplekcji limfocytów B i właściwości immunosupresyjne podejmowane są także próby stosowania tego przeciwciała w innych, nienowotworowych wskazaniach, w tym w schorzeniach z autoagresji [1, 2].

Rytuksymab jest chimerowym (mysio-ludzkim) przeciwciałem monoklonalnym wybiórczo wiążącym się z antygenem CD20 obecnym na komórkach pre-B i dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w 95% przypadków chłoniaków wywodzących się z linii B. Antygen ten nie ulega internalizacji ani złuszczeniu z powierzchni komórki, nie występuje także w formie rozpuszczalnej w osoczu. Nie jest obecny na macierzystych komórkach krwiotwórczych.

Przeciwciało, wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni komórki, uruchamia mechanizmy lizy komórkowej na drodze reakcji cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*) oraz aktywacji dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*). Rytuksymab indukuje także bezpośrednio apoptozę komórek. Ponadto uważa się, że przeciwciało, powodując rozpad komórek chłoniakowych, zwiększa prezentację antygenów nowotworowych, aktywując tym samym specyficzne limfocyty T („efekt szczepionki”). Biorąc pod uwagę wieloczynnikowy mechanizm działania przeciwnowotworowego, na efektywność kliniczną rytuksymabu mogą wpływać takie czynniki, jak polimorfizm receptora Fc immunoglobulin czy aktywność dopełniacza wyrażająca się ekspresją cząsteczek CD55 i CD59 [2–4].

Rytuksymab w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP) w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) poddano analizie w wielu badaniach klinicznych III fazy. W badaniu francuskiej grupy GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) obejmującym 399 pacjentów powyżej 60. roku życia, w którym porównywano 8 cykli rytuksymabu i CHOP (R-CHOP) z 8 cyklami CHOP, wykazano, że leczenie skojarzone zwiększa odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) z 63% do 76%, 2-letniego czasu wolnego od zdarzenia (EFS, *event free survival*) — z 38% do 57%, a całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) — z 57% do 70%. Ostatnia

aktualizacja tego badania po 10-letniej obserwacji potwierdziła korzystny wpływ rytuksymabu w badanej grupie chorych. Dziesięcioletni czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosi 36,5% dla R-CHOP i 20% dla CHOP, a 10-letni OS — odpowiednio — 43,5% i 27,6%. Nie obserwuje się przy tym zwiększenia późnej toksyczności związanej ze stosowaniem rytuksymabu. Ryzyko zgonu z innych przyczyn oraz odsetek wtórnych nowotworów jest podobny w obu grupach [5, 6].

Mniej jednoznaczne, jakkolwiek również wskazujące na pozytywny wpływ rytuksymabu w skojarzeniu z CHOP u chorych po 60. roku życia, były wyniki amerykańskiego badania *US Intergroup* (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group/CALGB, Cancer and Leukemia Group B*). W tym badaniu odsetek 3-letniego okresu wolnego od niepowodzenia (FFS, *failure free survival*) wyniósł 53% w grupie przyjmującej R-CHOP i 36% w grupie leczonej CHOP [7]. Korzyści z immunochemioterapii wykazano także w populacji młodszych chorych. Badanie MInT (*Mabthera International Trial*) objęło 824 pacjentów poniżej 60. roku życia z grupy niskiego ryzyka w stadium II–IV lub I z *bulky disease*. Dodanie rytuksymabu do protokołu CHOP lub podobnego (6 cykli) zwiększyło EFS z 61% do 80%, a OS — z 86% do 95% [8].

Kolejnym argumentem przemawiającym za skutecznością leczenia skojarzonego w DLBCL była kanadyjska retrospektywna analiza z *British Columbia*, w której dołączenie rytuksymabu do protokołu CHOP spowodowało statystycznie istotną poprawę 2-letniego PFS z 51% do 69% i OS z 52% do 78% w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną CHOP [9]. Wyniki tych badań zostały wnikliwie omówione przez Michallet i Coiffiera w pierwszym tegorocznym numerze „Hematologii”.

Immunochemioterapia a czynniki rokownicze DLBCL

Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych wprowadzono do stratyfikacji chorych na DLBCL w okresie przed „erą rytuksymabu”. Powstaje zatem pytanie, czy wprowadzenie nowego standardu leczenia DLBCL, jakim jest protokół R-CHOP, zmienia ich przydatność prognostyczną.

Od 1993 roku w praktyce klinicznej jest stosowany Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), który uwzględnia takie parametry, jak: wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego i aktywność dehydrogenazy

mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). W ramach IPI u chorych leczonych CHOP wyróżnia się 4 grupy ryzyka z 5-letnim przeżyciem od 26% do 73% [10]. Retrospektywna analiza kanadyjska wykazała, że stosując IPI u chorych leczonych R-CHOP, można określić jedynie 2 podgrupy. Natomiast zaproponowana przez autorów modyfikacja (R-IPI, *revised IPI*) pozwala na identyfikację tylko 3 grup ryzyka z 4-letnim przeżyciem od 55% do 94%. Poprawa wyników leczenia po zastosowaniu R-CHOP sprawiła, że żaden z dwóch wskaźników (IPI, R-IPI) nie był przydatny w określaniu grupy chorych obciążonych niższym ryzykiem niż 50% [11]. Jednak analiza statystyczna grupy ponad 1000 chorych leczonych R-CHOP, którzy uczestniczyli w 3 randomizowanych badaniach niemieckich, wykazała, że wzrost krzywych przeżycia po terapii R-CHOP nie zmienia wartości prognostycznej IPI we wszystkich grupach ryzyka. W tej analizie utrzymywały się różnice EFS, PFS i OS w zależności od IPI i wynosiły odpowiednio od 81,3%, 87,0% i 91,4% w grupie niskiego ryzyka do 49,5%, 55,8% i 59,0% w grupie wysokiego ryzyka [12].

Analiza genetyczna techniką mikromacierzy dowiodła znaczącej różnorodności molekularnej w obrębie poszczególnych podtypów histologicznych NHL. Wśród DLBCL wyodrębniono 2 zasadnicze kategorie, w tym DLBCL z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell-like*) i z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell-like*). Podtypy te różnią się nie tylko profilem ekspresji genów, ale także przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na leczenie niezależnie od innych czynników rokowniczych, w tym IPI. Odsetek 5-letnich przeżyć między korzystnym typem GCB a niekorzystnym ABC wynosi odpowiednio 62% i 26% [13]. W badaniach Lenza i wsp. [14] udowodniono, że wprowadzenie R-CHOP poprawia wyniki w obu grupach chorych. Tym niemniej rokowanie chorych z profilem ABC nadal jest statystycznie istotnie gorsze niż z GCB, utrzymując w mocy prognostyczne znaczenie badania molekularnego w DLBCL [14].

Spśród pojedynczych czynników prognostycznych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie ekspresji BCL-2 i BCL-6. Wysokie stężenie białka BCL-2 stwierdza się u 25–80% pacjentów i wydaje się ono korelować z gorszym przebiegiem klinicznym, chociaż ostatnio uważa się, że zastosowanie rytuksymabu w terapii DLBCL niweluje niekorzystne znaczenie prognostyczne BCL-2 [15]. Ekspresja BCL-6 ma korzystne znaczenie rokownicze prawdopodobnie dlatego, że w większości przypadków pacjenci BCL-6(+) należą do molekularnej kategorii

GCB. W tej grupie chorych odsetek 3-letniego PFS wynosi 82% w porównaniu z 56% u chorych BCL-6(-). Z kolei Winter i wsp. [16] w analizie populacji chorych z cytowanego powyżej badania *US Intergroup* stwierdzili, że największą korzyść z leczenia skojarzonego R-CHOP odnoszą chorzy p21(+) i BCL-6(-).

Czy R-CHOP-14 ma przewagę nad R-CHOP-21?

Wyniki przedstawionych wyżej randomizowanych badań sprawiły, że R-CHOP-21 stał się standardem w leczeniu DLBCL. Konsekwencją badania NHL-B2 niemieckiej grupy DSHNHL (*Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome*), w którym wykazano, że u starszych pacjentów z DLBCL CHOP-14 ma przewagę nad CHOP-21 (CR 76% v. 60%, 5-letni EFS 44% v. 33% i OS 53% v. 41%), było badanie RICOVER-60.

Biorąc pod uwagę korzystny efekt rytuksymabu w próbie francuskiej grupy GELA, celem badania RICOVER-60, obejmującego 1222 pacjentów powyżej 60. roku życia, było porównanie skuteczności 6 i 8 cykli CHOP-14 z 8 podaniami rytuksymabu lub bez takich podań. W badaniu RICOVER-60 najwyższą skuteczność obserwowano w grupie, w której stosowano 6 cykli R-CHOP-14; odsetek CR wynosił 78%, 3-letniego EFS — 66,5%, PFS — 73,4%, a OS — 78,1% [17].

Jakkolwiek trudno porównywać dwie niezależne próby kliniczne, wyniki badania RICOVER-60 wydawały się lepsze niż cytowane wyżej rezultaty grupy GELA. Ostatnio jednak opublikowano wstępne wyniki 2 badań randomizowanych porównujących bezpośrednio R-CHOP-14 z R-CHOP-21, które nie dowiodły korzyści z bardziej intensywnego leczenia w odniesieniu do odsetków CR, EFS i OS. Jednocześnie w grupach leczonych R-CHOP-14 odnotowano więcej przypadków gorączki neutropenicznej i zakażeń, mimo rutynowego stosowania granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) [17–19].

Jakie jest optymalne dawkowanie rytuksymabu?

Nie określono optymalnego dawkowania rytuksymabu na podstawie badań klinicznych. Stosowaną standardowo dawkę 375 mg/m² ustalono w efekcie analiz farmakokinetycznych. Analiza stężenia rytuksymabu w 4 prospektywnych badaniach niemieckich wykazała, że u mężczyzn stężenie to jest o 30% mniejsze niż u kobiet. Konsekwencją mogły być

wyższe odsetki 3-letniego PFS i OS u kobiet niż u mężczyzn, mimo że u kobiet wyjściowo stwierdzono więcej niekorzystnych czynników rokowniczych [20]. Okres półtrwania leku wynosi 76,3 godziny po pierwszej infuzji i 205,8 godziny po czwartym wlewie. Z uwagi na powolny wzrost stężenia rytuksymabu w surowicy zagęszczenie i zwiększenie liczby dawek leku może zwiększyć jego efektywność.

W badaniu niemieckiej grupy DENSE-R-CHOP-14 założono podanie 4 dawek rytuksymabu podczas pierwszego cyklu CHOP-14, 3 dawek podczas drugiego cyklu, a następnie jednej dawki do każdego kolejnego cyklu chemioterapii (łącznie 12 podań rytuksymabu). Badaniem objęto 100 pacjentów po 60. roku życia; grupę kontrolną stanowiła populacja RICOVER-60 (6 × R-CHOP-14 + 2 × rytuksymab). Odsetek CR wyniósł 83% *versus* 78%. Nie stwierdzono różnic statystycznych w zakresie EFS i OS. Jednak w grupie wysokiego ryzyka (IPI > 2) zaobserwowano statystycznie wyższy odsetek CR (81% *v.* 68%) i jednorocznego EFS (74% *v.* 65%). Analiza farmakokinetyczna przeprowadzona w tym badaniu wykazała, że stężenie rytuksymabu w grupie badanej w 14. dniu leczenia osiągnęło poziom, do którego w grupie kontrolnej (R-CHOP-14) zbliżono się dopiero w 73. dniu terapii. Intensyfikacja dawkowania rytuksymabu wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, szczególnie śródmiąższowego zapalenia płuc. Dlatego przy tego rodzaju terapii zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwko *Pneumocystis carinii* [21].

Wpływ rytuksymabu na ryzyko zajęcia ośrodkowego układu nerwowego

Analiza 1222 pacjentów w badaniu RICOVER-60 dowiodła, że rytuksymab zmniejsza ryzyko infiltracji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL. W 2-letniej obserwacji częstość zajęcia OUN wynosiła 6,9% w grupie leczonej CHOP-14 i 4,1% w grupie poddanej terapii R-CHOP-14. W tej ostatniej grupie nie wykazano także korzyści z profilaktycznego stosowania metotreksatu. Z jednej strony, w badaniach na zwierzętach wykazano, że stężenie rytuksymabu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zdecydowanie mniejsze niż w surowicy. Z drugiej strony, zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg u chorych na DLBCL powoduje lepszą penetrację do OUN rytuksymabu podanego dożylnie. W związku z tym pozostaje kwestią otwartą, czy protekcyjne działanie tego leku wiąże się z jego bezpośrednim

działaniem na OUN, czy też jest wynikiem większej skuteczności leczenia systemowego [22].

Rola leczenia podtrzymującego rytuksymabem w DLBCL

W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych brakuje obecnie danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych z DLBCL. W badaniu ECOG wykazano wydłużenie FFS po zastosowaniu podtrzymywania rytuksymabem u chorych leczonych CHOP. Żadnych korzyści z terapii podtrzymującej nie odnieśli natomiast chorzy leczeni początkowo R-CHOP [7].

Leczenie podtrzymujące może znaleźć zastosowanie u chorych w podeszłym wieku. Hainsworth i wsp. [23] zastosowali skróconą chemioterapię polegającą na zastosowaniu 3 cykli cyklofosfamidu, mitoksantronu, winkrystyny i prednizonu (CNOP) lub cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu (CVP), a następnie 4 standardowe podania rytuksymabu co 6 miesięcy przez 2 lata u 51 chorych z zaawansowanym DLBCL. W tej grupie 43% chorych przekroczyło 80. rok życia. Tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono zgonów związanych z terapią, 4-letni PFS wyniósł 56%, a OS — 67% [23]. Przewodzone jest badanie III fazy służące ocenie skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL po autologicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [24].

Rytuksymab w chłoniakach nawrotowych i opornych

Pierwsze doświadczenia z zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu II rzutu przed następowym auto-HSCT były bardzo zachęcające. Kewalramani i wsp. [25], dodając rytuksymab do ifosfamidu, karboplatyny i etopozydu (ICE), uzyskali wzrost odsetka CR do 53% w porównaniu z 27% w historycznej grupie kontrolnej leczonej ICE.

Dotychczasowe wyniki badań wskazują jednak, że jednym z najważniejszych czynników ograniczających skuteczności rytuksymabu w leczeniu II rzutu jest wcześniejsza ekspozycja na ten lek. Martin i wsp. [26] dokonali retrospektywnej analizy 163 chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy otrzymali rytuksymab, etopozyd, cisplatynę, metylprednizolon i cytarabinę (R-ESHAP). Statystycznie większy odsetek odpowiedzi uzyskano u chorych nieleczonych uprzednio rytuksymabem w pierwszej linii (4-letni PFS 57% *v.* 17% oraz OS 64% *v.* 38%) [26].

Celem badania III fazy o akronimie CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) było określenie optymalnej terapii ratunkowej — porównywano leczenie rytuksymabem, ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem (R-ICE) z terapią rytuksymabem, deksametazonem, cisplatiną i cytarabiną (R-DHAP) — oraz roli rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT. Pacjenci byli stratyfikowani w zależności od uprzedniej ekspozycji na rytuksymab i stanu choroby (nawrót lub oporność). Po 3 cyklach chemioterapii chorzy, u których uzyskano odpowiedź, byli poddawani auto-HSCT po kondycjonowaniu karmustyną, etopozydem, cytarabiną i melfalanem (BEAM). Druga randomizacja dotyczyła leczenia podtrzymującego rytuksymabem w porównaniu z obserwacją. Analiza 396 pacjentów wykazała, że o ile nie ma istotnych różnic między R-ICE a R-DHAP, o tyle wcześniejsza ekspozycja na rytuksymab zmniejsza skuteczność leczenia drugiego rzutu: odsetek 3-letniego EFS wynosi 21% w grupie, która otrzymała rytuksymab i 47% w grupie, której nie podawano rytuksymabu. Warto jednak zauważyć, że niekorzystny wpływ wcześniejszego stosowania rytuksymabu dotyczył przede wszystkim chorych z wczesną wznową (< 12 miesięcy). Natomiast w przypadkach późnych nawrotów rytuksymab stosowany w I linii nie wpływał niekorzystnie na skuteczność immunochemioterapii ratunkowej [24].

Ponieważ antygen CD20 nie występuje na komórkach macierzystych, podejmowano także próby stosowania dużych dawek rytuksymabu (1000 mg/m²) w procedurze *purging in vivo* w czasie mobilizacji komórek macierzystych i we wczesnym okresie okołoprzeszczepowym. Celem takiego postępowania jest eliminacja choroby resztkowej. W obserwacji 20-miesięcznej odsetek czasu wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) w badanej grupie wynosił 67% i był istotnie większy niż w historycznej grupie kontrolnej (43%). Obserwowano wydłużenie okresu regeneracji neutrofilów w grupie otrzymującej rytuksymab, jednak bez wzrostu częstości zakażeń [27].

Rytuksymab w chłoniaku Burkitta i limfoblastycznym

Dotychczasowe doświadczenia z leczenia DLBCL wskazują, że skojarzenie rytuksymabu z lekami cytostatycznymi nie zwiększa toksyczności polichemioterapii, ale poprawia jej efekty. Podjęmowane są więc próby włączenia rytuksymabu do intensywnych protokołów stosowanych w terapii chłoniaków wysoce agresywnych. Dotychczasowe

wyniki takiego postępowania są jednak sprzeczne i mają charakter wstępny. Abramson i wsp. [28], stosując protokół rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, wysoko dawkowany metotreksat/ifosfamid, etopozyd, wysoko dawkowana cytarabina (R--CODOX-M/IVAC) u 24 chorych z chłoniakiem Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), w tym 30% z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), uzyskali 96-procentową CR, a w obserwacji 19-miesięcznej OS wynosiło 75% [28]. Jednak przedstawiona na ubiegłorocznej konferencji ASH (*American Society of Hematology*) retrospektywna analiza porównująca wyniki leczenia zgodnie ze schematem CODOX-M/IVAC z i bez rytuksymabu nie wykazała w obserwacji 23-miesięcznej istotnych statystycznie różnic w PFS i OS (70% i 73% w grupie, w której podawano rytuksymab *v.* 60% i 68% w grupie nieotrzymującej rytuksymabu). Trzeba jednak zauważyć, że w badaniu tym chorzy otrzymali jedynie 4 dawki rytuksymabu, a liczebność badanych grup była niewielka (łącznie 87 chorych) [29].

Podobna analiza w odniesieniu do protokołu: frakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon (hyper-CVAD) dowiodła, że dodanie rytuksymabu (łącznie 8 dawek) poprawia wyniki leczenia chorych z BL i chłoniakiem limfoblastycznym (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) (4-letnie OS 75% *v.* 50%). Różnica ta była szczególnie wyraźna w grupie chorych powyżej 60. roku życia (4-letnie OS 72% *v.* 19%) [30]. W niewielkim badaniu obejmującym 17 chorych z BL skojarzenie rytuksymabu z protokołem etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (DA-EPOCH) pozwoliło uzyskać 100-procentową CR, OS i PFS wynosiły 100%, a EFS — 92,3%, przy medianie obserwacji 28 miesięcy [31].

Największym, toczącym się programem klinicznym obejmującym chorych z BL, ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphocytic leukemia*) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia (PMLBCL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) jest kierowane przez grupę niemiecką badanie GMALL B-ALL/NHL 2002. Program ten składa się z 3 bloków intensywnej chemioterapii stosowanej naprzemiennie. W ciągu całego leczenia przewidziano łącznie do 8 podań rytuksymabu w standardowej dawce. Po analizie 227 chorych odsetek CR wynosił 90% w BL, 83% w B-ALL i 69% w PMLBCL; odsetki wczesnych zgonów wynosiły odpowiednio 3%, 11% i 0%. W grupie wiekowej od 15. do 55. roku życia odsetek 3-letniego OS wynosił 91% dla BL, 79% dla B-ALL i 90% dla PMLBCL, a u chorych po 55. roku życia — odpowiednio 84%, 39% i 67%.

W porównaniu z poprzednim protokołem GMALL B-NHL 90 (bez rytuksymabu) odsetek 3-letniego OS zwiększył się znacząco z 54% do 80% [32]. Z uwagi na wysoki indeks proliferacyjny BL niektórzy autorzy zalecają stosowanie rytuksymabu od drugiego cyklu chemioterapii w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zespołu lizy guza.

Działania niepożądane rytuksymabu

Lek ten jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Działania niepożądane występują najczęściej w trakcie pierwszego wlewu substancji i są związane z nadwrażliwością na białko; należą do nich: dreszcze, gorączka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. Dlatego istnieje konieczność premedykacji paracetamolem i lekami przeciwhistaminowymi. Stosowanie glikokortykosteroidów nie jest konieczne w premedykacji, są one jednak pomocne w razie wystąpienia wyżej wymienionych objawów. Opisywano także reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona do 13 tygodni po ekspozycji na rytuksymab. Śródmiąższowe zapalenie płuc może być rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem terapii rytuksymabem. U chorych z dużą masą węzłową zastosowanie immunochemioterapii może spowodować zespół lizy guza, dlatego — szczególnie w tej grupie pacjentów i u osób starszych — należy rozważyć zastosowanie przedleczenia glikokortykosteroidami.

W badaniach retrospektywnych obserwowano większy odsetek późnych neutropenii u chorych po immunochemioterapii w porównaniu z grupami historycznymi leczonymi wyłącznie cytostatykami. Rytuksymab powoduje deplecję limfocytów B, która może utrzymywać się 6–9 miesięcy od zakończenia terapii. Mimo tego u chorych nie obserwuje się istotnego obniżenia stężenia immunoglobulin. Stosowanie rytuksymabu zwiększa ryzyko infekcji wirusowych, takich jak wirus cytomegalii, półpaśca czy opryszczki. Szczególną ostrożność należy zachować u chorych po przebytych wirusowym zapaleniu wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*). Opisywano reaktywację zapalenia wątroby o gwałtownym przebiegu prowadzącym do niewydolności tego narządu. Ryzyka stosowania rytuksymabu u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) dotychczas jednoznacznie nie określono [2, 33–35].

W 2009 roku opublikowano raport obejmujący zgłoszonych 57 przypadków postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) u osób leczonych rytuksymabem w latach 1997–2008. W tej grupie

52 chorych otrzymywało lek z powodu nowotworu układu chłonnego. Średnio podawano im 6 dawek przeciwciała monoklonalnego. Mediana od zakończenia terapii rytuksymabem do rozpoznania PML wynosiła 5,5 miesiąca, a mediana przeżycia od diagnozy PML — 2 miesiące [36].

⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetan

Przeciwciało monoklonalne nie tylko wybiórczo niszczy zdeterminowaną antygenowo komórkę chłoniakową — może ono jednocześnie pełnić funkcję nośnika radioizotopu lub toksyny. W ostatnich latach są podejmowane próby zwiększenia efektywności przeciwciał monoklonalnych poprzez połączenie ich z izotopami radioaktywnymi. Komórki chłoniakowe należą do komórek silnie radiowrażliwych. Radioterapia z wykorzystaniem zewnętrznego źródła energii nie jest jednak możliwa w przypadku większości chłoniaków, ponieważ dawki promieniowania konieczne do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych są zbyt szkodliwe dla innych tkanek. Z tego względu radioterapię wykorzystuje się tylko w leczeniu chłoniaków we wczesnych stadiach klinicznych, ze zlokalizowaną masą guza, zazwyczaj jako uzupełnienie chemioterapii lub jako leczenie paliatywne.

Radioimmunoterapia (RIT) to metoda leczenia nowotworów układu chłonnego, w której przeciwciała monoklonalne sprzężone z radioaktywnym izotopem stanowią syntezę dwóch sposobów leczenia chłoniaków, w tym immunoterapii i radioterapii. Przeciwciało monoklonalne niszczy wybiórczo komórki chłoniakowe, na których powierzchni znajduje się określony antygen, na przykład CD20, natomiast promieniowanie emitowane przez izotop związany z przeciwciałem powoduje niszczenie komórek sąsiednich, w tym komórek trudno dostępnych lub z niewystarczającą ekspresją antygeny (*cross fire effect*). Większość badań klinicznych, których wyniki opublikowano, dotyczy zastosowania radioimmunokoniugatów zawierających przeciwciała anti-CD20 ⁹⁰Y-ibritumomabu tiuksetanu (*Zevalin*) oraz ¹³¹I-tositumomabu (*Bexxar*). Ten ostatni preparat jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i nie jest stosowany na terenie Unii Europejskiej, dlatego dalszą część artykułu poświęcono jedynie preparatowi *Zevalin*.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetan to przeciwciało myśie anti-CD20 skoniugowane z izotopem itru. Obecnie RIT w chłoniakach agresywnych jest zazwyczaj stosowana w leczeniu konsolidującym po chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu lub jako element kondycjonowania przed auto-HSCT w przy-

padkach nawrotowych i opornych. Jednak jednym z pierwszych badań dotyczących chłoniaków agresywnych było badanie II fazy, w którym Morschhauser i wsp. [37] zastosowali pojedynczą dawkę ^{90}Y -ibritumomabu u pacjentów powyżej 60. roku życia z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT. W badaniu tym 104 pacjentów podzielono na 2 grupy, z których pierwsza była leczona CHOP lub zgodnie z protokołem podobnym do CHOP, a druga — rytuksymabem w połączeniu z CHOP lub według protokołu podobnego do CHOP. Ponadto pierwszą grupę podzielono na 2 podgrupy, w tym na chorych opornych na leczenie oraz pacjentów z nawrotem choroby. W pierwszej grupie ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 52% w przypadku opornych i 53% w przypadku nawrotowych postaci, a odsetek CR — 21% i 32,5%. Odpowiednie odsetki w drugiej grupie leczonych uprzednio rytuksymabem wynosiły 19% i 4%. Wyniki uzyskane w grupie poddanej wcześniej ekspozycji na rytuksymab, jakkolwiek rozczarowujące, nie różnią się od efektów uzyskanych po zastosowaniu innych terapii ratunkowych w przypadku niepowodzenia immunochemioterapii. Lek był dobrze tolerowany, a jego stosowaniu towarzyszyły łagodne lub umiarkowane niehematologiczne działania niepożądane [37].

Rola RIT w konsolidacji DLBCL wydaje się szczególnie istotna w grupie pacjentów w podeszłym wieku obciążonych wysokim ryzykiem według IPI, u których istnieją przeciwwskazania do wysokodawkowanej chemioterapii. Zinzani i wsp. [38, 39] zastosowali ^{90}Y -ibritumomab tiuksetan po chemioterapii CHOP w leczeniu pierwszego rzutu u 20 pacjentów z DLBCL powyżej 60. roku życia, uzyskując 95-procentową CR. Kolejne badanie tych autorów dotyczyło podobnej populacji 55 chorych obciążonych wysokim ryzykiem według IPI, w którym ^{90}Y -ibritumomab tiuksetan podano po 4 cyklach R-CHOP, uzyskując CR u 73% badanych, PR — u 7% pacjentów oraz 2-letnie OS — w 86% przypadków. Warto zauważyć, że u 50% spośród tych chorych, którzy uzyskali PR po R-CHOP, doszło do konwersji do CR po RIT [39].

Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT pozostaje uznaną metodą leczenia nawrotowych postaci chłoniaków agresywnych, choć należy podkreślić, że dowody na jej skuteczność pochodzą z okresu przed wprowadzeniem rytuksymabu. Natomiast rola auto-HSCT w leczeniu pierwszego rzutu pozostaje przedmiotem kontrowersji. Wydaje się, że korzyści z tej formy terapii mogą odnieść jedynie chorzy obciążeni wysokim ryzykiem według IPI. W kondycjonowaniu przed prze-

szczepieniem ^{90}Y -ibritumomab tiuksetan można stosować w standardowych dawkach (0,4 mCi/kg mc.), do nawet 3-krotnie większych w skojarzeniu z chemioterapią (BEAM) lub w monoterapii. Leczenie skojarzone (^{90}Y -ibritumomab tiuksetan z BEAM) u 41 chorych z nawrotowym/opornym DLBCL pozwoliło na uzyskanie 2-letniego OS w 88,9% przypadków oraz PFS u 69,8% pacjentów [40]. Winter i wsp. [41] z użyciem podobnego protokołu w zbliżonej populacji chorych uzyskali 3-letnie OS na poziomie 60%, a PFS — 43% [41]. W grupie 30 pacjentów z chłoniakiem nawrotowym/opornym odsetek OS po 30 miesiącach po dawce mieloablacyjnej (0,8–1,2 mCi/kg mc. w monoterapii) wynosi 87%, a EFS — 69% [42]. Chociaż brakuje badań randomizowanych, to porównanie z grupami historycznymi pozwala stwierdzić, że RIT w uwarunkowaniu przeszczepowym wydaje się poprawiać wyniki chemioterapii mieloablacyjnej, po której dotychczasowe odsetki 3-letniego PFS u chorych z opornością nie przekraczały 20% [2].

Działania niepożądane ^{90}Y -ibritumomabu tiuksetanu są spowodowane głównie mielotoksycznością. Przy właściwej kwalifikacji pacjentów (bez masywnego nacieku szpiku) neutropenia 4. stopnia występuje u 30%, małopłytkowość — u 10%, a niedokrwistość — u 3% chorych. Dotychczas nie potwierdziły się obawy związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów po ekspozycji na RIT. Jednak z uwagi na fakt, że jest to jeszcze relatywnie nowa metoda leczenia, konieczna jest dłuższa obserwacja, by określić rzeczywiste ryzyko [43].

Nowe przeciwciała anti-CD20

Prowadzonych jest wiele badań klinicznych z użyciem nowych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Leki te różnią się od rytuksymabu nie tylko budową cząsteczki, ale i zmodyfikowanym sposobem działania, choć dotychczas nie jest jasne, który z mechanizmów działania przeciwnowotworowego przeciwciał należałoby zmienić, aby uzyskać większą od rytuksymabu skuteczność kliniczną.

Testowane są przeciwciała humanizowane, zwykle o zwiększonej cytotoksyczności, niekiedy skierowane przeciwko innym epitopom anti-CD20. Do nowych cząsteczek anti-CD20 zalicza się: ofatumumab, waltuzumab, GA-101, AME-133, PRO131921 czy okrelizumab. Przeciwciała te wiążą się zwykle z innym fragmentem receptora CD20 niż rytuksymab, mają inną farmakokinetykę oraz różnią się mechanizmem działania cytotoksycznego, na przykład waltuzumab charakteryzuje się dłuższym niż rytuk-

symab okresem półtrwania i większą aktywnością cytotoksyczną w mechanizmie CDC.

Badania nad ofatumumabem (humanizowanym przeciwciałem anti-CD20) dotyczą głównie przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków indolentnych, prowadzone są jednak próby kliniczne z zastosowaniem tego leku w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowych/opornych chłoniaków agresywnych. Dotychczas brakuje jednak danych o skuteczności tego przeciwciała u chorych na chłoniaki agresywne odporne na rytuksymab.

Kolejne humanizowane przeciwciało anti-CD20, weltuzumab, w monoterapii w badaniu I/II fazy pozwoliło na uzyskanie PR u 3 spośród 7 chorych z nawrotowym/opornym DLBCL. GA-101 jest przeciwciałem anti-CD20, które cechuje się wielokrotnie zwiększoną cytotoksycznością ADCC. Lek nie aktywuje dopełniacza, indukuje natomiast apoptozę niezależną od kaspaz. W badaniu I/II fazy preparat ten zastosowano u 12 chorych z różnymi chłoniakami, uzyskując w 7 przypadkach odpowiedź kliniczną, w tym w 3 — CR, a w 4 — PR. Podobnie przeciwciało AME-133 w znacznie większym stopniu niż rytuksymab pobudza komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*) i mechanizm ADCC. Wielu badaczy uważa, że CDC jest w większym stopniu niż ADCC uwarunkowana poziomem ekspresji antygenu CD20, dlatego w pracach nad nowymi przeciwciałami zwraca się większą uwagę na ten drugi mechanizm działania przeciwnowotworowego.

Obiecujące wyniki przynoszą też badania nad przeciwciałami monoklonalnymi skojarzonymi z lekami cytotoksycznymi, na przykład rytuksymab z auristatyną E. Podejmowane są również próby leczenia skojarzonego dwoma przeciwciałami monoklonalnymi. W badaniu II fazy po zastosowaniu eprastuzumabu (przeciwciała anti-CD22) w skojarzeniu z rytuksymabem u 15 chorych z nawrotowym i opornym DLBCL uzyskano 47% odpowiedzi, w tym 33% CR. Ponadto prowadzone są prace nad przeciwciałami bispecyficznymi, w tym anti-CD20/-CD22 [2, 44–46].

Mimo 13-letnich doświadczeń z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 i potwierdzenia ich skuteczności w wielu próbach klinicznych, optymalne wykorzystanie tych leków w terapii NHL wciąż pozostaje wyzwaniem współczesnej hematologii.

Piśmiennictwo

1. Maloney D.G., Grillo-Lopez A.J., White C.A. i wsp. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188–2195.
2. Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 613–621.
3. Kim D.H., Jung H.D., Kim J.G. i wsp. FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to front-line R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2006; 108: 2720–2725.
4. Friedberg J.W. Unique toxicities and resistance mechanisms associated with monoclonal antibody therapy. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2005: 329–334.
5. Coiffier B., Lepage E., Briere J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
6. Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E. i wsp. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040–2045.
7. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. i wsp. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3121–3127.
8. Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A. i wsp. CHOP-like chemotherapy plus rituximab compared with CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379–391.
9. Sehn L.H., Donaldson J., Chhanabhai M. i wsp. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5027–5233.
10. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
11. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–1861.
12. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. i wsp. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20⁺ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2373–2380.
13. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. i wsp. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1937–1947.
14. Lenz G., Wright G., Dave S. i wsp. Gene expression signatures predict overall survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and CHOP-like chemotherapy. *Blood* 2007; 110: abstrakt 348.

15. Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C. i wsp. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279–4284.
16. Winter J.N., Weller E.A., Horning S.J. i wsp. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006; 107: 4207–4213.
17. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. i wsp. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20⁺ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9: 105–116.
18. Cunningham D., Smith P., Mouncey P. i wsp. A phase III trial comparing R-CHOP 14 and R-CHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl: 15): abstrakt 8506.
19. Delarue R., Tilly H., Siles G. i wsp. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of interim analysis of the LNH03-6B GELA Study. *Blood* 2009; 114: abstrakt 8506.
20. Pfreundschuh M., Murawski N., Zeynalova S. i wsp. Male sex is associated with lower rituximab trough serum levels and evolves as a significant prognostic factor in elderly patients with DLBCL treated with R-CHOP: results from 4 prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 3715.
21. Pfreundschuh M., Zeynalova S., Poeschel V. i wsp. Dose-dense rituximab improves outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2007; 110: abstrakt 789.
22. Bohme V., Schmitz N., Zeynalova S. i wsp. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP14) with or without rituximab: analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade non-Hodgkin lymphoma Study Group (DSHNHL) *Blood* 2009; 113: 3896–3902.
23. Hainsworth J.D., Flinn I.W., Spigel D.R. i wsp. Brief-duration rituximab/chemotherapy followed by maintenance rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: 44–50.
24. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. i wsp. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4184–4190.
25. Kewalramani T., Zelenz A.D., Nimer S.D. i wsp. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
26. Martin A., Conde E., Arnan M. i wsp. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Hematologica* 2008; 93: 1829–1836.
27. Khouri I.F., Saliba R.M., Hosing C. i wsp. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2240–2247.
28. Abramson J.S., Barnes J.A., Toomey C.E. i wsp. Rituximab added to CODOX-M/IVAC is highly effective in HIV-negative and HIV-positive Burkitt lymphoma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 3595.
29. Barnes B.A., LaCasce A.S., Feng Y. i wsp. Rituximab added to CODOX-M/IVAC has no clear benefit compared to CODOX-M/IVAC alone in adult patients with Burkitt lymphoma. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1667.
30. Thomas D.A., Kantarjian H.M., Cortes J. i wsp. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 2008; 112: abstrakt 1929.
31. Dunleavy K., Pittaluga S., Janik J. i wsp. Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH-rituximab: preliminary results showing excellent outcome. *Blood* 2006; 108: abstrakt 2736.
32. Hoelzer D., Hiddemann W., Baumann A. i wsp. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 2007; 110: abstrakt 518.
33. Nitta E., Izutsu K., Sato T. i wsp. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 364–369.
34. Liu X., Hong X.N., Gu Y.J., Wang B.Y., Luo Z.G., Cao J. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 1778–1783.
35. Matsue K., Kimura S.I., Takanashi Y. i wsp. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4769–4776.
36. Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840.
37. Morschhauser F., Illidge T., Huglo D. i wsp. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 54–58.
38. Zinzani P.L., Tani M., Fanti S. i wsp. A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 769–773.
39. Zinzani P.L., Rossi G., Franceschetti S. i wsp. Phase II trial of short-course R-CHOP followed by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 3998–4004.
40. Krishnan A., Nademanee A., Fung H.C. i wsp. Phase II trial of a transplantation regimen of Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 90–95.
41. Winter J.N., Inwards D.J., Spies S. i wsp. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan doses calculated to deliver up to 15 Gy to critical organs may be safely combined with high-dose BEAM and autologous transplantation in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1653–1659.
42. Devizzi L., Guidetti A., Tarella C. i wsp. High dose yttrium 90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an out-patient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5175–5182.

43. Czuczman M.S., Emmanouilides C., Darif M. i wsp. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4285–4292.
44. Goldenberg D.M., Morschhauser F., Wegener W.A. Veltuzumab (humanized anti-CD20 monoclonal antibody): characterization, current clinical results, and future prospects. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 747–755.
45. Law C.L., Cerveny C.G., Gordon K.A. i wsp. Efficient elimination of B-lineage lymphomas by anti-CD20-auristatin conjugates. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 7842–7851.
46. Strauss S.J., Morschhauser F., Rech J. i wsp. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3880–3886.