

Nieziarnicze chłoniaki o mniejszym stopniu złośliwości (iNHL) stanowią trudny problem terapeutyczny. W związku z niezadowalającą skutecznością i dużą toksycnością klasycznego leczenia NHL, trwają badania nad nowymi sposobami terapii. Nową alternatywą w ostatnich latach stały się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw komórkom B. Ich zastosowanie w monoterapii lub w kombinacji z chemioterapią, łączenie przeciwciał z toksynami i izotopami promieniotwórczymi oraz przeszczepianiem komórek macierzystych może stać się wkrótce przełomem w leczeniu NHL.

Słowa kluczowe: nieziarnicze chłoniaki złośliwe, przeciwciała monoklonalne, radioimmunoterapia, immunotoksyny.

Indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) create difficult therapeutic problem. Because of insufficient effectiveness and excessive toxicity a search for new treatment modalities continues. Humanised monoclonal antibodies against surface molecules of neoplastic cells represent therapeutic alternative with distinct mechanism of action and not overlapping toxicity with cytostatic agents. They are currently used in indolent NHL as a sole treatment and in combination with cytostatics. Moreover, they are conjugated with toxins or radioisotopes to enhance their cytotoxic activity. Their additional combination with hematopoietic transplantation may soon provide a cure for indolent NHL.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, monoclonal antibodies, radioimmunotherapy, immunotoxins.

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu nieziarniczych chłoniaków o mniejszym stopniu złośliwości

The use of monoclonal antibody in treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma

Piotr Boguradzki

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Chorzy na nieziarnicze chłoniaki o mniejszym stopniu złośliwości (*indolent non-Hodgkin's lymphoma* – iNHL) stanowią dla hematologów i onkologów trudny problem terapeutyczny. Często pomimo postępu choroby pacjenci ci przez długi czas nie mają objawów choroby, żyją średnio 7–10 lat od postawienia rozpoznania i zwykle reagują na różne schematy leczenia chemicznego. Z drugiej strony brak przekonywujących dowodów na to, że konwencjonalna chemioterapia przedłuża życie. Poza tym postęp w leczeniu iNHL konwencjonalną chemo- czy radioterapią ogranicza toksycność ogólną, powodująca ograniczenie dawki niezbędnej do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych czyli wyleczenia. Biorąc pod uwagę stały wzrost zapadalności na iNHL oceniany na 3–4 proc. w skali roku, chorych tej grupy będzie stale przybywać. Obecnie stanowią oni 4 proc. wszystkich chorych na nowotwory [1, 2]. Powoduje to konieczność poszukiwania nowych metod leczenia, włączając w to idyotypowe szczepionki, terapię oligonukleotydami antysensowymi, komórkową immunoterapię i przeciwciała monoklonalne. Od czasu, kiedy powierzchniowe antygeny limfocytów B zostały dobrze zdefiniowane i pojawiło się wiele przeciwciał monoklonalnych przeciwko takim antygenom jak CD19, CD20, CD22, CD37, CD52 i HLA DR, chłoniaki nieziarnicze stały się celem leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych,

W artykule został przedstawiony aktualny stan wiedzy na temat zastosowania przeciwciał monoklonalnych, immunotoksyn i radioimmunoterapii w iNHL.

Na początku planowano zastosować przeciwciała monoklonalne jako nośnik sub-

stancji cytotoksycznej. Okazało się jednak, że przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko niektórym antygenom mogą samoistnie indukować apoptozę komórki docelowej [3]. Aktualnie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych chorych na iNHL rozwija się w 3 kierunkach. Nieskonjugowane przeciwciała monoklonalne (np. anty-CD20 – Rituksimab, Rituxan, IDEC-C2B8, anty-CD52 – Campath-1H) mają za zadanie indukować apoptozę poprzez aktywację mechanizmów efektorowych gospodarza i własną aktywność cytolityczną (ryc. 1.) [4]. Radioimmunoterapia wykorzystuje przeciwciała monoklonalne jako nośnik izotopów promieniotwórczych (np. anty-CD20 skoniugowane z Y-90 – Zevalin, anty-CD20 skoniugowane z I-131 – Bexxar) i kotwiczenie ich na komórce docelowej, co w efekcie powoduje nieodwracalne uszkodzenie DNA przez promieniowanie *alfa*, *beta* lub *gamma* [5]. Przeciwciała mogą służyć przenoszeniu w okolice komórki nowotworowej toksyn bakteryjnych lub roślinnych, co powoduje zahamowanie syntezy białek przez interakcje z białkami rybosomalnymi (np. połączenie Fab przeciwko CD20 i łańcucha rycyny – Fab'-RFB4-dgA, IgG-HD37-dgA skierowana przeciwko CD19 itp.) [6].

NIEZMODYFIKOWANE MYSIE PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

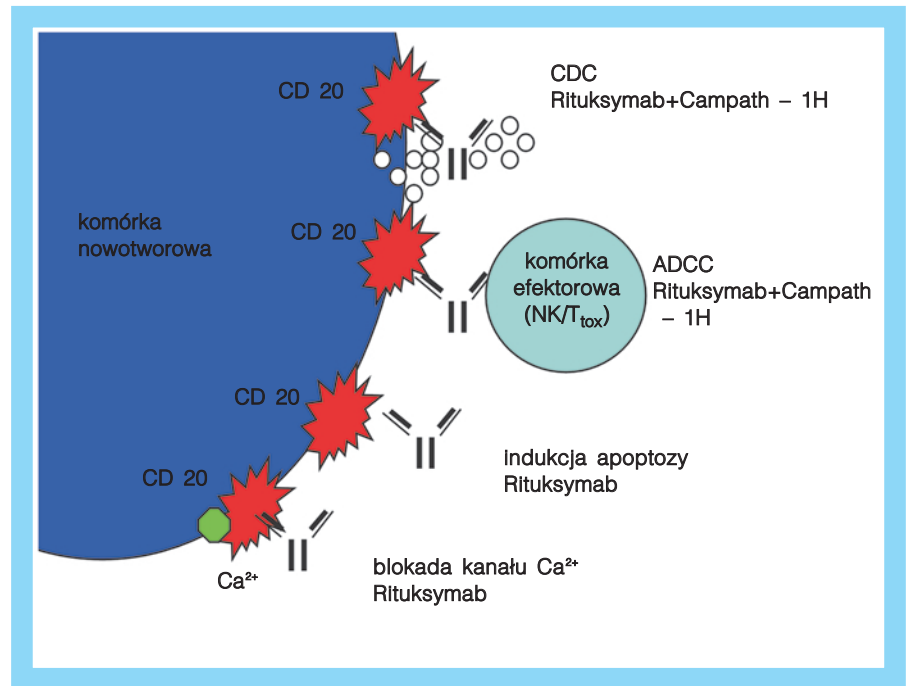
Wynalezienie techniki hybrydyzacji do produkcji przeciwciał monoklonalnych umożliwiło ich zastosowanie w leczeniu nowotworów [7]. Lees Nadler jako pierwszy zastosował mysie przeciwciało (Ab 89) do leczenia chorego na chłoniaka i udokumentował dobrą tolerancję oraz wykonalność tego typu terapii. W późniejszych badaniach Ron Levy i jego współpracownicy z Uniwersytetu Stanford zademonstrowali skuteczność immunoterapii z użyciem specyficznych dla

danego pacjenta antyidiotypowych przeciwciał monoklonalnych [8]. Uzyskano 60–70 proc. obiektywnych remisji u pacjentów leczonych samymi przeciwciałami lub kombinacją z chlorambucilem lub interferonem. Część z tych remisji była długotrwała i przekraczała 5 lat. Pomimo zadowalających wyników terapii przeciwciałami antyidiotypowymi nie zyskała szerokiego zastosowania z powodów logistycznych, technicznych i finansowych [9, 10].

Większość badaczy skupiła się na poszukiwaniu antygenów powierzchniowych różnicujących limfocyty B prawidłowe od nowotworowych, co może mieć znaczenie w leczeniu pacjentów na chłoniaki wywodzące się z komórek B. Ponieważ nie uzyskano większego powodzenia, dalsze wysiłki dotyczyły antygenów, które są obecne zarówno na nowotworowych, jak i na normalnych limfocytach B. Antygen CD20 okazał się wielce atrakcyjnym celem dla tych badań z powodu jego wysokiej ekspresji na komórkach ponad 90 proc. chłoniaków z komórek B. Przejściowe wyeliminowanie prawidłowych limfocytów B okazało się możliwą do zaakceptowania wadą stosowania przeciwciał przeciwko wszystkim limfocytom B (pan B), ponieważ odnowa populacji limfocytów B trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy z różnicujących się komórek macierzystych i komórek progenitorowych limfocytów oraz dlatego, że produkcja przeciwciał jest kontynuowana w czasie B limfocytopenii przez komórki plazmatyczne bez ekspresji antygeny CD20 [11]. Obecnie są prowadzone badania z użyciem mysich i szczurzych przeciwciał anty-CD19, HLA DR, CD52 u chorych na NHL [12, 13, 14, 15].

HUMANIZOWANE PRZECIWCIAŁO ANTY-CD20 (RITUKSYMAB)

Rituksymab jest humanizowanym nieskończonej długości przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20, zawierającym ludzkie regiony stałe IgG1 połączone z regionami mysiej immunoglobuliny rozpoznającymi antygen CD20. Antygen CD20 jest obecny na wszystkich dojrziałych limfocytach B oraz na ich nowotworowych odpowiednikach. Aktywność cytotoksyczna rituksymabu polega na indukcji apoptozy oraz poprzez aktywację mechanizmów efektorowych gospodarza. Za istotną część proapoptotycznego działania rituksymabu odpowiadają mechanizmy regulujące poziom wapnia w cytoplazmie komórek docelowych. Wzrost cytoplazmatycznego stężenia wapnia powoduje zahamowanie cyklu komórkowego i zapoczątkowanie apoptozy (ryc. 1.). Stwierdzono również, że na poziomie wewnątrzkomórkowym rituksymab hamuje ekspresję niektórych białek antyapoptotycznych (MCL-1, XIAP) i powoduje wzrost stężenia kaspazy 3 i kaspazy 9, enzymów łączących różne szlaki apoptozy [2, 16, 17, 18].



Ryc. 1. Mechanizmy aktywności cytolytycznej wykorzystywane w leczeniu humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko antygenowi CD20 (Rituximab) i przeciwko antygenowi CD52 (Campath-1H). CDC (complement-dependent cytotoxicity) – cytotoxicność zależna od dopełniacza; ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) – cytotoxicność zależna od przeciwciał (wg H. Schulz i wsp. [4])

Wczesne badania II fazy nad klinicznym zastosowaniem rituksymabu w leczeniu chorych na NHL wykazały minimalną toksyczność tego preparatu, sprzyjającą farmakokinetykę i poprawę kliniczną u 17 z 37 pacjentów (46 proc.), w tym remisję częściową u 14 pacjentów i remisję całkowitą u 3 pacjentów stosując 375 mg/m² i.v. tygodniowo przez 4 tyg. Obserwacje te zostały później potwierdzone przez badania wielośrodkowe, w których rituksymab spowodował remisję u 48 proc. spośród 166 chorych na chłoniaki w okresie wznowy choroby przy minimalnej toksyczności. Całkowitą remisję uzyskało 6 proc. pacjentów. W większości badań mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10–13 mies. Rituksymab spowodował szybkie i trwałe zniknięcie krążących prawidłowych i nowotworowych limfocytów B, które trwały średnio 6 mies. [14]. Zastosowanie rituksymabu w kombinacji z chemioterapią CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) u chorych na NHL o niskim stopniu złośliwości spowodowało zwiększenie odpowiedzi całkowitej na leczenie do 81 proc. [19].

Połączenie rituksymabu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) było jeszcze skuteczniejsze (95 proc. odpowiedzi całkowitych, w tym 55 proc. CR) [20]. Porównanie wyników leczenia pomiędzy grupą z ekspresją genu *bcl-2* na komórkach chłoniaka z grupą chorych bez tej cechy nie wykazało znamienych statystycznie różnic w czasie przeżycia wolnym od choroby [19]. Wydaje się, że wzrost odpowiedzi na leczenie skojarzone wynika z uwrażliwienia

komórek chłoniaka na działanie chemioterapii poprzez zwiększenie apoptozy indukowanej przez chemioterapię i redukcję oporności. Nieco gorsze efekty uzyskano stosując leczenie skojarzone u chorych na NHL o średnim i wysokim stopniu złośliwości, z agresywnym przebiegiem choroby (opornych na leczenie pierwszorazowe lub z nawrotem) [21].

Zastosowanie chemioterapii EPOCH-R (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, rituksymab) w grupie wcześniej nieleczonych chorych osiągnięto remisję całkowitą (CR) w 92 proc. przypadków, a w grupie chorych opornych odpowiedź całkowita wynosiła 71 proc. Toksyczność leczenia schematem EPOCH była podobna do toksyczności EPOCH-R [22].

Rituksymab okazał się także skuteczny w leczeniu nawrotów chłoniaka po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych (ABMT). Skuteczność leczenia była większa (62 proc. vs 82 proc.) u chorych nieleczonych po ABMT. Ponadto Rituksymab okazał się skuteczny w procedurze *purging in vivo*. Chorzy na NHL o wysokim stopniu złośliwości otrzymali rituksymab raz w tyg. w dawce 375 mg/m² 40 dni po ABMT po kondycjonowaniu Kar-mustyna/Cyklofosfamid/Etopozyd lub TBI łącznie 4 infuzje. Mediana obserwacji wynosiła 10 mies., uzyskano remisję w 88 proc. przypadków [23].

Rituksymab można stosować z dobrym efektem w innych nowotworach wywodzących się z komórek CD20+, takich jak ma-

kroglobulinemia Waldenstroma (24), chłoniak z komórek płaszczka [25] oraz chłoniaki związane z zakażeniem wirusami HIV i EBV [26].

Toksyczność związana z leczeniem rituksymabem jest niewielka i ogranicza się zwykle do okresu dożylnego podawania leku [2, 9, 13, 21, 27, 28, 29, 30]. Gorączka, dreszcze, ból głowy, świąd, poty, wysypka, przejściowy spadek ciśnienia są najczęstszymi objawami niepożądanymi. U chorych z dużą ilością krążących nowotworowych komórek B i u pacjentów z naciekaniem nowotworowym płuc mogą wystąpić ciężkie powikłania, takie jak zespół lizy guza i ARDS [23, 32]. Zdarzają się rzadko (szacunkowo mniej niż 1 przypadek/tys. leczonych pacjentów), ale mogą zakończyć się zgonem. Opisano również występowanie przewlekłych zakażeń parwovirusem B19 u chorych leczonych rituksymabem, których następstwem może być aplazja czystoczerwonokrwińkowa [33].

HUMANIZOWANE PRZECIWCIAŁO ANTY-CD52 (CAMPATH-1H)

CAMPATH-1H (ryc. 2.) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko antygenowi CD52 [34]. Antygen CD52 występuje na powierzchni dojrzałych limfocytów linii B i T, zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych, a także na monocytach i granulocytach. Nie występuje na powierzchni macierzystych komórek krwiotwórczych. CAMPATH-1H jest

pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, które uzyskało rejestrację FDA, w maju 2001 r. do leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej. Próby zastosowania CAMPATH-1H w NHL wykazały różną skuteczność w zależności od typu histologicznego chłoniaka [2, 13], co może wynikać z różnej ekspresji antygeny CD52 na powierzchni komórek różnych typów chłoniaków. Stosując dawkę 30 mg CAMPATH-1H 3 razy w tyg. przez 6–18 tyg. uzyskano 42–80 proc. odpowiedzi całkowitych, ze średnim czasem trwania remisji wynoszącym ok. 12 mies.

Najlepsze efekty leczenia CAMPATH-1H uzyskano w u chorych na T-komórkową białaczką prolimfocytową [35]. Pozytywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 73 proc. chorych w porównaniu z 40 proc. odpowiedzi w grupie chorych leczonych deoksykonformycyną. Odsetek CR wynosił 60 proc., a w grupie deoksykonformycynowej tylko 12 proc. U wszystkich chorych obserwowano nawrót choroby, przy średniej długości trwania remisji ok. 9 mies.

Wieloośrodkowe badanie CAM 211 oceniło skuteczność leczenia CAMPATH-1H u 93 chorych na PBL leczonych wcześniej bez powodzenia fludarabiną [36]. CAMPATH-1H podawano w dawce 30 mg w 2-godzinny wlew 3 razy w tyg. przez 12 tyg. Odpowiedź na CAMPATH-1H wg kryteriów NCI wyniosła 33 proc., w tym 2 proc. remisji całkowitych (CR) i 31 proc. remisji częściowych (PR). Odpowiedź oceniano za

pomocą zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej (97 proc.), zmniejszenia się rozmiarów śledziony i wątroby (71 proc.) i węzłów chłonnych (62 proc.). Całkowity średni czas przeżycia wynosił 16 mies. Całkowity czas przeżycia chorych, którzy uzyskali CR lub PR wynosił 18 mies. [36].

Toksyczność związana ze stosowaniem CAMPATH-1H jest znaczna. Poważne zakażenia (3. i 4. stopień wg WHO) wystąpiły u 27 proc. chorych. Najpoważniejsze były układowe zakażenia grzybicze, takie jak kandydoza, aspergilloza, kryptokokowe zapalenie płuc i listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W niektórych przypadkach powikłania te były śmiertelne [35, 36, 37].

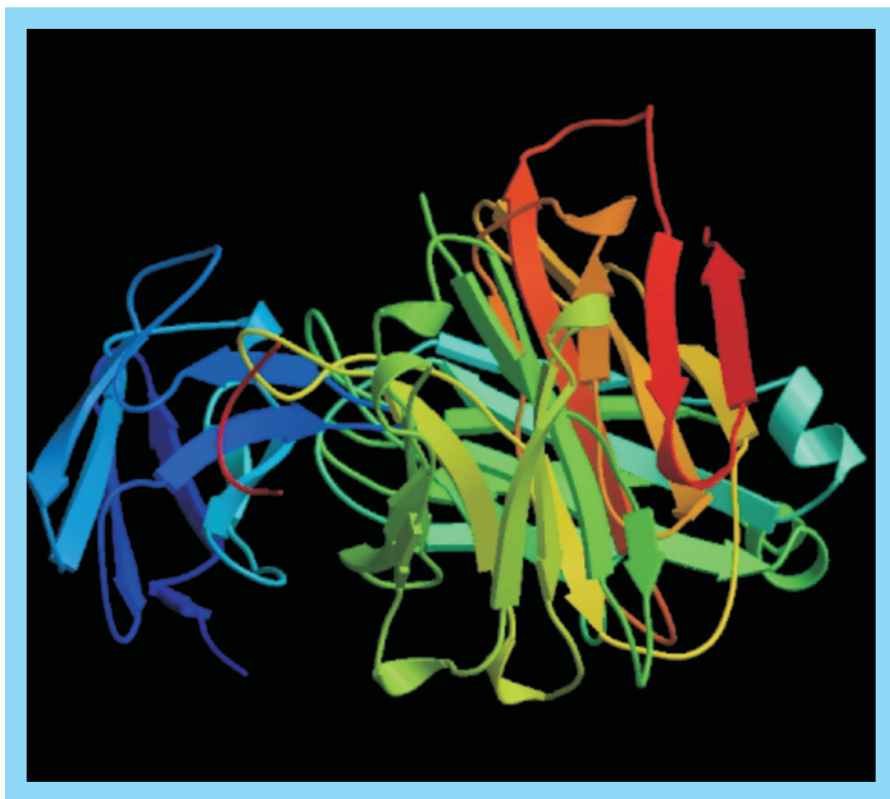
Większość objawów ubocznych jest związana bezpośrednio z infuzją leku, zwłaszcza podawanego w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy, takie jak dreszcze wystąpiły u 90 proc. przypadków (u 14 proc. chorych w stopniu 3. wg WHO), gorączka w 85 proc. przypadków (u 20 proc. chorych w stopniu 3. i 4. wg WHO), nudności w 53 proc. przypadków, wymioty w 38 proc. przypadków (głównie 1. i 2. stopień wg WHO), wysypka skórna w 33 proc. przypadków (w 1. i 2. stopniu wg WHO) [36].

IMMUNOTOKSYNY

Immunotoksyny są wytwarzane metodą koniugacji przeciwciał monoklonalnych z toksynami roślinnymi lub bakteryjnymi. Nieodwracalnie hamują syntezę białek rybosomu we wnętrzu komórki (np. toksyna błonicza, łańcuch A rycyny) [38]. W tym celu po związaniu z antygenem cały kompleks musi ulec internalizacji. Skuteczność immunotoksyn w leczeniu chłoniaków z komórek B zależy od zastosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko takim antygenom, jak CD19 (B4, HD37) lub przeciwko CD22 (RFB4) [39]. Osiągnięcie wybiórczej toksyczności uzyskujemy poprzez poddawanie toksyny różnym modyfikacjom chemicznym, mającym na celu usunięcie lub zablokowanie łańcucha odpowiedzialnego za niespecyficzne wiązanie z tkankami. Inną metodą jest rekombinacja DNA toksyny i DNA fragmentów Fab lub Fv [2].

Przeprowadzone badania I i II fazy immunotoksyn skierowanych przeciwko komórkom B wykazują różny stopień odpowiedzi (11 proc.–30 proc.) u pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym i opornym chłoniakiem z komórek B [40,41].

Znaczna toksyczność immunotoksyn uniemożliwia nieograniczone zwiększanie dawki leku w celu uzyskania większej skuteczności leczenia. Opisano wystąpienie naczyniowego zespołu przesieknięcia, uszkodzenie wątroby, bóle mięśni. Ostatnie badania sugerują, że wystąpienie najpoważniejszego powikłania związanego ze stoso-



Ryc. 2. Molekularny model humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD52, CAMPATH-1H

waniem immunotoksyny, naczyniowego zespołu przesieknięcia można przewidzieć kontrolując poziom fibronektyny w surowicy krwi [42].

Przyszłe podejście terapeutyczne będzie łączyć użycie immunotoksyn skierowanych przeciwko różnym antygenom (np. CD19, CD22, CD38 itd.), z chemioterapią, rituksymabem lub radioimmunoterapią. Niestety, ostatnie badania II fazy połączenia przeciwciała anti-CD19 (B4) z rycyną nie dało obiektywnych odpowiedzi u 16 pacjentów [43] i randomizowane badanie III fazy nie wykazało korzyści ze stosowania adjuwantowego leczenia anti-CD19 (B4) – rycyna u pacjentów z NHL poddawanych przeszczepieniu autologicznych komórek szpiku kostnego [42].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE SKONIUGOWANE Z RADIOIZOTOPAMI

Radioimmunoterapia ma na celu wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych do przeniesienia izotopu promieniotwórczego na powierzchnię komórek nowotworowych z ekspresją określonego antygenu [5]. Dzięki temu możemy zwiększyć dawkę promieniowania działającego na komórki nowotworowe ograniczając napromieniowanie zdrowych tkanek. Kolejną zaletą radioimmunoterapii jest możliwość niszczenia komórek nowotworowych nie posiadających na swej powierzchni antygenów. Wystarczy, że antygen, przeciwko któremu zostało skierowane przeciwciało jest zlokalizowany na komórce sąsiedniej. Wówczas dochodzi do tzw. efektu *ognia krzyżowego* [44], który indukuje apoptozę zarówno w komórkach bez antygenów powierzchniowych (np. komórki zmutowane odporne na wcześniej stosowaną chemioterapię), jak i w komórkach położonych głęboko wewnątrz guza (ma to znaczenie w sytuacji guzów o dużej objętości).

Zasięg działania radioterapii zależy od energii i rodzaju promieniowania wytwarzanego przez zastosowany izotop. Dotychczas w badaniach wykorzystywano różne izotopy, np. I-131, Y-90, Cu-67, At-211 Bi-212. Najczęściej używany jest I-131, ponieważ jest łatwo dostępny, stosunkowo tani, łatwy do sprężenia, poza tym wykazuje kliniczną skuteczność w leczeniu raka tarczycy. Jednakże emitowane przez I-131 promieniowanie gamma stwarza potencjalne zagrożenie dla członków rodziny chorego i personelu medycznego. Pacjenci wymagają izolacji, zwłaszcza gdy podawane są dawki o wysokiej aktywności. W kilku ostatnich badaniach klinicznych użyto Y-90 alternatywnie do I-131. Y-90 emituje promieniowanie *beta* o 5-krotnie wyższej energii niż I-131 oraz promieniowanie *gamma*, jest łatwy w użyciu, można podawać go pacjentom w warunkach ambulatoryjnych. Izotop Y-90 jest droższy i trudniej dostępny niż I-131, ale brak konieczności hospi-

talizacji zmniejsza różnicę w kosztach leczenia.

De Nardos i współpracownicy z UC Davis byli pierwszymi badaczami, którzy przeprowadzili badanie skuteczności radioimmunoterapii u chorych na chłoniaki używając przeciwciała anti-DR (Lym1) znakowanego I-131. Badanie pokazało dobrą tolerancję na radioimmunoterapię. Uzyskano 50 proc. obiektywnych remisji u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek B. Głównym objawem toksycznym była opóźniona mielosupresja, zwłaszcza małopłytkowość pojawiająca się 4–6 tyg. po leczeniu [11].

Prowadzone badania kliniczne przeciwciał skoniugowanych z radioizotopem skierowanych przeciwko antygenom komórek B wykazało ich skuteczność w leczeniu chłoniaków, co potwierdza dużą radiowrażliwość tej grupy nowotworów.

Próbowano zastosować przeciwciała monoklonalne anti-CD19 i anti-CD22 i inne, ale najkorzystniejsze rezultaty dało zastosowanie w radioimmunoterapii przeciwciała anti-CD20 [45, 46].

Tositumomab (Bexxar) jest mysim przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 skoniugowanym z I-131 [45]. W jednym z badań klinicznych był podawany grupie 185 pacjentów z NHL o małym stopniu złośliwości [47]. Uzyskano 81 proc. odpowiedzi, w tym u 38 proc. pacjentów CR. Średni czas trwania remisji wynosił ponad 11 mies. W innych badaniach, odpowiedź uzyskano w 53–79 proc. przypadków, w tym 50 proc. CR. Rezultaty leczenia zależały od zastosowanej dawki promieniowania i typu NHL [48]. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6 mies. Mielosupresja zależała od dawki promieniowania. Maksymalną dawką tolerowaną było 75 cGy. Pozostałe objawy uboczne, takie jak gorączka, dreszcze, zmęczenie i nudności były umiarkowane. Opisano jeden przypadek wtórnego zespołu mielodysplastycznego i zgonu z powodu ostrej białaczki szpikowej oraz przypadki pojawienia się HAMA (*human anti-mouse antibodies*).

Ibritumomab tiuxetan (IDEC-Y2B8, Zevalin) jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 skoniugowanym z izotopem promieniotwórczym Y-90 [45]. Stosowany u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem z komórek B w pojedynczej dawce od 13,5 do 50 mCi spowodował 72 proc. odpowiedzi całkowitych, z medianą odpowiedzi 6 mies. Dawka powyżej 50 mCi Y-90 powodowała poważną mielosupresję. Obserwowano przypadki wystąpienia HAMA [49].

Badanie II fazy preparatu IDEC-Y2B8 było przeprowadzone u pacjentów z nawrotami lub opornymi na leczenie chłoniakami

niezziarniczymi, z nieznaną małopłytkowością. Tak jak poprzednio, wszyscy pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie. Otrzymywali zredukowane dawki (0,3 mCi/kg). Do badania zostało zakwalifikowanych 30 pacjentów, w tym 83 proc. z chłoniakiem grudkowego, 47 proc. ze średnicą guza nowotworowego powyżej 5 cm oraz 67 proc. z zajęciem szpiku kostnego. U pacjentów tych czas odpowiedzi na 2 wcześniejsze podane kursy chemioterapii wynosił od 1 do 9 mies. 63 proc. pacjentów zakwalifikowano jako opornych na leczenie. Odpowiedź całkowita wyniosła 67 proc., w tym u 33 proc. pacjentów uzyskano CR, a u 33 proc. częściową remisję (PR) [50].

WYSOKODAWKOWA RADIOIMMUNOTERAPIA WSPOMAGANA PODANIEM AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Grupa badaczy z Seattle eksploruje aktualnie możliwości stosowania mieloablacyjnej dawki przeciwciała anti-CD20 znakowanego I-131 z dodatkiem autologicznych komórek macierzystych. Limit dawki ustalany jest na podstawie obserwowanej w większości innych badań toksyczności hematologicznej [11, 51]. W pierwszej fazie u 43 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem z komórek B badany był biologiczny rozkład przeciwciała anti-CD20 (anti-B1[®] i anti-CD37 (MB-1)). Podanie 1,7–22,5 mg/kg białka spowodowało osiągnięcie optymalnej biodystrybucji przeciwciała anti-CD20. Przeciwciało anti-CD37 wymagało dawki 10 mg/kg dla optymalnej biodystrybucji. Dziewiętnastu pacjentów otrzymało leczniczą infuzję przeciwciała anti-CD37 lub anti-CD20 znakowanego I-131 z maksymalną skalkulowaną dawką promieniowania 10-31 Gy, w zwiększających dawkach do dawki krytycznej z autologicznym przeszczepieniem szpiku. Jeden pacjent uzyskał całkowitą remisję, pozostali remisję częściową.

WNIOSKI

W związku z niezadowalającą skutecznością i dużą toksycznością klasycznego leczenia iNHL trwają badania nad nowymi sposobami terapii. Pomimo obiecujących wyników badań klinicznych z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i niezaprzeczalnego sukcesu rituksymabu, trzeba nadal myśleć o poprawie wyników leczenia. Dlatego trwają poszukiwania sposobu zwiększenia skuteczności przeciwciał monoklonalnych przeciw komórkom B, włączając w to łączne stosowanie przeciwciał z chemioterapią, łączenie przeciwciał z toksynami i izotopami promieniotwórczymi oraz przeszczepianiem komórek macierzystych. Konieczne są dalsze badania na większych grupach chorych, w celu ustalenia faktycznego miejsca przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

PIŚMIENNICTWO

1. Aiseenberg AC. *Coherent view of non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 1995; 13: 2656-75.
2. Jamrozik K, Warzocha K, Robak T. *Rola przeciwciał monoklonalnych w leczeniu nieziarniczych chłoniaków złośliwych*. Acta Haematologica Polonica 2000; 31: 323-35.
3. Vuist W, Maloney D, Levy R. *Lymphoma regression induced by monoclonal anti-idiotypic antibodies correlates with their ability to induce Ig signal transduction and is not prevented by tumor expression of high levels of Bcl-2 protein*. Blood 1994; 83: 899-906.
4. Schulz H, Winkler U, Staak JO, Engert A. *The monoclonal Antibodies Campath-1H and Rituximab in the Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia*. Okologie 2000; 23: 526-32.
5. Press OW. *Radiolabeled antibody therapy of B-cell lymphomas*. Semin Oncol 1999; 26: 58-65.
6. Vitetta ES, Fulton RJ, May RD, et al. *Redesigning nature's poisons to create antitumor reagents*. Science 1987; 238: 1098-104.
7. Kohler G, Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature 1975; 256: 495-7.
8. Levy R. *Karnovsky Lecture: Immunotherapy of Lymphoma*. J Clin Oncol 1999; 17: 7-13.
9. Brown SL, Miller RA, Horning SJ, Czerwinski D, Hart SM, McElderry R, Basham T, Warnke RA, Merigan TC, Levy R. *Treatment of B-cell lymphomas with antiidiotype antibodies alone and in combination with alpha interferon*. Blood 1989; 73: 651-61.
10. Davis TA, Maloney DG, Czerwinski DK, Liles TM, Levy R. *Anti-idiotype antibodies can induce longterm complete remission in non-Hodgkin's lymphoma without eradicating the malignant clone*. Blood 1998; 92: 1184-90.
11. Press OW. *Monoclonal antibody therapy for indolent non-Hodgkin's lymphomas*. Blood 1999; 94: 305-11.
12. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR. *Phase II Trial of I-131 (Anti-CD20) Antibody therapy with autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas*. Lancet 1995; 346: 336-40.
13. Dyer MJS. *The role of CAMPATH-1H antibodies in the treatment of lymphoid malignancies*. Semin Oncol 1999; 26: 52-7.
14. Davis T, Levy R, White CA, et al. *Retreatments with Rituxan (rituximab, Idec-C2B8) have significant efficacy do not cause myelosuppression, and are viable minimally toxic alternative in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Blood 1997; 90 Suppl 1: abstract 2269.
15. Hu E, Epstein AL, Neave GS, et al. *A phase I clinical trial of Lym-1 monoclonal antibody serotherapy in patients with refractory B-cell malignancies*. Hematol Oncol 1989; 7: 155-66.
16. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. *Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies*. Blood 1998; 91: 1644-52.
17. Grillo-Lopez AJ, White CHA, Varns CH, Shen D, Wei A, McClur A, Dallaire BK. *Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma*. Semin Oncol 1999; 26: 66-73.
18. Onrust SV, Lumb HM, Barman Balfour JA. *Rituximab*. Drugs 1999; 58: 79-88.
19. Conde G, et al. *Effect of combining chemotherapy with rituximab*. ASCO 2000; Abstract 96.
20. Czuczman MS. *CHOP plus rituximab chemoinmunotherapy of indolent B-Cell lymphoma*. Semin Oncol 1999; 26: 88-96.
21. Vose JM, et al. *Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Blood 1999; 94: Suppl 1: 89.
22. Gutierrez, et al. *Rituximab with EPOCH*. ASCO 2000; Abstract 95.
23. Buckstein, et al. *Consolidating post-transplant immunotherapy with rituximab*. ASCO 2000; Abstract 94.
24. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al. *Rituximab treatment in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood clearance*. J Clin Oncol 1999; 17: 791-5.
25. Ghielmini M, Hsu Shmitz SF, Burki K, Pichert G, Bettichert DC, Stupp R, Wernli M, Lohri A, Shmitter D, Bertoni F, Cerny T. *The effect of rituximab on patients with follicular or mantle cell lymphoma*. Ann Oncol 2000; 11 Suppl 1: 123-6.
26. Kuehle I, Huls MH, Liu Z, Semmelmann M, Krance RA, Brenner MK, Rooney CM, Heslop HE. *CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation*. Blood 2000; 95: 1502-5.
27. Coiffier B, Ketterer N, Haioun C, et al. *Multicenter randomised phase II study of rituximab (chimeric anti CD20 mAb) at two dosages in patients with relapsed or refractory intermediate or high grade NHL (IHG-NHL) or in elderly patients in first-line therapy*. Blood 1997; 90 abstract 2271.
28. Davies TA, Czerwinski BK, Levy R. *Therapy of B-Cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression*. Cancer Res 1999; 5: 611-15.
29. Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, Velasquez WS, Link B, Malony DG, Dillman RO, Williams ME, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R. *Single-Agent monoclonal antibody efficacy in bulky non Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab*. J Biol Res Mod 1986; 5: 394-410.
30. McLaughlin P, Hagemester FB, Grillo-Lopez AJ. *Rituximab in indolent lymphoma: the single agent pivotal trial*. Semin Oncol 1999; 26: 79-87.
31. Tsai DE, Moore HCF, Hardy CL, Porter DL, Loh EY, Vaughn, Luger S, Shuster SJ, Stadtmaner EA. *Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for progressive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma after high-dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 521-6.
32. Honghao Y, Rosove MH, Figlin RA. *Tumor lysis syndrom occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. Am J Hematol 1999; 62: 247-50.
33. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. *Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab*. Blood 2000; 96: 1184-6.
34. Treumann A, Lifely Mr, Schneider P, et al. *Primary structure of CD52*. J Biol Chem 1995; 270: 6088-99.
35. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al. *Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody*. J Clin Oncol 1997; 15: 2667-72.
36. Bowen Al, Zomas A, Emmett E, Matutes E, Dyer MJS, Catovsky D. *Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia*. Br J Haematol 1997; 96: 617-19.
37. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. *Phase II multicenter study of CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia*. European Study Group of Campath-1H Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 1997; 15: 1567-74.
38. Vitetta ES, Fulton RJ, May RD, et al. *Redesigning nature's poisons to create antitumor reagents*. Science 1987; 238: 1098-104.
39. Vitetta ES, Stone M, Amlot P, et al. *Phase I immunotoxin trial in patients with B-cell lymphoma*. Cancer Res 1991; 51: 4052-8.
40. Amlot PL, Stone MJ, Cunningham D. *A phase I study of an anti-CD22-deglycosylated ricin A chain immunotoxin in the treatment of B-cell lymphomas resistant to conventional therapy*. Blood 1993; 82: 2624-33.
41. Stone MJ, Sausville EA, Fay JW, et al. *A phase I study of bolus versus continuous infusion of the anti-CD19 immunotoxin, IgG-HD37-dgA in patients with B-cell lymphoma*. Blood 1996; 87: 1188-97.
42. Liu C, Lambert JM, Teicher Ba, Blatter WA, O'Connor R. *Cure of multidrug resistant B-cell lymphoma xenografts by combination of anti-B4-blocked ricin and chemotherapeutic drugs*. Blood 1996; 87: 3892-8.
43. Grossbard ML, Niedzwiecki D, Nadler LM, et al. *Anti-B4-blocked ricinadjuvant therapy for post autologous bone marrow transplant*. Proc AM Soc Clin Oncol 1998; 17: abstract 3a.
44. Nourigat C, Badger CC, Bernstein ID. *Treatment of lymphoma with radiolabeled antibody: Elimination of tumor cells lacking target antigen*. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 47-50.
45. Knox SJ, Goris ML, Trisler K. *Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma*. Clin Cancer Res 1996; 2: 457-70.
46. Vose JM, Zelentz AD, Rohatiner A. *Iodine I-131 Tositumomab for patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): overall clinical trial experience by histology*. Blood 1999; 94: abstract 387.
47. Kaminskiy MS, Press OW, Lister TA. *Iodine I-131 tositumomab for patient with small lymphocytic lymphoma (SLL): overall clinical trial experience*. Blood 1999; 94: abstract 386.
48. Zelentz AD, Vose JM, Knox S. *Iodine I-131 tositumomab for patients with transformed low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL): overall clinical trial experience by histology*. Blood 1999; 94: abstract 2086.
49. Witzing TE, White CA, Gordon LE. *Prospective randomized controlled study of zevalin (IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy compared to rituximab immunotherapy for B-cell NHL: report of interim results*. Blood, 1999; 94: abstract 2805.
50. Witzing TE, White CA, Wiseman GA, et al. *Phase I/II trial of IDEC Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 1999; 17: 3793-3803.
51. Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, et al. *Follow-up of relapsed B cell lymphoma patient treated with I-131-labeled anti-CD20 (anti-B1 antibody and autologous stem cell rescue*. J Clin Oncol 1998; 16: 3270.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Piotr Boguradzki**
 Katedra i Klinika Hematologii,
 Onkologii i Chorób Wewnętrznych
 Akademii Medycznej
 SPCSK
 ul. Banacha 1a
 02-092 Warszawa
 tel./fax (022) 659 75 77