

Wojciech Jurczak¹, Jan Walewski²

¹Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudek

Rituximab in the treatment of follicular lymphoma

Adres do korespondencji:

dr med. Wojciech Jurczak
Klinika Hematologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków

STRESZCZENIE

Najnowsze dane epidemiologiczne i badania retrospektywne wskazują — wbrew powszechnemu do niedawna pogładowi — na poprawę przeżycia chorych na chłoniaki grudek w okresie ostatnich 20 lat, która nastąpiła na świecie w związku z rozpowszechnieniem chemioterapii wielolekowej, jeszcze przed wdrożeniem przeciwciał monoklonalnych do szerokiej praktyki klinicznej. Wdrożenie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rituksymab) do leczenia skojarzonego z chemioterapią jest przełomowym osiągnięciem od czasu wprowadzenia chemioterapii wielolekowej 30 lat temu i reprezentuje jeden z rzadszych sukcesów w medycynie ostatnich lat, ponieważ doprowadziło do znaczącego wzrostu skuteczności leczenia bez istotnego zwiększenia jego toksyczności. Większa skuteczność, wykazana na podstawie licznych międzynarodowych (z udziałem ośrodków polskich) badań klinicznych o niekwestionowanej mocy dowodowej, dotyczy wszystkich zasadniczych parametrów: częstości remisji, czasu jej trwania oraz czasu przeżycia całkowitego chorych. Jednocześnie następuje znacząca poprawa jakości życia wielu chorych, u których nie dochodzi do nawrotów choroby i konieczności długotrwałego, najczęściej nieskutecznego leczenia z zastosowaniem kolejnych, zwykle toksycznych programów chemioterapii. Dlatego też zastosowanie rituksymabu wraz z chemioterapią w celu uzyskania remisji, a następnie w leczeniu podtrzymującym jest optymalnym postępowaniem u chorych na chłoniaka grudek (FL). Tak jednoznaczne stwierdzenie jest możliwe dzięki wynikom zakończonych w ciągu ostatnich 2 lat badań klinicznych fazy III, do których włączono ponad 3000 chorych. W artykule przedstawiono przegląd najważniejszych badań klinicznych dotyczących chłoniaków grudek z ostatnich lat.

Słowa kluczowe: chłoniak grudek, rituksymab, immunochemioterapia

ABSTRACT

Despite previous observations, recent epidemiological and retrospective data show improvement in follicular lymphoma (FL) outcome, due to increased use of polychemotherapy in the last 20 years, even before the era of rituximab. Chemoimmunotherapy with rituximab — an anti CD20 monoclonal antibody — is an undisputable outbreak and one of the rare examples of novel treatment modalities, where an increased antineoplastic efficiency is achieved literally without any additional toxicity. Numerous, international randomized studies (conducted with participation of Polish centers) demonstrated statistically important benefit, of the addition of rituximab: it increased remission rate, remission duration and overall survival. It also results in an important improvement of life quality of the patients: fewer and less frequent relapses means less exposure to toxic and mostly inefficient chemotherapy regimens. Therefore including rituximab in an induction chemotherapy and later in subsequent consolidation is a recommended treatment of choice in follicular lymphoma. This recommendation is based on several phase III studies, where over 3000 patients were randomized. In this review paper, we present the results of recent, most important clinical trials in FL.

Key words: follicular lymphoma, rituximab, immunochemotherapy

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*), którego częstość występowania zależy od szerokości geograficznej: 35% — w Ameryce Północnej, 20–30% — w Europie Zachodniej, do 3–4% — w krajach wschodniej Azji. W Polsce według aktualnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2003 r. rozpoznano 238 nowych przypadków zachorowań na FL, co stanowi 4% wszystkich zarejestrowanych zachorowań na NHL. Jednak wśród tych zachorowań 21% (1145 przypadków) stanowią chłoniaki „inne i nieokreślone”, wśród których mogą się znajdować nierozpoznane przypadki FL. W rejestrze chorych z Małopolski (1160 chorych, 8% przypadków bez konkretnie określonego podtypu chłoniaka) FL stanowił 8% [1, 2]. Ponadto, biorąc pod uwagę naturalny wieloletni przebieg choroby, w którym kolejne, wymagające terapii wznowy są regułą, rzeczywista liczba leczonych chorych z tym rozpoznaniem jest wielokrotnie większa.

W większości przypadków rozpoznanie patomorfologiczne FL nie jest trudne. Obraz mikroskopowy jest charakterystyczny, naciek komórek nowotworowych przypomina grudki chłonne (GC, *germinal center*). W zależności od liczby centroblastów, które można zobaczyć w polu o dużym powiększeniu preparatu barwionego hematoksylina/eozyną, histopatolodzy wyróżniają stopnie G1–G2 i G3a (odpowiednio 0–5, 6–15 i > 15 centroblastów). Stopień 3b, w którym widoczne są lite nacieki centroblastów i nie występują centrocyty, większość klinicystów traktuje jak chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) występują również 2 rzadkie warianty histologiczne FL: *diffuse follicular center lymphoma* i *cutaneous FL*. Barwienia immunohistochemiczne wykazują obecność CD-19/CD-20/CD-22 (antygenów powierzchniowych dojrzałych komórek B), CD-10 i/lub bcl-6 (charakterystycznych dla limfocytów B w grudkach odczynowych) oraz — w blisko 90% przypadków — bcl-2. Struktura grudek chłonnych jest również widoczna w barwieniu wykazującym obecność antygenu CD-21 (immunostatyny) znajdującego się na tworzących ich zrąb komórkach dendrytycznych. Brak ekspresji bcl-2 w fizjologicznych odczynowych GC pozwala na ich różnicowanie z większością przypadków chłoniaka grudkowego. W przypadkach FL bcl-2 ujemnych (ok. 10%) różnicowanie opiera się na ekspresji Ki-67 w GC (stosunkowo niska w FL, wysoka w odczynie) i lokalizacji komórek CD-10 dodatnich (w FL część komórek chłoniakowych znajduje się poza GC) [3]. Metody cytogenetyczne lub korzystające z reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) są w tych przypadkach rzadko pomocne — t(14;18) koreluje z obecnością bcl-2 [4].

Mimo względnej homogenności morfologicznej choroby ma różnorodny przebieg kliniczny: od przypadków

o stosunkowo dobrym rokowaniu, które charakteryzuje powolna progresja i dobra odpowiedź na leczenie w kolejnych wznowach procesu, do źle rokujących, w których następuje szybka progresja kliniczna lub transformacja histologiczna w postać chłoniaka o wysokiej złośliwości (DLBCL) już w pierwszych kilkunastu miesiącach od rozpoznania. Należy więc zastanowić się, czy można przewidzieć przebieg kliniczny u poszczególnych chorych oraz czy cechy odpowiedzialne za progresywny przebieg lub transformację występują już przy rozpoznaniu FL, czy raczej są wynikiem progresji choroby i nagromadzenia się dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych. Mimo że na temat chłoniaka grudkowego wiadomo coraz więcej, tych wątpliwości jednoznacznie nie rozstrzygnięto.

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*), opracowany dla NHL o średnim i dużym stopniu złośliwości (w czasie, gdy jako klasyfikację NHL stosowano tak zwaną formułę roboczą — *working formulation*), dobrze sprawdza się u chorych na DLBCL. U pacjentów z FL wskaźnik IPI jest mało przydatny ze względu na niewielką liczbę chorych w grupie o niskim ryzyku i stosunkowo małą różnicę pomiędzy przeżyciem chorych w grupie o pośrednim i wysokim ryzyku. Ponadto w FL wykazano brak istotnego znaczenia prognostycznego obecności zmian pozawęzłowych, jednego z czynników ryzyka w IPI. Na podstawie analizy 1795 chorych na FL leczonych w latach 1985–1992 (jeszcze przed powszechnym stosowaniem rituksymabu) opracowano wskaźnik rokowniczy specjalnie dla tej grupy chorych: FLIPI — *follicular lymphoma international prognostic index* [5] (tab. 1). Pozwala on wyróżnić chorych z grupy małego, pośredniego i dużego ryzyka na podstawie podstawowych danych klinicznych, takich jak: wiek, stopień zaawansowania klinicznego, stężenie hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i liczba zajętych okolic. Podobnie jak IPI, FLIPI nie umożliwia jednak przewidywania

Tabela 1. Klasyfikacja FLIPI (*follicular lymphoma international prognostic index*)

Table 1. FLIPI (*follicular lymphoma international prognostic index*)

Parametr	Niekorzystne rokowanie
Wiek	> 60 lat
Stadium zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji <i>Ann Arbor</i>	III–IV
Stężenie Hb	< 12 g/dl
LDH	> N

Liczba okolic, w których powiększone są węzły chłonne > 4; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; N — norma laboratoryjna

przebiegu choroby u indywidualnych chorych — szybka progresję czy transformację obserwuje się również w grupie niskiego ryzyka. Mało przydatne w ocenie rokowania okazały się także początkowo wykonywane dla tego celu badania ekspresji genów z zastosowaniem mikromacierzy. Nie udało się znaleźć istotnych rokowniczo różnic w samych komórkach chłoniaka. Bardziej interesująca okazała się natomiast analiza ekspresji genów w nienowotworowych komórkach nacieku zapalnego, towarzyszącego FL. Rokowanie jest lepsze w przypadkach z dominującą ekspresją genów charakterystycznych dla limfocytów T (odpowiedź immunologiczna typu I), gorsze u chorych z ekspresją genów charakterystycznych dla makrofagów (odpowiedź immunologiczna typu II) [3]. Potwierdzeniem wniosków z tych badań molekularnych są wyniki retrospektywnej oceny immunohistochemicznej liczebności makrofagów (komórki CD-68+) w tkance FL. Występowanie ponad 15 takich komórek w dużym polu widzenia (LAM, *lymphoma associated macrophages*) wiązało się z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wynoszącym niespełna 2 lata w porównaniu z PFS > 7 lat w przypadkach, w których liczebność LAM była mniejsza [6]. Cytowane tu badania potwierdzają dawne hipotezy o istotnym znaczeniu odpowiedzi układu odpornościowego dla przebiegu chorób nowotworowych, w tym chłoniaków. Mediana przeżycia chorych, u których dominuje w tkance chłoniaka odczyn komórkowy ze strony limfocytów T, wynosi ponad 10 lat w porównaniu z niespełna 4 latami w przypadkach, w których dominuje odczyn ze strony monocytów/makrofagów. Podejmując leczenie cytostatykami, poważnie zakłóca się ten złożony i tylko orientacyjnie poznany układ homeostazy. Przeciwnie, powszechnie uznana taktyka obserwacji bez leczenia (*watch and wait*) w przypadkach bezobjawowych oszczędza ewentualne mechanizmy odpornościowe, które powstrzymują postęp choroby u większości chorych przez wiele lat. Celowość tej taktyki zyskuje teraz potwierdzenie w badaniach molekularnych [7].

Postępy w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe

Wyniki opublikowanych w okresie minionego roku badań epidemiologicznych rejestrów Stanów Zjednoczonych [7] oraz metaanalizy SWOG (*Southwest Oncology Group*) [8] i *M.D. Anderson Cancer Center* Uniwersytetu Tekszańskiego [9] podważyły dotychczas powszechny pogląd o braku wpływu leczenia na przebieg naturalny chłoniaków przewlekłych. Wskazały one, że w latach 1974–2000 nastąpił znamienny statystycznie wzrost całkowitego przeżycia chorych na chłoniaki grudkowe. W badaniach populacyjnych wzrost ten wyniósł 11%

w okresie 20 lat, a w badaniach klinicznych SWOG obejmujących okres 25 lat redukcja śmiertelności w pierwszych 4 latach od początku leczenia wyniosła 70%. Do możliwych przyczyn poprawy przeżycia u tych chorych zalicza się postępy w leczeniu wspomagającym, zwiększenie intensywności chemioterapii oraz — w ostatniej dekadzie — wdrożenie przeciwciała anty-CD20 — rituksymabu do programów badawczych i standardowych w leczeniu chorych na chłoniaki z limfocytów B. Wpływ rituksymabu na wydłużenie przeżycia chorych na FL potwierdzają wyniki aktualnej metaanalizy czasu przeżycia chorych leczonych po raz pierwszy w ramach 5 randomizowanych badań klinicznych (n = 994). Stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia chorych, u których stosowano rituksymab oraz chemioterapię, w porównaniu z chorymi leczonymi bez przeciwciała — współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,61; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,47–0,80 [10].

W badaniach klinicznych III fazy wykazano wydłużenie przeżycia chorych na FL w związku ze stosowaniem następujących czynników/metod:

- interferon α (INF α);
- rituksymab;
- leczenie mieloablacyjne (chemioterapia w wysokich dawkach \pm radioterapia) z autotransplantacją komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *auto hematopoietic cell transplantation*).

Interferon α nie jest ulubionym lekiem pacjentów ani prowadzących ich lekarzy ze względu na dokuczliwe działania niepożądane. Jednak ostatnio jego skuteczność wyrażającą się wydłużeniem okresu wolnego od choroby (EFS, *event free survival*) i czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival time*) potwierdzono na podstawie metaanalizy 11 badań III fazy, którymi łącznie objęto 1922 chorych [11]. Stosowanie INF- α 2 wydłuża OS, co staje się widoczne po 3–4 latach od zakończenia leczenia. Warunkiem jest stosowanie interferonu w skojarzeniu z względnie intensywną chemioterapią, której podstawą są antracykliny (p = 0,00005) w dawce nie mniejszej niż 5 mln jednostek (nie mniej niż 36 mln jednostek/miesiąc; p = 0,000008). Lepsze efekty osiąga się, kojarząc interferon z chemioterapią w leczeniu indukującym niż stosując go w leczeniu podtrzymującym (p = 0,04). Analizując wyniki przedstawionych poniżej badań III fazy z zastosowaniem rituksymabu, należy zwrócić uwagę, że w części z nich w leczeniu indukującym lub podtrzymującym wykorzystano interferon.

Rola auto-HCT u chorych na chłoniaki grudkowe nie jest tak bezsporna jak interferonu czy rituksymabu. Za jej zastosowaniem przemawiają jedynie wyniki leczenia 90 chorych włączonych do randomizowanego badania CUP (*Chemotherapy — Purged — Unpurged Bone Marrow Transplantation*) [12] i analiza podgrup w badaniu GOELAMS (*Groupe Ouest–Est des Leucémies et des*

'Autres Maladies du Sang') [13]. Należy zwrócić uwagę, że oba te badania przeprowadzono, zanim powszechnie zaczęto stosować rituksymab, a wydłużenie OS potwierdzono jedynie u chorych z wysokim ryzykiem (FLI-PI ≥ 3). Obiecujące wyniki wczesne, wyrażające się częstością obiektywnych odpowiedzi (RR, *relative response*) równą 100% i wydłużeniem EFS, pogarszają odległe efekty niepożądane chemioterapii w dużych dawkach. Po 10 latach od przeszczepienia wtórne choroby nowotworowe, w tym zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloblastic leukemia*), stwierdza się w 10% przypadków (czyli u blisko 1/3 spośród żyjących w tym czasie chorych).

Allotransplantacja u chorych na FL wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem nawrotu choroby niż auto-HCT. Jednak około 30-procentowa śmiertelność związana z tą procedurą (TRM, *treatment-related mortality*) sprawia, że przeżycie całkowite jest podobne w przypadku obu rodzajów procedur przeszczepowych. Szczególne zainteresowanie w ostatnich latach budzą procedury o zredukowanej intensywności kondycjonowania.

Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych prowadzono u chorych na chłoniaki grudkowe jeszcze przed rozpoczęciem badań dotyczących chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Wcześniejsze uznanie immunochemioterapii jako standardu leczenia DLBCL wynika z większej dynamiki tej choroby: niepowodzenie leczenia skraca znamienne czas przeżycia, dlatego też istotne statystycznie różnice w OS ujawniają się już w czasie kilkunastu miesięcy od włączenia chorych do badania. Choć dodanie rituksymabu do chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) przynosi korzyść wszystkim pacjentom z DLBCL, jest to widoczne szczególnie wyraźnie w przypadku chorych z względnie małym ryzykiem. U chorych na FL, u których naturalny przebieg choroby jest znacznie dłuższy, o wiele trudniej wykazać istotne różnice w czasie przeżycia — większość wniosków dotyczyło początkowo czasu przeżycia wolnego od choroby (EFS). W okresie ostatnich 2 lat podsumowano wyniki 8 dużych, randomizowanych badań klinicznych, które uzasadniają uznanie immunochemioterapii indukującej remisję z następowym leczeniem podtrzymującym rituksymabem za postępowanie z wyboru u chorych na chłoniaki grudkowe.

Leczenie indukujące remisję z zastosowaniem rituksymabu

Pierwszym znaczącym doniesieniem wskazującym na skuteczność immunochemioterapii FL było badanie Czuczmana i wsp. z 1995 roku. Odnotowano w nim 100-procentową RR, 87-procentową całkowitą remisję (CR, *com-*

plete remission), remisje molekularne u 7 spośród 8 chorych, u których potwierdzono przy rozpoznaniu obecność bcl-2 metodą PCR. Aktualizacja danych po 9 latach obserwacji [14] wykazała, że średni czas wolny od progresji (TTP, *time to progression*) wynosił 83 miesiące (czyli u blisko połowy z 40 uczestniczących w badaniu chorych nadal nie nastąpiła progresja choroby, a u 3 spośród 7 badanych nadal stwierdza się remisję molekularną). Mimo doskonałych wyników badanie to budziło początkowo wiele zastrzeżeń, ponieważ przeprowadzono je w małej grupie chorych o niskim ryzyku, ponadto w wielu ośrodkach na świecie chemioterapii CHOP nie uważa się za standardową ze względu na kontrowersyjną rolę i toksyczność antracyklin. Zastrzeżenia wzbudzał także skomplikowany rytm dawkowania rituksymabu, którego podstawą były hipotetyczne założenia.

Podstawą rejestracji rituksymabu w leczeniu indukcyjnym zaawansowanych chłoniaków grudkowych było europejskie, randomizowane badanie kliniczne M39021 obejmujące 322 chorych z medianą czasu obserwacji 30 miesięcy, w którym wykazano znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS), czasu do następnego leczenia (TNLT, *Time to next Lymphomas treatment*) oraz zmniejszenie śmiertelności z powodu chłoniaka u chorych leczonych z zastosowaniem programu R-CVP (rituksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w porównaniu z chemioterapią CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) [15]. Rolę immunochemioterapii jako postępowania z wyboru w leczeniu FL potwierdzono ostatecznie w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (tab. 2). Uczestniczyło w nich łącznie blisko 1500 chorych, a średni okres obserwacji wynosił ponad 3 lata [15–18]. Niezależnie od rodzaju chemioterapii: CVP, CHOP, MCP (metoklopramid) czy CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, widezyna, prednizon) dodanie rituksymabu zwiększało częstość CR i RR oraz wydłużało EFS. Podobnie jak w przypadku INF α , całkowite przeżycie było dłuższe u chorych leczonych z zastosowaniem antracyklin. Istotnie statystycznie wydłużenie OS w grupach, w których stosowano rituksymab, wykazano w 3 spośród 4 omawianych badań. Choć u większości z pacjentów stosowano interferon jako leczenie podtrzymujące, różnice OS były widoczne już 1–2 lata po zakończeniu leczenia (efekt INF zaczyna być widoczny 2 lata później) (tab. 3). W badaniu grupy francuskiej GELA (*Groupe d'Etudes Des Lymphomes De l'Adulte*) wykazano większą skuteczność immunochemioterapii mimo 2-krotnie większej liczby kursów chemioterapii w grupie kontrolnej (CHVP $\times 12$ vs. R-CHVP $\times 6$).

W ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez niemiecką grupę GLSG (*German Low-Grade Lymphoma Study Group*) obejmującym 428 chorych (losowy przydział chorych do grup leczonych indukcyjnie: R-CHOP vs. CHOP) po 18-miesięcznej ob-

Tabela 2. Badania randomizowane: chemioterapia ± rituksimab w 1 indukcji remisji u chorych na chłoniaki grudkowe
Table 2. Chemoimmunotherapy in induction treatment of follicular lymphomas — randomized trials

Grupa badawcza	Leczenie randomizowane	n	Mediana EFS (miesiące)	p	OS (%)	p
M39021	CVP vs. R-CVP	322	15 vs. 37	0,0001	81 vs. 89	0,07
GLSG	CHOP vs. R-CHOP	428	30 vs. NR	< 0,0001	90 vs. 95	0,016
M39023 [#]	MCP vs. R-MCP	358	19 vs. NR	< 0,0001	75 vs. 89	< 0,05
FL2000	CHVP* vs. R-CHVP*	359	62% vs. 78% [^]	0,003	–	

[#] — M39023 obejmowało także chorych na MCL i LP; * — w obu ramionach FL2000 leczenie podtrzymujące IFN α ; [^] — mediana nie osiągnięta po 2,5 roku; EFS (*event free survival*) — okres wolny od choroby; OS (*overall survival time*) — czas całkowitego przeżycia; NR — mediana nieosiągnięta

Tabela 3. Porównanie wyników badań M39021 (R-CVP/CVP) i GLSG (R-CHOP/CHOP)

Table 3. Comparison of M39021 (R-CVP/CVP) and GLSG (R-CHOP/CHOP)

	R-CVP	CVP	R-CHOP	CHOP
Liczba badanych (n)	162	159	223	205
RR (%)	81	57	90	96
CR (%)	41	10	20	17
Mediana czasu obserwacji (miesiące)	42		18	
Mediana FFS (miesiące)	27	7	NR	27
OS (%)	89 [#]	81 [#]	95*	90*
Neutropenia 3/4 ^o (%)	24	14	63	53

RR (*relative response*) — obiektywne odpowiedzi; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; FFS (*failure-free survival*) — czas wolny od niepowodzenia leczenia; NR — mediana nieosiągnięta; OS (*overall survival time*) — czas całkowitego przeżycia

serwacji (mediana) wykazano znamienne wydłużenie czasu wolnego od niepowodzeń leczenia (FFS, *failure free survival*), czasu trwania remisji, a także wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych R-CHOP w porównaniu z CHOP — dane takie opublikowano po raz pierwszy. Wyniki te korespondują z cytowanymi doświadczeniami grupy z Buffalo (Czuczman i wsp.). Choć wyniki leczenia chorych na chłoniaki przewlekłe z zastosowaniem programu R-CHOP wydają się najlepsze z dotychczas opublikowanych, to różnice w zakresie planu i metody badań klinicznych, czasu obserwacji chorych i leczenia poindukcyjnego nie pozwalają na sformułowanie ostatecznych wniosków dotyczących optymalnego sposobu leczenia indukcyjnego. W badaniu GLSG czas obserwacji chorych był względnie krótki (1–38 miesięcy, mediana: 18 miesięcy) oraz stosowano drugą randomizację do leczenia poindukcyjnego chorych w wieku < 60 rż: chemio-radioterapia mieloablacyjna oraz autotransplantacja komórek krwiotwórczych (auto-HCT) lub leczenie podtrzymujące interferonem α (IFN α). Ponadto u wszystkich chorych w wieku > 60 rż. stosowano leczenie podtrzymujące IFN α . Te okoliczności nakazują ostrożność w ocenie wyników uzyskanych przez badaczy z GLSG.

Powszechnie wiadomo, że konieczne jest ustalenie optymalnego programu chemioterapii do stosowania w indukcji remisji u chorych na chłoniaki przewlekłe w skojarzeniu z rituksymabem, dlatego też obecnie prowadzi się prospektywne badania kliniczne, których wyniki w pewnym stopniu to umożliwią. Jednym z nich jest międzynarodowe badanie PRIMA (*Primary Rituximab Maintenance*), które sponsoruje grupa francuska GELA i którego celem pierwszoplanowym jest ocena przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS) u chorych leczonych podtrzymująco rituksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na jeden z 4 programów immunochemioterapii (R-CVP, R-CHOP, R-FMC, R-MCP) i u chorych, u których nie zastosowano takiego leczenia. Jednak ocena porównawcza programów chemioterapii jako cel drugoplanowy będzie jedynie orientacyjna, ponieważ nie przewidziano randomizacji między programami indukcyjnymi. Niemiecka grupa OSHO (*East German Study Group Hematology/Oncology*) podjęła decyzję o rozpoczęciu badania satelitarnego w stosunku do badania PRIMA obejmującego chorych włączanych do tego badania z ośrodków niemieckich. W badaniu tym chorych losowo przydzielano do grup, w których

zastosowano jeden z programów indukcyjnych, jednak z planu randomizacji wyłączono program R-CVP.

Pytanie dotyczące względnej skuteczności programów R-CHOP i R-CVP nadal więc wymaga odpowiedzi, którą można uzyskać dzięki przeprowadzeniu badania randomizowanego (tab. 3). Badanie takie przygotowuje Polska Grupa Badawcza Chłoniaków.

Chociaż nie można wykluczyć, że program R-CHOP jedynie opóźnia wystąpienie nawrotu choroby w porównaniu z R-CVP i czas przeżycia całkowitego okaże się zbliżony w przypadku obu programów, to jednak doskonałe wczesne wyniki badania GLSG oraz długotrwałe remisje chorych w badaniu z Buffalo sugerują, że możliwość wyleczenia chorych na chłoniaki grudkowe staje się celem realistycznym, który należy uwzględnić.

Program R-CVP wydaje się mniej skuteczny od R-CHOP, ale jest doskonale tolerowany u starszych chorych. Ponadto kolejne aktualizacje wyników badania M39021 po 30 i 42 miesiącach obserwacji chorych wskazują na coraz wyraźniejszą tendencję w kierunku znaczącej różnicy statystycznej różnicy OS. Różnica przeżycia „zależnego od chłoniaka” (DSS, *disease specific survival*) jest znamienna statystycznie (25 vs. 12 zgonów w grupie chorych leczonych CVP vs. R-CVP, $p = 0,02$). Oba programy są równie bezpieczne pod względem ewentualnego wpływu na mobilizację komórek CD34+ w przyszłości, gdyby taka potrzeba wystąpiła u młodszych chorych w dalszym przebiegu choroby.

Terapia rituksymabem w skojarzeniu z fludarabiną (375 mg/m² rituksymabu — 2 dawki co 4 dni w 1. i 26. tygodniu leczenia oraz 1 dawka 72 godziny przed 2., 4. i 6. kursem fludarabiny 25 mg/m² dziennie przez 1–5 dni, co 28 dni) była przedmiotem badania II fazy w grupie 40 chorych na chłoniaki przewlekłe (FL – 65%) uprzednio nieleczonych (68%) oraz w nawrocie choroby [19]. Program leczenia zmodyfikowano po stwierdzeniu nadmiernej toksyczności hematologicznej u pierwszych 10 chorych: podawanie fludarabiny skracano z 5 do 3 dni, jeżeli toksyczność hematologiczna 3^o/4^o trwała przez co najmniej 2 tygodnie. Chorych wyłączano z badania, jeżeli odnowa hematologiczna nie następowała po 3 tygodniach opóźnienia chemioterapii. Odstawiono profilaktyczne podawanie trimetoprimu/sulfametoksazolu (TMP/SMX) z powodu donniemanego działania nasilającego supresję szpiku, ograniczono stosowanie czynnika stymulującego powstawanie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w okresie aktywnego leczenia i wprowadzono profilaktykę acyklowirem w okresie 6–12 miesięcy po zakończeniu leczenia z powodu częstych (15%) infekcji wirusem opryszczki (HS/HZ, *herpes simplex/zoster*). Częstość odpowiedzi obiektywnych i całkowitych wyniosła 90% i 80%, a po upływie 44 miesięcy obserwacji (mediana) przeżycie wynosiło 85%, w tym w remisji — 61%. Częstość neutropenii 3^o/4^o wyniosła 73%, częstość infekcji lub hospitalizacji

z powodu gorączki w neutropenii — 35%. Liczebność limfocytów CD3+ i CD19+ znacznie obniżyła się w połowie programu leczenia i nie powracała do stanu wyjściowego po upływie 2 lat od zakończenia leczenia. Autorzy badania sugerują, że ze względu na toksyczność i wczesną maksymalną odpowiedź na leczenie w zastosowanych dawkach dalsze badania dotyczące leczenia skojarzonego rituksymabem z fludarabiną powinny uwzględniać zredukowaną dawkę fludarabiny (3 dni) i 1 dawkę rituksymabu (dzień drugi).

Z powyższego przeglądu danych klinicznych wynika, że istnieje pilna potrzeba porównania skuteczności i toksyczności leczenia chorych na chłoniaki przewlekłe za pomocą programów R-CVP i R-CHOP. Charakterystyka tych programów jest zadowalająco udokumentowana wynikami opublikowanych w całości badań randomizowanych o dużej mocy dowodowej i w przypadku programu R-CVP była podstawą jego rejestracji przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) ze wskazaniem do leczenia pierwszej linii chorych na chłoniaki grudkowe. Opublikowane nieco później wyniki badania programu R-CHOP vs. CHOP są wyraźnie lepsze, ale plan obu badań różnił się na tyle istotnie (leczenie poindukcyjne), że bezpośrednie ich porównanie jest niemożliwe. Nie jest też jasne, w jakim stopniu oczywiste różnice toksyczności tych programów mogą wpłynąć na możliwość zrealizowania planu leczenia w populacji chorych w większości > 60 rż. i — pośrednio — na skuteczność, która zwłaszcza u starszych osób zależy w równym stopniu od możliwości uzyskania całkowitej remisji choroby, co od uniknięcia groźnych dla życia powikłań chemioterapii.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem rituksymabu

Monoterapia rituksymabem, wyjątkowo skuteczna u chorych na FL wcześniej nieleczonych (73-procentowa RR, w tym 26-procentowa CR), znajduje zastosowanie także we wznowie choroby (48-procentowa RR, w tym 6-procentowa CR). Koncepcja stosowania rituksymabu w leczeniu podtrzymującym wynikała z badań farmakokinetycznych, w których wykazano stężenia przeciwciała przekraczające 30 µg/ml w surowicy chorych otrzymujących 4 cotygodniowe dawki leku co 6 miesięcy [20] lub 1 dawkę co 2–3 miesiące [21, 22]. W badaniach *in vitro* wykazano natomiast, że już przy stężeniu 10 µg/ml wszystkie wolne receptory CD20 na komórkach chłoniaka są wysyczone.

Leczenie podtrzymujące rituksymabem (MR, *maintenance rituximab*) po chemioterapii indukcyjnej z zastosowaniem tego przeciwciała lub bez niego obecnie pojawia się jako nowy standard postępowania. W 5 rando-

Tabela 4. Badania randomizowane dotyczące leczenia podtrzymującego rituksymabem

Table 4. Rituximab in maintenance therapy — randomized trials

Grupa badawcza	n	Linia leczenia	Indukcja	PFS (miesiące)	p	OS 3-letnie (%)	p
ECOG	237	1°	CVP	61 vs. 15	0,0000003	88 vs. 72	0,03
EORTC	334	Nawrót	CHOP/R-CHOP	52 vs. 15	< 0,0001	85 vs. 77	0,011
GLSG	174	Nawrót	R-FCM/FCM	NR vs. 17	0,0024	75 vs. 61	0,3153
Minnie Pearl	114	Nawrót	R	31 vs. 7	0,007	–	
SAKK	151	1°/nawrót	R	23 vs. 12	0,02	–	

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GLSG — German Low-Grade Lymphoma Study Group; SAKK — Swiss Group for Clinical Cancer Research; PFS (progression free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; OS (overall survival time) — czas całkowitego przeżycia. Oprócz chorych na FL, badania ECOG i Minnie Pearl obejmowały chorych na SLL, a badania GLSG i SAKK — chorych na MCL (chłoniaki z komórek płaszczka)

mizowanych badaniach wykazano znamienne statystycznie i znaczące klinicznie wydłużenie PFS u chorych otrzymujących MR w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 4). W 2 badaniach MR prowadziło do poprawy przeżycia całkowitego. Leczenie podtrzymujące oceniano po różnych programach indukcyjnych: w 2 badaniach — po monoterapii rituksymabem, w 1 badaniu — po chemioterapii CVP, w 2 badaniach — po chemioterapii lub immunochemioterapii (randomizacja przed indukcją). Znamienna poprawa PFS i OS w związku z MR wystąpiła także u chorych otrzymujących rituksymab w indukcyjnej. W związku z dużą wartością dowodową tych danych wkrótce prawdopodobnie nastąpi rejestracja MR jako nowego wskazania.

Praktycznie niezależnie od rodzaju chemioterapii indukcyjnej leczenie podtrzymujące zwiększa częstość RR i CR oraz wydłuża EFS [21–26]. Chłoniak grudkowy różni się pod tym względem od DLBCL, w przypadku którego leczenie podtrzymujące rituksymabem nie przynosi dodatkowych korzyści u chorych leczonych wcześniej z zastosowaniem immunochemioterapii.

W 3 pierwszych badaniach jako leczenie indukujące stosowano rituksymab w monoterapii (4 dawki co 7 dni). U chorych wcześniej nieleczonych dalsze stosowanie rituksymabu znamienne wydłuża średni czas do progresji (36–37 vs. 19 miesięcy, $p = 0,004$). W pozostałych badaniach, w których u wszystkich lub u części chorych występowała wznowa lub oporność FL na leczenie chemiczne, różnice PFS wynosiły odpowiednio 24 vs. 11 miesięcy ($p = 0,02$) w badaniu SAKK (*Swiss Group for Clinical Cancer Research*) i 31 vs. 7 miesięcy ($p = 0,003$) w badaniu z Minnie Pearl. Chociaż leczenie podtrzymujące rituksymabem w porównaniu z powtórzeniem leczenia indukcyjnego rituksymabem w razie wznowy nie różni się pod względem osiąganego OS, należy podkreślić, że po średnio 3 latach obserwacji w ciągłej cał-

kowitej remisji (CCR, *continuous complete remission*) pozostawali jedynie ci chorzy, u których stosowano leczenie podtrzymujące (23 vs. 2%, $p = 0,03$) [23].

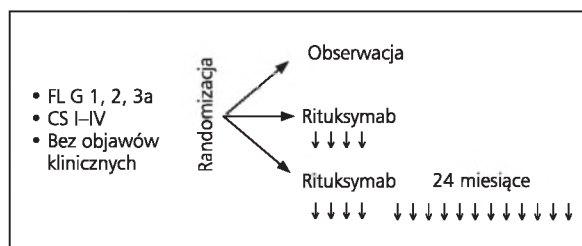
W badaniu ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), przeprowadzonym u chorych wcześniej nieleczonych, jako leczenie indukujące stosowano CVP oraz podawano 4 dawki rituksymabu co 7 dni, powtarzane co 6 miesięcy jako leczenie podtrzymujące. W porównaniu z grupą kontrolną, w której leczenie zakończono na chemioterapii CVP, potwierdzono istotne różnice w zakresie PFS (mediana: 4,2 lata vs. 1,5 lat, $p = 0,00003$) oraz tendencję do wydłużenia całkowitego przeżycia (2-letnie OS — 96 vs. 89% przy $p = 0,06$). Analiza w podgrupach wykazała znamienne statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u chorych na chłoniaki grudkowe oraz w przypadkach występowania zmian masywnych. W badaniu EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), u chorych z gorszym rokowaniem (we wznowie/oporności FL), po zastosowaniu intensywniejszej chemioterapii indukcyjnej (CHOP lub CHOP-R), wydłużenie OS u chorych leczonych podtrzymująco rituksymabem, uzyskało znamienność statystyczną (3-letnie OS 85 vs. 76%, $p = 0,03$). Wyniki badania EORTC były podstawą wniosku rejestracyjnego leczenia podtrzymującego w Europie. Chorych na FL we wznowie/oporności na leczenie poddawano chemioterapii CHOP lub CHOP-R, a następnie — po 2. randomizacji — leczeniu podtrzymującemu rituksymabem lub obserwacji. Leczenie podtrzymujące rituksymabem wydłużało w sposób istotny EFS niezależnie od tego, czy stosowano wcześniej rituksymab w leczeniu indukcyjnym (PFS 51 vs. 15 miesięcy, $p = 0,0001$ w całej grupie chorych, PFS 42 vs. 11,6 miesiące u chorych leczonych CHOP, $p = 0,0001$, PFS 51,4 vs. 23,1 w grupie chorych leczonych CHOP-R; $p = 0,004$).

Tabela 5. Chłoniaki grudkowe — nowe badania kliniczne, otwarte w ośrodkach PLRG

Table 5. Follicular lymphomas — new clinical trials opened in PLRG centers

Sytuacja kliniczna	Plan badania	Sponsor
FL G1, 2, 3a, MZL, SLL, LPL Wcześniej nieleczeni, obecne objawy kliniczne	R-CHOP vs. R-CVP (1 randomizacja), leczenie podtrzymujące vs. obserwacja (2 randomizacja) (ryc. 1)	PLRG
FL G1, 2, 3a Wcześniej nieleczeni, bez objawów klinicznych	R vs. RM vs. obserwacja (ryc. 2)	NCRI UK
FL G1, 2, 3a 1, 2 wznowa, obecne objawy kliniczne	RITZ (po indukującej chemioimmunoterapii leczenie podtrzymujące: rituksymab vs. tiuksetan ibrytumomabu + rituksymab) (ryc. 3)	GLGSG, HOVON
FL G1, 2, Wznowa	Rituksymab w monoterapii vs. rituksymab + bortezomib	Johnson and Johnson

Należy się więc zastanowić, czy można przedstawić algorytm postępowania u chorych na chłoniaki grudkowe uwzględniający najnowsze dane dotyczące biologii choroby i wyniki cytowanych badań klinicznych. Po pierwsze, należy wziąć pod uwagę, że obecnie można wiarygodnie zidentyfikować chorych z grupy wysokiego ryzyka już w chwili rozpoznania choroby na podstawie wskaźnika klinicznego FLIPI (3 i więcej czynników ryzyka) oraz badania immunohistochemicznego diagnostycznego materiału tkankowego (15 lub więcej komórek CD-68+ w dużym polu widzenia). Jak próbowano wykazać w niniejszej pracy, pojawiają się kliniczne przesłanki dotyczące możliwości wyleczenia chorych na chłoniaki grudkowe. Jednak opcje terapeutyczne zależą w pewnym stopniu od wieku i preferencji chorego. Młodym chorym z 3 i więcej czynnikami ryzyka według klasyfikacji FLIPI można zaproponować stosunkowo intensywne leczenie (np. immunochemioterapię R-CHOP) jako leczenie indukujące, z auto-HTC (a we wznowie choroby, nawet allo-HCT) jako konsolidacją. W większości przypadków (u osób starszych, bez wielu czynników ryzyka) właściwsza jest immunochemioterapia z następowym leczeniem podtrzymującym rituksymabem i/lub rozważenie konsolidującej radioimmunoterapii (tiuksetan ibritumomabu). Chociaż nie ustalono, czy rituksymab w leczeniu podtrzymującym umożliwi wyleczenie choroby, dowiedziono, że wydłuża OS. Wybór właściwego programu chemioterapii, rola analogów puryn i czas rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu pozostają nierozstrzygnięte. W każdym nowym przypadku rozpoznania chłoniaka, także grudkowego, należy rozważyć kwalifikację do jednego z licznych prospektywnych badań klinicznych — europejskich i/lub krajowych. Pol-

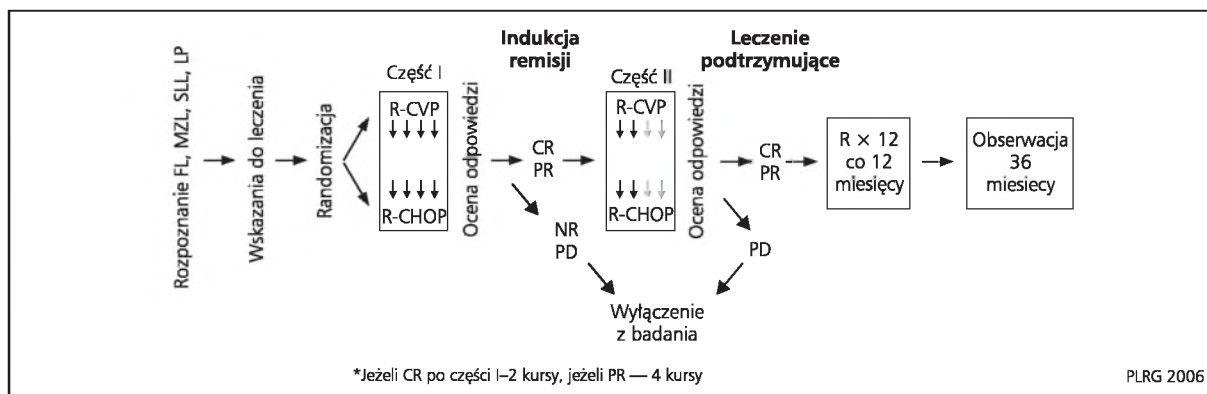


Rycina 1. Badanie międzynarodowe NCRI UK u chorych na chłoniaki grudkowe bez objawów klinicznych

Figure 1. International NCRI UK trial in follicular lymphomas without clinical symptoms

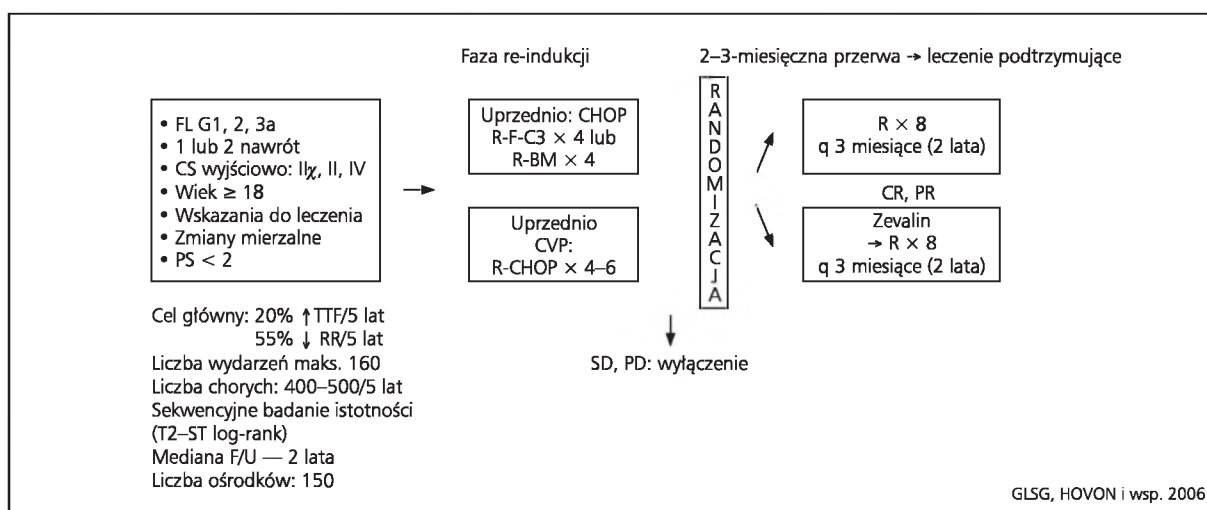
ska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) proponuje chorym na FL możliwość udziału w kilku następujących badaniach obejmujących (tab. 5):

- chorych z niedawno rozpoznany FL, którzy nie spełniają kryteriów rozpoczęcia leczenia — wówczas pacjentom proponuje się randomizację do monoterapii rituksymabem vs. obserwację (badanie *watch and wait*) (ryc. 1);
- chorych na chłoniaki przewlekłe (grudkowe, strefy brzeżnej, limfoplazmocytowe, z małych limfocytów B) ze wskazaniami do podjęcia leczenia (progresywny przebieg, objawy uciskowe, objawy systemowe, cytopenie) — wówczas pacjentów można zakwalifikować do prospektywnego badania PLRG III fazy; randomizacja między R-CVP vs. R-CHOP, z następowym leczeniem podtrzymującym rituksymabem w obu grupach. Badanie to jeszcze przed rozpoczęciem budzi duże zainteresowanie i chęć uczestniczenia w nim ośrodków spoza Polski (ryc. 2);



Rycina 2. Badanie kliniczne PLRG R-CVP vs. R-CHOP. Objasnienie skrótow w tekście

Figure 2. PLRG clinical trial R-CVP vs. R-CHOP



Rycina 3. RITZ: randomizowane badanie międzynarodowe HOVON, GLSG z tiuksetanem ibrytumorabem (Zevalin). Objasnienia skrótow w tekście

Figure 3. RITZ — Randomized International Trial — Zevalin (HOVON, GLSG)

— chorych ze wznową/opornością FL — pacjentów tych można włączyć do programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dopuszczającego możliwość immunochemioterapii R-CVP lub monoterapii rituksymabem. Alternatywą jest randomizacja do grup rituksymabu w monoterapii i terapii skojarzonej rituksymabu z bortezomibem w ramach badania III fazy prowadzonego w 5 ośrodkach PLRG. Wznowa FL u chorych leczonych wcześniej rituksymabem jest rejestracyjnym wskazaniem do poddania pacjentów radioimmunoterapii (tiuksetan ibrytumorabem). Radioimmunoterapia jest szczególnie skuteczna u chorych z małą masą guza, stąd powinno się rozważyć możliwość wcześniejszej chemioterapii w celu cyto redukcji (ryc. 3).

Wobec względnie niewielkiej zachorowalności na FL w Polsce (ok. 10% wszystkich NHL, czyli ok. 250–450 nowych zachorowań rocznie) wysokie koszty nowoczesnego leczenia nie powinny stanowić bariery dostępu. Choroba ma charakter przewlekły, a kolejne wznowy stanowią jej naturalny przebieg kliniczny. Prawidłowe leczenie nie zawsze polega na poddaniu chorych toksycznej chemioterapii upośledzającej możliwość terapii w kolejnej wznowie. Chłoniak grudkowy rzadko przebiega dynamicznie, a jego leczenie można odroczyć o kilka tygodni. Stąd — pomimo z pozoru prostego postępowania — zaleca się przynajmniej konsultację chorego w ośrodku referencyjnym, ze względu na możliwość włączenia go do jednego z wyżej wymienionych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska M., Walewski J. Nowotwory Złośliwe w Polsce. 2003 Warszawa 2005: Centrum Onkologii.
2. Jurczak W., Rudzki Z., Gałązka K. i wsp. High prevalence of Non Hodgkin's Lymphomas in Polish Population — 1106 cases Diagnosed according to WHO Classification in Only One District. *Pol. J. Pathol.* 2006; 57: 45–52.
3. Dave S.S., Wright G., Tan B. i wsp. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2159–2169.
4. Harris N.L., Stein H., Coupland S. i wsp. New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2001: 194–220.
5. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
6. Farinha P., Masoudi H., Skinnider B.F. i wsp. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005; 106: 2169–2174.
7. Ardeschna 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.
8. Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. i wsp. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8447–8452.
9. Liu Q., Fayad L., Cabanillas F. i wsp. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1582–1589.
10. Schultz H. Does combined immunotherapy with the monoclonal antibody Rituximab improve overall survival in the treatment of patients with indolent NHL? Preliminary results of comprehensive meta-analysis. *Blood* 2005; 106 (106a): Abstr. 351.
11. 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.
12. Schouten H.C., Qian W., Kvaloy S i wsp. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3918–3927.
13. Deconinck E., Foussand C., Milpied N. 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 GOELAMS. *Blood* 2005; 105: 3817–3823.
14. Czuczman M.S., Weaver R., Alkuzweny B., Berlfein J., Grillo-Lopez A.J. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4711–4716.
15. Marcus R., Imrie K., Belch A. i wsp. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
16. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. i wsp. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
17. Hieke K. i wsp. Cost evaluation of Rituximab plus MCP vs. MCP alone in advanced stage indolent non-Hodgkin's-lymphoma based on a randomized controlled multicenter trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 87.
18. Salles G.A. i wsp. Rituximab Added {alpha}IFN+CHVP Improves the Outcome of Follicular Lymphoma Patients with a High Tumor Burden: to First Analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 Randomized Trial in 359 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 160.
19. Czuczman M.S., Koryzna A., Mohr A. i wsp. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 694–704.
20. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A. 3rd i wsp. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–4267.
21. 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.
22. Ghielmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S.B. 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: 705–711.
23. 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.
24. Hochster H.S., Weller E., Ryan T. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2004; 22 (14 suppl.): Abstrakt: 6502.
25. Van Oers M.H.J. i wsp. Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab; Mabtheraa) in Remission Induction and Maintenance Treatment of Relapsed /Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma : A Phase III Randomized Intergroup Clinical Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 586.
26. Hiddemann W., Forstpointner R., Dreyling M i wsp. Rituximab maintenance following a rituximab containing chemotherapy significantly prolongs the duration of response in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2005; 23 (16 suppl.): Abstract: 6527.