

Rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-CD20 stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej z chemioterapią, znacząco wpływa na wyniki leczenia chłoniaków złośliwych B-komórkowych. Wpływ rytuksymabu na układ immunologiczny wykorzystywany jest także w terapii chorób nienowotworowych. Na podstawie 10-letniego doświadczenia w stosowaniu rytuksymabu przedstawiono charakterystykę leku oraz wskazania rejestracyjne i pozarejestracyjne do jego stosowania w onkologii i hematologii. Omówiono także zagadnienia związane z mechanizmem działania rytuksymabu i przyczynami oporności na ten lek.

**Słowa kluczowe:** rytuksymab, chłoniaki złośliwe B-komórkowe, hematologiczne choroby autoimmunologiczne.

## Rytuksymab w hematologii i onkologii w perspektywie 10 lat doświadczeń

*Rituximab in haematology and oncology in 10 years of experience*

Anna Wache, Lidia Gil, Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wprowadzenie

Rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-CD20, wykazuje zdolność niszczenia prawidłowych i nowotworowych limfocytów B z ekspresją antygeny CD20 na swojej powierzchni. Rytuksymab jest szeroko stosowany zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej w leczeniu chłoniaków złośliwych B-komórkowych, a ze względu na wpływ leku na układ immunologiczny, jego zastosowanie wykracza obecnie poza onkologię i hematologię, obejmując schorzenia autoimmunologiczne. W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę rytuksymabu i omówiono wskazania rejestracyjne i inne zastosowania leku w hematologii i onkologii.

### Budowa i mechanizm działania rytuksymabu

Rytuksymab (MabThera, Roche), glikozylowana immunoglobulina otrzymana metodą inżynierii genetycznej, zbudowany jest z 2 łańcuchów lekkich i 2 łańcuchów ciężkich połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi. Regiony zmienne łańcuchów (domena Fab) pochodzą z mysich przeciwciał 2B8 wykazujących szczególnie silne powinowactwo do ludzkiego antygeny CD20. Regiony stałe rytuksymabu (domena Fc) pochodzą od ludzkich łańcuchów  $\kappa$  i IgG1. Lek został zsyntetyzowany w 1993 r. i jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym na szeroką skalę w praktyce klinicznej. W 1997 r. stosowanie rytuksymabu w monoterapii w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. dożylnie raz w tygodniu, przez 4 kolejne tygodnie, zostało zaaprobowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w leczeniu chłoniaków grudek (ang. *follicular lymphoma* – FL).

Rytuksymab działa przez wiązanie się z antygenem CD20 obecnym na powierzchni prawidłowych limfocytów B i prawie wszystkich chłoniaków złośliwych B-komórkowych. Dokładny mechanizm niszczenia komórek przez lek nie jest znany, pod uwagę bierze się jednak kilka kierunków działania:

- cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC),
- cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. *complement-dependent cellular cytotoxicity* – CDCC),
- bezpośrednia indukcja apoptozy,
- efekt szczipionki (ang. *vaccinal effect*) przez limfocyty T [1].

Uważa się, że ADCC jest podstawowym i najważniejszym mechanizmem niszczenia limfocytów CD20 przez rytuksymab, a wskazują na to badania *in vitro*, badania na zwierzętach i analizy kliniczne [2–5]. Mechanizm ADCC polega na związaniu domeny Fc rytuksymabu z receptorami Fc $\gamma$  znajdującymi się na komórkach efektorowych (monocyty, granulocyty, komórki NK). Pobudzone komórki fagocytarne, na drodze fagocytozy lub w następstwie degranulacji ziarnistości cytotoksycznych, niszczą opłaszczone przez rytuksymab komórki docelowe.

Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, used as a single agent or in combination with chemotherapy, has resulted in significant responses in patients with almost every subtype of B-cell lymphoma. Its modulation effects on the immune system have prompted its use in non-neoplastic diseases. Here, based on 10 years of experience, we summarize label and off-label use of rituximab in oncology and haematology. Rituximab mechanisms of action and resistance are discussed.

**Key words:** rituximab, B-cell lymphoma, autoimmune haematological disorders.

Domena Fc rytuksymabu wykazuje również zdolność aktywacji składowej C1q dopełniacza i niszczenia limfocytów CD20 w mechanizmie CDC. Zjawisko to w odniesieniu do rytuksymabu potwierdzają badania *in vitro*, choć wyniki niektórych z nich nie są jednoznaczne [1, 6, 7].

Wykazano również, że rytuksymab bezpośrednio indukuje apoptozę nowotworowych limfocytów CD20. W badaniach *in vitro* wykazano wpływ rytuksymabu, w różnych mechanizmach, na ekspresję czynników antyapoptotycznych [8, 9]. Wykazano ponadto zdolność leku do przemieszczania cząsteczki CD20 w strefę bogatą w lipidy i aktywację kaspaz [10]. Wydaje się, że indukcja apoptozy przez rytuksymab odgrywa główną rolę w usuwaniu krążących nowotworowych limfocytów B, zjawisko to wymaga jednak szczegółowego wyjaśnienia [11].

Niewątpliwie jedną z najciekawszych teorii tłumaczących działanie rytuksymabu jest wspomniany wyżej *efekt szczepionki*. Teoria ta jest wynikiem spostrzeżenia, że powtórne leczenie rytuksymabem z powodu wznowy choroby, wydłuża czas trwania remisji [12]. Uważa się, że lek ten ułatwia prezentację antygenów chłoniaka przez komórki prezentujące antygen i indukuje swoiste limfocyty T [13].

### Farmakokinetyka, farmakodynamika, dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu

Działanie rytuksymabu na limfocyty CD20 stwierdzono w badaniach *in vitro*, a następnie potwierdzono w badaniach klinicznych [14]. Wykazano także synergistyczne działanie rytuksymabu i chemioterapii wobec chłoniakowych limfocytów B i ich uwrażliwienie na działanie chemioterapii [8, 15].

Zalecenia dotyczące dawkowania opracowano na podstawie wyników badań *in vitro* oraz badań klinicznych I i II fazy [16–18]. Większość danych dotyczących farmakokinetyki rytuksymabu pochodzi z badań przeprowadzanych u chorych na FL. Okres półtrwania leku we krwi wynosi ok. tygodnia, ale jego aktywny poziom utrzymuje się przez 3 mies. [19]. Podanie rytuksymabu powoduje gwałtowną deplecję limfocytów B w krążeniu i układzie chłonnym. Skuteczne usunięcie krążących limfocytów B, zwykle widoczne po 3 dawkach leku, koreluje z odpowiedzią chłoniaka na leczenie przeciwciałem, z medianą czasu do wystąpienia odpowiedzi klinicznej wynoszącą ok. 50 dni [20]. Regeneracja limfocytów B rozpoczyna się 6–9 mies. po ostatnim podaniu rytuksymabu, a ich liczba wraca do normy po 12 mies. Wykazano niedojrzałość immunologiczną limfocytów B po leczeniu rytuksymabem [21]. Odnotowuje się również zmniejszenie stężenia przeciwciał IgM i IgG w surowicy utrzymujące się 5–11 mies. po podaniu leku.

Działania niepożądane po leczeniu rytuksymabem obserwuje się u większości chorych, ale zazwyczaj są one krótkotrwałe (kilka godzin) i o niewielkim nasileniu, najczęściej w postaci objawów grypopodobnych. Powikłania zagrażające życiu (spazm oskrzeli, hipotonia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność nerek, zespół rozpadu guza, niewydolność wielonarządowa, powikłana cytopenia) występują u ok. 10% chorych. Szacuje się, że śmiertelność związana z rytuksymabem nie przekracza 0,07%. Tolerancja leczenia zależy od początkowej masy guza, nasilenia limfocytozy (>25 G/l), dawki i szybkości infuzji leku.

### Mechanizmy oporności na rytuksymab

Oporność pierwotna, definiowana jako brak odpowiedzi na początkową terapię rytuksymabem, występuje u ok. 50% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią chłoniaków grudkowych, oporność nabyta dotyczy ok. 60% chorych początkowo odpowiadających na lek [22, 23]. Mechanizmy oporności na rytuksymab nie są jasne. Jedną z przyczyn jest stopień ekspresji antygeny CD20 na komórkach chłoniaka. Wykazano ponadto, że w komórkach nowotworowych może dochodzić do mutacji prowadzących do zmiany domeny wewnątrzkomórkowej antygeny CD20 i w efekcie do modyfikacji drogi przekazywania sygnałów, co skutkuje zaburzeniem procesu apoptozy [24]. Prawdopodobnie największe znaczenie w powstawaniu oporności na rytuksymab ma polimorfizm receptora FcγR, który wpływa na siłę wiązania z lekiem [4]. Rozważa się także wpływ nadmiernej ekspresji antygenów CD55 i CD59

na komórkach chłoniakowych, działających hamująco na ich niszczenie w mechanizmie CDCC [25].

### Zastosowanie rytuksymabu w terapii chłoniaków złośliwych B-komórkowych

Wprowadzenie rytuksymabu do terapii w sposób znaczący wpłynęło na wyniki leczenia chłoniaków złośliwych B-komórkowych w odniesieniu do całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS), odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych (ang. *complete remission* – CR), przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival* – PFS) i czasu do progresji (ang. *time to progression* – TTP) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *event free survival* – EFS). Zastosowanie rytuksymabu w monoterapii spowodowało znaczącą odpowiedź w części chłoniaków B-komórkowych, najlepsze wyniki obserwuje się jednak, stosując rytuksymab w terapii skojarzonej z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) zarówno w grupie chorych na chłoniaki mało agresywne, jak i agresywne [26]. Wskazania rejestracyjne rytuksymabu przedstawiono w tab. 1.

### Chłoniaki grudkowe

W badaniu II fazy, obejmującym chorych na FL ze wznową i opornością, udokumentowano skuteczność rytuksymabu zastosowanego w monoterapii. Uzyskano 48% całkowitych odpowiedzi, z medianą TTP ok. 9 mies. i niewielkimi objawami ubocznymi terapii [23]. Monoterapia rytuksymabem w leczeniu pierwszej linii w FL z małą masą guza, umożliwia osiągnięcie odpowiedzi u 73% leczonych chorych, a w skojarzeniu z terapią CHOP u 95% pacjentów, z CR na poziomie 55% [31, 32]. Skojarzenie rytuksymabu ze standardową chemioterapią w FL – CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) u chorych w III–IV okresie zaawansowania, umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 81% chorych, z TTP średnio 32 mies. w porównaniu z chorymi leczonymi tylko CVP – odpowiednio 57% i 15 mies. [29]. Wykazano ponadto, że rytuksymab jest skuteczny w terapii podtrzymującej u chorych leczonych z powodu wznowy lub oporności FL. U tak leczonych chorych udokumentowano wydłużenie OS oraz TTP [30].

### Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Skojarzone leczenie rytuksymabem z chemioterapią CHOP-21 (co 21 dni) stosowaną łącznie do 6–8 cykli jest obecnie standardowym postępowaniem pierwszoliniowym w terapii chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) (tab. 1). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w tej grupie chorych wykazano w badaniach II fazy [17, 33]. Korzystne efekty terapii R-CHOP (rytuksymab-CHOP) potwierdzono w badaniach III fazy i analizie retrospektywnej u pacjentów w szerszym przedziale wiekowym 20–80 lat, w każdym stadium zaawansowania klinicznego i niezależnie od grupy rokowniczej (*International Prognostic Index* – IPI) [34] (tab. 2). W badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*), obejmującym pacjentów w wieku 60–80 lat, z dotychczas nieleczonym DLBCL, udowodniono, że zastosowanie rytuksymabu z chemioterapią CHOP powoduje statystycznie znamienne wzrost odpowiedzi na le-

**Tabela 1.** Wskazania do zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków złośliwych

**Table 1.** Indications for rituximab in treatment of lymphoma

Wskazania	Dawkowanie – 375 mg/m <sup>2</sup> p.c. w schematach
DLBCL w skojarzeniu z CHOP [27, 28]	8 × R-CHOP co 21 dni
FL w III, IV stopniu zaawansowania w terapii pierwszej linii w skojarzeniu z CVP [29]	8 × R-CVP co 21 dni
FL w leczeniu podtrzymującym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie indukujące po chemioterapii z rytuksymabem lub bez niego [30]	1 × R co 3 mies. do czasu progresji lub przez maks. 2 lata (maks. 8 dawek leku)
FL w III, IV stopniu zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię bądź drugiej lub kolejnej wznowy [23]	1 × R co tydzień przez 4 tyg. (4 dawki leku)

CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

CHOP – cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon

R – rytuksymab

**Tabela 2.** Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI)

**Table 2.** International Prognostic Index (IPI)

Liczba punktów	Grupa
0–1	małego ryzyka
2	ryzyka pośrednio-małego
3	ryzyka pośrednio-dużego
4–5	ryzyka dużego

czenie w porównaniu z chorymi otrzymującymi tylko CHOP w odniesieniu do CR (76 vs 63%), OS (53 vs 36%) i EFS (42 vs 25%) [35]. Korzystne efekty leczenia zaobserwowano zarówno w grupie chorych małego (IPI 0–1), jak i dużego (IPI ≥2) ryzyka, przy podobnym profilu toksyczności. Kolejna analiza III fazy dotycząca chorych powyżej 60. roku życia przeprowadzona przez US Intergroup (ECOG/CALGB) potwierdziła powyższe obserwacje [36]. W badaniu analizowano ponadto rolę rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych z DLBCL, którzy uzyskali CR po terapii pierwszoliniowej CHOP lub R-CHOP. Nie wykazano korzystnego wpływu takiego postępowania u pacjentów leczonych R-CHOP w odniesieniu do TTP [37]. Kolejne badanie z randomizacją MinT (*MabThera International Trial*) objęło chorych w wieku 20–60 lat z DLBCL z grupy dobrego i pośredniego rokowania. Wyniki leczenia były istotnie lepsze u chorych leczonych za pomocą rytuksymabu skojarzonego z chemioterapią CHOP, w porównaniu z CHOP w odniesieniu do OS (93 vs 84%) i EFS (79 vs 59%). Szczególnie korzystne wyniki uzyskano u pacjentów z IPI 0 i z małą masą guza [28].

Zachęcające wyniki leczenia obserwowane po zastosowaniu CHOP podawanego co 14 dni (CHOP-14) w porównaniu z CHOP-21 w DLBCL zapoczątkowały badania II i III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo R-CHOP-14 w terapii pierwszej linii [38]. W badaniu przeprowadzonym przez *German HighGrade Lymphoma Study Group* wykazano statystycz-

nie znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej R-CHOP-14 u chorych powyżej 60. roku życia, odnotowując jednocześnie zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych [39]. Obecnie planowana jest analiza porównująca skuteczność R-CHOP-21 i R-CHOP-14 w DLBCL.

W ostatnim czasie rozpoczęto się badanie III fazy porównujące efektywność R-CHOP z R-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab) w terapii pierwszej linii, uwzględniające profil molekularny DLBCL. Co ciekawe, w badaniu tym planuje się ocenę skuteczności leczenia w podgrupach z uwzględnieniem specyficznych podtypów o odmiennym profilu ekspresji genów w badaniu *microarray*. Chemioterapia EPOCH, w badaniach przeprowadzonych przez *National Cancer Institute*, wykazuje wysoką skuteczność w DLBCL niezależnie od markerów biologicznych wpływających na rokowanie [40].

Rytuksymab wpływa również na poprawę skuteczności terapii drugolinowej u chorych ze wznową DLBCL. Wykazano to w badaniach II fazy w odniesieniu do ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) [41, 42].

### Chłoniaki z komórek płaszczka

Wprowadzenie rytuksymabu do terapii chłoniaków B-komórkowych wzbudziło nadzieje na poprawę wyników leczenia chłoniaków z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma* – MCL). Jednak w prospektywnym badaniu z randomizacją wykazano, że skojarzenie rytuksymabu z CHOP w *de novo* MCL nie wydłużyło znacząco PFS i OS w porównaniu z terapią CHOP i nie zwiększyło istotnie statystycznie odsetka pacjentów uzyskujących CR [43]. Lepsze wyniki uzyskano w badaniu II fazy, stosując rytuksymab w połączeniu z wielolekową chemioterapią Hyper-CVAD/Mtx-HA (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/metotretksat, cytarabina): CR 84%, PFS 64%, ale przy jednoczesnym istotnym odsetku powikłań toksycznych i wtórnych zespołów mielodysplastycznych [44]. U chorych ze wznową lub opornością MCL skuteczne jest zastosowanie terapii skojarzonej rytuksymabu z chemioterapią FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), co wykazano w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, wskazującym także na korzyść leczenia podtrzymującego rytuksymabem w tej grupie pacjentów [45].

W grupie chorych leczonych za pomocą wysokodawkowej terapii i transplantacji autologicznych komórek hematopetycznych wykazano skuteczność rytuksymabu w oczyszczeniu materiału transplantacyjnego *in vivo* oraz w leczeniu podtrzymującym po przeszczepieniu [46].

### Przewlekła białaczka limfatyczna

Próby zastosowania rytuksymabu w monoterapii w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną (ang. *chronic lymphocytic leukemia* – CLL) wykazały małą skuteczność standardowej dawki leku. Wynika to z mniejszej ekspresji antygenu CD20 na powierzchni komórek białaczkowych i jego większej ilości w osoczu w formie rozpuszczalnej [47]. Zwiększenie dawki rytuksymabu lub zwiększenie częstości jego podawania wiąże się ze wzrostem toksyczności, ale przynosi lepsze efekty terapeutyczne [48]. W zakresie dawek 500–825 mg/m<sup>2</sup> p.c., 1000–1500 mg/m<sup>2</sup> p.c., 2250 mg/m<sup>2</sup> p.c.

tygodniowo powtarzanych do 4 cykli, odpowiedź na leczenie obserwowano u 21, 43 i 75% chorych, odpowiednio do wzrostu dawki [49]. Korzystniejsze wyniki leczenia osiąga się, stosując terapię skojarzoną rytuksymabu z chemioterapią. Szczególnie obiecujące wydaje się być połączenie rytuksymabu i fludarabiny, wykazujących synergizm w działaniu przeciwnowotworowym [50]. W badaniu II fazy, stosując rytuksymab z fludarabiną (FC) w leczeniu pierwszej linii chorych na CLL, uzyskano znamienne statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi w odniesieniu do CR, OS, PFS w porównaniu z leczeniem fludarabiną w monoterapii [51]. Skojarzone leczenie rytuksymabem, fludarabiną i cyklofosfamidem (FCR) w terapii pierwszej linii umożliwia osiągnięcie CR aż u 70% [52]. Obecnie w toku jest duże badanie III fazy porównujące skuteczność FCR i FC w leczeniu CLL.

Zachęcające wyniki uzyskano, stosując także terapię skojarzoną rytuksymabem, pentostatyną i cyklofosfamidem [53]. Rytuksymab wykazuje ponadto synergizm w połączeniu z alemtuzumabem [54]. Rola leku w terapii CLL wymaga jednak dalszych badań.

### Makroglobulinemia Waldenströema

Rytuksymab znalazł zastosowanie w leczeniu makroglobulinemii Waldenströema (MW) zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Podobnie jak w CLL, rekomenduje się częstsze stosowanie leku w monoterapii (375 mg/m<sup>2</sup> p.c. 2 razy w tygodniu, przez 12 tyg.), co umożliwiłoby uzyskanie odpowiedzi u 44–48% leczonych chorych [55]. Wykazano skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z kladrybiną i cyklofosfamidem, w połączeniu z fludarabiną, a także z fludarabiną i cyklofosfamidem oraz z CHOP. Leczenie skojarzone prowadzi do uzyskania odpowiedzi w ponad 90% przypadków, jednak odsetek remisji całkowitych jest niski, na poziomie 7–18% [56].

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem w MW zależy od stężenia białka monoklonalnego w surowicy i jest gorsza, jeśli IgM >40 g/l. W trakcie leczenia rytuksymabem u ok. 50% pacjentów odnotowuje się ponadto wzrost IgM, zwykle przemijający, ale w niektórych przypadkach prowadzący do wystąpienia objawów nadlepkoci. Wykazano także, że skuteczność rytuksymabu w MW zależy od polimorfizmu receptora Fcγ [56].

### Limfoproliferacyjna choroba poprzyszczepowa

Skuteczność rytuksymabu w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu limfoproliferacyjnej choroby poprzyszczepowej (ang. *post-transplantation lymphoproliferative disease* – PTLD) oceniano w małych grupach chorych. Wykazano jednak wysoką skuteczność leku stosowanego w profilaktyce PTLD, zarówno w leczeniu wyprzedzającym (ang. *pre-emptive therapy*), jak i w terapii rozwiniętej choroby, z odsetkiem odpowiedzi na poziomie odpowiednio 61, 88 i 72%. Obecnie, ze względu na mechanizm działania, bezpieczeństwo stosowania i dostępność, rytuksymab jest leczeniem z wyboru w przypadku PTLD, choć konieczne są badania z udziałem dużych grup chorych [57, 58].

### Choroby hematologiczne o podłożu autoimmunologicznym

Rytuksymab przez wpływ na limfocyty B hamuje produkcję autooprzeciwciał odpowiedzialnych za obraz kliniczny wie-



lu schorzeń o podłożu immunologicznym. Lek jest obecnie szeroko stosowany w leczeniu chorób autoimmunologicznych w dermatologii, nefrologii i reumatologii. Znalazł też zastosowanie w leczeniu chorób o tym samym podłożu w hematologii. Większość dotychczasowych analiz ma charakter retrospektywny, obejmuje małe grupy chorych i dotyczy leczenia idiopatycznej plamicy małopłytkowej, zakrzepowej plamicy małopłytkowej, niedokrwistości autoimmunohemolitycznych i wtórnej hemofilii [59–61]. Rytuksymab stosowano najczęściej w przypadku oporności na terapię standardową. Lek zalecano w typowej dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. dożylnie raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, obserwując odpowiedź u większości chorych, bez poważnych powikłań toksycznych. Pomimo obiecujących wstępnych wyników leczenia konieczne są jednak dalsze kontrolowane badania, które określą miejsce rytuksymabu w terapii chorób autoimmunologicznych.

### Podsumowanie

Rytuksymab jest obecnie stosowany w standardowych protokołach leczenia większości chłoniaków B-komórkowych. Ponad 10 lat doświadczeń z rytuksymabem ugruntowało rolę immunoterapii w leczeniu nowotworów, otwierając drogę do dalszych badań i poszukiwania nowych leków. Coraz bogatsze są doświadczenia kliniczne z zastosowaniem rytuksymabu w schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym. Ważne są dalsze badania, które określą możliwości terapeutyczne rytuksymabu i pozwolą na opracowanie nowych standardów zastosowania leku w onkologii, hematologii i chorobach nienowotworowych.

### Piśmiennictwo

- Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7359-68.
- Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol* 2000; 204: 55-63.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-6.
- Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99: 754-8.
- Ghielmini M, Ruffinac K, Salles G, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 2005; 16: 1675-82.
- van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MH. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001; 115: 807-11.
- Uchida J, Hamaguchi Y, Oliver JA, et al. The innate mononuclear phagocyte network depletes B lymphocytes through Fc receptor-dependent mechanisms during anti-CD20 antibody immunotherapy. *J Exp Med* 2004; 199: 1659-69.
- Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 709-23.
- Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24: 2121-43.
- Janas E, Priest R, Wilde JI, White JH, Malhotra R. Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 439-46.
- Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* 2002; 99: 1038-43.
- Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-43.
- Selenko N, Maidic O, Draxier S, et al. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia* 2001; 15: 1619-26.
- Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM and Schlossman SF. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol* 1985; 135: 973-9.
- Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N and Bonavida B. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997; 12: 177-86.
- Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-74.
- 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.
- Rose AL, Smith BE and Maloney DG. Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects. *Blood* 2002; 100: 1765-73.
- Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 995-1001.
- Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R. 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: 2457-66.
- Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol* 2007; 122: 139-45.
- Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007: 233-42.
- McLaughlin P, Grillo-Lopez 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.
- Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res* 2007; 67: 1270-81.
- Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-8.
- Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 Suppl 1: S7-13.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.
- Pfreundschuh M, Trumper 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.
- 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.

30. 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.
31. 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.
32. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-76.
33. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-97.
34. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027-33.
35. Coiffier B, Lepage E, Briere 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.
36. 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.
37. Morrison VA, Weller EA, Habermann TM. Maintenance rituximab (MR) compared to observation (OBS) after R-CHOP or CHOP in older patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): an Intergroup e4404/C9793 update (abstract). *Proc ASCO* 2007; 25: 443s.
38. Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: feasibility and preliminary efficacy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 541-7.
39. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S. Six vs eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): result of completed RICOVER-60 trial of German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (abstract). *Blood* 2006; 107: 205.
40. Wilson HW, Dunleavy K, Pittaluga S. DA-EPOCH-R is highly effective in both BCL-6+ and BCL-6- untreated de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): study update and analysis of survival outcomes for multiple biomarkers. *Blood* 2006; 107: 65a.
41. Kewalramani T, Zelenetz AD, Bertino J. Rituximab significantly increases the complete response rate in patients with relapsed or primary refractory DLBCL receiving ICE as second-line therapy (abstract). *Blood* 2001; 98: 346a.
42. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP (RDHAP) for relapsed non-Hodgkin lymphoma (NHL): a phase II trial of the North Central Cancer Treatment Group (abstract). *Proc ASCO* 2006; 24: 440s.
43. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-92.
44. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013-23.
45. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-8.
46. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102: 749-55.
47. Manshoury T, Do KA, Wang X, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood* 2003; 101: 2507-13.
48. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2153-64.
49. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-70.
50. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, Bassan R, Rambaldi A, Golay J, Introna M. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001; 114: 800-9.
51. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49-53.
52. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemotherapeutic regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4079-88.
53. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1575-81.
54. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7024-31.
55. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2327-33.
56. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 3442-6.
57. Styczynski J, Einsele H, de la Camara R, Engelhard D, Reusser P, Ward KN, Ljungman P. Role of rituximab for prophylactic or preemptive therapy of EBV-DNA-emia and therapy of EBV-PTLD in HSCT recipients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 118-9.
58. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-6.
59. Zaja F, Iacona I, Masolini P, et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002; 87: 189-95.
60. Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005; 78: 49-54.
61. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141: 149-69.

#### Adres do korespondencji

lek. Anna Wache

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych  
Układu Krwiotwórczego  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 84  
60-569 Poznań  
tel. +48 61 854 93 50  
faks +48 61 854 93 56  
e-mail: aniwache@wp.pl