

Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowe leki i nowe podejścia do leczenia a przeżycie chorych na nowotwory układu chłonnego

Novel agents and new approaches to therapy improve survival of patients with lymphoid malignancies

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jan Walewski
Oddział Intensywnej Opieki
Hemato-Onkologicznej
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 22 23
e-mail: walewski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia chorych na nowotwory układu chłonnego wzrosło w okresie minionego półwiecza o około 50%. Największy postęp osiągnięto w ostatniej dekadzie i dotyczy on także jednostek chorobowych o przebiegu przewlekłym, uważanych do niedawna za nieuleczalne. Wprowadzenie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rituksymab) do leczenia indukującego remisję (immunochemioterapia) chłoniaków z komórek B, zarówno agresywnych, jak i przewlekłych, spowodowało znaczącą klinicznie i istotną statystycznie poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia: częstości odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, bez istotnego wzrostu częstości powikłań leczenia. W przypadku skrajnie agresywnego chłoniaka Burkitta, połączenie rituksymabu z chemioterapią obejmującą naprzemienne stosowanie antymetabolitów i frakcjonowanego dawkowania leków alkilujących umożliwiło osiągnięcie częstości wyleczeń u osób młodych rzędu 90% i 80% — u starszych pacjentów. Zdolność przeciwciał monoklonalnych (anti-CD20 i anti-CD52) do eliminacji komórek nowotworowych z krążenia i szpiku (eliminacja tzw. choroby resztkowej) ożywiła podejście radykalne do leczenia chłoniaków przewlekłych, w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej, które opiera się na wymogu uzyskania całkowitej remisji, a w perspektywie, zakłada możliwość wyleczenia. Znaczenie rokownicze uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej remisji choroby zostało ponownie uznane w związku z postępami w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Wyraźna poprawa przeżycia chorych na szpiczaka od początku lat 90., wynikająca z populacyjnych badań epidemiologicznych, nastąpiła równolegle z upowszechnieniem chemioterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych — procedury, która znacząco zwiększa częstość całkowitej remisji choroby. Ponadto, w ostatnich latach wprowadzono nowe leki (talidomid, bortezomib, lenalidomid), które wykazują znaczącą aktywność przeciwszpiczakową w monoterapii oraz istotnie zwiększają skuteczność programów wielolekowych. Leki te, ingerujące w mechanizmy regulacyjne apoptozy i cyklu komórkowego, są przedmiotem dalszych badań klinicznych dotyczących wielu jednostek chorobowych z grupy chłoniaków, w których leczenie konwencjonalne jest mało skuteczne.

Słowa kluczowe: chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak, immunochemioterapia, autotransplantacja, rituksymab, alemtuzumab, talidomid, lenalidomid, bortezomib

ABSTRACT

Probability of long-term survival of patients with lymphoid malignancies improved over past half-century by around 50% with a major progress seen in the last decade. It is also true for indolent diseases, until recently regarded as incurable. Introduction of monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab) to induction treatment of B-cell lymphomas — aggressive as well as indolent, lead to statistically significant and clinically relevant improvements in all efficacy measures: response rate, progression free survival, and overall survival with-

out additional expense on toxicity. In case of highly aggressive Burkitt's lymphoma, a combination of rituximab with alternating dosing of antimetabolites and fractionated alkylating agents lead to cure rates of 90% order of magnitude in young patients, and around 80% — in the elderly. Ability of monoclonal antibodies (anti-CD20 and anti-CD52) to eradicate lymphoma cells from circulation and bone marrow (minimal residual disease negativity) revived radical approaches to treatment of indolent lymphoma, including chronic lymphocytic leukemia. These approaches involve aiming at complete remission, and assume a cure as a realistic goal of therapy. Recognition of prognostic importance of complete or nearly complete remission recently returned with current advances in therapy of multiple myeloma. Marked improvement in overall survival of multiple myeloma patients seen in population based registries since the beginning of the 90-ties is in parallel to general adoption of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation, a procedure known to substantially increase the rate of complete remission in myeloma. In addition, new agents of proven anti-myeloma activity in monotherapy and improving efficacy of multidrug combinations entered clinical trials and general practice (thalidomide, bortezomib, lenalidomide). These agents that interfere with regulatory mechanisms of apoptosis and cell cycle are subject to current clinical trials in a number of lymphoma entities where conventional treatment is largely ineffective.

Key words: lymphomas, chronic lymphocytic leukemia, myeloma, immunochemotherapy, autotransplantation, rituximab, alemtuzumab, thalidomide, lenalidomide, bortezomib

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 93–100

Przeżycie całkowite jest najbardziej pożądanym parametrem oceny skuteczności leczenia, jednak przez długie lata w niewielu badaniach klinicznych dotyczących chorych na chłoniaki wykazano znaczącą klinicznie i istotną statystycznie poprawę przeżycia. W przypadku chłoniaków agresywnych (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) modyfikacje standardowego programu CHOP — zwiększanie liczby leków i częstotliwości dawkowania — nie wydłużyły życia chorych, chociaż zwiększały toksyczność leczenia. Po blisko 20 latach badań w tym zakresie do końca ubiegłego wieku nie uzyskano znaczącej poprawy. W odniesieniu do chłoniaków przewlekłych (*indolent*) — w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej i szpiczaka plazmocytozowego — wcześniej utrwaliło się powszechne przekonanie o ich nieuleczalności, ze względu na w zasadzie negatywne wyniki badań zmierzających do poprawy przeżycia przez wprowadzanie kolejnych programów chemioterapii i/lub napromieniania.

Przełomowe postępy w leczeniu chłoniaków, wyrażające się poprawą przeżycia zarówno chorych na chłoniaki agresywne, jak i przewlekłe, osiągnięto w okresie ostatniego 10-lecia i wiązały się one z wprowadzeniem leków o nowym, w stosunku do cytostatyków, mechanizmie działania i nowych podejść do leczenia. W 1997 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała pierwsze w onkologii przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rituksymab), które w krótkim czasie stało się elementem leczenia standardowego chłoniaków z komórek B. W następnych latach zarejestrowano kolejne przeciwciała: anti-CD20 sprzężone z radioizotopem itru — ⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetanu w 2002 r. (chłoniaki grudkowe nawrotowe i odporne), przeciwciała anti-

CD52 — alemtuzumab (przewlekła białaczka limfocytowa nawrotowa, a następnie — w pierwszej linii leczenia) w latach 2001 i 2007. W leczeniu szpiczaka plazmocytozowego upowszechniło się zastosowanie melfalanu w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych, leczenie czynnikami immunomodulującymi (talidomid i pochodne) oraz inhibitorem proteasomu (bortezomib). W odniesieniu do chłoniaków skrajnie agresywnych — Burkitta i limfoblastycznych — wdrożono podejścia o wysokiej intensywności i o skuteczności sprawdzonej w leczeniu dzieci. Intensywną chemioterapię w przypadku chłoniaka Burkitta uzupełniono o rituksymab, a w przypadku chłoniaków limfoblastycznych o wiele metod konsolidacji remisji. Te najnowsze osiągnięcia, w połączeniu ze stopniowym postępowaniem w latach minionych, doprowadziły do wzrostu przeżycia 5-letniego chorych na chłoniaki z około 20% w latach 50. XX w. do około 70% obecnie — co oznacza przyrost wyleczeń o 50% w ciągu 50 lat. Nowotwory układu chłonnego stanowią znaczący problem w onkologii, ponieważ zajmują 6. miejsce u mężczyzn i 7. u kobiet pod względem częstości zachorowań na nowotwory, występują we wszystkich grupach wiekowych i we wszystkich umiejscowieniach. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2005 r. zarejestrowano w Polsce 5921 zachorowań na nowotwory układu chłonnego, co stanowi 5% zachorowań na wszystkie nowotwory. Do najczęściej występujących jednostek z tej grupy chorób należą: przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)/chłoniak z małych limfocytów (SLL, *small lymphocyte lymphoma*), szpiczak plazmocytozowy (MM *multiple myeloma*), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin*

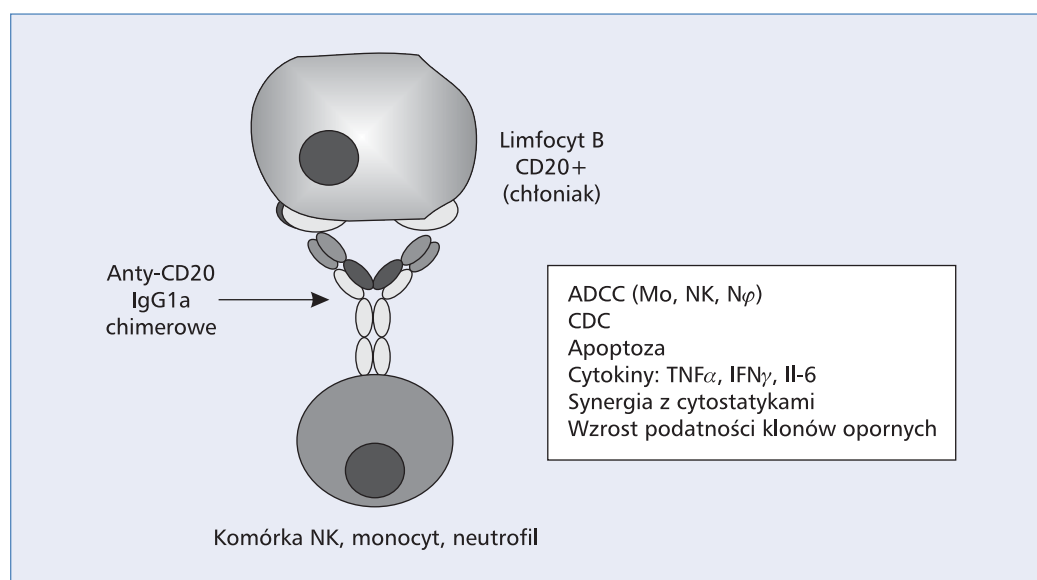
lymphoma). Jednak aż 16% zarejestrowanych przypadków należy do kategorii „inne i nieokreślone”, co oznacza, że nie podano precyzyjnego rozpoznania, które jest niezbędne do podjęcia optymalnego postępowania. Wiadomo również, że w Polsce występuje znaczne niedorejestrowanie zachorowań na chłoniaki (co najmniej 20%). Te okoliczności mogą częściowo tłumaczyć niespodziewanie niską częstość zachorowań na chłoniaki grudkowe (FL, *follicular lymphoma*) w Polsce (9% chłoniaków z wyłączeniem Hodgkina, szpiczaka i przewlekłej białaczki) w porównaniu z ponad 20% w innych krajach Europy. Po uwzględnieniu niedorejestrowania spodziewana liczba nowych zachorowań na chłoniaki w Polsce wynosi ponad 7000 przypadków rocznie.

Postępy badań w dziedzinie biologii molekularnej komórki doprowadziły do zidentyfikowania cząsteczek i szlaków sygnałowych, których selektywna modyfikacja lub blokada może zahamować lub wyeliminować komórki nowotworowe. Powstała nowa klasa leków ukierunkowanych na cele molekularne, które w ostatnim 10-leciu wkroczyły do badań klinicznych i w stosunkowo krótkim czasie wykazały skuteczność oraz zmieniły podejście do leczenia wielu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. W przypadku chłoniaków nowym lekiem o największym znaczeniu jest przeciwciało anti-CD20, rituksymab, którego sukces otworzył nowy rozdział w hematologii — immunochemioterapię i listę nowych leków przeciwnowotworowych — przeciwciał monoklonalnych.

Rituksymab jest przeciwciałem chimerowym, którego część zmienną, rozpoznającą antygen (CD20) uzyska-

no dzięki immunizacji myszy ludzkimi limfocytami B oraz sklonowaniu fragmentu regionu determinującego dopasowanie (CDR, *complementarity determining region*) i połączono metodą rekombinacji genowej z częścią stałą immunoglobuliny ludzkiej klasy IgG1a. Część zmienna łączy się z cząsteczką CD20 obecną na limfocytach linii B, w tym na komórkach większości rodzajów chłoniaków, a fragment Fc części stałej — z odpowiednimi receptorami komórek efektorowych: NK, makrofagów i granulocytów obojętnochłonnych. Połączenie przeciwciała z komórką chłoniaka i z komórką efektorową prowadzi do uwolnienia cytokin, między innymi czynnika martwicy nowotworu alfa ($TNF\alpha$, *tumor necrosis factor alpha*), interferonu gamma ($IFN\gamma$), interleukiny 6 (IL-6), i uruchomienia mechanizmów cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC, *Ab-dependent cellular cytotoxicity*) oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) (ryc. 1). W badaniach *in vitro* wykazano ponadto bezpośrednią aktywację apoptozy i wzrost podatności na cytostatyki opornych klonów komórkowych.

W latach 2000–2006 w wyniku wielośrodkowych badań fazy III wykazano, że dodanie rituksymabu do chemioterapii standardowej u chorych na chłoniaki zarówno agresywne (DLBCL), jak i przewlekłe (FL) prowadzi do poprawy wszystkich parametrów skuteczności leczenia: zwiększenia częstości całkowitej remisji (CR, *complete remission*), zmniejszenia częstości nawrotów i progresji choroby, zwiększenia przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Na podstawie wyników tych badań przyjęto powszechnie nowy standard



Rycina 1. Rituksymab — przeciwciało chimerowe anti-CD-20. Wyjaśnienia skrótów w tekście

Figure 1. Rituximab, chimeric antibody anti-CD20. For abbreviation see the text above

leczenia indukującego remisję u chorych na DLBCL i FL — immunochemioterapię z zastosowaniem rituksymabu i chemioterapii CHOP lub CVP. Ponadto, w badaniach randomizowanych obejmujących chorych na chłoniaki przewlekłe, głównie grudkowe, zarówno pierwotne, jak i nawrotowe, wykazano istotny wpływ leczenia podtrzymującego rituksymabem po uprzednim uzyskaniu remisji na wydłużenie przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby. Już w krótkim okresie kilku lat od wdrożenia tej metody leczenia zaobserwowano, że zmniejszyło się znaczenie kliniczne czynników zwiększonego ryzyka u chorych na chłoniaki agresywne, do których należy wiek > 60 , stan sprawności > 1 , stopień zaawansowania choroby $> II$, liczba umiejscowień pozawęzłowych choroby > 1 i podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) powyżej normy. Przeżycie chorych z grupy najwyższego ryzyka (obecność 3 lub 5 czynników) przekracza obecnie 50%, podczas gdy uprzednio było znacząco niższe.

W badaniach randomizowanych, w których wykazano z dużą mocą większą skuteczność immunochemioterapii od samej chemioterapii, odnotowano ponadto dobrą tolerancję przeciwciała, którego stosowanie — mimo obaw o skutki eliminacji limfocytów B trwającej wiele miesięcy — nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem częstości zakażeń. Ta okoliczność zadecydowała o przełomowym charakterze wdrożenia rituksymabu do leczenia chorych na chłoniaki z komórek B — istotny statystycznie i znaczący klinicznie wzrost skuteczności leczenia osiągnięto bez wzrostu jego toksyczności. Jediną częstą niedogodnością dla chorych leczonych rituksymabem jest występowanie odczynów pirogennych w czasie pierwszego podawania dożylnego przeciwciała, które wiąże się ze wspomnianym uwalnianiem cytokin.

Okres intensywnej badań klinicznych nad immunochemioterapią chłoniaków DLBCL i FL zbiegł się z przełomowymi postępami w leczeniu skrajnie agresywnych chłoniaków Burkitta. Chemioterapia o umiarkowanej intensywności typu CHOP z ewentualnym uzupełnieniem o inne cytostatyki, na przykład antymetabolity w małych/średnich dawkach, dawała szansę wyleczenia nielicznym chorym (ok. 20%) ze względu na wysoką dynamikę proliferacyjną tych nowotworów powodującą szybkie powstawanie oporności na leczenie i progresję choroby w przerwach między cyklami leczenia, a także progresję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zastosowanie u dorosłych chorych programów chemioterapii o sprawdzonej skuteczności u dzieci radykalnie zmieniło rokowanie u tych chorych. Do zasadniczych elementów nowej taktyki leczenia chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) należało skojarzenie frakcjonowanego dawkowania leków alkilujących z wysokimi dawkami an-

tymetabolitów stosowanych naprzemiennie (metotrekstat w dawce 3000–8000 mg/m² podawanej w czasie całej doby i cytarabina w dawce całkowitej 8000 mg/m²) oraz profilaktyka zająćia OUN. To intensywne, ale stosunkowo krótkie leczenie (3–4 cykle) zwiększyło szansę wyleczenia chorych dorosłych (głównie w wieku młodzieńczym) o około 50%. Jednak toksyczność tego leczenia była znaczna (neutropenia i małopłytkowość 4. stopnia, zapalenie błon śluzowych, niewydolność nerek, zakażenia) i prowadziła do powikłań śmiertelnych chemioterapii u około 10% chorych. Sukcesy immunochemioterapii w leczeniu chłoniaków mniej agresywnych stały się przesłanką do modyfikacji podejścia do leczenia BL. Wprowadzenie rituksymabu przed każdym cyklem chemioterapii, redukcja dawek antymetabolitów i dodanie blokerów topoisomeryzy II oraz mikrotubuli do naprzemiennych zestawów wielolekowych umożliwiło zmniejszenie toksyczności (powikłania śmiertelne $< 5\%$) i dalsze zwiększenie skuteczności leczenia BL do ponad 80% wyleczeń. Intensywna immunochemioterapia okazała się również wysoce skuteczna w leczeniu odmiany DLBCL o znacznym ryzyku oporności — pierwotnego (grasiczego) chłoniaka śródpiersia z komórek B (PMLBCL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*).

Dzięki postępom leczenia systemowego szansa wyleczenia chorych na chłoniaki agresywne przekracza 50%, a w przypadku chorych młodszych (< 55 r.) bez zmian masywnych — jest bliska 90% (tab. 1).

W odniesieniu do chłoniaków przewlekłych, których modelowym przykładem są chłoniaki grudkowe, do niedawna istniało powszechne przeświadczenie o ich nieuleczalności. Dotychczas nie wykazano, aby jakkolwiek metoda leczenia systemowego w przypadkach zaawansowanych prowadziła do wydłużenia życia chorych. Ostatnio opublikowane badania epidemiologiczne i metaanalizy badań randomizowanych podważają to przeświadczenie, ponieważ wykazują znamienne statystycznie, stałą poprawę przeżycia całkowitego chorych na FL w kolejnych okresach 5- i 10-letnich między 1974 r. i 2000 r., a ponadto znamienne poprawę przeżycia po wprowadzeniu rituksymabu do programów leczenia. Te obserwacje otwierają nową perspektywę badań klinicznych ukierunkowanych na optymalizację leczenia systemowego chłoniaków przewlekłych z zamiarem osiągnięcia wyleczenia, a także wskazują na potrzebę rewizji podejścia do leczenia chorych w fazie choroby stabilnej i bezobjawowej, polegającego na czujnej obserwacji i odroczeniu chemioterapii do momentu progresji choroby lub wystąpienia objawów. Z badań epidemiologicznych wynika, że poprawa przeżycia u chorych na chłoniaki grudkowe rozpoczęła się jeszcze przed wdrożeniem immunochemioterapii do standardowego leczenia, prawdopodobnie w związku z postępmi chemioterapii wie-

Tabela 1. Zmniejszenie roli czynników ryzyka chłoniaków agresywnych (DLBCL) przed i po wdrożeniu R-CHOP

Table 1. Decreasing the role of diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) risk factors before and after introducing R-CHOP

IPI Grupa ryzyka	Liczba czynników ryzyka	Przeżycie całkowite (%)	
		5 lat [11]	4 lata [4]
Niska	0, 1	73	86
Średnia–niska	2	51	81
Średnia–wysoka	3	43	54
Wysoka	4, 5	26	58

Wiek > 60 lat; PS > 1; CS > II; No. E > 1; LDH > N

lolekowej. Także interferon alfa, stosowany w połączeniu z chemioterapią zarówno w kilku dużych badaniach klinicznych, jak i w praktyce codziennej w niektórych ośrodkach, okazał się czynnikiem wpływającym na wydłużenie życia.

Obiecujące są wyniki wstępne badań klinicznych dotyczących stosowania radioimmunoterapii — przeciwciał anty-CD20 sprzężonych z radioizotopem itru (^{90}Y ibritumomab tiuksetanu) lub jodu (tositumomab ^{131}I tositumomab). Mechanizm działania tych cząsteczek polega na emisji promieniowania β (^{90}Y) lub β i γ (^{131}I) w zasięgu 1–5 mm od przeciwciała związanego z komórką docelową. Przeciwciała te wykazują istotną aktywność zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi metodami leczenia systemowego, zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i w chorobie nawrotowej. Wykazują większą od przeciwciał wolnych aktywność w indukowaniu remisji, która często jest długotrwała. Rola tych przeciwciał w taktyce leczenia chłoniaków jest w trakcie ustalania w toku badań klinicznych.

Chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) należą do największych wyzwań w hematologii, ponieważ u większości chorych nie udaje się osiągnąć wyleczenia, mimo że przejściową remisję choroby można uzyskać stosunkowo łatwo za pomocą chemioterapii stosowanej z sukcesem w innych rodzajach chłoniaków. Mediana przeżycia chorych wynosi około 3 lat, nawroty, a następnie oporność na leczenie wydają się nieuchronne. Dotychczas nie wykazano, aby istniała metoda leczenia wpływająca na wydłużenie życia chorych w przypadkach zaawansowanych. Wykazano jedynie, w wyniku wieloośrodkowego badania randomizowanego, wpływ leczenia mieloablacyjnego (napromienianie całego ciała i cyklofosfamid w wysokich dawkach) z autotransplantacją komórek krwiotwórczych na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Chorych na MCL powinno się leczyć w ramach badań klinicznych, ponieważ nie istnieje skuteczne leczenie, które można by uznać za standardowe. Takie badania prowadzi wiele ośro-

ków europejskich, także w Polsce, i dotyczą one optymalizacji leczenia indukcyjnego z zastosowaniem różnych wersji immunochemioterapii (rituksymab + CHOP lub DHAP lub FC), konsolidacji remisji z zastosowaniem autotransplantacji komórek krwiotwórczych i leczenia podtrzymującego rituksymabem lub interferonem alfa. Wyniki ocen przejściowych tych badań (bez odkrycia ramion randomizacji) są wysoce obiecujące.

Znaczący postęp w ostatnich latach osiągnięto w rozumieniu biologii i w podejściach do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej — chłoniaka z małych limfocytów B (CLL/SLL). Jest to najczęściej występujący u dorosłych zespół limfoproliferacyjny, w którym sukcesy leczenia systemowego były dotychczas ograniczone. Od dawna wiadomo, że w ponad połowie przypadków choroba ma charakter przewlekły i pozbawiony dynamiki, dzięki czemu chorych z powodzeniem można objąć obserwacją bez wdrażania leczenia przeciwnowotworowego, a ich czas przeżycia nie różni się istotnie od spodziewanego w danej grupie wieku. Jednak u części chorych (40–60%) choroba ma charakter progresywny i po pewnym czasie od rozpoznania (1–3 lata), a niekiedy w chwili rozpoznania, występują objawy lub powikłania choroby wymagające leczenia. Wówczas przebieg jest zazwyczaj nawrotowy i po kolejnych fazach leczenia dochodzi do oporności na leczenie. Trwałe wyleczenie (bez zastosowania allotransplantacji szpiku, która jest metodą ciągle eksperymentalną) nie jest wtedy możliwe. W badaniach cytogenetycznych i molekularnych przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że istnieją niewątpliwe wykładniki biologiczne zróżnicowania przebiegu naturalnego i odpowiedzi na leczenie PBL. Do najważniejszych czynników wysokiego ryzyka należą: delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (17p-), delecja długiego ramienia chromosomu 11 (11q-) i brak zmutowania genu części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV, *immunoglobulin variable region, heavy chain*, stopień homologii $\geq 98\%$). Zwłaszcza 17p- wiąże się z dynamicznym

przebiegiem i opornością na chemioterapię. Wyniki wieloletnich badań klinicznych dotyczących chemioterapii CLL prowadzą do wniosku, że optymalna chemioterapia powinna obejmować nukleozyd purynowy (fludarabina lub kladrybina) oraz lek alkilujący (zwykle cyklofosfamid). Jednak chemioterapia rzadko umożliwia uzyskanie całkowitej remisji choroby i prawdopodobnie w niewielkim stopniu wpływa na poprawę przeżycia chorych. Istotny postęp w leczeniu zapowiadają badania randomizowane dotyczące przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rituksymab) i anti-CD52 (alemtuzumab). Alemtuzumab jest przeciwciałem humanizowanym (90% homologii z immunoglobuliną ludzką IgG1), które wiąże się z glikoproteiną (CD-52) obecną na limfocytach B i T. Jest wysoce skuteczny w eliminacji limfocytów (białaczkowych i zdrowych) z krwi obwodowej i szpiku. Znaczącą klinicznie aktywność tego przeciwciała wykazano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z nukleozydem purynowym (F lub FC), w leczeniu choroby nawrotowej oraz w pierwszej linii. Szczególnie obiecująca jest udokumentowana aktywność alemtuzumabu w przypadkach 17p-. Skutecznie eliminuje minimalną chorobę resztkową (obecność komórek białaczkowych mimo spełnionych kryteriów całkowitej remisji hematologicznej, czyli m.in. liczebność limfocytów w krwi obwodowej $< 4000/\mu\text{l}$). W badaniu randomizowanym wykazano większą skuteczność monoterapii z zastosowaniem alemtuzumabu niż chlorambucilu. Leczenie przeciwciałem anti-CD52 wiąże się z dużym ryzykiem groźnych dla życia zakażeń oportunistycznych — wirusowych: wirus cytomegalii (CMV, *Cytomegalovirus*), wirus ospy wietrznej i półpaśca (HZV, *Herpes zoster virus*) i grzybiczych: zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii* (PCP, *Pneumocystis carinii pneumonia*). Ta okoliczność nakazuje zachowanie szczególnej ostrożności w kwalifikowaniu chorych do leczenia, stosowania monitorowania reaktywacji wirusa CMV, profilaktyki przeciwwirusowej i przeciw-PCP i w pewnym stopniu ogranicza możliwości leczenia.

Takie ograniczenia wynikające z ryzyka zakażeń nie dotyczą przeciwciała anti-CD20, rituksymabu, które eliminuje jedynie limfocyty B. Dane porównawcze, retrospektywne, z badań kontrolowanych wskazują na znacząco większą skuteczność skojarzenia rituksymabu z fludarabiną niż samej fludarabiny w kategoriach przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego u chorych na PBL w pierwszej linii leczenia. Wykazano również wysoką częstość całkowitych remisji, w tym eradykacji choroby resztkowej, w następstwie immunochemioterapii R-FC.

Postępy immunochemioterapii otwierają zatem nowe perspektywy również w leczeniu CLL/SLL. Konieczne są jednak dalsze badania w celu wyboru optymal-

nego programu immunochemioterapii indukcyjnej, leczenia wspomagającego (profilaktyka zakażeń) oraz ewentualnego leczenia konsolidującego remisję (alemtuzumab, allotransplantacja).

Postępy w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ostatniej dekadzie można nazwać przełomowymi. Niedawno opublikowane badanie populacyjne szwedzkiego rejestru zachorowań na szpiczaka obejmującego ponad 14 000 przypadków w okresie 30 lat wykazało znaczny, znamieny statystycznie wzrost przeżycia 5-letniego chorych w wieku poniżej 61 lat w okresie 1994–2003 (60–75%) w porównaniu z latami 1987–1993 (50–55%). Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem powodującym wydłużenie życia chorych jest rozpowszechnienie metody leczenia z zastosowaniem wysokich dawek melfalanu i autotransplantacji komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *autologous hemopoietic cell transplantation*) u chorych, których stan biologiczny jest dostateczny (i wieku < 65 l.) do przeprowadzenia tej procedury. Drugim istotnym elementem jest wprowadzenie przed 10 laty talidomidu do leczenia szpiczaka. Ten wycofany w 1961 r. z powodu teratogenności lek sedatywny znalazł nowe zastosowanie jako lek przeciwnowotworowy. Dotychczas w pełni nie poznano mechanizmu efektu przeciwnowotworowego talidomidu i jego pochodnych (ImiDs, *immunomodulatory drugs*) immunomodulujących (lenalidomid), ale obejmuje on następujące działania: zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 i/lub bezpośrednią aktywację apoptozy komórek szpiczaka, hamowanie adhezji komórek szpiczaka do komórek podścieliska szpiku, hamowanie wydzielania cytokin, między innymi IL-6 i naczyniowo śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zahamowanie szlaku NF κ B, hamowanie produkcji TNF α oraz zahamowanie angiogenezy w mikrośrodkowisku szpiku. W badaniach randomizowanych wykazano większą skuteczność talidomidu skojarzonego ze standardowym programem chemioterapii (melfalan + prednizon, MP) w leczeniu pierwszej linii chorych starszych w porównaniu z leczeniem standardowym w kategoriach przeżycia bez progresji i całkowitego. Podobnie w badaniach randomizowanych wykazano wydłużenie przeżycia chorych otrzymujących talidomid w leczeniu konsolidującym lub podtrzymującym po autotransplantacji szpiku w porównaniu z obserwacją. Talidomid z deksametazonem powszechnie stosuje się w leczeniu indukcyjnym młodszych chorych przed autotransplantacją. Ponadto, talidomid jest aktywnym lekiem w przypadkach nawrotu i oporności na chemioterapię. Leczenie talidomidem wymaga ostrożności i działań profilaktycznych w związku z częstym występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz neurotoksyczności.

Kolejnym nowym lekiem o sprawdzonej skuteczności w badaniach randomizowanych jest bortezomib — di-

peptydylowa pochodna kwasu boronowego, powodująca wybiórcze i odwracalne zahamowanie podjednostki katalitycznej (20S) proteasomu. Aktywność proteasomu sprowadza się do regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia wielu białek, które po oznakowaniu przez ubikwitynę podlegają hydrolizie w kompleksie katalitycznym: cyklin (A, B, D, E), inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (p21, p27), inhibitorów apoptozy (bcl-2), czynników transkrypcyjnych (NFκB). Blokada proteasomu w komórkach nowotworowych powoduje apoptozę, a w komórkach normalnych — zatrzymanie cyklu komórkowego. Nadspodziewanie wysoką aktywność przeciwszpiczakową bortezomibu wykazano już w badaniu fazy I u chorych na odporne nowotwory układu krwiotwórczego. W badaniu II fazy u 202 chorych na szpiczaka nawrotowego i odpornego uzyskano odpowiedź u około 1/3 chorych trwającą średnio 1 rok. Na podstawie wyników tego badania, zarejestrowano bortezomib w 2003 r. w Stanach Zjednoczonych, a następnie w Europie. W badaniu randomizowanym wykazano dłuższy czas wolny od progresji u chorych na szpiczaka nawrotowego i odpornego leczonych bortezomibem w porównaniu z chorymi leczonymi deksametazonem w wysokich dawkach. W podobnej populacji chorych zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną wiązało się z dłuższym czasem bez progresji niż w przypadku leczenia wyłącznie bortezomibem — w badaniu randomizowanym, które jako pierwsze wykazało aktywność przeciwszpiczakową antracykliny. Skojarzenie bortezomibu z talidomidem lub lenalidomidem i kortykosteroidem jest prawdopodobnie najbardziej skuteczną z obecnie dostępnych metod leczenia systemowego szpiczaka.

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL, *peripheral T cell lymphomas*) są rzadką jednostką chorobową, często mają postać pierwotnie skórnią i wyka-

zują niewielką podatność na chemioterapię. Ze względu na ekspresję CD-52 obiecujące jest włączenie alemtuzumabu do programów leczenia systemowego PTCL i odpowiednie badania kliniczne są już w toku. Inne podejście polega na zastosowaniu leków wiążących receptory retinoidowe. Aktywacja receptora retinoidowego X (RXR, *retinoid X receptor*) prowadzi do aktywacji apoptozy. Lekiem działającym na podstawie tego mechanizmu, o sprawdzonej już skuteczności w leczeniu pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, jest beksaroten, dostępny zarówno w postaci zewnętrznej, jak i doustnej.

Elementy leczenia chłoniaków decydujące o poprawie przeżycia chorych przedstawiono w tabeli 2.

Podsumowując, rozwój chemioterapii w okresie ostatniego półwiecza umożliwił stopniową poprawę przeżycia chorych na chłoniaki, jednak w latach 90. osiągnął pułap swoich możliwości. Dalszy, dynamiczny postęp leczenia systemowego tych chorób wiązał się z wprowadzeniem w ciąg ostatnich 10-lecia leków ukierunkowanych — w sposób mniej lub bardziej zamierzony, na cele molekularne. Przełomem w leczeniu chłoniaków agresywnych i przewlekłych z limfocytów B było włączenie przeciwciała chimerowego anti-CD20 do chemioterapii standardowej, które doprowadziło do poprawy przeżycia chorych w przybliżeniu o około 20%. W przypadku chłoniaków skrajnie agresywnych istotnym czynnikiem postępu była optymalizacja chemioterapii — odpowiednia intensywność leczenia i dobór leków konwencjonalnych. Wdrożenie analogów purynowych w połączeniu z lekami alkilującymi oraz skojarzenie chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi otwiera nowe perspektywy skutecznego leczenia przewlekłej białaczki limfoproliferacyjnej u dorosłych. Przełomowe zmiany dokonują się aktualnie w leczeniu szpiczaka plazmo-

Tabela 2. Elementy leczenia chłoniaków decydujące o poprawie przeżycia chorych

Table 2. Factors determining successful lymphoma treatment

Rozpoznanie	Leczenie
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	Immunochemioterapia — rituksymab + CHOP
Chłoniak Burkitta	Intensywna naprzemienna chemioterapia z zastosowaniem średnio wysokich dawek antymetabolitów, frakcjonowane dawkowanie leków alkilujących, rituksymab
Chłoniak grudkowy, strefy brzeżnej i limfoplazmocytowy	Immunochemioterapia — rituksymab + CVP lub CHOP w indukcji remisji oraz leczenie podtrzymujące rituksymabem
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B	Chemioterapia indukcyjna z zastosowaniem nukleozydu purynowego i leku alkilującego oraz rituksymab lub alemtuzumab
Szpiczak plazmocytowy	Melfalan w wysokich dawkach + autotransplantacja komórek krwiotwórczych, leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid), inhibitor proteasomu (bortezomib)

cytowego. Oprócz chemioterapii z zastosowaniem melfalanu w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych, która ma ustaloną pozycję leczenia z wyboru w miarę możliwości biologicznych chorego, wdrażane są leki o działaniu bardziej wybiórczym — talidomid i jego pochodne oraz inhibitor proteasomu, które w przeciwieństwie do konwencjonalnej chemioterapii umożliwiają wydłużenie życia chorych, a co najważniejsze — otwierają perspektywę badań klinicznych ukierunkowanych na osiągnięcie wyleczenia.

Piśmiennictwo

1. Gralow J., Ozols R.F., Bajorin D.F. i wsp. Clinical cancer advances 2007. Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 313–325.
2. Armitage J.O. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 29–36.
3. Gribben J.G. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4617–4626.
4. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. The revised International Prognostic Index (R-IPi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–1861.
5. Cheung M.C., Haynes A.E., Meyer R.M. i wsp. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 161–76.
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
7. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. i wsp. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–565.
8. Hoelzer D., Hiddemann W., Baumann A. i wsp. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 2007; 110: 159a, abstr. 518.
9. Palumbo A., Facon T., Sonneveld P. i wsp. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968–3977.
10. Kyle R.A., Rajkumar V.: Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2962–2972.
11. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. i wsp. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 987–994.