

Folikulinė limfoma: gydymo galimybės Lietuvoje ir pasaulyje

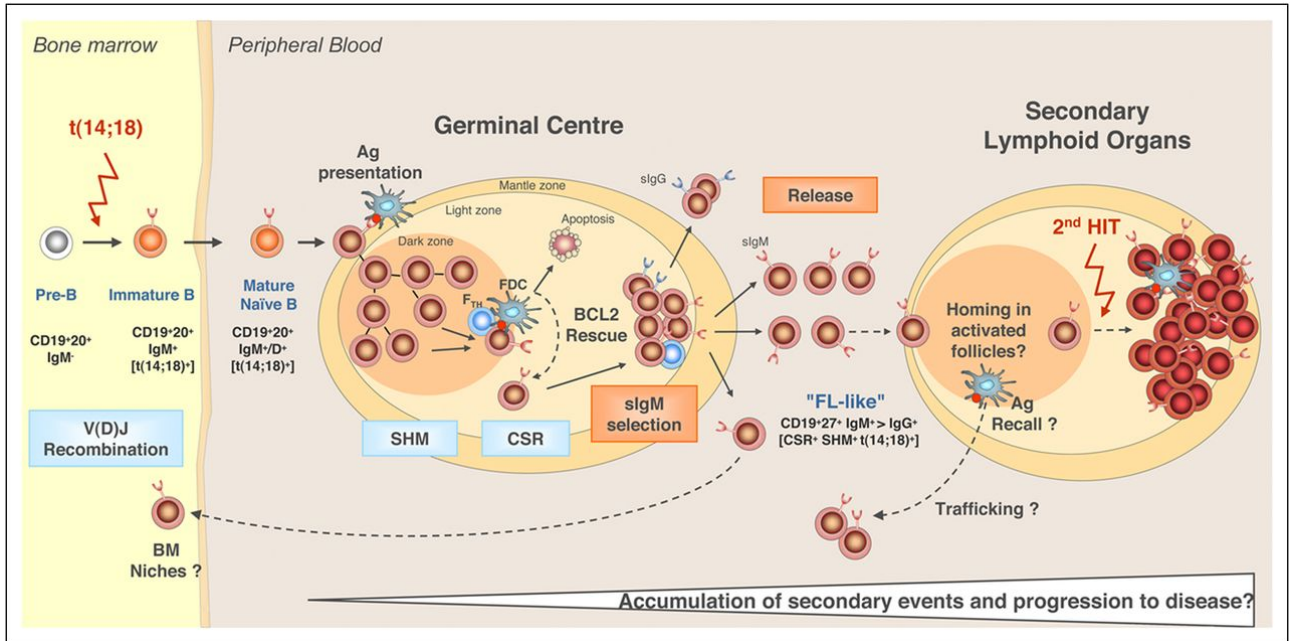
Agnė Bertašiūtė

VUL Santaros klinikos

Folikulinė limfoma (FL) – tai antra pagal dažnį ne Hodžkino limfoma (NHL) Vakarų šalyse, sudaranti apie 10–20 proc. visų limfomų. Vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu yra 60 metų, kiek dažniau nustatoma moterims [1].

Biologija

Folikulinė limfoma išsivysto iš germinacinių centrų (GC) B ląstelių. Patogenezėje svarbus vaidmuo tenka normaliai GC reakcijai, kai kaulų čiulpų naiviosios B ląstelės patiria somatines hipermutacijas bei B ląstelių receptorių (BCR) klasės „perjungimą“, kurio metu sukeliamas imunoglobulinų persitvarkymas ir atrenkamos B ląstelės, gaminančios dideliu afinitetu pasižyminčius antikūnus [2, 3]. Skiriamasis bruožas – t(14;18)(q32;q21) translokacija, kuri sergant FL atsiranda ankstyvoje B ląstelių augimo stadijoje, įvykus klaidai V (D) J rekombinacijoje. Kaip ir normalios naiviosios B ląstelės, taip ir turinčios t(14;18) pakitimus, keliauja į folikulus, kur yra atrenkamos folikulų T pagalbininkų ląstelių ir taip gali patekti bei proliferuoti GC (**1 pav.**) [4]. Čia t(14;18) teigiamos B ląstelės, tikėtina, pasižymi ilgesniu išgyvenimu dėl ektochinės BCL2 ekspresijos. Normalios B ląstelės GC egzistuoja kaip subrendusios atminties B ląstelės ar plazmocitai, tuo tarpu t(14;18) teigiamos FL panašios B ląstelės, esančios GC, gali keisti lokalizaciją bei įgyti papildomų genetinių mutacijų, reikalingų visiškai piktybiniam fenotipui [4].



1 pav. Folikulinės limfomos patogenezės modelis. Naivosios B ląstelės kaulų čiulpuose įgyja t(14;18) translokaciją dėl klaidos V(D)J rekombinacijoje, keliauja į B ląstelių folikulus, kur įvyksta GC reakcija. Tamsiojoje GC zonoje B ląstelės proliferuoja kaip centroblastai ir patiria somatinės hipermutacijos bei B ląstelių receptorių klasių perjungimą. Centroblastai tampa mažesniais centrocitais ir migruoja į šviesiąsias GC sritis, kur sąveikauja su folikulinėmis dendritinėmis ląstelėmis ir yra atrenkamos apoptozei arba yra išgelbėjamos folikulinė T ląstelių pagalbininkų (dėl BCR antigeninio afiniškumo). Ektopinė BCL2 ekspresija suteikia mutuotoms t(14;18) teigiamoms B ląstelėms galimybę išvengti apoptozės. Šios į FL panašios B ląstelės išeina iš GC, patenka į cirkuliaciją, kur turi polinkį keliauti tarp folikulų ir/ar kaulų čiulpų bei turi galimybę įgyti papildomų genetinių mutacijų, reikalingų transformacijai į FL.

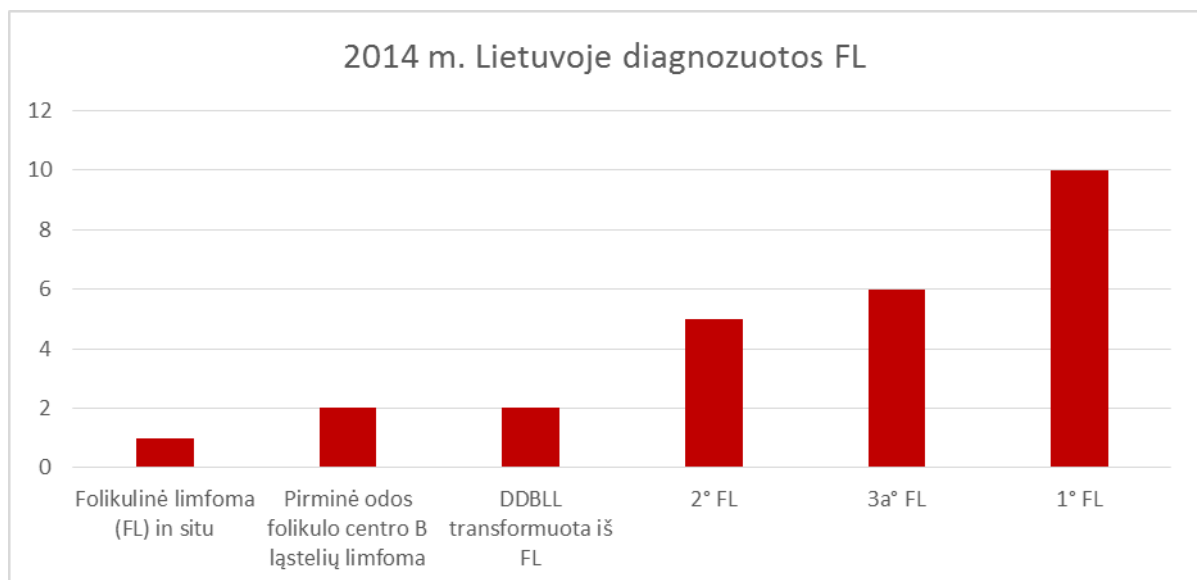
Brad S. Kahl, and David T. Yang Blood 2016;127:2055-2063

Folikulinė limfoma apibūdinama neoplastinių GCB ląstelių (tiek centrocitų, tiek centroblastų) proliferacija, esant bent daliniams folikuliniais požymiais [5]. Dabartinė FL klasifikavimo sistema vertina centrocitų ir centroblastų proporciją; nustatyta, kad atvejai, kuomet nustatoma daugiau centroblastų, pasižymi didesniu

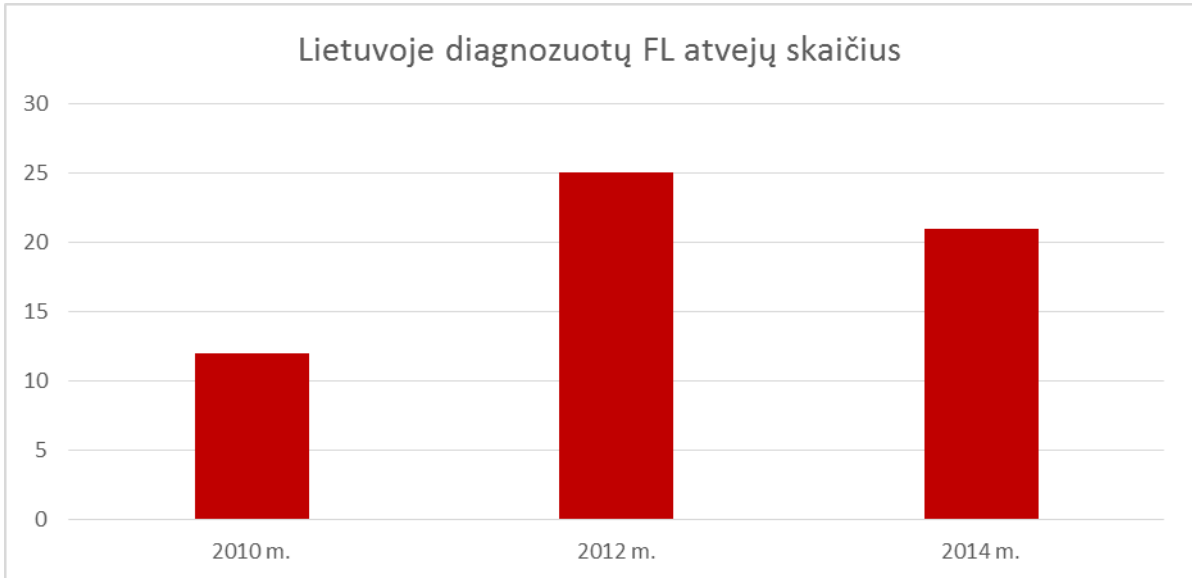
agresyvumu ir turi didesnę riziką transformuotis į difuzinę didelių B ląstelių limfomą [6]. 1–2 laipsnio FL diagnozuojama, kai didelio galingumo mikroskopiniame lauke nustatoma 15 ar mažiau centroblastų, III laipsnio FL būdinga >15 centroblastų. 3 laipsnio FL, atsižvelgiant į centrocitų kiekį, skiriama į 3A ar 3B pogrupius (3B pogrupis jų neturi). Turimi duomenys rodo, kad FL3B pasižymi išskirtiniais bruožais: dažnai nenustatoma t(14;18) bei CD10 ekspresijos, tačiau nustatoma padidėjusi p53 ir MUM1/IRF4 ekspresija [7]. Didelė retrospektyvinė analizė, kurioje tirta >500 FL atvejų, patvirtino, kad klinikinė FL3A eiga yra panaši į FL1–2, tuo tarpu FL3B klinikinė eiga panaši į difuzinės didelių B ląstelių limfomos, be recidyvų per 5 metus [8].

Epidemiologija Lietuvoje ir pasaulyje

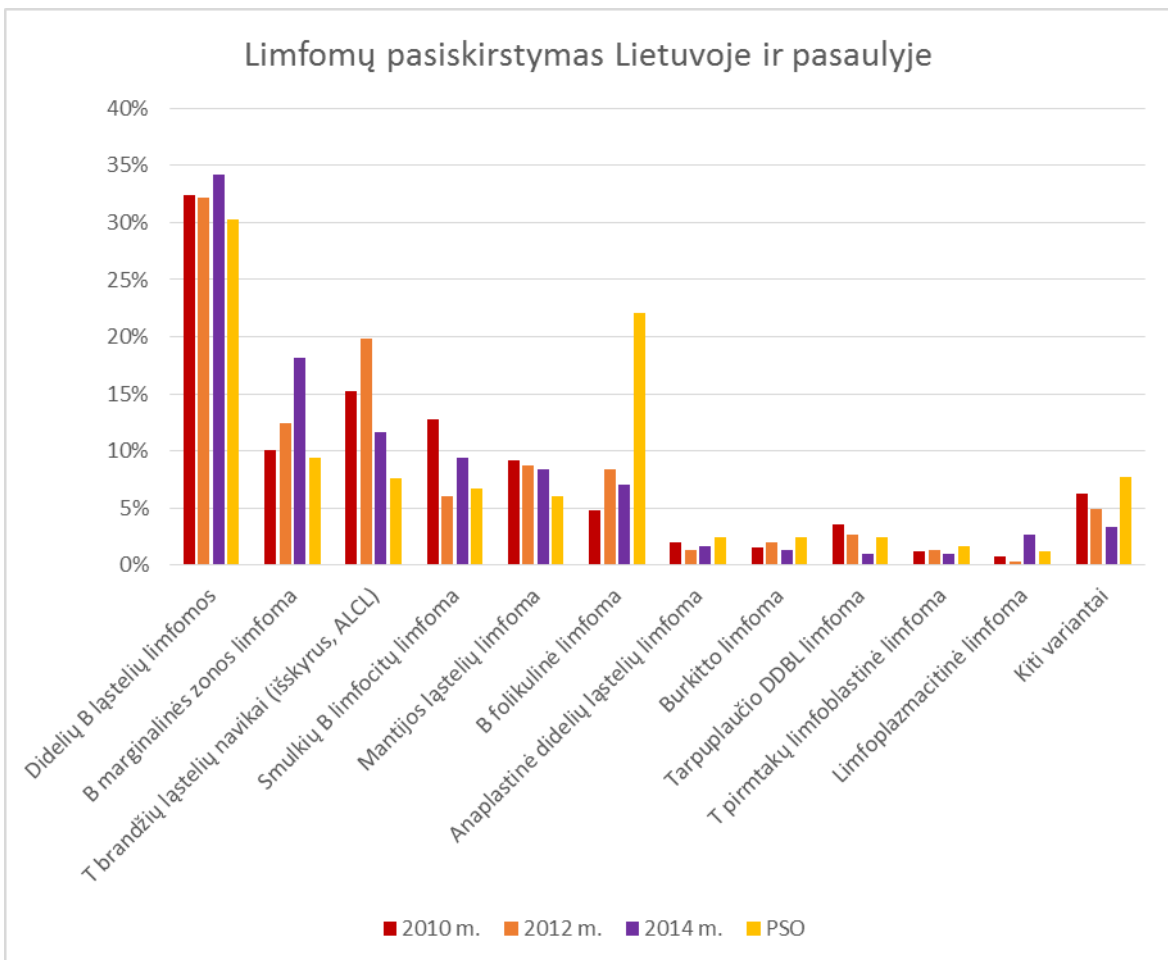
Diagramose pateikiami Valstybinio patologijos centro, Lietuvos vėžio registro ir Hematologijos stebėsenos sistemos duomenys, atspindintys FL epidemiologinę situaciją Lietuvoje.



2 pav. 2014 m. Lietuvoje diagnozuotos folikulinės limfomos



3 pav. Lietuvoje diagnozuotų folikulinės limfomos atvejų skaičius



4 pav. Limfomų pasiskirstymas Lietuvoje ir pasaulyje

Klinikinė eiga

Kliniškai liga dažniausiai pasireiškia besimptomė periferinė (kaklo, pažastų, kirkšnių) limfadenopatija. Kaulų čiulpai įtraukiami daugiau nei 50 proc. pacientų. Esant kaulų čiulpų įtraukimui, galima stebėti ir pokyčius bendraklinikiniame kraujo tyrime. Ligos metu gali pasireikšti ir B simptomų: naktinis prakaitavimas, neinfekcinės kilmės karščiavimas $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$, svorio kritimas >10 proc. per 6 mėn. Paprastai FL pasižymi indolentine klinike eiga po indukcinio gydymo, tačiau būdingi ir dažni atkryčiai bei trumpesnis atsakas į gelbstinčiąją terapiją [9].

Folikulinės limfomos eiga, kuri gali net savaime, be gydymo remituoti, geriausiai modeliuojama pagal dominuojantį kloną, kuris kaitaliojasi priklausomai nuo mikroaplinkos ir specifinių mutacijų [10]. Tyrimais nustatyta, kad liga ima progresuoti arba tiesiogiai dėl klonų evoliucijos, arba dėl evoliucionavusios bendros pirmtakų ląstelės. Panašiais mechanizmais vyksta ir transformacija į agresyvią B ląstelių limfomą [11]. Transformacija įvyksta iki 45 proc. pacientų [12-14]. Nors transformacijos rizikai nustatyti rutiniškai klinikinėje praktikoje citogenetinių ar molekulinų žymenų tyrimai nėra atliekami, tačiau su transformacija susijusių mutacijų (pvz., sutrikusi MYC ekspresija [15, 16] bei TP53 mutacijos [17]) bei tumoro mikroaplinkos pokyčių [18, 19] yra nustatoma.

Nesename NLCS pranešime įvertintos 2652 pacientų baigtys. Nustatyta, kad gydymui skiriant rituksimabo (R), derinant su chemoterapija, transformacijos rizika išlieka 2–3 proc. per metus [20]. Rizika buvo panaši tiek R-CHOP, tiek R-CVP režimais gydytiems pacientams, kas perša mintį, jog rizika nėra sumažinama į gydymo schemą įtraukiant antraciklinų. Vis dėlto, rizika buvo sumažinta pacientams, kurie gavo palaikomąjį gydymą rituksimabu (HR 0.67; pasikliautinis intervalas 95 proc., 0,46–0,97). Būtina pažymėti, kad vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė po transformacijos buvo 5 metai, o tokie rezultatai ženkliai skiriasi nuo istorinių duomenų.

Gydymo strategija

Ankstyvų stadijų FL valdymas

Ankstyvų stadijų (pagal Ann Arbor I ar II st.) FL santykinai retos, todėl nėra atsitiktinių imčių tyrimų, kurie apibrėžtų optimalią tokių FL formų valdymo strategiją. Be to, didžioji dalis duomenų yra stebėjimo pobūdžio, o duomenys gauti tik iš pavienių institucijų duomenų bazių. Ankstesniuose tyrimuose teigiama, kad 40–50 proc. pacientų gali būti gydomi spinduline terapija [21, 22]. Naujesni duomenys rodo, kad radiaciniai laukai gali būti netgi sumažinti be didesnio nepageidaujamo poveikio ligos kontrolei [23]. Tyrimai, vertinantys chemoterapijos, derinamos su radioterapija, naudą, demonstruoja pagerėjusį išgyvenamumą be ligos progresavimo, tačiau aiškaus poveikio bendram išgyvenamumui (OS; angl. *overall survival*) nenustatyta [24]. Taip pat gali būti svarstyta stebėjimo strategija. *Stanford* pranešime, kur tirti I–II stadijos FL sergantys pacientai ir kuriems taikyta stebėjimo taktika, daugiau nei pusei iš 43 pacientų gydymo vidutiniškai neprireikė 6 metus, 85 proc. pacientų ties 10 metų laikotarpiu buvo gyvi [25]. Pacientams, kurių tikėtina gyvenimo trukmė yra 15 metų ar mažesnė, labiausiai tinkama strategija turbūt ir būtų „stebėti ir laukti“, kadangi agresyvi terapija vargu ar prailgintų gyvenimą bei neabejotinai pablogintų gyvenimo kokybę. Pacientams, kurių tikėtina gyvenimo trukmė ilgesnė, svarstyta spindulinės terapijos galimybė.

Pažengusių stadijų FL valdymas

Pažengusių stadijų 1-2 ir 3a laipsnio FL apskritai yra laikomos „neišgydomomis“, nors šios ligos dažnu atveju gerai atsako į gydymą ir vidutinis OS dažnai peržengia 12 metų. Gydymo taktika naujai diagnozuotam pacientui parenkama atsižvelgiant į simptomų buvimą ar nebuvimą, tumorą masės dydį, paciento amžių, gretutines ligas, gydymo tikslus.

2a. Besimptomės, mažos tumorą masės (angl., low-tumor-burden) FL valdymas

Šiems pacientams gali būti taikoma „stebėti ir laukti“ taktika. Tokia taktika, kaip jau minėta anksčiau, pirmiausia išbandyta *Stanford* universitete, kai 2 retrospektyvieji tyrimai nenustatė jokios neigiamos žalos pacientų baigtims [26, 27]. 3 atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai vėliau patvirtino tokius *Stanford* pastebėjimus [28-30]. Mažos tumoros masės pacientai, kuriems pasirinkta „stebėjimo ir laukimo“ taktika, nustatytas toks pats OS, palyginti su pacientais, kuriems nedelsiant buvo paskirtas gydymas. Vis tik visi šie tyrimai atlikti prieš rituksimabo erą. Iki šiol nėra atlikta tyrimų, lyginančių rituksimabo derinio su chemoterapija bei „stebėjimo ir laukimo“ taktikos rezultatus tarpusavyje. Viename atsitiktinių imčių klinikiname tyrime lyginti rituksimabo monoterapijos bei „stebėjimo ir laukimo“ taktikos rezultatai besimptomiams, iki tol negydytiems, mažos tumoros masės FL sergantiems pacientams [31]. Vidutiniškai stebėseną truko 32 mėnesius. 3-jų metų išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS; angl. *progression free survival*) buvo 33 proc. „stebėjimo ir laukimo“ šakoje, 60 proc. „4 kassavaitinių rituksimabo dozių“ šakoje ir 81 proc. „4 kassavaitinių rituksimabo dozių bei palaikomojo gydymo rituksimabu, skiriant jį kas 2 mėn. 2 metus“ šakoje. Vis tik 3-jų metų OS skirtumų tarp šakų nenustatyta, todėl „stebėjimo ir laukimo“ taktika tokiems pacientams išlieka pagrįsta.

2b. Simptominės, didelės tumoros masės (angl., high-tumor-burden) FL valdymas

Folikulinių limfomų baigtys (atsakų dažniai, PFS, OS) ženkliai pagerėjo prie tradicinių schemų pridėjus rituksimabą. Panašūs tyrimų rezultatai gauti 4 atsitiktinių imčių klinikuose tyrimuose [32-35]. Chemoterapinės schemos pasirinkimas skirtinguose centruose išlieka nenusistovėjęs. Prieš atsirandant bendamustinui, JAV dažniausiai naudoti buvo R-CHOP (60 proc.), R-CVP (27 proc.) ir R-fludarabinu (13 proc.) paremti režimai [36]. Atsitiktinių imčių šių režimų palyginimas parodė R-CHOP pranašumą tarp šių 3 schemų (veikė geriau nei R-CVP ir buvo mažiau toksiškas nei R-fludarabino-mitoksantrono režimas) [37].

Alkilinančio faktoriaus bendamustino atsiradimas padidino gydymo pasirinkimo galimybes sergantiems FL pacientams. 3 fazės *Study group indolent Lymphoma* (StiL) klinikiniame tyrime, kuriame lygintos bendamustino-rituksimabo (BR) ar R-CHOP režimų baigtys, parodė geresnį efektyvumą ir sumažėjusį toksiškumą BR šakoje [38]. Šiame multicentriame 3 fazės tyrime atsitiktine tvarka atrinkti 549 didelės tumoros masės indolentinės NHL ir mantijos ląstelių limfomos pacientai (vidutinis amžius – 64 metai). Bendras atsakų dažnis (ORR; angl. *overall response rate*) tarp grupių buvo panašus (92,7 proc. BR grupėje ir 91,3 proc. R-CHOP šakose), tačiau visiškų remisijų (CR; angl. *complete remission*) dažnis ženkliai geresnis buvo BR šakoje (39,8 proc.) palyginti su R-CHOP grupe (30,0 proc.) ($p = 0,03$). Vertinant tik FL pacientus, vidutiniškai stebėseną truko 45 mėn., o vidutinis PFS reikšmingai ilgesnis buvo BR šakoje (pastarojoje nepasiektas, R-CHOP šakoje – 40,9 mėn., $p = 0,007$). OS tarp grupių neišsiskyrė. Nustatytas mažesnis hematologinis toksiškumas, mažesnis alopecijų, infekcijų, periferinių neuropatijų ir stomatitų dažnis BR šakoje. Tyrimo rezultatus patvirtina atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas (*BRIGHT study*), atliktas Šiaurės Amerikoje [39]. Šiame tyrime anksčiau negydyti indolentinės NHL pacientai, turintys didelę tumoros masę, atsitiktine tvarka priskirti į BR arba R-CHOP/R-CVP šakas (pastaroji šaka laikyta kaip kontrolinė). 70 proc. iš 447 įtrauktų pacientų sirgo FL ir jiems BR šakoje nustatyti ne mažesni CR dažniai (30 proc. vs. 25 proc.) ir ORR (99 proc. vs. 94 proc.) nei kontrolinėje šakoje.

III fazės PRIMA tyrime tirta palaikomojo gydymo rituksimabu nauda [40]. Remiantis paskutiniu stebėjimu (angl. *follow up*), atliktu po 6 metų nuo tyrimo pradžios, palaikomojo gydymo nauda išlieka nenuginčijama. Vidutinė stebėseną nuo atrankos truko 73 mėnesius. Po 6 metų 59,2 proc. pacientų, gavusių palaikomąjį gydymą rituksimabu, liga dar nebuvo grįžusi, lyginant su 42,7 proc. pacientų be palaikomojo gydymo. Santykinė rizika 0,57 ($p = <0,0001$) leidžia teigti, jog palaikomasis gydymas rituksimabu ligos progresavimo riziką sumažina 43 proc. Pažymėtina, jog net ir po 6 metų stebėsenos OS kreivės nėra išsiskyrusios. Palaikomasis gydymas rituksimabu po indukcijos lieka gydymo standartu.

MD Anderson Cancer centre pradiniam FL gydymui išbandyta nauja gydymo strategija, derinanti imunomoduliatorių lenalidomidą su rituksimabu [41]. Iš 46 vertintinų FL pacientų 87 proc. nustatyta visiška remisija, 11 proc. pasiektas dalinis atsakas (ORR 98 proc.). 3-jų metų PFS buvo 78,5 proc. Remiantis šiais daug žadančiais rezultatais, inicijuotas tarptautinis 3 fazės tyrimas RELEVANCE (clinicaltrials.gov: NCT01476787), kuriame lyginamas šis režimas su R-chemo schema, pacientams, iki šiol negavusiems gydymo. ~~Laukiama tyrimo rezultatų.~~

2c. Atsinaujinusios ar atsparios gydymui FL gydymas

Yra daug skirtingų nuomonių, kuo gydyti pacientus, kuriems liga atsinaujino po pirmiausia taikyto gydymo, o taktikos pasirinkimas dažnai priklauso ir nuo daugelio veiksnių, kaip antai: ankstesnio gydymo režimo, buvusio atsako trukmės, paciento amžiaus, gretutinių ligų bei gydymo tikslų.

Bendamustinas patvirtintas JAV indolentine B ląstelių limfoma sergantiems pacientams, atspariems gydymui rituksimabu. Viename tyrime, kuriame vertinti 100 pacientų duomenys, pranešta apie 75 proc. ORR su vidutiniu 9,3 mėn. PFS [42]. Yra atlikta tyrimų, kuriuose bendamustinas skirtas kartu su rituksimabu [43].

Fludarabinu paremti režimai – kitas gydymo pasirinkimas pacientams, kurie susirgo pakartotinai po gydymo alkilinančiais preparatais. Dėl imunosupresijos atsargiai skirtina vyresnio amžiaus pacientams arba pacientams, kurie iki tol buvo intensyviai gydyti.

Kita galima strategija indolentine B ląstelių NHL sergantiems pacientams, kurių kaulų čiulpai įtraukti minimaliai ir nėra *bulky* ligos, – radioimunoterapija. Skiriant ⁹⁰Y ibritumomab-tiuksetaną, atsako dažniai siekia apie 70 proc., o atsako trukmė vidutiniškai trunka 11–15 mėn.

Kai kuriuose centruose pakartotinai skiriamas rituksimabas.

Naujas preparatas recidyvavusiai FL gydyti yra – fosfatidilinositol-3-kinazės d (PI3Kd) inhibitorius, idelalisibas. II fazės tyrime 125 pacientams, sergantiems

atsparia gydymui rituksimabu ir alkilinančiu agentu indolentine NHL, skirtas idelalisibas [44]. Atsako dažniai siekė 57 proc., vidutinė trukmė – 12,5 mėn.

Tiriama vis daugiau naujų preparatų FL gydyti: kiti PI3K inhibitoriai, imunomodulatoriai, BTK inhibitoriai, antikūno-vaisto konjugatai, naujoviški anti-CD20 monokloniniai antikūnai, chimeriniai antigeniniai receptoriai T ląstelių terapijai, branduolio pernešamų baltymų inhibitoriai, kt.

2d. Kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT)

Didelių dozių chemoterapija kartu su autologine ar alogenine KKLT yra naudingos strategijos FL valdymui, ypač kai pacientai yra jaunesnio amžiaus, o jų liga – didesnės rizikos, pvz., trumpalaikė remisija į buvusį gydymą. *International Bone Marrow Transplant Registry* apžvalgos duomenimis, 904 FL pacientams, kuriems atlikta auto- ar aloKKLT, galima pasiekti ilgalaikes remisijas [45]. Siekiant sumažinti su gydymu susijusį mirtingumą po aloKKLT, daugelis centrų dabar taiko nemieloabliacinius režimus. Vis dėlto skirtingų centrų pateikiami gydymo rezultatai labai skirtingi, tad ir sprendimai taikyti ar netaikyti tokią gydymo taktiką yra labai individualūs.

Obinutuzumabas – nauja folikulinių limfomų gydymo alternatyva?

Obinutuzumabas (*Gazyvaro*[®] ▼) – rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, biologinės inžinerijos būdu glikozilintas II tipo prieš CD20 antigeną nukreiptas IgG1 izotipo antikūnas. Jis specifiskai jungiasi prie tarpląstelinės CD20 transmembraninio antigeno kilpos. Šis CD20 antigenas išskiriamas ant nepiktybinių ir piktybinių pre-B ir subrendusių B limfocitų paviršiaus, tačiau jo nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalaus audinio ląstelių paviršiaus. Dėl glikozilinimo preparatui būdingas didesnis afinitetas ant imuninių

efektorinių ląstelių (pvz., natūraliųjų žudikių (NK) ląstelių, makrofagų ir monocitų) esantiems Fc_γRIII receptoriams [46].

Veikimo mechanizmas. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, obinutuzumabas sutelkia Fc_γRIII turinčias imunines efektorines ląsteles ir sukelia tiesioginę ląstelių žūtį bei skatina nuo antikūnų priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (ADCC; angl. *antibody dependent cellular cytotoxicity*) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (ADCP; angl. *antibody dependent cellular phagocytosis*). Lyginant su neglikozilintais antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, dėl biologinės inžinerijos būdu atlikto glikozilinimo obinutuzumabui būdingas stipresnis nuo antikūnų priklausomas toksinis poveikis ląstelėms (ADCC) [46].

Tyrimų *in vivo* duomenimis, obinutuzumabas skatina nedidelio laipsnio nuo komplemento priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (CDC; angl. *complement dependent cytotoxicity*). Lyginant su I tipo antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, II tipo antikūnui obinutuzumabui būdinga stipresnė tiesioginės ląstelių žūties indukcija ir kartu mažesnis CDC [46].

Gyvūnų modeliuose obinutuzumabas skatina ryškų B ląstelių skaičiaus mažėjimą ir saugo nuo vėžio. Pagrindinio klinikinio tyrimo BO21004/CLL11 duomenimis, 91 proc. (40 iš 44) ištirtų pacientų, kuriems buvo skirta obinutuzumabo, tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pabaigoje nustatytas B ląstelių skaičiaus sumažėjimas, ir šis skaičius išliko sumažėjęs pirmaisiais 6 stebėjimo laikotarpio mėnesiais. B ląstelių skaičius atsinaujino po 12–18 stebėjimo laikotarpio mėnesių 35 proc. (14 iš 40) pacientų, kuriems nenustatyta ligos progresavimo, ir 13 proc. (5 iš 40) pacientų, kuriems nustatytas ligos progresavimas. [46].

GADOLIN klinikinis tyrimas

Atvirame multicentriame atsitiktinių imčių III fazės GADOLIN tyrime su gydymui rituksimabu atspariais indolentine NHL sergančiais pacientais [47] lygintas obinutuzumabo (G), skiriamo su bendamustino (B) indukcija bei palaikomoju G gydymu (G-B šaka), efektyvumas ir saugumas su B indukcija (B šaka) gydymui rituksimabu atspariems sergantiems iNHL pacientams. Į tyrimą įtraukti geros fizinės būklės (įvertinimas pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–2 balai), 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems imunohistochemiškai patvirtinta CD20 teigiama indolentinė NHL ir registruotas atsparumas gydymui rituksimabu. Atsparumas rituksimabui laikytas, kai nėra gydymo atsako arba liga progresuoja taikant gydymą rituksimabu (monoterapija ar derinant su chemoterapija), arba progresuoja per 6 mėn. nuo paskutinės rituksimabo dozės (tiek indukcijos, tiek palaikomojo gydymo metu).

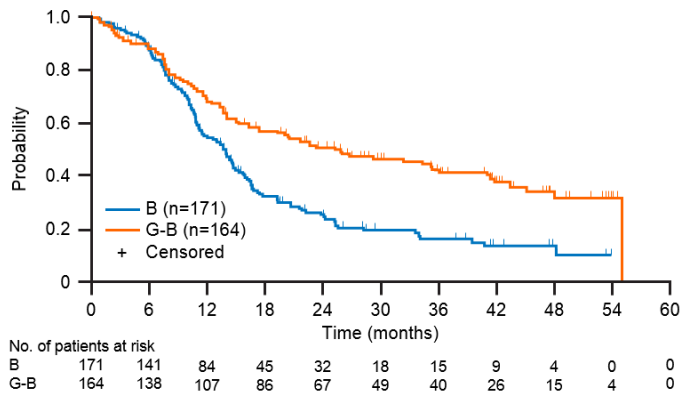
Tyrimo metu pacientai pagal gydymo schemą suskirstyti į 2 šakas:

1. Obinutuzumabo-bendamustino (G–B): bendamustino skirta 90 mg/m^2 i/v. (visų kursų metu D1, D2) kartu skiriant obinutuzumabą 1000 mg i/v. (I kurso metu D1, D8, D15; II–VI kursų metu tik D1), kursai kartoti kas 28 d. iki 6 kartų. Po indukcinio gydymo obinutuzumabas skirtas palaikomajam gydymui po 1000 mg i/v. kas 2 mėn. 2 metus.
2. Bendamustino (B): bendamustinas skirtas po 120 mg/m^2 i/v. (visų kursų metu D1, D2) kas 28 d. iki 6 kursų [47].

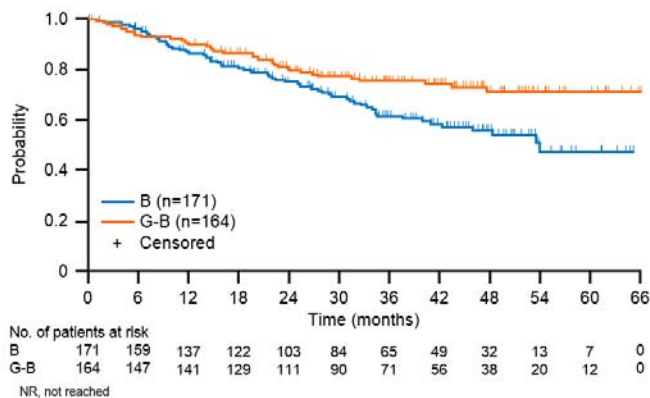
G–B šakoje atsitiktine tvarka atrinkti 204 pacientai, B šakoje – 209 pacientai, 80,4 proc. (164 pacientams) G–B šakoje ir 81,8 proc. (171 pacientui) B šakoje nustatyta FL diagnozė [47].

Rezultatai. FL sergančių pacientų vidutinė stebėseną trukė 31,2 mėn. Nustatytas statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) geresnis vidutinis PFS G–B šakoje, 25,3 mėn.

(17,4–36 mėn.), palyginti su 14 mėn. (11,3–15,3 mėn.) B šakoje. Vertinant vidutinį OS, G–B šakoje OS nepasiektas, tuo tarpu B grupėje – 53,9 mėn. ($p = 0,0061$) [47].



5 pav. Tikėtina gyvenimo trukmė ligai neprogresuojant (PFS) FL populiacijoje. Kaplan-Meier analizė pagal gydymo šaką



6 pav. Bendra tikėtina gyvenimo trukmė (OS) FL populiacijoje. Kaplan-Meier analizė pagal gydymo šaką

Išvados. Atnaujinti GADOLIN tyrimo duomenys patvirtina, kad, indukcijai skiriant obinutuzumabą su bendamustinu bei obinutuzumabą skiriant palaikomajam gydymui, ženkliai sumažėja ligos progresavimo ar mirties rizika (48 proc.) palyginti su

bendamustino monoterapija gydymui rituksimabu atspariems sergantiems FL pacientams. Tyrimo rezultatai taip pat rodo reikšmingai pagerėjusią bendrą tikėtiną gyvenimo trukmę obinutuzumabo-bendamustino šakoje (42 proc. mažesnė rizika FL sergantiems pacientams). Tokia gydymo schema galėtų būti naujas rituksimabui nepaveikių pacientų gydymo standartas FL sergantiems pacientams [47].

GALLIUM klinikinis tyrimas

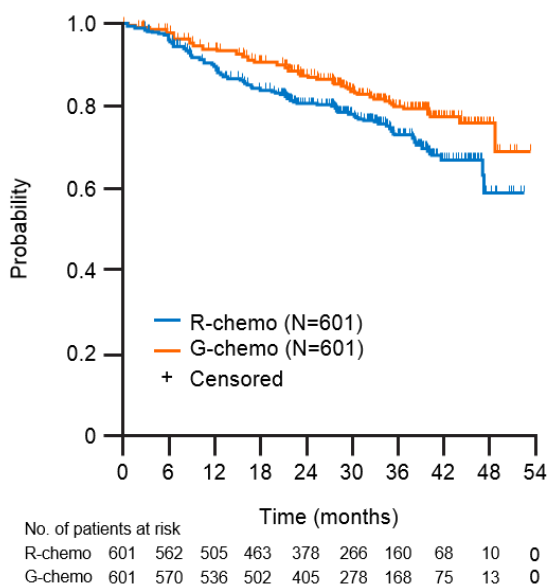
Tarptautiniame atviraime atsitiktinių imčių III fazės GALLIUM tyrime buvo lyginamas gydymų obinutuzumabu ir rituksimabu efektyvumas ir saugumas anksčiau negydytiems indolentine NHL sergantiems pacientams. Į tyrimą įtraukti geros fizinės būklės (įvertinimas pagal ECOG skalę 0–2 balai) 18 metų ir vyresni pacientai, sergantys iki šiol negydyta, imunohistochemiškai patvirtinta CD20 teigiama indolentine NHL (t. y. folikuline limfoma (1–3a laipsnio) arba blužnies/nodaline/ekstranodaline MZL), kai nustatyta III/IV stadija arba II stadija, bet su *bulky* liga (kai masių diametras ≥ 7 cm), kai reikia gydymo [48].

Tyrimo metu pagal gydymo schemą pacientai suskirstyti į 2 šakas:

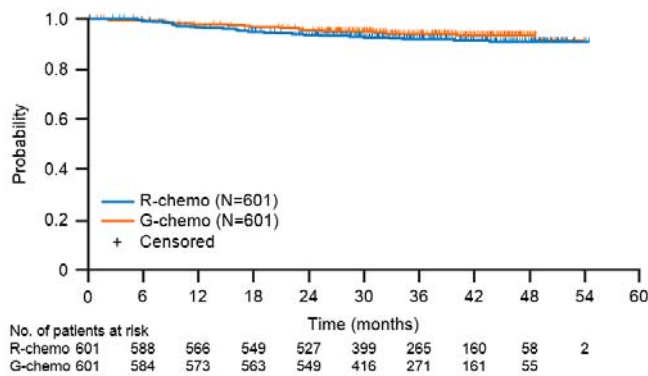
1. Obinutuzumabas ir chemoterapija (G-chemo): obinutuzumabo skirta po 1000 mg i/v. (I ciklo metu D1, D8, D15, kitų ciklų metu – D1, skiriant kas 3 sav. iki 8 kartų, arba skiriant kas 4 sav. iki 6 kartų) kartu su chemoterapija – CHOP, CVP ar bendamustinu. Pasiekus CR ar PR indukcinio gydymo pabaigoje, skirtas palaikomasis gydymas obinutuzumabu po 1000 mg i/v. kas 2 mėn. 2 metus arba iki ligos progresavimo.
2. Rituksimabas ir chemoterapija (R-chemo): rituksimabo skirta po 375 mg/m² i/v. (D1 kas 3 sav. iki 8 ciklų arba kas 4 sav. iki 6 ciklų) su chemoterapija – CHOP, CVP ar bendamustinu. Pasiekus CR ar PR indukcinio gydymo pabaigoje, skirtas palaikomasis gydymas rituksimabu po 375 mg/m² i/v. kas 2 mėn. 2 metus ar iki ligos progresijos [48].

Į tyrimą įtraukti ir atsitiktine tvarka atrinkti 1202 folikuline limfoma sergantys pacientai: 601 G-chemo šakoje ir 601 pacientas R-chemo šakoje [48].

Rezultatai. FL sergančių pacientų vidutinė stebėseną trukmo 34,5 mėn. Nustatytas statistiškai reikšmingai ($p = 0,0012$) geresnis vidutinis 3-jų metų PFS G-chemo šakoje: 80,0 mėn. (75,9–83,6 mėn.) palyginti su 73,3 mėn. (68,8–77,2 mėn.). Reikšmingų skirtumų tarp chemoterapijos režimų skirtingose gydymo šakose nenustatyta. Statistiškai reikšmingų 3-jų metų OS skirtumų tarp tiriamų šakų nenustatyta ($p = 0,21$): 94,0 mėn. (91,6–95,7 mėn.) G-chemo šakoje palyginti su 92,1 mėn. (89,5–94,1 mėn.) R-chemo šakoje [48].



7 pav. Tikėtina gyvenimo trukmė ligai neprogresuojant (PFS) FL populiacijoje. Kaplan-Meier analizė pagal gydymo šaką



8 pav. Bendra tikėtina gyvenimo trukmė (OS) FL populiacijoje. Kaplan-Meier analizė pagal gydymo šaką

Išvados. Negydytiems, sergantiems pažengusių stadijų FL pacientams G-chemo su palaikomoju gydymu sąlygoja geresnius gydymo rezultatus palyginti su R-chemo ir palaikomoju gydymu. Nustatytas kliniškai reikšmingas PFS pagerėjimas: 34 proc. sumažėjusi rizika. Obinutuzumabu paremtos gydymo schemas reikšmingai pagerina baigtis palyginti su rituksimabu paremtais gydymo režimais.

Naujienos Lietuvoje

2017 m. rugsėjo 20 d. Europos Komisija registravo naują *Gazyvaro*[®] (obinutuzumabo) indikaciją: skirti obinutuzumabą kartu su chemoterapija bei obinutuzumabo palaikomąjį gydymą pacientams, kuriems diagnozuota anksčiau negydyta pažengusių stadijų folikulinė limfoma. Registracija paremta GALLIUM klinikinio tyrimo duomenimis – tai pirmasis III fazės klinikinis tyrimas, įrodęs geresnius tikėtinos gyvenimo trukmės be ligos progresavimo (PFS) rezultatus, lyginant su gydymu rituksimabu paremtais režimais pacientams, sergantiems iki tol negydyta folikuline limfoma. Šiandien obinutuzumabas Lietuvoje centralizuotai perkamas tik pirmos eilės lėtinės limfocitinės leukemijos gydymui.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas

nepageidaujamas reakcijas. Apie visus nepageidaujamus reiškinius prašome pranešti UAB „Roche Lietuva“: telefonu (85) 2546799, faksu (85) 2546797, el. paštu lithuania.drug-safety@roche.com.
LT/HAEM/1117/0014

Literatūra

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998; 16(8): 2780-95
2. MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 1994;12(1):117-139.
3. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(3):172-184.
4. Roulland S, Navarro J-M, Grenot P, et al. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis [published correction appears in *J Exp Med*. 2006; 203(11):2563]. *J Exp Med*. 2006;203(11): 2425-2431.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
6. Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood*. 1995;85(12):3671-3678.
7. Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327-1334.
8. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012;156(2):225-233.
9. Freedman A. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2011; 86(9): 768-75

10. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012; 122(10):3424-3431.
11. Carlotti E, Wrench D, Matthews J, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma may occur by divergent evolution from a common progenitor cell or by direct evolution from the follicular lymphoma clone. *Blood.* 2009;113(15):3553-3557.
12. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2426-2433.
13. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5165-5169.
14. Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1587-1594.
15. Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(13):8886-8891.
16. Martinez-Climent JA, Alizadeh AA, Se Graves R, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large cell lymphoma is associated with a heterogeneous set of DNA copy number and gene expression alterations. *Blood.* 2003;101(8): 3109-3117.
17. Davies AJ, Lee AM, Taylor C, et al. A limited role for TP53 mutation in the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(8):1459-1465.
18. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an

- independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood*. 2010;115(2):289-295.
19. Glas AM, Knoop L, Delahaye L, et al. Gene expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):390-398.
 20. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7): 851-857.
 21. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I-II low-grade follicular lymphoma? *Eur J Cancer*. 1995;31:S161-S162.
 22. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(5):1219-1227.
 23. Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1259-1266.
 24. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(11): 2115-2122.
 25. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(8):1454-1459.
 26. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. 1979; 90(1):10-13.
 27. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984;311(23): 1471-1475.

28. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol.* 1988;25(2 suppl 2):11-16.
29. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):1110-1117.
30. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advancedstage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 003;362(9383):516-522.
31. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):424-435.
32. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106(12):3725-3732.
33. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28):4579-4586.
34. Herold M, Dölken G, Fiedler F, et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle

- cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol.* 2003; 82(2):77-79.
35. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2013;98(7):1107-1114.
36. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1202-1208.
37. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1095]. *J Clin Oncol.* 2013;31(12): 1506-1513.
38. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873): 1203-1210.
39. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014; 123(19):2944-2952.
40. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9759):42-51.
41. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1311-1318.

42. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 2010;116(1):106-114.
43. Cheson BD, Wendtner C-M, Pieper A, et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(1):21-27.
44. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11): 1008-1018.
45. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10): 3521-3529
46. GAZYVA® preparato charakteristikų santrauka.
https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2016/20160520134970/anx_134970_lt.pdf
47. Cheson BD, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study. *Blood*. 2016; 128(22):615. ASH 2016 oral presentation.
48. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. *Blood*. 2016; 128(22):6. ASH 2016 oral presentation.