

Piotr Smolewski¹, Tadeusz Robak²

¹Zakład Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Leczenie podtrzymujące u chorych na chłoniaka grudkowego

Maintenance treatment of patients with follicular lymphoma

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Piotr Smolewski
Zakład Hematologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
WSS. im. M. Kopernika
ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź
e-mail: piotr.smolewski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Chłoniak grudkowy (FL) stanowi około 20% wszystkich nowotworów układu chłonnego. Należy on do grupy tak zwanych przewlekłych chłoniaków złośliwych niezziarnicznych. Pomimo postępu w leczeniu chorób nowotworowych krwi, który osiągnięto w ostatnich latach, FL wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną. U pacjentów z progresywną postacią FL standardem leczenia pierwszoliniowego jest chemioterapia według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), skojarzona z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, rituksymabem (RIT). W ostatnim czasie wskazuje się na rolę leczenia podtrzymującego RIT w przedłużeniu czasu do progresji choroby, a być może także całkowitego przeżycia chorych na FL.

Słowa kluczowe: chłoniak grudkowy, immunochemioterapia, leczenie podtrzymujące

ABSTRACT

Follicular lymphoma (FL) is a relatively frequent malignant disease, comprising approximately 20% of lymphoid malignancies. Clinically it is defined as an indolent disease. Despite the recent progress in treatment of hematological tumors, FL still remains an incurable disease. In patients with progressive disease, a standard of first line treatment are COP (cyclophosphamide, vincristine, prednison) or CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednison) regimens, administrated in combination with anti-CD20 antigen antibody, rituximab (RIT). Most recently, the role of RIT maintenance in prolongation of disease progression free survival and, potentially, overall survival of FL patients has been underlined.

Key words: follicular lymphoma, immunochemotherapy, maintenance treatment

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 2, 84–88
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 2: 84–88

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest drugim pod względem częstości typem chłoniaka niezziarnicznego (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*). Komórki FL charakteryzują się ekspresją antygenów B-komórkowych (CD19, CD20 i CD22), monoklonalnych łańcuchów lekkich oraz antygeny CD10, przy braku ekspresji antygeny CD5. W większości przypadków wykrywa się translokację t(14;18)(q32;q21); w jej wyniku dochodzi do wzmożonej ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 [1, 2].

Aktualnie nie ma powszechnie akceptowanych standardów leczenia FL. Większość chorych na FL wymaga na początku jedynie wnikliwej obserwacji, bez wdrażania chemioterapii [3]. Wskazaniem do rozpoczęcia

leczenia jest progresja narządowa choroby, pojawienie się objawów ogólnych, cytopenia we krwi obwodowej, wysięk w opłucnej oraz objawy ucisku mas węzłowych na inne narządy [4].

W leczeniu pierwszej linii u chorych w I i II stopniu zaawansowania według klasyfikacji z Ann Arbor, z małą masą guza zaleca się radioterapię ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych. Przy większych zmianach węzłowych u chorych w tym okresie klinicznym konieczne jest zastosowanie chemioterapii, uzupełnionej ewentualnie radioterapią [4–6].

Obecne strategie terapeutyczne nie dają możliwości wyleczenia FL. Istotny postęp w leczeniu tej

choroby osiągnięto po zastosowaniu polichemioterapii skojarzonej z rituksymabem (RIT), przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko powierzchniowemu antygenowi CD20 [7, 8]. Najczęściej stosuje się immunochemioterapię według schematu R-COP (RIT, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon) lub R-CHOP (RIT, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), co znacząco zwiększa czas odpowiedzi (OR, *overall response*) oraz czas do progresji choroby (TTP, *time to progression*) [9, 10]. Chemioterapia z użyciem analogów nukleotydów purynowych (ANP), według schematów takich jak FC (fludarabina i cyklofosfamid), CC (kladrybina i cyklofosfamid), czy bendmustyny, jest również aktywna w FL, ale wydaje się, że takie leczenie powinno być zarezerwowane jako leczenie drugiej linii [4, 11].

U chorych z nawrotowym FL wybór leczenia zależy od skuteczności terapii pierwszej linii. Przy wczesnym nawrocie (poniżej 12 miesięcy trwania remisji choroby) zaleca się zmianę cytostatyków [4]. Po terapii z R-COP czy R-CHOP przy odpowiedzi dłuższej niż 6 miesięcy należy stosować schematy oparte na skojarzeniu RIT z ANP czy bendamustynie. To samo dotyczy chorych z pierwotną opornością na leczenie pierwszej linii. Badanie Gyan i wsp. [12] wskazuje, że u chorych z późnym nawrotem FL można podjąć próbę leczenia wcześniej zastosowanym schematem pierwszego rzutu. U pacjentów z nawrotem choroby, nieleczonych od początku RIT konsolidacja z wysokodawkowaną chemioterapią i następowym alloSCT wydłuża nie tylko czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*), ale także całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) [12]. Obecnie rekomendacja takiego sposobu postępowania wymaga potwierdzenia w dalszych randomizowanych badaniach klinicznych.

Istotnym problemem staje się więc stosowanie leczenia podtrzymującego po uzyskaniu remisji po terapii pierwszej linii. We wcześniejszych badaniach randomizowanych oceniano konsolidację z interferonem alfa (IFN- α) oraz leczenie podtrzymujące w indolentnych niezłośliwych chłoniakach złośliwych (NHL, *non Hodgkin lymphoma*), włączając FL [13, 14]. Nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic ani w odniesieniu do PFS ani do OS pomiędzy grupą chorych leczonych IFN- α i grupą objętą obserwacją.

Ostatnio przedstawiono przekonujące dane dotyczące RIT w leczeniu podtrzymującym FL. Wiele wcześniejszych badań sugerowało możliwość poprawy wyników leczenia zaawansowanych lub nawrotowych postaci FL po terapii podtrzymującej z RIT (tab. 1) [15–19].

Hochster i wsp. [15] przeprowadzili pierwsze badanie randomizowane (III ECOG1496) oceniające wpływ leczenia podtrzymującego RIT na PFS u chorych z zaawansowaną (III/IV stopień) postacią chłoniaków przewlekłych. Ogółem 311 chorych, w tym 282 z FL,

z remisją lub ze stabilizacją po leczeniu schematem COP, losowo przydzielano do dwóch grup: pacjentów objętych obserwacją (n = 158) oraz chorych stosujących terapię podtrzymującą z RIT (n = 153). Dawka RIT wynosiła 375 mg/m² i.v. na tydzień, przez 4 tygodnie, co 6 miesięcy, przez 2 lata. Najlepszy odsetek poprawy odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię obserwowano w grupie leczonej RIT (22% vs. 7% w grupie objętej obserwacją; p = 0,00006), bez różnic w zakresie toksyczności. Trzyletni czas PFS w grupie chorych na FL leczonej podtrzymująco RIT wynosił 64%, podczas gdy w grupie objętej obserwacją 33% (p = 0,0000009). Przewaga leczenia podtrzymującego nie zależała od liczby niekorzystnych czynników prognostycznych (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), masy guza, obecności choroby resztkowej oraz stopnia histopatologicznego FL. Nie wykazano jednoznacznie znamiennego wydłużenia OS w grupie chorych na FL leczonej RIT; 3-letni czas OS wynosił 91% vs. 86% w grupie chorych objętych obserwacją (p = 0,08). Jednak u pacjentów z dużą wyjściową masą guza, poddanych terapii podtrzymującej, obserwowano istotne wydłużenie OS (log-rank test — p = 0,03).

Van Oers i wsp. [16] w randomizowanym badaniu III fazy klinicznej (EORTC 20981) analizowali długoterminowe efekty stosowania RIT w leczeniu indukującym i podtrzymującym FL, z 6-letnią medianą obserwacji. Łącznie 465 chorych zakwalifikowano do leczenia schematami CHOP oraz R-CHOP. Chorych, u których uzyskano całkowitą (CR, *complete response*) lub częściową (PR, *partial response*) odpowiedź, losowo przydzielono do grupy objętej obserwacją lub do grupy, w której stosowano leczenie podtrzymujące RIT (375 mg/m² i.v. 1 × na 3 miesiące). Okazało się, że terapia podtrzymująca z RIT znamienne poprawiała PFS (mediana 3,7 vs. 1,3 roku; p < 0,001), niezależnie od rodzaju chemioterapii indukującej remisję (p = 0,001 dla CHOP, p = 0,003 dla R-CHOP). Pięcioletni czas OS w grupie chorych stosujących leczenie podtrzymujące RIT wynosił 74% vs. 64% w grupie kontrolnej (p = 0,07). Należy podkreślić, że leczenie podtrzymujące RIT wiązało się ze znaczącym wzrostem odsetka infekcji 3. i 4. stopnia według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) (9,7% vs. 2,4% w grupie pacjentów objętych obserwacją; p = 0,01).

W randomizowanym badaniu *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) Forstpointner i wsp. [17] analizowali rolę leczenia podtrzymującego RIT u chorych na FL oraz chłoniaka strefy płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) z pierwotną opornością lub z nawrotem, leczonych schematem drugiej linii FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) lub R-FCM (rituksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron). Chorych, u których uzyskano odpowiedź na powyższe leczenie, ponownie losowo przydzielano

Tabela 1. Badania nad skutecznością leczenia podtrzymującego rituksymabem (R/RIT) u chorych na chłoniaka grudkowego i inne chłoniaki przewlekłe
Table 1. Studies on efficacy of rituximab maintenance therapy (R/RIT) in patients with follicular lymphoma and other chronic lymphoma

Badanie	Liczba chorych	Typ chłoniaka	Leczenie pierwszej linii	Terapia podtrzymująca RIT	Mediana obserwacji	PFS ^a	OS ^a	Infekcje 3. i 4. stopnia ^a
Salles i wsp. 2010 [14]	1217	Nieleczeni wcześniej, FL	R-CHOP R-CVP, R-FCM	Pojedyncza infuzja co 8 tyg. przez 4 lata	36 miesięcy	74,9% vs. 57,6%; p < 0,0001	26 zgonów vs. 30 p > 0,05	4% vs. 1%
Hochster i wsp. 2009 [15]	311*	Nieleczeni wcześniej, FL, SLL	CVP	Co 4 tyg. przez 2 lata	3,7 roku	68% vs. 33%; p = 0,4	92% vs. 86% p = 0,05	1% vs. 1%
van Oers i wsp. 2010 [16]	465	Nawrotowy/ oporny FL	CHOP vs. R-CHOP	Pojedyncza infuzja co 3 miesiące przez 2 lata	6 lat	3,7 roku vs. 1,3 roku p < 0,001	5-letnie OS 74% vs. 64% p = 0,07	9,7% vs. 2,4% p = 0,01
Forstpointner i wsp. 2006 [17]	195**	Nawrotowy FL, MCL	FCM ± R	Co 4 tyg. przez 2 lata	26 miesięcy	Mediana nieosiągnięta vs. 17 miesięcy; p < 0,001	3-letnie OS 77% vs. 57% p = 0,1	4% vs. 3%
Ghielmini i wsp. 2004 [18]	185	Nieleczeni/ /nawrotowy FL	RIT	Pojedyncza infuzja co 8 tyg., 4 dawki	35 miesięcy	23 miesiące vs. 12 miesięcy; p = 0,02	NR	NR
Hainsworth i wsp. 2005 [19]	114	Nieleczeni wcześniej, FL, SLL	RIT	Co 4 tyg. 1 x na 6 miesięcy, przez 2 lata	41 miesięcy	31,3 miesiąca vs. 7,4 miesiąca; p = 0,007	3-letnie OS 72% vs. 68%	NR

^agrupa poddana leczeniu podtrzymującemu vs. grupa kontrolna; FL (follicular lymphoma) — chłoniak grudkowy; SLL (small lymphocytic lymphoma) — chłoniak z małych limfocytów B; MCL (mantle cell lymphoma) — chłoniak strefy płaszcz; * FL — 282 pacjentów; ** FL — 113 pacjentów; CHOP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; CVP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; FCM — fludarabina, chlorambucyl, mitoksantron; R/RIT — rituksymab; PFS (progression free survival) — czas do progresji choroby; OS (overall survival) — całkowite przeżycie

do grupy stosującej terapię podtrzymującą z RIT: dwa następne kursy RIT z 4 dawkami cotygodniowymi lub RIT powtarzany po 3 i 9 miesiącach. Należy podkreślić, że pierwszą randomizację zatrzymano po 147 włączonych do badania chorych z powodu znamienne lepszych wyników leczenia R-FCM; wszyscy następnicy pacjenci otrzymywali R-FCM (łącznie 138 osób spośród wszystkich 176 analizowanych chorych). Czas odpowiedzi na leczenie podtrzymujące RIT po terapii R-FMC był znamienne wydłużony, z medianą nieosiągniętą po 16 miesiącach obserwacji, u chorych na FL — $p = 0,035$ (dla MCL — $p = 0,049$). Dane te wskazują na efektywność podtrzymującego leczenia z RIT po terapii ratunkowej u chorych na FL, u których wystąpiła oporność lub nawrót.

Z kolei w randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Ghielmini i wsp. [18] wykazano, że podtrzymujące leczenie z użyciem RIT u chorych na FL znamienne zwiększa czas wolny od wydarzeń związanych z chorobą (EFS, *event-free survival*) oraz długość odpowiedzi w porównaniu ze standardowym leczeniem — 4 dawki RIT 1 raz w tygodniu. Grupę badaną stanowiło 202 chorych na FL, niedawno zdiagnozowanych oraz pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nawrót. Wszyscy chorzy otrzymywali RIT w 4 cotygodniowych dawkach $375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ Spośród 185 pacjentów uwzględnionych w analizie statystycznej OR osiągnięto u 67% chorych leczonych w pierwszej linii oraz 46% pacjentów poddanych wcześniejszej terapii ($p \leq 0,01$). Chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, lub pacjentów ze stabilną chorobą w 12. tygodniu ($n = 151$) losowo przydzielano do grupy objętej obserwacją lub grupy leczonej podtrzymująco z RIT ($375 \text{ mg/m}^2 \text{ co 2 miesiące}$, łącznie w 4 dawkach). Przy medianie obserwacji 35 miesięcy EFS wynosiła 12 miesięcy w grupie kontrolnej vs. 23 miesiące w grupie poddanej terapii podtrzymującej RIT ($p = 0,02$); szczególnie wyraźną różnicę odnotowano w grupie chorych leczonych *de novo* (19 vs. 36 miesięcy; $p = 0,009$) oraz u pacjentów z dobrą odpowiedzią na terapię pierwszej linii (16 vs. 36 miesięcy; $p = 0,004$).

W randomizowanym badaniu II fazy klinicznej *Minnie Pearl Cancer Research Network* Hainsworth i wsp. [19] oceniali efektywność leczenia podtrzymującego RIT w porównaniu z terapią drugiego rzutu u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii (standardowe leczenie w 4 dawkach cotygodniowych RIT, łącznie u 114 chorych na przewlekłe chłoniaki niezłośliwe). Pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na powyższe leczenie, obiektywną odpowiedź lub ze stabilną chorobą, losowo przydzielano do grupy chorych leczonych podtrzymująco RIT (4 cotygodniowe dawki RIT, powtarzane co 6 miesięcy) lub do grupy objętej obserwacją, z możliwością powtórzenia leczenia RIT w przypadku progresji chłoniaka. Stu czternastu cho-

rych na FL (79%), u których uzyskano odpowiedź na wcześniejsze leczenie lub stabilizację choroby, poddano powyższej randomizacji. Wykazano, że PFS u chorych leczonych podtrzymująco RIT był znamienne dłuższy (31,3 vs. 7,4 miesiąca; $p = 0,007$).

Powyższe badania wskazywały na dłuższą PFS u chorych otrzymujących RIT, chociaż nie wykazały definitywnie dłuższego OS. Jednocześnie przeprowadzono metaanalizę kilku randomizowanych badań, obejmującą łącznie 1143 chorych na FL. W badaniu tym u 985 można było ocenić OS [20]. Z przeprowadzonej metaanalizy wynika, że wcześniej leczeni chorzy na FL, u których wystąpiła oporność na terapię pierwszej linii lub z nawrotem choroby, odnieśli znamienne statystycznie korzyść w odniesieniu do OS; podczas gdy u chorych wcześniej nieleczonych podtrzymujące leczenie RIT nie wpływało na zmianę czasu OS [20].

Ostatnio opublikowano wyniki randomizowanego badania PRIMA oceniającego leczenie podtrzymujące z RIT u 1217 chorych na FL (stopień 1, 2 i 3A) po terapii pierwszej linii z RIT w skojarzeniu z chemioterapią [21]. Większość pacjentów (885 badanych, 75%) wcześniej leczono sześcioma cyklami R-CHOP. Ponadto 272 chorych (22%) otrzymało osiem cykli według schematu R-COP, a u 45 pacjentów (3%) zastosowano schemat R-FCM (rituksymab, fludarabina, cyclofosfamid i mitoksantron). Chorych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR, *complete remission*) lub częściową (PR, *partial remission*) ($n = 1018$), losowo przydzielano do grupy stosującej terapię podtrzymującą z RIT ($375 \text{ mg/m}^2 \text{ co 2 miesiące}$, przez 2 lata) oraz do grupy objętej obserwacją. Wykazano (mediana 36 miesięcy od randomizacji), że PFS oraz czas do kolejnego leczenia były znamienne dłuższe u chorych poddanych terapii podtrzymującej RIT niż w grupie objętej obserwacją ($p < 0,0001$). Mianowicie, po 3 latach od randomizacji u chorych na FL zakwalifikowanych do leczenia podtrzymującego RIT PFS był znamienne dłuższy (74,9%) niż u pacjentów objętych obserwacją. Ponadto leczenie podtrzymujące z RIT zmniejszało ryzyko progresji FL u około 50% chorych ($p < 0,0001$) oraz statystycznie wydłużało czas do konieczności ponownego rozpoczęcia leczenia przeciwchłoniakowego ($p = 0,0004$). U większości chorych PR potwierdzono przed randomizacją (52%); u około 30% z nich po 2 latach obserwacji PR przekształciła się w CR (71%), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 52% ($p = 0,0001$). Co istotne, szczegółowa analiza badania PRIMA wykazuje, że terapia podtrzymująca z RIT zwiększa jakość odpowiedzi niezależnie od wartości indeksu *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) oraz stosowanej chemioterapii pierwszej linii. Jednak czas OS nie różnił się istotnie w badanych grupach. Ponadto jakość życia oceniana po leczeniu podtrzymującym była podobna w obydwu badanych grupach ($p = 0,89$) [21].

Podsumowując, w badaniu PRIMA wykazano, że leczenie podtrzymujące RIT, wdrożone po pierwszoliniowej immunochemioterapii, powinno być rozważone jako leczenie rutynowe u chorych na FL. Z pewnością dłuższa obserwacja kliniczna jest konieczna dla określenia potencjalnych działań niepożądanych takiego postępowania, związanych między innymi z wielomiesięczną supresją odpowiedzi immunologicznej B-komórkowej [22] czy innych, takich jak wieloogniskowa leukoencefalopatia, obserwowana u niektórych chorych na NHL [23].

Ponadto wyniki ostatnich badań wskazują, że RIT w leczeniu podtrzymującym u chorych na FL jest skuteczny i dobrze tolerowany. Dlatego jego zastosowanie należy rozważyć jako nowy standard terapeutyczny w tej grupie chorych.

Podziękowania

Praca była częściowo sponsorowana przez granty Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Nr 503/8-093-01/503-01 oraz Nr 503/8-092-01.

Piśmiennictwo

- Harris N.L., Swerdlow S.H., Jaffe E.S., Ott G. Follicular lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO Classifications of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.. IARC Press, Lyon, France 2008: 220–226.
- Ott G., Katzenberger T., Lohr A. i wsp. Cytomorphologic, immunohisto-chemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806–3812.
- Ardeshna K.M., Smith P., Norton A. i wsp. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516–522.
- Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 181–183.
- MacManus P.M., Hoppe R.T. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1282–1290.
- Dreyling M., Trumper L., von Schilling C. i wsp. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma-role of radioimmunotherapy. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 81–87.
- Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O., Glennie M.J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2005; 8: 140–174.
- Ghielmini M., Hsu S.F., Schmitz S.F. i wsp. Long term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *ASCO Ann. Meeting Proceed.* 2009; 27 (supl. 18).
- Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. i wsp. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 28: 4579–4586.
- Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. i wsp. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone — results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
- Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the STIL. *Blood* 2009; 110: abstr. 405.
- Gyan E., Foussard C., Bertrand P. i wsp. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS. Final results with a median follow-up of nine years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.
- Rohatiner A.Z., Gregory W.M., Peterson B. i wsp. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2215–2223.
- Salles G., Mounier N., de Guibert S. i wsp. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824–4831.
- 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.
- 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.
- Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. i wsp. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). 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.
- Ghielmini 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 x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
- Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W. i wsp. 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.
- Vidal L., Gafer-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.
- Salles G., Seymour J.F., Offner F. i wsp. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a Phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 377: 42–51.
- Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. Hypogammaglobulinemia in pts receiving rituximab immunotherapy and the impact of rituximab maintenance. Presented at: The 2010 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA 4–8 June 2010. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15.
- Tuccori M., Focosi D., Blandizzi C. i wsp. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencefalopathy. *Oncologist* 2010; 15: 1214–1219.