



Przeciwciała anty-CD20 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B

David G. Maloney, MD, PhD

N Engl J Med 2012, 366: 2008-2016.

Niniejszy artykuł rozpoczyna opis przypadku zawierający zalecenia terapeutyczne, omówienie problemu klinicznego oraz zalet wybranego sposobu postępowania. Przedstawiono też wyniki najważniejszych badań, zastosowanie rekomendowanej metody postępowania oraz jej potencjalne działania niepożądane. Omówiono opracowane dotychczas zalecenia postępowania. Artykuł kończy się zaleceniami autora.

Sześćdziesięciodwuletni chory został poddany diagnostyce z powodu bólu brzucha. W tomografii komputerowej (TK) uwidocznił guz krezki o średnicy 7 cm. Na podstawie biopsji wycinającej ustalono rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a wynik barwienia immunohistochemicznego w kierunku antygenu CD20 limfocytów B był dodatni. Chorego skierowano do onkologa. W pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK) stwierdzono zajęcie kolejnych węzłów chłonnych w dolnej części klatki piersiowej i w jamie brzusznej. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej dwukrotnie przekraczała górną granicę normy. Wyniki badania histopatologicznego i cytometrii przepływowego materiału pobranego podczas biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego były prawidłowe. Chory zgłosił samoistną utratę masy ciała o 11,5 kg w ciągu 6 miesięcy, nie występowały natomiast gorączka ani poty nocne z niewyjaśnionych przyczyn. Mężczyzna nie miał dotychczas dolegliwości kardiologicznych, a w echokardiogramie frakcja wyrzutowa lewej komory była prawidłowa. Onkolog zalecił wdrożenie leczenia systemowego złożonego z przeciwciała monoklonalnego anty-CD20, rytuksymabu, w skojarzeniu ze schematem chemioterapii wielolekowej cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP).

PROBLEM KLINICZNY

Do 2008 r. w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia wyróżniono ponad 25 podtypów chłoniaka z komórek B, charakteryzujących się szerokim spektrum cech biologicznych i klinicznych.^{1,2} American Cancer Society szacuje, że w 2012 r. tylko w Stanach Zjednoczonych zostanie rozpoznanych 70 130 nowych przypadków chłoniaka z komórek B, a 18 940 chorych umrze z tego powodu.³ W Stanach Zjednoczonych chłoniaki z komórek B stanowią do 4% wszystkich nowotworów i są przyczyną 3% zgonów dorosłych z powodu nowotworu.

W Europie i Ameryce Północnej chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najczęstszym typem chłoniaka innego niż Hodgkina (około 30% przypadków). Uważa się go za nowotwór o agresywnym przebiegu, a chorzy z tym rozpoznaniem wymagają natychmiastowego wdrożenia leczenia. Postępowanie terapeutyczne ma na celu indukcję całkowitej remisji i uzyskanie wyleczenia.

Dr Maloney,
Fred Hutchinson Cancer Research
Center i University
of Washington, Seattle,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Dr David G. Maloney,
Clinical Research Division,
Transplantation Biology Program,
Fred Hutchinson Cancer
Research Center,
1100 Fairview Ave. N., D1-100,
Seattle, WA 98104-1029,
USA;
e-mail: dmaloney@fhcrc.org

Drugą wśród najczęstszych postaci histologicznych chłoniaka innego niż Hodgkina jest chłoniak grudkowy (około 25-30% przypadków). Początkowo jego przebieg kliniczny jest często powolny, ale nowotwór wykazuje tendencję do nawrotów po standardowym leczeniu. Celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie czasu przeżycia bez progresji nowotworu oraz poprawa jakości życia i przeżycia całkowitego.

PATOFIZJOLOGIA I SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Wszystkie limfocyty wywodzą się ze wspólnych komórek progenitorowych powstających w szpiku kostnym. Podczas różnicowania się limfocytów następuje seria procesów rekombinacji DNA prowadzących do wytworzenia różnych immunoglobulin (dla limfocytów B) lub receptorów limfocytów T (dla limfocytów T). Nowotwory układu chłonnego rozwijają się w następstwie powstawania nieprawidłowości molekularnych w trakcie różnicowania.⁴ Większość chłoniaków z komórek B to dalsze formy klonalne różnych populacji prekursorów limfocytów B.

Cechy procesu różnicowania limfocytów tradycyjnie ustala się na podstawie analizy histologicznej dzięki identyfikacji markerów powierzchniowych komórek, których ekspresja zachodzi na określonych etapach rozwoju komórek układu chłonnego. CD20 jest antygenem swoistym dla dojrzałych limfocytów B i większości chłoniaków innych niż Hodgkina zbudowanych z tych komórek, nie występuje natomiast we wczesnych progenitorowych limfocytach B ani w dojrzewających później komórkach plazmatycznych.⁵ Ludzkie białko CD20 ma wiele domen przezbłonowych. Ligand pozostaje niezny. CD20 jest częścią wielojednostkowego kompleksu występującego na powierzchni komórek regulującego transport wapnia i uczestniczącego w regulacji aktywacji i proliferacji limfocytów B.^{6,7} Badania przeprowadzone na myszach z zaburzeniami genu *CD20* nie wykazały jednak, że białko CD20 odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju limfocytów B lub generowaniu odpowiedzi układu odpornościowego.^{6,8}

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym (zawierającym sekwencje łańcucha ciężkiego ludzkiej immunoglobuliny G1), rozpoznającym ludzki antygen CD20.⁹ Jest to pierwsze przeciwciało monoklonalne zarejestrowane przez Food and Drug Administration do leczenia chorych na chłoniaki. Wykazano jego wyraźny wpływ terapeutyczny u chorych z nawrotami chłoniaków innych niż Hodgkina o powolnym przebiegu, co zapoczątkowało wykorzystywanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na nowotwory.¹⁰

Przeciwciała anty-CD20 powodują śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem kilku mechani-

zmów. Dokładna rola każdego mechanizmu w odniesieniu do obserwowanej aktywności klinicznej tych przeciwciał nadal budzi kontrowersje⁷ (rycina). Wiązanie przeciwciał do CD20 może uaktywnić kaskadę dopełniacza za pośrednictwem C1q, co prowadzi do śmierci komórki lub odkładania białek dopełniacza na powierzchni błony komórek, czyli zjawiska znanego jako cytotoksyczność zależna od dopełniacza. Komórki pokryte cząsteczkami przeciwciał mogą zostać zniszczone przez komórki układu odpornościowego z receptorami Fcy na drodze cytotoksyczności zależnej od przeciwciał za pośrednictwem komórek. Wreszcie przeciwciało wiążące się z CD20 może bezpośrednio zaburzać procesy proliferacji lub aktywnie indukować planowaną śmierć komórki (apoptozę).

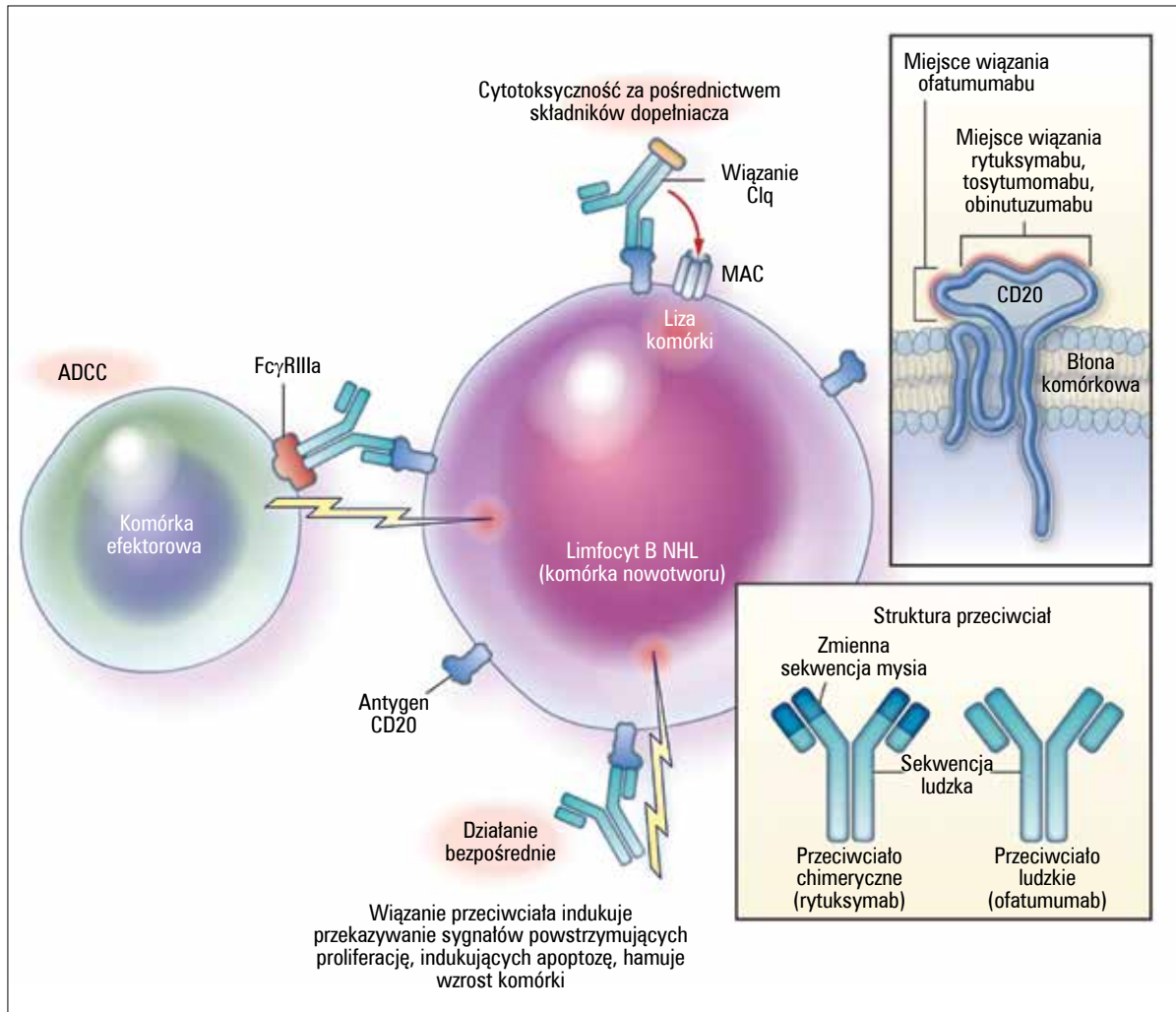
Wydaje się, że działania te mają charakter addytywny, a prawdopodobnie również synergistyczny, jeśli leczenie przeciwciałami anty-CD20 jest kojarzone z chemioterapią.

Wszystkie klinicznie aktywne przeciwciała anty-CD20 wiążą się do małej, zawierającej około 40 aminokwasów, pętli w cząsteczce CD20 zlokalizowanej na powierzchni komórek (rycina). W warunkach *in vitro* wyróżnia się dwa rodzaje tych przeciwciał zależnie od oddziaływania na poziomie komórki obserwowanego w odpowiedzi na ich wiązanie do komórek z ekspresją CD20. Przeciwciała typu I (rytuksymab i ofatumumab¹¹) indukują redystrybucję CD20 do dużych płytek lipidowych w błonie plazmatycznej, cechują się też silną cytotoksycznością zależną od dopełniacza i cytotoksycznością zależną od przeciwciał za pośrednictwem komórek. Bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe tych przeciwciał jest minimalne. Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem mającym zdolność wiązania się do małego regionu CD20 położonego bliżej błony komórkowej niż region, do którego wiąże się rytuksymab. Tłumaczy to większą skłonność ofatumumabu do wiązania C1q i pośredniczenia w zależnej od dopełniacza lizie komórki.⁷ Przeciwciała typu II (tosytumomab¹² i obinutuzumab¹³) nie indukują redystrybucji CD20 i charakteryzują się minimalną cytotoksycznością zależną od dopełniacza, silną cytotoksycznością zależną od przeciwciał za pośrednictwem komórek oraz silniejszym bezpośrednim działaniem przeciwnowotworowym. W bezpośrednich badaniach porównawczych żadne z nowszych przeciwciał anty-CD20 nie okazało się dotychczas skuteczniejsze od rytuksymabu.

DANE KLINICZNE

Oceniano skuteczność rytuksymabu u chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym lub powolnym w formie monoterapii lub w skojarzeniu ze schematami chemioterapii stosowanymi standardowo

RYCINA 1



Mechanizmy działania przeciwciał anti-CD20.

Przeciwciała anti-CD20 wiążą się z cząsteczką CD20 zlokalizowaną na powierzchni nowotworowej komórki B chłoniaka innego niż Hodgkina (non-Hodgkin lymphoma, NHL), czego efektem jest śmierć komórki. Możliwe są trzy mechanizmy działania przeciwciał anti-CD20. W mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza pierwszy składnik dopełniacza (C1) wiąże się do fragmentu Fc cząsteczki anti-CD20, co aktywuje kaskadę dopełniacza i powoduje lizę komórki na drodze formacji kompleksów atakujących błonę (membrane attack complexes, MAC). W mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał przebiegającej za pośrednictwem komórek (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) komórki efektorowe, takie jak komórki NK (natural killer) lub makrofagi, wiążą się do części Fc przeciwciała anti-CD20 z pośrednictwem receptorów Fcy. Następnie komórki efektorowe uwalniają cząsteczki efektorowe, takie jak perforyna, które powodują lizę komórek. W mechanizmie cytotoksyczności bezpośredniej przeciwciała anti-CD20 indukują szereg wewnętrznych sygnałów w komórce nowotworu, zapoczątkowując działania powstrzymujące proliferację lub prowadzące do śmierci komórki, która może następować w mechanizmie apoptozy lub innych szlaków. W górnej ramce przeciwciała anti-CD20 wiąże się do zewnętrznej części cząsteczki CD20. Większość przeciwciał anti-CD20, w tym rytuksymab, tosytumomab i obinutuzumab, wiąże się do większej z dwóch zewnętrznych pętli stanowiących część cząsteczki CD20. Pętla ta zawiera reszty alanina-N-prolina (ANP) w pozycji 170 do 172. Ofatumumab wiąże się do dwóch miejsc na cząsteczce CD20: mniejszej pętli zewnętrznej i pozycji 159 do 166 na pętli większej. Taki unikalny sposób wiązania ofatumumabu, prowadzący do zwiększenia bliskości przeciwciała do błony komórkowej, może odpowiadać za silniejszy wpływ leku na indukowanie cytotoksyczności za pośrednictwem dopełniacza. W dolnej ramce przedstawiono strukturę przeciwciał chimerycznego i ludzkiego.

w takich przypadkach, np. CHOP (immunochemioterapia). Na podstawie wyników wczesnych doświadczeń¹⁴⁻¹⁶ do oceny w badaniach z udziałem chorych na chłoniaki o agresywnym przebiegu wybrano jedynie schematy leczenia skojarzonego, natomiast w przypadku chłoniaków o powolnym przebiegu oceniano rytuksymab zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami.

W kilku badaniach oceniano wpływ skojarzenia rytuksymabu i chemioterapii u chorych na agresywne postaci chłoniaków innych niż Hodgkina, np. chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.^{15,17-21} Korzyść wynikającą z takiego postępowania wykazano w MabThera International Trial.¹⁹ Uczestniczyło w nim 824 chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię CHOP lub do grupy otrzymującej identyczną chemioterapię skojarzoną z rytuksymabem. Stosowano też napromienianie na pierwotnie masywnie zajęte procesem nowotworowym okolice i obszary elektywne, w zależności od decyzji lekarza, a także czynniki wzrostu w przypadku neutropenii. Odsetek trzyletniego przeżycia wolnego od progresji nowotworu wyniósł 68% w grupie wyłącznej chemioterapii w porównaniu do 85% w grupie chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem. Odsetki trzyletniego przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 84 i 93%.

U chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o powolnym przebiegu (np. chłoniaki grudkowe) oceniano wyniki leczenia rytuksymabem stosowanym wyłącznie lub w schematach leczenia skojarzonego.^{14,16,22-25} Skuteczność leku w formie monoterapii wykazano w nierandomizowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem 166 chorych na chłoniaki grudkowe o niskim stopniu złośliwości.¹⁴ Wstępnie, całkowity odsetek odpowiedzi (całkowitych lub częściowych) wyniósł 48%, a zatem kształtował się podobnie jak po zastosowaniu monoterapii lekiem cytotoksycznym.

Jedno z większych badań oceniających przydatność skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią w chłoniakach o powolnym przebiegu przeprowadzono z udziałem 428 nieleczonych dotychczas chorych na zaawansowane chłoniaki grudkowe. Uczestników przydzielono losowo do grupy otrzymującej CHOP lub do grupy leczonej CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem (R-CHOP).²³ Całkowite odsetki odpowiedzi wyniosły 90% w grupie CHOP i 96% w grupie R-CHOP. Wskaźniki dwuletniego przeżycia oszacowano odpowiednio na 90 i 95%.

ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W potwierdzeniu rozpoznania chłoniaka innego niż Hodgkina najważniejszą rolę odgrywa biopsja wycin-

kowa nowotworu. Pobrany materiał powinien ocenić patomorfolog specjalizujący się w diagnostyce chorób układu krwiotwórczego i chłonnego, uwzględniając w analizie wyniki badań immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej oraz badań molekularnych. Ogólnie materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej jest niewystarczający. Po potwierdzeniu rozpoznania należy dokładnie określić stopień zaawansowania nowotworu na podstawie wyników badania przedmiotowego, oceny stopnia sprawności, badań obrazowych (w tym TK i PET), biopsji szpiku kostnego, a także badań laboratoryjnych oceniających aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego. Chorzy wymagają przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, a jeśli udowodniono wcześniejszą ekspozycję na działanie wirusa, należy ich starannie monitorować (wykonując seryjne pomiary aktywności enzymów wątrobowych oraz oznaczenia miana wirusa). Rozpoznanie reaktywacji wirusa jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. U osób w wieku powyżej 60 lat lub ze współistniejącymi bądź przebytymi chorobami kardiologicznymi należy ocenić czynność serca na podstawie echokardiografii lub wentrykulografii radioizotopowej. Chorzy z poważnym upośledzeniem wydolności serca (frakcja wyrzutu <45%) wymagają leczenia alternatywnymi schematami, które nie zawierają antracyklin podawanych w bolusie.

W ocenie prawdopodobieństwa przeżycia chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym po konwencjonalnej chemioterapii bardzo przydatne jest posłużenie się międzynarodowym wskaźnikiem rokowniczym (international prognostic index, IPI).²⁶ Dostarcza on również cennych informacji prognostycznych u chorych leczonych rytuksymabem.²⁷ W leczeniu chorych na miejscowo zaawansowane chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym (w I lub II stopniu zaawansowania) można zastosować 3 kursy R-CHOP, a następnie napromienianie ogniska pierwotnego nowotworu albo wyłącznie 6 do 8 kursów R-CHOP.²⁸ Drugą z tych strategii jest obecnie uznawana za standardowe postępowanie u chorych na chłoniaki zaawansowane (w III lub IV stopniu zaawansowania). Schemat R-CHOP podawany jest na ogół w rytmie co 21 dni, a rytuksymab w pierwszym dniu każdego kursu (tabela).

Rytuksymab jest podawany w dawce 375 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała we wlewie dożylnym po premedykacji paracetamolem i dimenhydrinatem. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wlew powinien być początkowo powolny (50 mg/h), po czym stopniowo przyspiesza się go co 30 minut. Podczas kolejnych kursów rytuksymab można już na ogół

podawać szybciej, ponieważ działania niepożądane są minimalne, a chory nie wymaga premedykacji.

Celem leczenia jest uzyskanie całkowitej remisji. Kluczowe znaczenie ma podanie wszystkich leków wchodzących w skład schematu terapeutycznego w dawkach należnych. W przypadku pojawienia się gorączki neutropenicznej lub opóźnienia odnowy populacji granulocytów między kolejnymi kursami powinien być podawany czynnik wzrostu. Takie postępowanie zaleca się również u chorych w wieku powyżej 65 lat, z intencją zapobiegania wystąpieniu gorączki neutropenicznej lub zakażeń.²⁹ Chorzy otrzymujący chemioimmunoterapię są obciążeni zwiększonym ryzykiem zakażenia, wymagają zatem monitorowania i odpowiedniego leczenia w razie potrzeby.

Po 6-8 tygodniach od zakończenia leczenia należy wykonać badanie PET wszystkich okolic pierwotnie zajętych procesem nowotworowym w celu potwierdzenia uzyskania całkowitej remisji. Jeśli wynik PET potwierdzi remisję po przeprowadzeniu pełnego zaplanowanego leczenia, chorych należy monitorować pod kątem wykrycia potencjalnego nawrotu. Służy temu ocena przedmiotowa, badania laboratoryjne i wykonywane okresowo badania obrazowe. Wydaje się, że stosowanie podtrzymujących dawek rytuksymabu po leczeniu indukcyjnym R-CHOP nie przynosi korzyści chorym na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym.^{30,31} Nawrót nowotworu ujawnia się najczęściej w ciągu pierwszych 3 lat, ale może także nastąpić później.

U chorych, u których nie uzyskano całkowitej remisji oraz w przypadkach nawrotów, pojawiają się wskazania do zastosowania leczenia ratującego. Jeśli w następstwie leczenia ratującego zostanie uzyskana odpowiedź terapeutyczna, należy rozważyć wdrożenie leczenia wysokodawkowego połączonego z przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Właściwymi kandydatami do przeszczepienia są chorzy nieobciążeni chorobami współistniejącymi stwarzającymi przeciwwskazania do takiego postępowania i w wieku poniżej 75 lat. U większości chorych do schematu leczenia ratującego jest dołączany rytuksymab, choć nie udowodniono, że przynosi to dodatkową korzyść.

Chorzy na chłoniaki inne niż Hodgkina o powolnym przebiegu bez objawów klinicznych wymagają monitorowania, a ich leczenie rozpoczyna się po stwierdzeniu progresji nowotworu lub po wystąpieniu objawów. Stosowane jest leczenie przeciwciałami wyłączone lub w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią podawaną jednocześnie albo sekwencyjnie. W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na chłoniaka grudkowego z niewielką masą nowotworu, wyłączone leczenie rytuksymabem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi terapeutycznych u 73% chorych, w tym u 20% odpowiedzi całkowitych.³² Wydłużenie czasu leczenia

TABELA

Typowy schemat skojarzonego leczenia rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP)	
Lek	Dawka
Rytuksymab	Wlew dożylny (375 mg/m ² powierzchni ciała) pierwszego dnia
Cyklofosfamid	Bolus dożylny (750 mg/m ²) pierwszego dnia
Doksorubicyna	Bolus dożylny (50 mg/m ²) pierwszego dnia
Winkrystyna	Bolus dożylny (1,4 mg/m ²) pierwszego dnia
Prednizon	Doustnie (100 mg) w dniach 1-5

do roku skutkowało odsetkiem 8-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń wynoszącym 45%.^{33,34} U chorych wymagających chemioterapii (z objawami lub dużą masą nowotworu) rytuksymab kojarzony jest z takimi schematami jak CHOP, CVP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), FMC (fludarabina, mitoksantron i cyklofosfamid) lub z bendamustyną.

W przeciwieństwie do postępowania u chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym w grupie chorych na chłoniaki o powolnym przebiegu celem leczenia nie musi być uzyskanie odpowiedzi całkowitej, choć jej osiągnięcie po leczeniu wstępnym przyczynia się do poprawy przeżycia wolnego od progresji nowotworu. U większości chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o powolnym przebiegu istnieje duże ryzyko nawrotu po pierwotnym leczeniu. Wśród uczestników jednego z badań, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem (pojedyncza dawka podawana co 2 miesiące przez 2 lata), stwierdzono poprawę przeżycia wolnego od progresji (74,9 vs 57,6% w grupie nieotrzymującej leczenia podtrzymującego), ale w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 36 miesięcy, przeżycie całkowite nie różniło się znamienne.²⁵ Podtrzymujące leczenie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia neutropenii i zakażeń wymagających interwencji.

Chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwciałem lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu doszło u nich do nawrotu albo progresji nowotworu, są uznawani za opornych na działanie rytuksymabu. Nie poznano dotychczas molekularnego mechanizmu powstawania oporności. W grupie chorych z nawrotami często ponownie stosuje się chemioimmunoterapię, a następnie u części z nich leczenie podtrzymujące rytuksymabem.^{35,36}

U chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu powolnym badano przydatność znakowanych izotopem radioaktywnym przeciwciał anty-CD20, takich jak ibrytumomab tiuksetan (przeciwciało monoklonalne

sprężone z izotopem itru 90)³⁷ i tosytumomab (przeciwciała sprężone z izotopem jodu 131).³⁸ Stosowanie znakowanych radioizotopem przeciwciał anty-CD20 wywołuje poważne późne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, wynikające z nieswoistego oddziaływania na komórki szpiku kostnego. Z uwagi na możliwość wystąpienia takich powikłań przeciwciała powinny być stosowane w monoterapii lub sekwencyjnie z konwencjonalną chemioterapią.^{37,38} Mimo uzyskiwania dużych odsetków odpowiedzi terapeutycznych na takie leczenie rozpowszechnienie metody jest ograniczone z uwagi na ryzyko późnej dysplazji szpiku kostnego, a także z powodu niedogodności związanych z koniecznością współpracy ze specjalistami medycyny nuklearnej w celu zaplanowania i realizacji leczenia.

W badaniu dotyczącym kosztów leczenia, opartym na danych z 2003 r., stwierdzono, że w Stanach Zjednoczonych koszt podania pojedynczego wlewu rytuksymabu wyniósł 2871 dolarów.³⁹ W podobnych badaniach oszacowano koszt pojedynczego wlewu leku w Wielkiej Brytanii na 1170 funtów (około 2150 dolarów w 2004 r.),⁴⁰ a w Holandii na 2088 euro (około 2700 dolarów w 2005 r.).⁴¹

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Doświadczenie z użyciem przeciwciał anty-CD20 w praktyce klinicznej dotyczy głównie rytuksymabu. Podanie pierwszej dawki u ponad połowy chorych wywołuje reakcje infuzyjne, takie jak pokrzywka, gorączka i dreszcze. Ich przebieg jest zwykle łagodny, ale u 10% chorych mogą wystąpić poważniejsze objawy, w tym obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, sztywność mięśni, skurcz oskrzeli i obrzęk naczynioruchowy.⁴² Opisano również zaburzenia rytmu serca i ostre zespoły wieńcowe oraz rozwój ostrej śródmiąższowej choroby płuc, która może być przyczyną zgonu.⁴³ Wystąpienie ostrych objawów jest wskazaniem do zwolnienia lub zatrzymania wlewu, który można rozpocząć ponownie po ich ustąpieniu. Kolejne wlewy wywołują zwykle mniej objawów i można je podawać szybciej. U chorych, u których występują znaczące klinicznie reakcje nadwrażliwości typu I, a wynik testu skórniego w kierunku rytuksymabu jest dodatni, przed podaniem kolejnych dawek leku we wlewie dożylnym należy rozważyć przeprowadzenie odczulania według 12-etapowego protokołu.⁴⁴

U leczonych rytuksymabem opisywano też perforacje jelita. Na wystąpieniu takich działań niepożądanych są narażeni zwłaszcza chorzy z zajęciem tkanki chłonnej przewodu pokarmowego.⁴⁵ Zdarzały się również reakcje ze strony skóry i błon śluzowych, np. zespół Stevensa-Johnsona.⁴⁶

W następstwie działania rytuksymabu można się spodziewać zmniejszenia populacji limfocytów B i pewnego upośledzenia odporności, dlatego dość częstym powikłaniem jest zakażenie. Analiza łącznych danych uzyskanych od 356 chorych wykazała występowanie zakażeń w 30% przypadków: w 19% były to zakażenia bakteryjne, w 10% wirusowe, a w 1% grzybicze.⁴⁷ Po leczeniu rytuksymabem obserwowano nawrót zapalenia wątroby typu B o piorunującym przebiegu, dlatego wcześniej należy przeprowadzić badania przesiewowe w tym kierunku, a nosiciele wirusa starannie monitorować.⁴⁸ Rzadko spotykanym, ale groźnym powikłaniem leczenia rytuksymabem jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia wywołana przez wirus JC. Występowała ona głównie u chorych otrzymujących lek w skojarzeniu z chemioterapią lub przeszczepieniem komórek macierzystych hematopojezy.⁴⁹

Późną neutropenię (rozpoznawaną zwykle 3-4 tygodnie po leczeniu) opisywano u 3-27% chorych.⁵⁰ Wyniki kilku analiz sugerują jej związek z polimorfizmem genetycznym, który zwiększa powinowactwo receptorów FcγRIIIa.^{51,52} Późna neutropenia ustępuje na ogół po podaniu czynników wzrostu.

ZAGADNIENIA NIEROZSTRZYGNIĘTE

U chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu agresywnym standardową metodą leczenia jest obecnie schemat R-CHOP. Nie wiadomo jednak na pewno, czy jest to optymalny schemat leczenia systemowego. W wielu początkowo przeprowadzonych badaniach stosowano 8 kursów leczenia w rytmie co 21 dni. Późniejsze badania wykazały, że wystarczy podanie 6 kursów R-CHOP powtarzanych co 14 dni.^{18,20} Trwają badania dotyczące innych schematów chemioterapii. Jeden z nich, określany jako DA-EPOCH-R, polega na dołączeniu do R-CHOP etopozydu, przy czym etopozyd, winkrystynę i doksorubicynę podaje się raczej w ciągu 96 godzin niż w bolusie. W jednym z obecnych badań skuteczność tego schematu jest porównywana z wynikami R-CHOP.

Analiza profilu molekularnego wykazała, że morfologicznie identyczne przypadki chłoniaka rozlanego z dużych komórek B to w rzeczywistości kilka podtypów tej choroby o odmiennym przebiegu klinicznym w zależności od pochodzenia komórkowego. Dwa główne podtypy to chłoniaki rozlane z dużych komórek B wywodzących się z centrum zarodkowego oraz z komórek podobnych do aktywowanych limfocytów B.⁵³ W praktyce klinicznej chorzy z profilem molekularnym komórek podobnych do aktywowanych limfocytów B gorzej odpowiadają na leczenie większością schematów, w tym R-CHOP i DA-EPOCH-R, choć dodanie przeciwciała

pozwala na uzyskanie lepszych wyników w obu grupach chorych.^{54,55} Na podstawie analizy podtypu molekularnego lub zastępczych markerów immunohistochemicznych nie ustalono dotychczas, który ze standardowych schematów leczenia jest skuteczniejszy.

W grupie wymagających leczenia chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu powolnym wątpliwości budzą głównie takie zagadnienia, jak wybór wstępnego schematu chemioterapii kojarzonej z rytuksymabem, rola radioimmunoterapii oraz rola leczenia podtrzymującej w indukowaniu oporności na rytuksymab. Nie poznano również znaczenia zastosowania dalszego leczenia przeciwciałami anty-CD20 w połączeniu z chemioterapią lub bez niej u chorych opornych na działanie rytuksymabu.

Wśród chorych na chłoniaki o powolnym przebiegu i niewielkiej masie nowotworu wątpliwości dotyczą znaczenia obserwacji w porównaniu do wdrożenia leczenia wstępnego. W przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu wykazano duży odsetek odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem uzupełnioną leczeniem podtrzymującym lub bez niego, w porównaniu do grupy chorych obserwowanych, a także wydłużenie przerwy do czasu konieczności zastosowania dalszego leczenia.⁵⁶ Ocena odpowiedzi na kolejną metodę leczenia i ocena przeżycia całkowitego wymagają dłuższej obserwacji.

Jak już wspomniano, opracowano kilka przeciwciał anty-CD20 nowej generacji o zwiększonej czynności efektorowej. Nie określono jeszcze znaczenia tych przeciwciał w praktyce klinicznej. Dwa z nich (ofatumumab i obinutuzumab) są obecnie porównywane w badaniach III fazy z rytuksymabem lub schematami terapeutycznymi zawierającymi rytuksymab. Uczestnikami tych badań są zarówno chorzy na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu powolnym, jak i agresywnym.

WYTYCZNE

Zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) leczenie oparte na sześciu kursach schematu R-CHOP w rytmie co 21 dni powinno być stosowane u wszystkich chorych na zaawansowanego, agresywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, niezależnie od wieku.⁵⁷ W przypadku wczesnego stopnia zaawansowania zaleca się podanie 3 kursów R-CHOP i napromienianie pierwotnie zajętych okolic lub podanie 6 kursów R-CHOP. Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) są nieco odmienne.⁵⁸ U chorych w wieku poniżej 60 lat i niskiej punktacji w dostosowanej do wieku skali IPI zaleca się w nich podanie 6 do 8 kursów R-CHOP co

21 dni, a w przypadku wyższej punktacji włączanie ich do badań klinicznych. U chorych w wieku 60-80 lat ESMO zaleca zastosowanie 8 kursów R-CHOP w rytmie co 21 dni lub 6 kursów R-CHOP podawanych co 14 dni. Nie uwzględniono natomiast kojarzenia takiego postępowania z napromienianiem pierwotnie zajętych okolic.

U chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina o przebiegu powolnym NCCN zaleca skojarzenie leczenia rytuksymabem z jednym ze schematów chemioterapii, np. z bendamustyną, CVP, CHOP, albo zastosowanie radioimmunoterapii.⁵⁷ W przypadku uzyskania remisji można rozważać leczenie konsolidujące za pomocą radioimmunoterapii lub podtrzymującego podawania rytuksymabu. Chorzy w podeszłym wieku lub obciążeni innymi chorobami, u których takie postępowanie stwarzałoby ryzyko wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych, mogą być leczeni rytuksymabem w monoterapii lub radioimmunoterapią. Zalecenia ESMO są dla tej grupy chorych podobne.⁵⁹

ZALECENIA AUTORA

Opisany na wstępie chory jest właściwym kandydatem do leczenia schematem zawierającym rytuksymab. Rozpoznany u niego chłoniak jest w III stopniu zaawansowania (zmiany po obu stronach przepony, ograniczone do układu chłonnego), aktywność dehydrogenazy mleczanowej jest zwiększona i nie ma przeciwwskazań do podawania antracyklin w bolusie. Punktacja w skali ryzyka jest dość wysoka lub wysoka. Autor zalecałby podanie mu 6 kursów R-CHOP w rytmie co 21 dni. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia w tym przypadku wynosi około 65%. Po zakończeniu leczenia należałoby wykonać badanie PET-TK, by potwierdzić remisję nowotworu. Jeśli badanie to wykazałoby całkowitą remisję, autor nie zalecałby zastosowania leczenia podtrzymującego, lecz staranne monitorowanie chorego w celu wczesnego wykrycia nawrotu. W przypadku niewyleczenia lub nawrotu powinno się ocenić zdolność chorego do tolerancji agresywnego leczenia ratującego, a następnie wysokodawkowego.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autora są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2012;366:2008-2016. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
4. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;362:1417-29.
5. Tedder TF, Streuli M, Schlossman SF, Saito H. Isolation and structure of a cDNA encoding the B1 (CD20) cell-surface antigen of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:208-12.
6. Uchida J, Lee Y, Hasegawa M, et al. Mouse CD20 expression and function. *Int Immunol* 2004;16:119-29.
7. Beers SA, Chan CH, French RR, Cragg MS, Glennie MJ. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematol* 2010;47:107-14.
8. O'Keefe TL, Williams GT, Davies SL, Neuberger MS. Mice carrying a CD20 gene disruption. *Immunogenetics* 1998;48:125-32.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
10. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-95.
11. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-55. [Erratum, *J Clin Oncol* 2010;28:3670.]
12. Zelenetz AD. A clinical and scientific overview of tositumomab and iodine I-131 tositumomab. *Semin Oncol* 2003;30:Suppl 4:22-30.
13. Robak T. GA-101, a third-generation, humanized and glyco-engineered anti-CD20 mAb for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:588-96.
14. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
15. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-32.
16. Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoinmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:88-96.
17. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
18. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LN18-98.5 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;116:2040-50.
19. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab *versus* CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
20. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. 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;9:105-16.
21. Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase III trial of CHOP-21 *versus* CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* 2011;22:1382-91.
22. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.
23. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Front-line 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;106:3725-32.
24. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:706-14.
25. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51. [Erratum, *Lancet* 2011;377:1154.]
26. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
27. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. 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;28:2373-80.
28. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-63.
29. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
30. Witzens-Harig M, Benner A, Rieger M, et al. Rituximab maintenance therapy in diffuse large B-cell lymphoma in a multicenter prospective randomised phase II study. *Blood* 2011;118:3700. abstract.
31. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP *versus* CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-7.
32. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.
33. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480-4.
34. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-11.
35. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-301.
36. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. 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;28:2853-8.
37. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tixetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-64.
38. Press OW, Unger JM, Brazier RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-9.
39. Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005;103:1644-51.
40. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:1-82.
41. Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J, Huijens PC, Uyl-de Groot CA. Costeffectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands. *Eur J Haematol* 2005;74:194-202.
42. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63:803-43.
43. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chivers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:653-62.
44. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
45. Kollmar O, Becker S, Schilling MK, Maurer CA. Intestinal lymphoma perforations as a consequence of highly effective anti-CD20 antibody therapy. *Transplantation* 2002;73:669-70.
46. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13:1948-50.
47. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.

48. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology* 2008;2:152-62.
49. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. 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;113:4834-40.
50. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:308-18.
51. Weng WK, Negrin RS, Lavori P, Horning SJ. Immunoglobulin G Fc receptor FcγRIIIa 158 V/F polymorphism correlates with rituximab-induced neutropenia after autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:279-84.
52. Li SC, Chen YC, Evens AM, et al. Rituximab-induced late-onset neutropenia in newly diagnosed B-cell lymphoma correlates with Fc receptor FcγRIIIa 158(V/F) polymorphism. *Am J Hematol* 2010;85:810-2.
53. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-47.
54. Wilson W, Jung SH, Porcu P, et al. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2011 December 1 (Epub ahead of print).
55. Fang C, Xu W, Li JY. A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2010;89:1107-13.
56. Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. An intergroup randomised trial of rituximab *versus* a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a): a preliminary analysis. *Blood* 2010;116:6. abstract.
57. National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's lymphomas. Clinical practice guidelines in oncology, version 2.2012 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf).
58. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:Suppl 5:v172-v174.
59. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22:Suppl 6:vi59-vi63.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Jan Walewski
Klinika Nowotworów Układu
Chłonnego,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Przeciwciała anty-CD20 po 15 latach od wprowadzenia do praktyki

Prowadzone przez Davida Maloneya przed blisko 20 laty badania kliniczne i translacyjne nad przeciwciałami antyidiotypowymi, a następnie nad chimerowym przeciwciałem monoklonalnym IDEC-C2B8, obecnie znanym jako rytuksymab, przyczyniły się decydująco do powszechnego wdrożenia tego przeciwciała do leczenia chorych na chłoniaki z komórek B. Przyczyną sukcesu był splot szeregu korzystnych okoliczności: duża aktywność przeciwnowotworowa leku w monoterapii, synergizm ze standardową chemioterapią i względnie mała toksyczność. Mimo dostępności wielu danych laboratoryjnych i długoletniego doświadczenia klinicznego na świecie, nie wyjaśniono w pełni mechanizmu działania rytuksymabu. Wiadomo jednak, że wywiera on bezpośredni efekt cytotoksyczny oraz powoduje mobilizację systemów efektorowych chorego. Bardzo liczne badania randomizowane i populacyjne badania rejestrowe wykazały znamienne statystycznie i istotną klinicznie poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia dzięki dodaniu przeciwciała do leczenia standardowego. Ten postęp w skuteczności leczenia dotyczy wszystkich rodzajów nowotworów wywodzących się z lim-

focytów B i wykazujących ekspresję CD20. W omawianym artykule Maloney ogranicza się do części tzw. wskazań rejestracyjnych rytuksymabu, tj. chłoniaków grudkowych (FL) i chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL).

U chorych na DLBCL, drugi po białaczce limfocytowej najczęstszy rodzaj chłoniaków u dorosłych, dodanie przeciwciała anty-CD20 zwiększyło skuteczność leczenia we wszystkich kategoriach ryzyka, nawet u chorych o dużym ryzyku (≥ 3 niepomyślnych czynników według IPI), których szansa przeżycia wynosiła wcześniej $\sim 20\%$, a obecnie osiąga plateau na poziomie 40-50%. Jednak nawet 50% oznacza oczywiste wyzwanie do dalszych badań. Skuteczność prób poprawienia wyników w tej grupie chorych dzięki zwiększeniu intensywności chemioterapii jest ograniczona, dlatego nadzieje pokładane są w nowych lekach ukierunkowanych na sprzeczowane molekularne szlaki napędowe nowotworu, takie jak szlak zależny od tonicznej aktywacji receptora limfocytów B, szlak fosfatydilinozytolozy lub zespół cyklin.

W chłoniakach indolentnych z komórek B, których modelowym przykładem jest FL, ocena postępów w następstwie wdrożenia przeciwciała anty-CD20 jest trudniejsza ze względu na ich długotrwały i często skąpoobjawowy przebieg. Tu także badania randomizowane wykazały poprawę parametrów przeżycia chorych, w tym jakości przeżycia, dzięki dodaniu rytuksymabu do chemioterapii standardowej. Długotrwałe leczenie podtrzymujące po uzyskaniu remisji znacząco i znamienne statystycznie wydłuża też czas wolny od progresji, ale nie przeżycie całkowite. Do gorących tematów dyskusowanych ostatnio w piśmiennictwie należy aktualność taktyki początkowej obserwacji bez leczenia i leczenie chorych na chłoniaki indolentne w stadium zaawansowania ograniczonym (I i II), bez zmian masywnych. Początkowe zastosowanie u nich monoterapii rytuksymabem znamienne

statystycznie wydłuża czas do następnego leczenia systemowego, a więc poprawia komfort życia i opóźnia konieczność stosowania chemioterapii. Obniża też poziom lęku, znaczący u chorych pozostawionych w obserwacji mimo rozpoznania chłoniaka, co było dotychczas postępowaniem standardowym. Na razie nie wiadomo jednak, jak początkowa monoterapia rytuksymabem wpływa na wyniki odległe i czy poprawia przeżycie. Dlatego taktyka watch & wait jako podejście początkowe do chłoniaków indolentnych jest nadal uzasadniona.

Dotychczas sądzono, że optymalnym leczeniem chorych na chłoniaki indolentne w stadium ograniczonym jest radioterapia okolicy zajętej, która umożliwi większości chorych długotrwałe przeżycie bez nawrotu, a nawet wyleczenie. Ostatnio zakwestionowano to stanowisko na podstawie wyników badań populacyjnych przeprowadzonych przez NCCN. Okazuje się, że w Stanach Zjednoczonych niewielu lekarzy stosuje się do zalecenia radioterapii jako samodzielnej metody leczenia, a najlepsze przeżycie chorych na ograniczone FL uzyskuje się dzięki leczeniu skojarzonemu z immunoterapią lub immunochemioterapią.

Wyniki badań randomizowanych i serii przypadków pozwoliły na zgromadzenie wielu dowodów klinicznych świadczących, że immunochemioterapia z użyciem przeciwciała anty-CD20 jest optymalna również u chorych na chłoniaki inne niż DLBCL i FL. Dotyczy to najczęstszego nowotworu wywodzącego się z limfocytów B, przewlekłej białaczki limfocytowej, w której po raz pierwszy w historii badań klinicznych wykazano poprawę przeżycia całkowitego dzięki dodaniu rytuksymabu do chemioterapii standardowej FC (fludarabina, cyklofosfamid), chłoniaka z komórek płaszczka (immunochemioterapia w indukcyjnej i w leczeniu podtrzymującym) oraz bardzo agresywnych chłoniaków Burkitta i pierwotnych chłoniaków śródpiersia z dużych komórek B.

Badania nad dalszą optymalizacją leczenia chorych na chłoniaki obejmują nie tylko nowe leki ukierunkowane na aberracje napędowe, ale także poszukiwanie biomarkerów o znaczeniu predykcyjnym, które pozwoliłyby na dopasowanie rodzaju leczenia do cech choroby i/lub chorego determinujących optymalną odpowiedź na leczenie oraz biomarkerów mogących służyć za parametr zastępczy skuteczności klinicznej. Coraz więcej dowodów wskazuje, że markerem łączącym cechy prognostyczne, predykcyjne i cechy zastępczego parametru końcowego jest poziom minimalnej choroby resztkowej. Pojęcie to pierwotnie zdefiniowano dla chorych na ostre białaczki na podstawie ściśle skategoryzowanych kryteriów diagnostyki molekularnej, a coraz częściej także diagnostyki metodą fluorocytometrii przepływowej. Eradykacja choroby resztkowej w wczesnej fazie indukcyjnej remisji jest zasadniczym czynnikiem rokowniczym oraz predykcyjnym, pomocnym w wyborze

optymalnego wariantu leczenia standardowego w ostrych białaczkach limfoblastycznych. Okazuje się, że poziom choroby resztkowej ma także zasadnicze znaczenie dla wyniku zastosowania immunochemioterapii w przewlekłej białaczce limfocytowej. Po osiągnięciu remisji molekularnej metoda leczenia, która do niej doprowadziła, nie ma znaczenia dla przeżycia całkowitego chorych. Podobne obserwacje dotyczą chorych na chłoniaka z komórek płaszczka. Problemem jest ocena choroby resztkowej w przypadku chłoniaków, których komórki rzadko występują we krwi lub w szpiku. Teoretycznie przydatna w takich przypadkach mogłaby być wczesna (po 1-2 kursach immunochemioterapii) ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą FDG-PET, która jest obecnie przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Istotnym elementem optymalizacji leczenia jest przeciwdziałanie powikłaniom. Maloney zwraca uwagę na szereg aspektów bezpieczeństwa immunochemioterapii związanych ze znacznym stopniem immunosupresji, wyrażonej m.in. głęboką i długotrwałą limfopenią komórek B i osłabieniem lub zniesieniem humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Co prawda badania prospektywne i metaanalizy nie wykazują znaczącego wzrostu ryzyka zaleźnego od zakażeń, opublikowano jednak pojedyncze opisy groźnych powikłań wynikających m.in. z reaktywacji wirusów hepatotropowych, konieczne jest zatem zachowanie czujności.

Wdrożenie przeciwciała anty-CD20 do powszechnego leczenia chorych na nowotwory wywodzące się z komórek B było przełomowym osiągnięciem w hematologii, do którego istotnie przyczyniły się badania Davida Maloneya. Immunochemioterapia stosowana jako leczenie standardowe jest obecnie płaszczyzną odniesienia do dalszego postępu, na który mamy nadzieję w związku z osiągnięciami genetyki molekularnej i biologii komórki.

ZALECANE PIŚMIENNICTWO

- Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994;84:2457.
- Alduaij W, Illidge T. The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress? *Blood* 2011;117:2993-3001.
- Böttcher S, Ritgen M, Fisher K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:980-988.
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531.
- Reeder CB, Ansell SM. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations. *Blood* 2011;117:1453-1462.
- Cheson BD. Waiting is the hardest part. *J Clin Oncol* 2012;30:3781-3782.
- Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. *Blood* 2012;119:3659-3667.