

**90Y - ibritumomab tiuksetanu (Zevalin)
w rozpoznaniach ICD-10: C83.8 i C85.7**

Raport skrócony
ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
dla których wydano zgody na finansowanie
w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

AOTM- DS-431-15-2013
Warszawa, październik 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: - nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Wykaz skrótów	5
2. Informacja dotycząca zlecenia MZ	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Przedmiot i historia wniosku	7
3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	7
3.3. Problem zdrowotny	8
3.3.1. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	14
3.3.2. Chłoniak z komórek płaszczka	18
3.3.3. Chłoniak strefy brzeżnej (MALT)	19
3.3.4. Mikroglioma (pierwotny chłoniak mózgu, PCNSL)	20
3.4. Oceniana technologia medyczna	22
3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego	22
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	25
3.4.3. Rekomendacje finansowe	26
3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce	27
3.5. Alternatywne technologie medyczne	27
3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu	27
3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	38
4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	41
4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne	41
4.2. Badania pierwotne	42
4.2.1. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL)	42
Konsolidacja I linii	42
Chłoniak nawrotowy lub oporny	48
Kondycjonowanie przed przeszczepem komórek krwiotwórczych	52
4.2.1. Chłoniaki komórek płaszczka (MCL)	56
Konsolidacja I linii	56
Chłoniak nawrotowy lub oporny	59
4.2.2. Chłoniaki strefy brzeżnej (MALT)	62
Chłoniak nawrotowy lub oporny	62
4.2.3. Chłoniaki pierwotne CUN (PCNSL)	64
Chłoniak nawrotowy lub oporny	64
4.2.4. Chłoniaki MALT	67
Chłoniak nawrotowy lub oporny	67

4.2.5.	Chłoniaki różne	69
	Konsolidacja I linii	69
	Chłoniak nawrotowy lub oporny.....	71
	Kondycjonowanie przed przeszczepem komórek krwiotwórczych	75
4.2.6.	Skuteczność praktyczna	95
4.2.7.	Badania trwające	96
4.3.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	96
4.1.	Ograniczenia oceny i wnioski analityków	97
5.	Opublikowane analizy ekonomiczne.....	99
6.	Populacja docelowa	100
7.	Opinia ekspertów klinicznych	101
8.	Kluczowe informacje i wnioski	102
9.	Źródła.....	108
10.	Załączniki	112

1. Wykaz skrótów

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
BEN – bendamustyna
CIS – cisplatyna
CTZ – cytozyna
CYK – cyklofosfamid
DKI – deklaracja konfliktu interesów,
DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DXM – deksametazon
EFS – (*ang. event-free survival*) czas przeżycia wolny od zdarzeń niepożądanych
ETP – etopozyd
FDA - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),
GEM - gemcytabina
HDT - megachemioterapia
IFA – ifosfamid;
KARB – karboplatyna
LND – lenalidomid
MCL – mantle cell lymphoma (chłoniak z komórek płaszczą)
MIT- mitoksantron
MPRED – metylprednizolon;
NRM – (*ang. non relapse mortality*) – śmiertelność z powodów innych niż nawrót choroby
MSN- mesna;
MTX – metotreksat
MZL - marginal zone lymphoma (chłoniaki strefy brzeżnej)
N – liczba pacjentów w badaniu,
n – liczba pacjentów w grupie,
NCCN-Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)
nd – nie dotyczy,
OBKI – oświadczenie o braku konfliktu interesów,
OXP – oksaliplatyna
p – wartość p,
PCNSL – (*ang. primary central nervous system lymphoma*) pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego)
PD – (*ang. progressive disease*) progresja choroby
PFS – (*ang. progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji
PKAR – prokarbazyna
PR - (*ang. Partial response*) Częściowa odpowiedź na leczenie

PRED – prednison
PUO – Polska Unia Onkologii
RCT – (*ang. Randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne
RD – (*ang. Risk difference*) różnica ryzyk
RIT – (*ang. Radioimmunotherapy*) radioimmunoterapia
RK AOTM – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),
RFS – (*ang. relapse-free survival*) czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby)
RTX – rytuksymab
SCT - przeszczep hematopoetycznych komórek krwiotwórczych
SD – (*ang. stable disease*) stabilizacja choroby
URPL –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),
Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),
VIN – windezyna
WLR – wykaz leków refundowanych,
WNK – winkrystyna
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia:	8 sierpnia 2013 r.	2 października 2013 r.
Znak pisma Ministra Zdrowia:	MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13	MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia:	9 sierpnia 2013 r.	2 października 2013 r.

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmujących podanie:

ibritumomabu tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:

- procedurę medyczną:
 - 92 Radioterapia, medycyna nuklearna;
 - 92.5 Leczenie otwartymi źródłami promieniowania (medycyna nuklearna)
 - 92.51 Leczenie z zastosowaniem peptydów znakowanych radioizotopowo
 - 92.512 Radioimmunoterapia
 - rozpoznanie: ICD-10: C83.8 i C85.7
-

Wnioskodawca (pierwotny): nd

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Podmiot odpowiedzialny

Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Holandia

Wytwórca

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Francja

Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych:

GlaxoSmithKline - Bexxar (tositumomab) – niedostępny w Polsce

3. Problem decyzyjny

3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: Ibritumomab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 z dnia 28 sierpnia 2013 r.

W trakcie prac analitycznych dwukrotnie wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia: w dniu 03.09.2013 r. z prośbą o dane dotyczące aktualnego finansowania produktu Zevalin w ocenianej populacji chorych, a w dniu 25.09.2013 r. z prośbą o pomoc w doprecyzowaniu wskazań kryjących się za kodami C83.8 i C85.7. Do dnia 24 października nie otrzymano odpowiedzi.

Zwrócono się także do konsultanta krajowego oraz konsultantów wojewódzkich w dziedzinie hematologii oraz do ekspertów klinicznych, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 3 na 8 ekspertów poproszonych o opinię.

3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Zevalin (ibritumomab tiuksetanu) był już raz przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne usunięcie ocenianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 30/2011 z dnia 23 maja	<u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady do oceny ibrytumomabu (Zevalin) w leczeniu konsolidacyjnym, po	<u>Uzasadnienie:</u> Nie jest znana metoda umożliwiająca trwałe wyleczenie chłoniaka grudkowego. Leczenie konsolidacyjne przyczynia się do poprawy

<p>2011r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”</p>	<p>indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym konieczne są dalsze badania. W jedynym dotąd opublikowanym badaniu z randomizacją, terapię ibrytumomabem (stosowanym w połączeniu z rytuksymabem) porównano z brakiem leczenia konsolidacyjnego. W badaniu tym nie wykazano korzystnego wpływu terapii ibrytumomabem na przeżycie całkowite ani na jakość życia pacjentów. Aktualny stan dowodów naukowych nie pozwala stwierdzić, czy w analizowanym wskazaniu oceniana terapia wykazuje przewagę nad aktualną praktyką kliniczną, tj. podtrzymującą terapią rytuksymabem, wskazuje natomiast na znaczne ryzyko działań niepożądanych, między innymi ostrego uszkodzenia szpiku kostnego. Koszt ocenianego świadczenia jest porównywalny do aktualnego standardu (2-letniej, podtrzymującej terapii rytuksymabem), ponadto zidentyfikowano liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu ze środków publicznych w innych krajach.</p>	<p>jakości życia w uzyskanej remisji po I rzucie terapii indukcyjnej oraz stanowi szansę na eradykację wykrywalnej lub niewykrywalnej choroby resztkowej. Natomiast leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma na celu utrzymanie remisji oraz opóźnienie progresji choroby. W jednym opublikowanym badaniu z randomizacją, dotyczącym przedmiotowej technologii, nie wykazano korzystnego wpływu terapii na przeżycie całkowite i jakość życia pacjentów. Podnoszone w szeregu doniesień znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w innych krajach, uzasadniają potrzebę zachowania daleko idącej ostrożności odnośnie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.</p>
---	--	--

Technologie alternatywne dotyczące leczenia chłoniaków nieziarnicznych rozlanych nie były przedmiotem oceny Agencji.

3.3. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, kod **C83.8** obejmuje „inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych”, natomiast kod **85.7** – „inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego”.

Występuje niezgodność pomiędzy „Międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych” edycji polskiej - Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia podaje dwie wersje ICD-10, 003 i 004. W wersji 003 nie odnajdujemy kodu C83.3, obecnego w wersji 004 gdzie obejmuje on „chłoniaki nieziarniczne rozlane z dużych komórek”. W edycji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) także znajduje się kod C83.3 odnoszący się do tego samego wskazania. Pomimo istniejących różnic Narodowy Fundusz Zdrowia oraz Ministerstwo Zdrowia nie wskazują, która z istniejących wersji klasyfikacji ICD-10 jest obowiązująca. W określeniu jednostki chorobowej, do jakiej odnosi się kod C83.8 sugerowano się więc wynikami wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego w bazach medycznych PubMed, Cochrane i Embase. W strategii wyszukiwania zastosowano hasło „diffuse non-follicular lymphoma” jako słowa kluczowego określającego wskazanie. Spośród odnalezionych publikacji wykluczono te, w których

opisana interwencja dotyczyła innych niż C83.8 kodów ICD-10. W wyniku przeprowadzonej selekcji otrzymano publikacje dotyczące chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Stąd postanowiono przyjąć, że kod C83.8 obejmuje właśnie to wskazanie. Potwierdzają to także informacje zamieszczone na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (<http://onkologia.org.pl>).

Również klasyfikacja chorób przyporządkowanych do kodu C85 jest różna dla edycji polskiej i WHO. Wg obydwu edycji polskich kod C85.7 obejmuje następujące wskazania: złośliwa siatkowico-śródbłonkowica i siatkowica oraz mikroglioma.

Tabela 2. Różnice w „Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych” wg dwóch edycji polskich i edycji WHO

Polska edycja (http://srk.csioz.gov.pl)		Edycja WHO (http://apps.who.int)
Wersja 003	Wersja 004	
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83.0 Z małych komórek (rozlany) C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany) C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany) C83.4 Immunoblastyczny (rozlany) C83.5 Limfoblastyczny (rozlany) C83.6 Niezróżnicowany (rozlany) C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony	C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83.0 Z małych komórek (rozlany) C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany) C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany) C83.3 Z dużych komórek C83.4 Immunoblastyczny (rozlany) C83.5 Limfoblastyczny (rozlany) C83.6 Niezróżnicowany (rozlany) C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony	C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83.0 Z małych komórek C83.1 Z komórek płaszczka C83.3 Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B C83.5 Limfoblastyczny (rozlany) C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony
C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych C85.1 Chłoniak z komórek B, nie określony C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego Złośliwa: - siatkowico-śródbłonkowica - siatkowica Mikroglioma C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nie określony	C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych C85.0 Mięśak limfatyczny C85.1 Chłoniak z komórek B, nie określony C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego Złośliwa: - siatkowico-śródbłonkowica - siatkowica Mikroglioma C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nie określony	C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych C85.1 Chłoniak, nie określony C85.2 Śródpiersiowy chłoniak grasicy z komórek B C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nie określony

Chłoniaki (*lymphomas*) stanowią heterogenną grupę nowotworów (ponad 40 zespołów limfoproliferacyjnych) układu chłonnego, wywodzących się z komórek T, B lub NK.

Chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphomas, NHL*) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. w skórze lub żołądku. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (indolentne), cechuje

długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie). (Szczeklik 2011).

Epidemiologia

Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 tys. mężczyzn oraz 1-11/100 tys. kobiet. W Polsce szacuje się, że kilkanaście nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. Zapadalność stale rośnie, ale przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Pierwszy szczyt zachorowania przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). (Szczeklik 2011). W 2008 roku zarejestrowano w Polsce 1394 przypadki zachorowań na chłoniaka DLBCL. Prawdopodobna liczba zachorowań może być większa: 1500–2500 przypadków rocznie. (PUO 2011).

Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych rozlanych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na styczeń 2012 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Tabela 3. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2010 (stan na wrzesień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Roczna liczba zachorowań	M	250	283	292	355	424	518	603	648	730	727	728	825
	K	211	219	252	260	336	463	494	559	637	668	704	752
Łącznie		461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1295	1432	1577
Wzrost/ spadek w stosunku do roku poprzedniego		-	9%	8%	13%	24%	29%	12%	10%	13%	2%	3%	10%
Średni wzrost liczby zachorowań		11%											

Tabela 4. Roczne liczby zgonów z powodu chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na wrzesień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zgonów	M	180	199	194	193	191	183	173	179	233	211	241	258	269
	K	152	130	181	143	146	132	146	136	155	223	218	247	273
Łącznie		339	327	375	336	337	315	319	315	388	433	459	505	542
Wzrost/ spadek w stosunku do roku poprzedniego		-	-4%	15%	-10%	0%	-7%	1%	-1%	23%	12%	6%	10%	7%
Średni wzrost liczby zgonów		8%												

Tabela 5. Roczne liczby zachorowań dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2010 (stan na wrzesień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Roczna liczba zachorowań	M	594	535	579	571	562	514	442	394	377	327	353	290
	K	481	479	540	506	483	469	415	423	353	361	321	301

łącznie	1075	1014	1119	1077	1045	983	857	817	730	688	674	591
Wzrost/ spadek w stosunku do roku poprzedniego	-	-6%	10%	-4%	-3%	-6%	-13%	-5%	-11%	-6%	-2%	-12%
Średni wzrost liczby zachorowań	-5%											

Tabela 6. Roczne liczby zgonów dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2011 (stan na wrzesień 2013 r.)

Rok		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Roczna liczba zgonów	M	412	431	471	465	507	501	508	490	509	432	417	360	368
	K	309	312	361	448	421	444	427	428	399	372	375	311	374
łącznie		721	743	832	913	928	945	935	918	908	804	792	671	721
Wzrost/ spadek w stosunku do roku poprzedniego		-	3%	12%	10%	2%	2%	-1%	-2%	-1%	-11%	-1%	-15%	3%
Średni wzrost liczby zgonów		+1%												

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywają też predyspozycje genetyczne.

Wśród czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wirusy (*Epstein-Barr*, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV C)
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*)
- choroby autoimmunologiczne
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja)
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy)
- leki cytostatyczne i immunologiczne
- związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin)
- czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące).

W patogenezie istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek. (Szczeklik 2011)

Klasyfikacja

Obowiązującą klasyfikacją histopatologiczną NHL jest podział zaproponowany przez WHO z 2008 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Klasyfikacja ta odzwierciedla pochodzenie komórki chłoniakowej z odpowiednio zróżnicowanej prawidłowej komórki limfoidalnej.

Tabela 7. Klasyfikacja chłoniaków wg WHO 2008

Chłoniaki B-komórkowe	
Chłoniak/białaczkę limfoblastyczny B-komórkowy, bez dodatkowej specyfikacji	B-ALL/LBL, NOS
Chłoniak/białaczkę limfoblastyczny B-komórkowy, z powtarzalnymi zmianami genetycznymi	B-ALL
Przewlekła białaczka limfocytowa/ Chłoniak z małych limfocytów	CLL/SLL
Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa	B-PLL
Białaczka włochatokomórkowa	HCL
Szpiczak plazmocytowy	MP
Chłoniak limfoplazmocytowy/ makroglobulinemia Waldenströma	LPL/WM
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej	SMZL
Śledzionowy B-komórkowy chłoniak/białaczkę, nieklasyfikowany	SBCLL
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT	MALT
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej	NMZL
Chłoniak grudkowy	FL
Pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania	PCFCL
Chłoniak z komórek płaszczki	MCL
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bez dodatkowej specyfikacji	DLBCL, NOS
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty	DLBCL, NOS
Pierwotny rozlany chłoniak z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego	THRLBCL
Pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B typu kończynowego	PCDLBCL
Chłoniak rozlany z dużych komórek B osób starszych EBV+	DLBCL-EBV+
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym stanem zapalnym	DLBCLCI
Lymphomatoid granulomatosis	LYG
Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B	PMLBCL
Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B	IVLBCL
Chłoniak z dużych komórek B, ALK+	LBCL-ALK+
Chłoniak plazmablastyczny	PBL
Chłoniak z dużych komórek B związany z zależną od wirusa HHV8 wieloogniskową chorobą Castlemana	LBCL-MCD-HHV8+
Pierwotny chłoniak wysiękowy	PEL
Chłoniak Burkitta	BL
Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta	DLBCL-BL
Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Hodgkina	DLBCL-HL
Chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK	
Chłoniak/ białaczka limfoblastyczny T-komórkowy	T-ALL/LBL
Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa	T-PLL
Białaczka z dużych, ziarnistych limfocytów	T-LGL
Przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK	CLPD-NK
Agresywna białaczka z komórek NK	AL.-NK
Białaczka/ chłoniak T-komórkowy dorosłych	ATLL
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego	ENLNT-NK/T
Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy	EATL
Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy	HSTL
Podskórny chłoniak T-komórkowy typu panniculitis	SPTCL
Ziarniak grzybiasty/zespół Sezary'ego	MF/SS
Pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+	T-LPD-CD30+
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK+	ALCL-ALK+
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK-	ALCL-ALK-
Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy	AITL
Chłoniak z obwodowych komórek T, bez dodatkowej specyfikacji	PTCL

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się oceną stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor oraz określeniem czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (*International Prognostic Index, IPI*).

Tabela 8. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor.

Stopień*	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE).
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE).
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIIE).
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

*Wszystkie stopnie dzielone są dodatkowo w zależności od obecności (B) lub braku (A) objawów ogólnych takich jak gorączka powyżej 38 °C, nocne poty, utrata powyżej 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy. Do użycia oznaczenia „B” konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego z tych objawów. Niekiedy stosuje się również znacznik „X” oznaczający obecność masywnego guza (powyżej 10 cm średnicy) w śródpiersiu.

Tabela 9. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI dla chłoniaków nieziarniczych

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie (+ 1 punkt za każdą)
IPI dla chorych w wieku >60 lat	
Wydolność czynnościowa chorego wg kryteriów ECOG	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	III lub IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	>1
Aktywność LDH w surowicy	Przekracza normę
Liczba obciążających czynników: 0 lub 1 2 3 4 lub 5	Grupa ryzyka: Małe Pośrednio małe Pośrednio duże Duże
IPI dla chorych w wieku ≤60 lat	
Wydolność czynnościowa chorego wg kryteriów ECOG	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	III lub IV
Aktywność LDH w surowicy	Przekracza normę
Liczba obciążających czynników: 0 lub 1 2 lub 3	Grupa ryzyka: Małe Duże

(Szczeklik 2011)

Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny chłoniaków składają się trzy czynniki: powiększenie węzłów chłonnych, objawy spowodowane narastaniem guza w obszarze pozawęzłowym, objawy nacieczenia szpiku oraz objawy ogólne.

Powiększenie węzłów chłonnych przebiega zazwyczaj powoli - węzły są na ogół niebolesne, o średnicy > 2 cm, z tendencją do zrastania się w pakiety. W przebiegu NHL może zdarzyć się okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych, co utrudnia różnicowanie między chłoniakiem a powiększeniem reaktywnym. Powiększone węzły chłonne śródpiersia bądź jamy brzusznej w przebiegu chłoniaka mogą prowadzić do wystąpienia zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej lub wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych.

Objawy guza w obszarze pozawęzłowym są zróżnicowane i uzależnione od lokalizacji guza. Mogą obejmować bóle brzucha występujące wskutek znacznego powiększenia wątroby lub śledziony oraz żółtaczkę będącą wynikiem nacieczenia wątroby. Powiększenie śledziony i nacieczenie szpiku skutkuje także zaburzeniami morfologii krwi – niedokrwistością, małopłytkowością i leukopenią. Inne objawy związane z powiększaniem guza obejmują: krwawienia i objawy niedrożności przewodu pokarmowego, zespoły złego wchłaniania, objawy neurologiczne pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, duszności i wysięk w jamie opłucnej.

Nacieczenie szpiku skutkuje przede wszystkim leukocytozą, rzadziej leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy jednak o zajęciu szpiku – może być związana ze współistniejącymi chorobami o podłożu hemolitycznym lub wskutek utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego.

Chłoniakom nieziarnicznym towarzyszą także objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty i utrata masy ciała i świadczą one o aktywności procesu nowotworowego, dlatego występują przed rozpoczęciem leczenia, w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postać agresywną. (Szczeklik 2011)

Diagnostyka

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobierany jest cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełnia się badaniami molekularnymi i cytogenetycznymi.

U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe w celu wyboru odpowiedniego leczenia, oceny stopnia zaawansowania choroby i rokowania. Podstawowe badania obejmują ocenę objawów ogólnych z oceną wydolności czynnościowej chorego wg ECOG, EKG, badania obrazowe umożliwiające lokalizację węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych – tomografię komputerową, biopsję szpiku, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną, badania endoskopowe oraz punkcję łądźwiową. Diagnostyka obejmuje także badania laboratoryjne - morfologię krwi obwodowej, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, aktywność LDH w surowicy, proteinogram i immunoelektroforezę białek osocza, odczyn Coombsa, badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV. (Szczeklik 2011)

3.3.1. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Chłoniak rozlany nieziarniczny z dużych komórek B (C83.8) występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarnicznego i wywołuje potrzebę częstych zmian w klasyfikacji. Zgodnie z ostatnią wersją klasyfikacji WHO z 2008 r. odmiany chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B przedstawiają się następująco:

- **Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS ang. *not otherwise specified*)** jest wyraźnie heterogenną kategorią chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne, dla których brak jest precyzyjnie zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych, dlatego zostały objęte wspólnym określeniem DLBCL nieokreślonych. Na podstawie cech morfologicznych wyróżnia się kilka wariantów DLBCL, NOS, w tym podtypy: centroblastyczny, immunoblastyczny, anaplastyczny. Badania molekularne pozwalają na rozróżnienie postaci o sygnaturze genetycznej odpowiadającej komórkom B ośrodków rozmnażania (*germinal centre B-cell like* – GCB) lub aktywowanym komórkom B (*activated B-cell like* – ABC). W ok. 60% przypadków DLBCL, NOS przebiega w postaci węzłowej, a do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych należą: przewód pokarmowy, skóra, płuca, narządy płciowe, OUN, wątroba i śledziona. Rzadko dochodzi do zajęcia

szpiku i krwi obwodowej. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i BCL-6, rzadziej BCL-2 i CD10 (25-50%) i wyjątkowo CD5 (10%). W 30-40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu BCL-6 (3q27). U 15-30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do nadmiernej ekspresji białka BCL-2. Trzecią pod względem częstości jest t(8;14), wywołująca zwiększoną ekspresję MYC i korelująca z pozawęzłową lokalizacją DLBCL.

- **Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty** występuje przede wszystkim u mężczyzn w średnim wieku, zwykle przebiega z objawami ogólnymi i zajęciem węzłów chłonnych, szpiku, wątroby i śledziony. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i BCL-6, niekiedy także BCL-2 i EMA, przy braku ekspresji CD15, CD30 i CD138. Są otoczone licznymi histiocyтами (CD68+) i komórkami T (CD3+, CD5+). Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.
- **Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL-CNS)** występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego. Ma szczególną predylekcję do zajmowania miejsc uprzywilejowania immunologicznego, dla których oprócz mózgu i gałki ocznej należą także jądra. Ta szczególna cecha wynika z obniżenia lub braku ekspresji antygenów HLA klasy I i II na powierzchni komórek chłoniakowych, co ułatwia im wymknięcie się spod nadzoru immunologicznego. DLBCL-CNS cechuje ekspresja antygenów pan-B, w większości przypadków BCL-6(60-80%) i MUM1(90%), a niekiedy także CD10 (10-20%). W 30-40% przypadków dochodzi do translokacji genu BCL-6. Często obserwuje się del6q odpowiedzialną za utratę ekspresji antygenów HLA i nadatki materiału genetycznego w obszarach 12q, 22q i 18q21, skutkujące zwiększeniem liczby kopii lub amplifikacją genów BCL-2 i MALT1.
- **Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCDLBCL, leg type)** stanowi ok. 4% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry i ok. 20% chłoniaków B-komórkowych o tej lokalizacji narządowej, zwykle na kończynach dolnych (ok. 90%) i rzadko w innych obszarach. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku. Komórki chłoniakowe cechuje ekspresja CD20 i CD79a, a także BCL-6 i w przeciwieństwie do pierwotnego skórnego chłoniaka grudkowego, także BCL-2 i MUM1 przy braku ekspresji CD10. Typowe dla PCLBCL typu kończynowego jest występowanie aberracji chromosomowych typowych dla DLBCL, NOS z wyjątkiem t(14;18), choć z amplifikacją genu i zwiększoną ekspresją białka BCL-2. Profil ekspresji genów przypomina molekularny podtyp ABC (DLBCL, NOS).
- **Chłoniak rozlany z dużych komórek B osób starszych, EBV pozytywny (DLBCL-EBV+)** występuje u osób immunokompetentnych po 50 roku życia, przy czym częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem. Jest to spowodowane procesem „starzenia” się układu odpornościowego, w przebiegu którego może dojść do utraty nadzoru immunologicznego i limfoproliferacji stymulowanej obecnością wirusa EBV. Występowanie tego typu chłoniaka w osoby młodszej zdarza się bardzo rzadko i w takich przypadkach konieczne jest wykluczenie stanu upośledzenia odporności jako podłoża patogenetycznego choroby. Około 70% przypadków DLBCL-EBV+ przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez. Immunofenotypowo komórki DLBCL-EBV+ charakteryzuje obecność CD20 i CD79a i zwykle MUM1, przy braku ekspresji CD10 i BCL-6. Charakterystyczna jest obecność białek swoistych dla EBV, w ponad 90% przypadków wykrywa się LMP1 i w 25% EBNA-2. Nie ma typowych zmian genetycznych i molekularnych.
- **Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B (PMLBCL)**, jest odmianą DLBCL wywodząca się z grasicznych limfocytów B. Występuje przede wszystkim u kobiet w młodym i średnim wieku. W obrazie klinicznym dominuje dynamicznie rosnący guz śródpiersia, któremu często towarzyszy zespół żyły głównej górnej. W przypadku uogólnienia procesu chorobowego lokalizuje się zwykle pozawęzłowo. Komórki chłoniakowe mają różną wielkość i kształt jąder, a w obrazie mikroskopowym dominuje włóknienie podścieliska; wykazują ekspresję antygenów CD19 i CD20,

bez CD5, CD10 i CD23. Ekspresja antygenu CD30 utrudnia różnicowanie z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, komórki PMLBCL wykazują jednak dodatkowo ekspresję CD45. Najczęstszą aberracją cytogenetyczną są naddatki materiału genetycznego w obrębie chromosomu 9p. W odróżnieniu od DLBCL nie stwierdza się aberracji molekularnych w zakresie genów kodujących białka BCL-2, BCL-6 i MYC.

- **Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B** jest bardzo rzadką odmianą DLBCL, którą charakteryzuje obecność komórek chłoniakowych w świetle małych naczyń krwionośnych, głównie włosowatych. W obrazie klinicznym dominuje zajęcie narządów pozalimfatycznych, w tym OUN, skóry, płuc, nerek, nadnerczy, często z towarzyszącym zespołem krzepnięcia wewnątrznaczyniowego i zmianami krwotocznymi, zakrzepowymi i martwiczymi w obrębie zajętych tkanek. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i niekiedy CD5. Predylekcją do lokalizacji śródnaczyniowej wynikać może z utraty cząsteczek adhezyjnych przez komórki chłoniakowe, w tym CD29 (β1 integryny) i CD54 (ICAM-1). Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.
- **Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym stanem zapalnym (DLBCLCI)** jest chłoniakiem powstałym na tle długotrwałego procesu zapalnego, zwykle obejmującego surowicze jamy ciała. Typowym przykładem jest chłoniak opłucnej powstały jako powikłanie długotrwałego ropnego procesu zapalnego (*pyothorax-associated lymphoma* – PAL), a także lokalizacja w stawach, kościach i tkankach miękkich po przebytych zapaleniu kości i szpiku, wszczępieniu metalowych implantów lub w przebiegu niegojących się zmian zapalnych zespołu pozakrzepowego. W odróżnieniu od PEL wzrastającego w postaci wysiękowej, PAL tworzy zwykle rozległe masy guzowate w obrębie jamy opłucnej. Chorują zwykle osoby w starszym wieku, a czynnikiem, który sprzyja wystąpieniu chłoniaka jest obecność EBV w formie latentnej. Dowodzi tego m.in. ekspresja w komórkach chłoniakowych białek LMP1 i EBNA-2. Profil immunofenotypowy przypomina DLBCL, NOS, chociaż w części przypadków przebiegających z różnicowaniem plazmatyczno-komórkowym może dochodzić do utraty ekspresji CD20, CD79a i pojawienia się CD138. W kariotypie obserwuje się liczne zaburzenia ilościowe i jakościowe, a w profilu molekularnym zwraca uwagę zwiększona ekspresja genu indukowanego interferonem (IFI27) i zmniejszona ekspresja HLA klasy I.
- **Lymphomatoid granulomatosis (LYG)** jest chłoniakiem z komórek B (EBV+), proliferujących w otoczeniu reaktywnych limfocytów T i zmian degeneracyjnych w drobnych naczyniach krwionośnych. Lokalizuje się głównie w narządach pozalimfatycznych: płucach (90%), rzadziej w mózgu, nerkach, wątrobie i w skórze. Stopień agresywności nowotworu zależy od odsetka dużych komórek B. LYG występuje przede wszystkim u osób dorosłych z wrodzonym i nabytym niedoborem odporności, np. w przebiegu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu lub zakażenia HIV. Immunofenotypowo komórki EBV+ wykazują ekspresję CD20 i często CD30, przy braku CD15. Reaktywne limfocyty T CD3+ wykazują też ekspresję CD4 lub rzadziej CD8. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.
- **Chłoniak z dużych komórek B, ALK+ (LBCL-ALK+)** jest bardzo rzadko występującym chłoniakiem B-komórkowym przebiegającym z ekspresją kinazy ALK, zwykle bez t(2;5). Mężczyźni chorują znacznie częściej niż kobiety, zwykle w młodym i średnim wieku. Najczęściej dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, niekiedy z masywnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, ale także narządów pozalimfatycznych: nosogardła, żołądka, kości i tkanek miękkich. Komórki chłoniakowe, poza ekspresją kinazy ALK, cechuje obecność EMA i CD138, przy braku antygenów panB i CD30. Najczęstszą aberracją cytogenetyczną odpowiedzialną za obecność białka fuzyjnego CLTC-ALK jest t(2;17) (p23;q23).
- **Chłoniak plazmablastyczny (PBL)** występuje rzadko, przede wszystkim u osób z zakażeniem HIV lub z innym niedoborem odporności. Niekiedy występuje w przebiegu szpiczaka plazmacytowego, ale w takim przypadku jest on zwykle przejawem transformacji plazmablastycznej, a nie PBL powstałym *de novo*. Najczęstszym miejscem lokalizacji jest jama ustna i rzadziej inne obszary pozawęzłowe:

zatoki oboczne nosa, oczodoły, skóra, kości, tkanki miękkie. Komórki chłoniakowe wykazują zwykle obecność EBV i brak HHV8 oraz wysoki indeks proliferacyjny (Ki67>90%). Immunofenotyp wykazuje cech komórek plazmatycznych: CD138+, CD38+, MUM1+, przy braku lub niewielkiej ekspresji CD20 i CD45. W większości przypadków stwierdza się obecność CD79a i nierzadko EMA i CD30. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

- **Chłoniak z dużych komórek B związany z zależną od wirusa HHV8 wieloogniskową chorobą Castlemana (LBCL-MCD-HHV8+)** jest spowodowany monoklonalną proliferacją limfocytów B zakażonych wirusem HHV8 u chorych z MCD, najczęściej w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych i śledzionie, rzadziej w wątrobie, płucach i przewodzie pokarmowym. Typową cechą jest obecność w komórkach chłoniakowych latentnego białka wirusowego HHV8 (LANA-1) i antygeny CD20, przy braku CD79a i CD138. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.
- **Pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL)** jest bardzo rzadkim NHL, występującym w stanach znacznego upośledzenia odporności, najczęściej u młodych mężczyzn chorych na AIDS. Przebiega z obecnością wysięku w jamach surowiczych (opłucnej, osierdza, otrzewnej), bez powiększenia węzłów chłonnych, śledziony czy wątroby. Typową cechą jest obecność genomu wirusa HHV-8 w komórkach chłoniakowych i często EBV. Komórki chłoniakowe nie wykazują ekspresji antygenów pan-B, zwykle jednak mają antygen CD45, CD30, CD38 i CD138, a niekiedy także antygeny T-komórkowe. Z tego powodu często pojawiają się trudności diagnostyczne w różnicowaniu PEL z innymi chłoniakami. Decydującym badaniem w tych przypadkach może być wykazanie obecności latentnego białka wirusowego HHV8 – LANA lub genomu wirusa. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych. (*Szczeklik 2011*)

Leczenie i cele leczenia

Leczenie NHL agresywnych powinno być zastosowane jak najwcześniej, uwzględniać czynniki rokownicze oraz zakładać uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR) i wyleczenia. Zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii u chorych obciążonych małym ryzykiem i uzyskujących CR jest wystarczające, zwłaszcza wobec ryzyka wczesnych i późnych powikłań wysokodawkowanej chemioterapii i radioterapii. Jednak w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem, w której prawdopodobieństwo uzyskania remisji i wyleczenia za pomocą standardowej chemioterapii jest niewielkie, intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HCT jest uzasadnionym, choć nie przez wszystkich akceptowanym sposobem postępowania.

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych (CD20+) o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor) jest immunochemioterapia w 2-4 cyklach wg schematu RCHOP lub pochodnych, w odstępach 2 (R-CHOP-14) lub 3 (R-CHOP-21) tygodni i uzupełniające napromieniowanie miejsc pierwotnej lokalizacji chłoniaka. Wyniki leczenia chłoniaków agresywnych o stopniu zaawansowania klinicznego III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor są gorsze. W tych przypadkach standardem jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii wg schematu R-CHOP-14, R-CHOP-21 lub pochodnych. W przypadku obecności nie więcej niż 2 obciążających czynników rokowniczych i uzyskania CR należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniające napromieniowanie miejsca pierwotnie dużej masy guza (>7-10 cm). U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii lub immunochemioterapii pierwszego rzutu, należy rozważyć napromieniowanie obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub zastosowanie chemioterapii alternatywnej. Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej należy kwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszego rzutu, po którym uzyskano CR, u chorych do 65 roku życia, mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych stwierdzanych na początku choroby. Chorzy, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej. (*Szczeklik 2011*)

Przebieg naturalny i rokowanie

Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy. NHL agresywne – do których zalicza się chłoniaki B-komórkowe: DLBCL, NOS i jego warianty morfologiczne i kliniczne – cechują się znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%. (Szczeklik 2011)

3.3.2. Chłoniak z komórek płaszczka

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) wywodzi się z komórek limfoidalnych B, które wcześniej nie zetknęły się z antygenem i w węzle chłonnym są zlokalizowane w zewnętrznej strefie grudki chłonnej, zwanej płaszczem. Są to komórki niedojrzałe, a wywodzący się z nich chłoniak cechuje się agresywnym przebiegiem. Wyróżniającą cechą genetyczną MCL jest translokacja t(11;14), - występuje w większości przypadków. Nie jest ona jednak swoista dla MCL, ponieważ stwierdza się ją również w około 20% przypadków szpiczaka i w części przypadków chłoniaka śledzionowego z komórek B.

Choroba ma zwykle postać uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, często również śledziony, wątroby, szpiku i przewodu pokarmowego (obraz polipowatości). Może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziony i przypominać przewlekłą białaczkę limfatyczną (CLL), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL) lub chłoniaka grudkowego (FL). (PUO 2011)

Epidemiologia

MCL stanowi 8–10% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze. Zachorowania przeważają u mężczyzn 3:1 - 4:1 - w stosunku do kobiet. Średnia wieku wynosi 65–70 lat. (PUO 2011)

Diagnostyka

Ogólne zasady diagnostyki są takie jak w innych odmianach chłoniaków. Jednak diagnostyka patomorfologiczna jest trudna ze względu na częste podobieństwo obrazu MCL do CLL, MZL, FL, a nawet DLBCL oraz ograniczenia metody immunohistochemii w zakresie najważniejszych odczynów: CD5 i cykliny D1. Z tego powodu w różnicowaniu bardzo pomocne jest wykonanie cytometrii przepływowej krwi, szpiku i/lub zawiesiny komórek z biopsji diagnostycznej cienkoigłowej.

Ocena zaawansowania, rokowania, odpowiedzi na leczenie są analogiczne jak w innych odmianach chłoniaków. Ze względu na częstość zajęcia przewodu pokarmowego badania endoskopowe (gastroduodenoskopia i kolonoskopia) mogą być wskazane w celu udokumentowania całkowitej remisji. (PUO 2011)

Leczenie

Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię i nawrotowy przebieg oraz oporność na kolejne linie leczenia. Przeżycie całkowite wynosi około 3 lat, ale w ostatnim okresie znacznie się poprawiło. Obecnie przyjmuje się, że optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii standardowej dla chłoniaków agresywnych (R-CHOP) lub zintensyfikowanej, zawierającej wysokie dawki cytarabiny oraz konsolidacja remisji za pomocą leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych lub leczenie podtrzymujące rituksymabem u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji.

Wybór optymalnej metody leczenia dla chorego jest często trudny ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny choroby i może wymagać podejścia zindywidualizowanego, uwzględniającego wszystkie możliwości wymienione w przypadku chłoniaków DLBCL, FL i MZL.

W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii zawierające cytarabinę lub analogi puryn. Spośród nowych leków o wysokiej aktywności w przypadku MCL należy wymienić bortezomib i bendamustynę. W przypadku uzyskania powtórnej remisji choroby można rozważyć allotransplantację jako opcję kliniczną.

W przypadkach kolejnego nawrotu (drugiego i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. (PUO 2011)

3.3.3. Chłoniak strefy brzeżnej (MALT)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Chłoniaki należące do tej grupy wywodzą się z komórek limfoidalnych, które znalazły się poza tkanką limfoidalną w następstwie reakcji na przewlekły stan zapalny, albo z komórek limfoidalnych, które po pobudzeniu antygenowym opuściły tkankę limfoidalną. Tkanka limfoidalna, w prawidłowych warunkach nieobecna w żołądku, śliniankach, tarczycy czy oskrzeli, może się rozwinąć ektopowo w tych narządach w następstwie procesu zapalnego spowodowanego infekcją (np. *H. pylori*) lub autoimmunizacją (zespół Sjögrena, wole Hashimoto).

Do powtarzalnych aberracji chromosomowych w chłoniakach MALT należą: t(11;18), t(1;14), t(14;18) i trisomia 3 chromosomu. W chłoniakach śledzionowych te translokacje nie występują, ale obecne są delecja 7q21-32 i trisomia 3. Efektem t(11;18), t(1;14) oraz t(14;18) jest zwiększenie ekspresji jądrowej BCL10 i aktywacja czynnika NFκB. W fazie onkogenezy zależnej pośrednio od antygeny eliminacja czynnika drobnoustrojowego powoduje regresję chłoniaka. Efekt ten dotyczy eradykacji *H. pylori* w chłoniaku żołądka, *Campylobacter jejuni* w immunoproliferacyjnej chorobie jelita cienkiego, *Borrelia burgdorferi* w pierwotnym chłoniaku skóry wywodzącym się z komórek B, *Chlamydia psittaci* w chłoniakach MALT przydatków gałki ocznej oraz obniżenia wirerii w chłoniakach związanych z infekcją HCV, zwłaszcza w chłoniaku śledzionowym z kosmkowymi limfocytami.

Epidemiologia

Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej - około 2%, śledzionowe - około 1%, limfoplazmocytozy - około 1% chłoniaków nie-Hodgkina. Chłoniaki MALT najczęściej powstają w żołądku (40–50% chłoniaków żołądka), w następnej kolejności: w śliniance, skórze, oczodole, płucu, tarczycy, piersi; zwykle w 6. dekadzie życia, z niewielką przewagą u kobiet. Pozostałe chłoniaki z tej grupy pojawiają się u osób w 7. dekadzie życia, bez wyraźnej preferencji dla płci. (PUO 2011)

Diagnostyka

Ogólne zasady diagnostyki są takie jak w innych odmianach chłoniaków. Jednak umiejscowienie pozawęzłowe w większości tych przypadków może sprawiać trudności w uzyskaniu odpowiedniej ilości materiału do rutynowego badania patomorfologicznego (skąpe wycinki endoskopowe, przeciwwskazania lub brak jednoznacznych wskazań do splenektomii). Dlatego też rola cytometrii przepływowej krwi, szpiku lub zawiesiny komórek może mieć kluczowe znaczenie w ustaleniu wiarygodnego rozpoznania.

Badania diagnostyczne stanu zaawansowania choroby i ocena odpowiedzi na leczenie są takie jak w chłoniaku grudkowym. W przypadkach choroby ograniczonej (CS I) badanie PET może ujawnić subkliniczne ogniska choroby. Jednak wychwytywanie 18FDG przez ogniska chłoniaka strefy brzeżnej jest mniej przewidywalny niż w przypadkach DLBCL i FL. Jeżeli badanie PET ma być wykorzystane do oceny odpowiedzi na terapię, której celem jest uzyskanie całkowitej remisji, wówczas powinno się je zaplanować przed leczeniem, aby potwierdzić awidność i zarejestrować zmiany wyjściowe. Jeśli zmiany są umiejscowione w żołądku, niezbędnym badaniem jest gastroduodenoskopia z licznymi biopsjami błony śluzowej ze wszystkich widocznych zmian i z obszarów niezajętych (pełne mapowanie).

Endosonografia żołądka umożliwia ocenę głębokości naciekania, zasięgu zmian i stanu węzłów okołożołądkowych. Badanie radiologiczne kontrastowe jelita cienkiego wykonuje się w razie podejrzenia chłoniaka z komórek T skojarzonego z enteropatią. Powinno się przeprowadzić dodatkowe testy na *H. pylori* (przeciwciała, test oddechowy). (PUO 2011)

Leczenie

Wybór metody leczenia chłoniaków MZL (*marginal zone lymphoma*) zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia.

W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w FL. W większości przypadków chłoniaków MALT żołądka stwierdza się zakażenie miejscowe *H. pylori*, a eradykacja bakterii prowadzi w około 80% przypadków do długotrwałej klinicznej i patologicznej całkowitej remisji.

Postępowaniem z wyboru jest leczenie przeciwbakteryjne polegające na 2 spośród 3 antybiotyków w dowolnej kombinacji: klarytromycyna, amoksycylin, metronidazol oraz zastosowaniu inhibitora pompy protonowej 2 razy dziennie. Dalsze postępowanie zależy od oceny endoskopowej z powtórnią biopsją błony śluzowej po 3 miesiącach: w przypadku utrzymywania się zakażenia przy stabilizacji lub regresji zmian chłoniakowych należy przeprowadzić leczenie przeciwbakteryjne drugiej linii; w przypadku progresji chłoniaka lub utrzymywania się objawów należy wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: iradiacja (IF-RT) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa ± rituksymab). W przypadku skutecznej eradykacji, przy utrzymywaniu się zmian chłoniakowych bez oznak progresji i bez objawów, chorego można poddać dalszej obserwacji.

W przypadkach negatywnych testów na *H. pylori* należy wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: IF-RT (30 Gy) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa + rituksymab). W rzadkich przypadkach choroby zaawansowanej stosuje się postępowanie analogiczne jak w FL.

Leczenie operacyjne jest uzasadnione jedynie w przypadkach nieskuteczności dostępnych opcji terapii zachowawczej lub ze wskazań naglących. Obserwacja po leczeniu polega na badaniu kontrolnym co 3–6 miesięcy, obejmującym między innymi badanie obrazowe i endoskopowe.

W przypadkach chłoniaków MALT przydatków gałki ocznej postępowaniem z wyboru jest napromienianie miejscowe z zastosowaniem techniki umożliwiającej oszczędzenie wzroku.

Opcje postępowania obejmują: leczenie operacyjnym leczenie tetracykliną; chemioterapię jedno- lub wielolekową + rituksymab; radioimmunoterapię.

W przypadku chłoniaka strefy brzeżnej śledzionowego z komórek B (odrębna jednostka w klasyfikacji WHO 2008) zasady są następujące: w przypadkach HCV+ należy rozważyć wskazania do leczenia przeciwwirusowego jako postępowania pierwszej linii z wyboru; w przypadkach HCV– lub przy braku wskazań do leczenia przeciwwirusowego obserwuje się dynamikę choroby i ewolucję objawów; w przypadkach objawowych lub narastania cytopenii należy rozważyć możliwość wykonania splenektomii. Następnie przeprowadza się badania kontrolne co 3–6 miesięcy; w przypadku nawrotu/progresji choroby stosuje się postępowanie analogiczne jak w zaawansowanym chłoniaku grudkowym. (PUO 2011)

3.3.4. Mikroglioma (pierwotny chłoniak mózgu, PCNSL)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Mikroglioma, występująca także pod nazwą „pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego” (*primary central nervous system lymphoma, PCNSL*), jest rzadkim nowotworem nieziarnicznym o wyjątkowej złośliwości i złym rokowaniu. W większości przypadków PCNSL to dobrze ograniczony naciek mózgu. Najczęstsza lokalizacja to ciało modzelowate i zwoje podstawne. W ok. 30% przypadków obserwuje się jednocześnie z zajęciem struktur mózgu nacieki opon mózgowo-rdzeniowych. (Kisiel 2004, BNOS 2011)

Epidemiologia

Mikroglioma może wystąpić w każdym wieku, ale dotyczy przede wszystkim populacji powyżej 60. roku życia, z niewielką przewagą mężczyzn. 5% do 15% pacjentów w przeszłości chorowało na inny nowotwór. Stanowi ok.1% wszystkich guzów mózgu. Znacznie częściej zdarza się u chorych z zaburzeniami odporności – w przebiegu zakażenia HIV, chorobach z autoagresji – tu średnia wieku chorych wynosi ok. 30 lat. Ocenia się, że PCNSL występuje u 1,6%–9% pacjentów zakażonych HIV. (*Kisiel 2004*)

Etiologia i patogeneza

Patogeneza PCNSL nie jest ustalona. Nie stwierdzono różnic immunofenotypowych między PCNSL a innymi chłoniakami nieziarniczymi. W zdecydowanej większości przypadków są to rozlane chłoniaki B-komórkowe (CD 20+). Niewielki odsetek stanowią chłoniaki z kom. T (1%–2%). U chorych z PCNSL nie wykazano zwiększonej ekspresji BCL2, BCL-X, BAX. Najczęściej spotykane zaburzenia cytogenetyczne to aberracje chromosomu 1, 6, 7, 14. Pierwotna proliferacja komórek chłoniakowych z reguły ograniczona jest do tkanki nerwowej CSN, podobnie jak wznowa choroby. Niektórzy próbują wytłumaczyć to zjawisko szczególną interakcją cząsteczek adhezyjnych komórek PCNSL ze śródbłonkiem naczyń mózgowych. Istnieje hipoteza, wg której specjalny receptor na błonie komórkowej tych komórek determinuje ich lokalizację. Kolejna teoria zakłada, że PCNSL jest wynikiem transformacji nowotworowej nacieku limfocytowego po przebytej infekcji. Wątpliwości budzi fakt, że w chorobach zapalnych obserwuje się wzrost przede wszystkim limfocytów T, podczas gdy komórki chłoniaka to w 90% limfocyty B. Nie wykazano także zwiększonej częstości występowania PCNSL u chorych po przebytych infekcjach CSN. (*Kisiel 2004*)

Obraz kliniczny

Objawy PCNSL są niecharakterystyczne – wynikają z uszkodzenia systemu nerwowego. Obok zaburzeń czucia, niedowładów, uporczywego bólu głowy, pojawiają się objawy, będące konsekwencją wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego – nudności, wymioty, zaburzenia równowagi. Objawem prodromalnym może być także nagła charakteropatia lub zapalenie naczyńiówki, wyprzedzające pełnoobjawową chorobę nawet o kilka miesięcy. (*Kisiel 2004, BNOS 2011*)

Diagnostyka

Diagnostyka PCNSL nie jest łatwa. Opiera się głównie na badaniach obrazowych. Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, czy tomografia pozytronowa pozwala wprawdzie w większości przypadków na identyfikację i lokalizację nacieku, niemniej identyczny obraz mogą dawać przerzuty, glejaki, sarkoidoza i toksoplazmoza. Aby postawić ostateczne rozpoznanie konieczna jest biopsja nacieku. W każdym przypadku obowiązuje wykluczenie zakażenia HIV. Mimo jednorodnej charakterystyki histopatologicznej i immunologicznej PCNSL i NHL, lokalizacja nacieku w CSN oraz agresywny przebieg kliniczny wymagają odrębnego postępowania terapeutycznego. (*Kisiel 2004*)

Leczenie i cele leczenia

Nie ustalono dotychczas standardu leczenia PCNSL. Kortykosteroidy są z reguły podawane empirycznie z powodu obrzęku mózgu, spowodowanego masą guza. W krótkim czasie powodują poprawę stanu klinicznego pacjenta i regresję nacieku – postawienie właściwego rozpoznania może być wówczas problematyczne. Poza przypadkami, w których jest to konieczne, postuluje się więc odroczenie kortykosteroidoterapii do momentu wykonania biopsji guza. Większość ośrodków rekomenduje leczenie skojarzone – chemioterapię oraz radioterapię (RT), jako leczenie konsolidujące. PCNSL jest guzem promienioczułym i przez wiele lat radioterapia całego mózgu (*whole brain RT, WBRT*) była standardem leczenia. Najczęściej stosowane dawki to 40–50 Gy. Wyniki licznych badań klinicznych ograniczyły jednak znaczenie radioterapii, sugerując jej ewentualne stosowanie w leczeniu konsolidacyjnym. Naświetlanie kanału kręgowego nie przedłuża czasu przeżycia chorych, znacznie zwiększając odsetek powikłań neurologicznych. Chemioterapia klasycznie stosowana w chłoniakach nieziarniczych (CHOP, MACOP) nie znajduje uzasadnienia w leczeniu PCNSL – leki te nie mają zdolności przenikania bariery krew-mózg.

Powszechnie stosowane są natomiast jako leczenie pierwszoliniowe wysokie dawki metotreksatu (HDMTX). Standardowo stosowane dawki MTX nie przenikają bariery krew-mózg, dopiero dawki większe niż 3,5 g/m² dają stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wiele ośrodków stosuje MTX nawet w dawkach 8 mg/m², często w połączeniu z innymi cytostatykami czy radioterapią. (Kisiel 2004, BNOS 2011)

Przebieg naturalny i rokowanie

Ryzyko wznowy w PCNSL wynosi ok. 50%. Większość nawrotów obserwuje się w ciągu 2 lat od leczenia indukcyjnego, zdarzają się jednak nawet po 5 latach. Wznowa występuje najczęściej w tym samym miejscu, co naciek pierwotny, notowane są jednak przypadki nawrotów o lokalizacji oponowej, oczodołowej, a w 10% ma ona charakter układowy. Nawrót zawsze wiąże się ze złym rokowaniem. Mimo stosowania wysokich dawek metotreksatu, cytarabiny, winkrystyny i prokarbazyny rzadko uzyskuje się remisję. W przypadku uogólnionej postaci PCNSL proponowana jest wysokodawkowana chemioterapia, wspomagana PBSCT. Na przestrzeni ostatnich 10–15 lat kilka badań wykazało wzrost występowania PCNSL. Według danych National Cancer Institute częstość występowania PCNSL wzrosła z 2,7 do 7,5/10 mln osób od roku 1973 do 1983. Ponowna weryfikacja, wykluczająca pacjentów z HIV, wykazała wzrost częstości występowania PCNSL z 2,5 przypadków/10 mln ludzi w 1973 r. do 10/10 mln ludzi w 1992 r., niezależnie od wieku i płci. Rokowanie w PCNSL nie jest najlepsze. Według najbardziej optymistycznych danych 5-letnie przeżycie osiąga 20%. (Kisiel 2004)

3.4. Oceniana technologia medyczna

3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 10. Podstawowe informacje o Zevalin [źródło ChPL]

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne kod ATC: V10XX02
Wskazania rejestracyjne	<ul style="list-style-type: none">• Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone.• Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.
Mechanizm działania	<p>Ibrytumomab tiuksetan to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG₁ typu kappa swoiste dla antygenu CD20 komórek B. Ibrytumomab tiuksetan skierowany jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. W trakcie dojrzewania komórek B, ekspresja antygenu CD20 pojawia się w trakcie rozwoju limfoblastów B (komórek pre-B), a zanika w końcowym etapie dojrzewania komórek B polegającym na przekształceniu się w plazmocyty. Antygen ten nie jest złączany z powierzchni komórek ani nie jest internalizowany (przemieszczany do wnętrza komórki) po związaniu z przeciwciałem.</p> <p>Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] wiąże się specyficznie z komórkami B z ekspresją antygenu CD20, w tym z komórkami nowotworowymi. Izotop itru-90 jest czystym emiterym cząstek beta (elektronów), a jego średni zakres oddziaływania wynosi około 5 mm. W efekcie posiada on zdolność niszczenia zarówno komórek docelowych, jak i komórek z nimi sąsiadujących.</p> <p>Sprężone przeciwciało cechuje się stałą powinowactwa do antygenu CD20 wynoszącą około 17 nM. Mechanizm wiązania jest bardzo specyficzny i</p>

	<p>ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.</p> <p>Premedykacja produktem rytuksymab jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek B chłoniakowych przez ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [⁹⁰Y]. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.</p> <p>Leczenie produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [⁹⁰Y] prowadzi też do zmniejszenia liczby prawidłowych komórek B CD20+. Analiza farmakodynamiczna wykazała, że jest to objaw przemijający. Tworzenie prawidłowych komórek B rozpoczyna się w ciągu 6 miesięcy, a w ciągu 9 miesięcy po leczeniu mediana liczby komórek B powraca do wartości prawidłowych.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie:</p> <p>Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu. Schemat leczenia obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] w następującej kolejności:</p> <p>Dzień 1.: infuzja i.v. 250 mg/m² rytuksymabu. Dzień 7. lub 8. lub 9.:</p> <ul style="list-style-type: none">• infuzja i.v. 250 mg/m² rytuksymabu krótko (w ciągu 4 godz.) przed podaniem roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y].• 10-minutowa infuzja i.v. roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y]. <p><i>Wielokrotne stosowanie produktu:</i> obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia pacjentów produktem Zevalin.</p> <p><u>Zalecana dawka radioaktywności roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] to:</u></p> <p><i>Leczenie pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudekowego B-komórkowego chłoniaka niezziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• pacjenci z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000$ płytek/mm³: 15 MBq/kg masy ciała• pacjenci z liczbą płytek krwi 100 000-150 000 płytek/mm³: 11 MBq/kg. <p>Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq.</p> <p><i>Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudekowym:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• pacjenci z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000$ płytek/mm³: 15 MBq/kg m.c., do maksymalnej dawki 1200 MBq <p>pacjenci z liczbą płytek krwi mniejszą niż 150 000 płytek/mm³ - pkt 4.4 ChPL (nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby).</p> <p>Sposób podania</p> <p>Roztwór Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] należy przygotować zgodnie z punktem 12 ChPL. Przed podaniem produktu pacjentowi należy skontrolować, zgodnie z procedurą przedstawioną w punkcie 12 ChPL, odsetek związania radioizotopu po połączeniu [⁹⁰Y] z produktem Zevalin. W przypadku stwierdzenia, że przeciętna czystość radiochemiczna wynosi poniżej 95% nie wolno podawać produktu.</p> <p>Przygotowany roztwór należy podawać jako powolną infuzję dożylną, przez 10 minut. Infuzji nie wolno podawać w postaci bolusa dożylnego.</p>

	Infuzję produktu Zevalin należy podawać bezpośrednio do zestawu infuzyjnego po wcześniejszym zatrzymaniu przepływu płynu. W zestawie infuzyjnym pomiędzy pacjentem a portem infuzyjnym powinien znajdować się filtr o niskim stopniu wiązania białka, o gęstości 0,2 lub 0,22 mikrona. Po zakończeniu infuzji produktu Zevalin należy przepłukać zestaw infuzyjny co najmniej 10 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, rytuksymab, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • Nadwrażliwość na rytuksymab lub inne białka pochodzenia mysiego, • Ciąża i laktacja.
Opakowanie i postać farmaceutyczna	Zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.
Podmiot odpowiedzialny	Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu Zevalin® wydano firmie Bayer Schering Pharma AG w dniu 16 I 2004 roku. Data przedłużenia pozwolenia: 16 I 2009 r. Numer pozwolenia: EU/1/03/264/001.

Tabela 11. Podstawowe informacje o Ytracis® [źródło ChPL]

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: <u>nie dotyczy</u> . Kod ATC: <u>nie dotyczy</u> .
Wskazania rejestracyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt przeznaczony wyłącznie do znakowania radioizotopem cząsteczek-nośników, które zostały specjalnie opracowane i dopuszczone do znakowania tym radionuklidem. <p>Prekursor produktu radiofarmaceutycznego - Produkt nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt YTRACIS przeznaczony jest wyłącznie do stosowania przez specjalistów posiadających odpowiednie doświadczenie.</p> <p>Ilość produktu YTRACIS wymagana do prawidłowego znakowania oraz ilość produktu leczniczego znakowanego radioizotopem itru (⁹⁰Y), zależą od danego produktu leczniczego i jego konkretnego przeznaczenia. Więcej informacji na temat produktu leczniczego przeznaczonego do znakowania radioizotopem można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego/ulotce dla pacjenta.</p> <p>YTRACIS przeznaczony jest do znakowania in vitro radioizotopem produktów leczniczych, które następnie są podawane określoną drogą podawania.</p>
Przeciwwskazania	<p>Produktu YTRACIS nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.</p> <p>YTRACIS jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Stwierdzona ciąża lub jej podejrzenie, bądź jeśli ciąża nie została wykluczona. <p>Informacje dotyczące przeciwwskazań dla produktów leczniczych znakowanych radioizotopem itru (90Y) przygotowywanych przez zastosowanie preparatu YTRACIS, można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego/ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do znakowania radioizotopem.</p>

Środki ostrożności	<p>Zawartości fiołki produktu YTRACIS nie może być podawana bezpośrednio pacjentowi, należy jej używać tylko w celu znakowania radioizotopem cząsteczek-nośników, takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy lub inne substraty.</p> <p>Radioaktywne produkty lecznicze mogą otrzymywać, stosować i podawać tylko upoważnione osoby w określonych warunkach klinicznych, a ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i pozbywanie się są regulowane przepisami i odpowiednimi dyrektywami wydawanymi przez właściwe organy. Użytkownik powinien przygotowywać radioaktywne produkty lecznicze w sposób, odpowiadający zarówno wymaganiom bezpieczeństwa radiologicznego jak i procedurom farmaceutycznym.</p> <p>Informacje odnośnie szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności w zakresie stosowania produktów leczniczych znakowanych radioizotopem itru (90Y) można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego/ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do znakowania radioizotopem.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować przy podawaniu radioaktywnych produktów leczniczych dzieciom i młodzieży.</p>
Opakowanie i postać farmaceutyczna	<p>1 ml jałowego roztworu zawiera 1,850 GBq itru (90Y) chlorku w dniu kalibracji (ilość równoważna 92 ng itru).</p> <p>Jedna fiołka zawiera 0,925 do 3,700 GBq.</p> <p>Prekursor produktu radiofarmaceutycznego, roztwór.</p> <p>Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez stałych cząstek.</p>
Podmiot odpowiedzialny	CIS bio international / Francja
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	24.03.2003 r. (data ostatniego odnowienia: 24.03.2008 r.)

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne uwzględniające ocenianą technologię. Wszystkie rekomendacje wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu w pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, zwłaszcza innym niż grudkowy. Zaleca się leczenie pacjentów tym preparatem w ramach badań klinicznych.

Tabela 12. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej (ibritumomab)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>AETSA (Wielka Brytania), 2007</p> <p>Opcjonalnie: <u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	Ibritumomab (Zevalin) w leczeniu dorosłych z chłoniakiem nieziarniczym (non-Hodgkin)	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury	Na podstawie kilku badań III fazy można wnioskować, że ibritumomab stanowi potencjalną opcję terapeutyczną dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Ibritumomab wydłuża czas remisji i czas ogólnego przeżycia. Mimo tego, dostępne dowody naukowe są niewystarczające aby określić stosunek korzyści do ryzyka ocenianej technologii w porównaniu z obecnie stosowaną chemioterapią łączoną z rytuksymabem. Dalsze opinie powinny być wydawane dopiero po otrzymaniu wyników trwających obecnie badań klinicznych.
<p>CCO (Kanada), 2006</p>	Ibritumomab w leczeniu chłoniaków	Rekomendacja wydana na podstawie opinii	Ibritumomab jest rekomendowany u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy nie odpowiadają na chemioterapię i RTX. Korzyści ze stosowania

Źródła finansowania: Cancer Care Ontario, the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care		ekspertów i dostępnych dowodów naukowych.	ibritumomabu mogą odnieść także pacjenci z innymi indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi, leczonymi wcześniej RTX, u których wystąpił nawrót choroby. Nie jest zalecane podawanie ibritumomabu pacjentom, którzy nie byli leczeni rytuksymabem.
Vitolo et al. 2010 (Włochy)	90Y- Ibritumomab	Przegląd systematyczny	Dostępne dowody naukowe pozwalają przypuszczać, że 90Y-ibritumomab może być skuteczną i bezpieczną monoterapią indolentnych chłoniaków nieziarniczych. Ponieważ brak jednoznacznych dowodów na skuteczność 90Y-ibritumomabu leczenie w tym wskazaniu powinno odbywać się w warunkach badania klinicznego. 90Y-ibritumomab zalecany jest w standardowej dawce w przypadku MCL u pacjentów, u których nie można przeprowadzić transplantacji komórek hematopoetycznych. W DLBCL 90Y-ibritumomab zalecany jest u pacjentów, u których wystąpił nawrót a istnieją przeciwwskazania do wykonania przeszczepu komórek szpiku. 90Y-ibritumomab w połączeniu z chemioterapią – BEAM powinien być stosowany u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy/chemiooporności podlegających transplantacji komórek hematopoetycznych. Terapia powinna odbywać się w ramach badań klinicznych oraz rejestrowych. W przypadku RIC (Reduced-Intensity Conditioning) 90Y-ibritumomab potęguje efektywność terapii bez jednoczesnego zwiększenia toksyczności. Terapia powinna odbywać się w ramach badań klinicznych.

3.4.3. Rekomendacje finansowe

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla ibritumomabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) przeprowadzono poprzez przeszukanie i przeanalizowanie serwisów internetowych organizacji takich jak: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) oraz HAS (Haute Autorité de Santé) i innych.

Odnaleziono 3 rekomendacje dla ocenianej technologii. Dwie z tych rekomendacji zalecają włączenie preparatu Zevalin na listę leków refundowanych, w leczeniu NHL nawrotowych lub opornych na leczenie. Jedynie *Scottish Medical Consortium* związku z brakiem odpowiednich dokumentów dostarczanych przez podmiot odpowiedzialny refundacja preparatu Zevalin (ibritumomab) nie zaleca refundacji w terapii konsolidacyjnej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, wcześniej nieleczonych po indukcji remisji.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla technologii wnioskowanej (ibritumomab)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja),	Refundacja preparatu Zevalin w	<u>Zalecenia:</u> Refundacja preparatu Zevalin (ibritumomab) nie jest rekomendowana jako terapia konsolidacyjna w leczeniu pacjentów z

2008	ramach NHS w Szkocji,	chłoniakiem grudkowym, wcześniej nieleczonych po indukcji remisji. <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich danych ekonomicznych, umożliwiających przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności i wydanie rekomendacji..
CADTH (Kanada) 2009	Opracowanie raportu HTA dla radioimmunoterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.	<u>Zalecenia:</u> CADTH rekomenduje finansowanie ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin®) jako jedną z opcji w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie NHL. <u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie preparatu u chorych opornych na wcześniejszą chemioterapię
HAS (Francja) 2004	Refundacja preparatu Zevalin.	<u>Zalecenia:</u> La Commission de la Transparence Haute Autorite de Sante dnia 7 lipca 2004 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie produktu leczniczego Zevalin <u>Uzasadnienie:</u> Zevalin stanowi opcję terapeutyczną, mogącą przynieść korzyść pacjentom chorym na chłoniaki nieziarnicze grudkowe z komórek B, CD20+, nawrotowe lub oporne na leczenie. Istotne jest, aby Zevalin stosować dopiero po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem.

3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkt leczniczy Zevalin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, ale jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania produktu leczniczego Zevalin ze środków publicznych. Do dnia 24 października br. nie uzyskano odpowiedzi.

3.5. Alternatywne technologie medyczne

3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 3 października 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz innych stron internetowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B, mikrogliony (pierwotnego chłoniaka mózgu, PCNSL), złośliwej siatkowico-śródbłonkowicy i siatkowicy, chłoniaka z komórek płaszczka i chłoniaka strefy brzeżnej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (DLBCL), 3 zalecenia postępowania w pierwotnym chłoniaku mózgu (mikrogliona), 6 zaleceń postępowania w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL) i 3 zalecenia postępowania w chłoniaku strefy brzeżnej (MZL).

Chłoniaki rozlane nieziarnicze z dużych komórek B (DLBCL)

Według odnalezionych wytycznych celem leczenia jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi i wyleczenia. Strategia leczenia jest uzależniona od wieku chorego i wskaźnika rokowniczego IPI.

Standardowym leczeniem I linii jest immunochemioterapia R-CHOP, czyli schemat CYK+DOX+WNK+PRED w 6–8 cyklach co 21 dni. W przypadku dużej masy guza rekomendowane podawanie 100 mg prednizonu dziennie przez 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, aby zapobiec wystąpieniu syndromu rozpadu guza. U pacjentów w I-II stadium choroby wg Ann Arbor, bez dodatkowych czynników rokowniczych możliwe jest także przeprowadzenie chemioterapii skróconej, tzn. 3 cykle R-CHOP co 21 dni w połączeniu z

radioterapią. W stadium zaawansowanym, bądź początkowym ale z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zalecana jest chemioterapia R-CHOP w 6 pełnych cyklach z radioterapią. Możliwe jest także przeprowadzenie intensywnej chemioterapii, tj co 14 dni, jeżeli pozwala na to stan ogólny chorego lub megachemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (HDT/autoSCT)

Inne schematy chemioterapii stosowane są u pacjentów z chorobami towarzyszącymi, szczególnie z zaburzeniami pracy serca.

PUO zaleca także leczenie wstępne w przypadku występowania zmian masywnych (> 7,5 cm) i/lub upośledzenia sprawności pacjenta z powodu zaawansowania choroby. Prefaza obejmuje wówczas CYK w dawce 200 mg/m² *i.v.* dziennie przez 3–5 dni lub WNK w dawce 1–2 mg *i.v.* jednorazowo + prednizon w dawce 40–60 mg/m² *p.o.* lub *i.v.* dziennie przez 5 dni w celu zmniejszenia masy komórek nowotworowych, objawów i poprawy stanu ogólnego. Po 1–2 dniach przerwy rozpoczyna się właściwe leczenie indukujące remisję.

W określonych sytuacjach związanych z wysokim ryzykiem przerzutów do CNS, m.in. u pacjentów z podniesionym poziomem LDH, ECOG=2-4, pozawęzłową lokalizacją choroby (szczególnie DLBCL jąder, śródnacyniowa, zatok przynosowych, podniebienia twardego) obowiązkowa jest profilaktyka występowania takich przerzutów. Rekomenduje się MTX podawany podpajęczynówkowo w dawce 3,5g/m², podczas trwania chemioterapii lub po jej ukończeniu.

Po niepowodzeniu I linii leczenia leczeniem z wyboru jest chemioterapia w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych po wcześniejszym uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii oraz napromienianie okolic zajętych (IF-RT) przed transplantacją lub po niej jako opcja. Pacjenci <70 r.ż., bez poważnych chorób towarzyszących mogą zostać poddani chemioterapii w skojarzeniu z RTX - RICE (RTX+IFA+KARB+ETP) lub RDHAP (RTX+CIS+CTZ+DXM).

Tabela 14. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezłośliwych rozlanych z dużych komórek B (DLBCL)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	NCCN 2013	<p>Rekomendowane schematy chemioterapii:</p> <p>1. I linia terapii: RCHOP (kategoria 1) RCHOP w gęstej dawce co 14 dni (kategoria 3) EPOCH (ETP+PRED+WNK+CYK+DOX) w dostosowanej dawce + RTX (kategoria 2B) Pacjenci z zaburzeniami funkcji lewej komory: RCEPP (RTX+CPA+ETP+PRED+PKAR) RCDOP (RTX+CYK+DOX liposomalna+WNK+PRED) RCNOP (RTX+CYK+MTX+WNK+PRED) DA-EPOCH (ETP+PRED+WNK+CYK+DOX) + RTX RCEOP (RTX+CYK+ETP+WNK+PRED)</p> <p>2. Leczenie konsolidacyjne (opcjonalnie) U pacjentów z wysokim IPI: HDT/autoSCT .</p> <p>3. II linia terapii (u pacjentów, u których dąży się do HDT/autoSCT) DHAP (DXM+CIS+CYT) ±RTX ESHAP (ETP+MPRED+CYT+CIS) ±RTX GDP (GEM+DEX+CIS lub GEM+DEX+KARB) ±RTX GemOx (GEM+OX) ±RTX ICE (IFA+KARB+ETP) ±RTX MINE (MSN+IFA+MIT+ETP) ±RTX</p> <p>4. II linia terapii (pacjenci, u których nie dąży się do HDT/autoSCT) BEN ±RTX CEPP (CPA+ETP+PRED+PKAR) ±RTX</p>

		<p>CEOP (CYK+ETP+PRED+PKARB)±RTX DA-EPOCH (ETP+PRED+WNK+CYK+DOX)±RTX GDP (GEM+DEX+CIS lub GEM+DEX+KARB)±RTX GemOX (GEM+OX)±RTX LND±RTX RTX</p>
Kanada	ASH 2012	<p>Rekomendowane schematy chemioterapii:</p> <p>1. I linia leczenia Stadium początkowe; 0-2 czynników ryzyka: R-CHOP (CYK+DOX+WNK+PRED) x 3 cykle łącznie z irradacją (standardowo) R-CHOP x 4 (IPI=0) lub 6 (IPI=4) cykli bez irradacji (opcjonalnie) Stadium początkowe; 3-4 czynników ryzyka: R-CHOP w 6 cyklach + irradacja (30-35 Gy) Stadium zaawansowane; 0-2 czynniki ryzyka lub wiek > 65 r.ż.: R-CHOP x 6 cykli z ewentualną irradacją przy obecności guza >10 cm, jeżeli nie ma całkowitej odpowiedzi na chemioterapię Stadium zaawansowane; 3-5 czynniki ryzyka lub wiek < 65 r.ż.: (alternatywnie) R-CHOP x 6 cykli, następnie HDT/autoSCT jeżeli brak całkowitej odpowiedzi lub wystąpi nawrót Indukcja R-CHOP, następnie HDT/autoSCT podczas pierwszej remisji R-CHOEP 6 cykli co 14 dni Irradiacja lokalnie w miejscu guza jeżeli brak całkowitej odpowiedzi na chemioterapię Należy rozważyć profilaktykę CNS z wysokodawkowym MTX</p> <p>2. Profilaktyka CNS Powinna być zastosowana jeżeli istnieją czynniki związane z wysokim ryzykiem przerzutów do CNS. U pacjentów z podniesionym poziomem LDH, ECOG=2-4 oraz >1 pozawęzłową lokalizacją choroby: MTX i.v. 3,5g/ m² w 3 dawkach (w połowie cyklu chemioterapii; tzn około 15 dnia) podczas 2,4,6 cyklu chemioterapii R-CHOP lub R-CHOEP. U pacjentów z innymi czynnikami ryzyka zajęcia CNS (m.in. DLBCL zatok przynosowych, jader) MTX i.v. 3,5g/ m² co 14-28 dni x 2-3 dawki po ukończeniu 6 cykli chemioterapii R-CHOP.</p> <p>3. Nawrót choroby U pacjentów <65-70 r.ż. należy rozważyć HDT/autoSCT, po uprzednim zastosowaniu odpowiedniego schematu chemioterapii. Pacjenci, u których nie rozważa się przeszczepu należy zastosować konwencjonalne schematy chemioterapii, takie jak DHAP, ICE, GDP, CEPP lub MEP. Zastosowanie III linii terapii rzadko wiąże się z korzyścią dla pacjenta. Pacjenci paliatywni czasem odnoszą korzyść z zastosowania prednizonu w monoterapii lub niskodawkowej chemioterapii chlorambucylem lub etopopzydem.</p>
Europa	ESMO 2012	<p>Strategia leczenia jest uzależniona od wieku chorego i wskaźnika rokowniczego IPI. Włączenie pacjenta do badania klinicznego jest rekomendowane, jeśli tylko możliwe. W przypadku dużej masy guza należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające tzw. syndromowi rozpadu guza, np. 100 mg prednizonu dziennie na kilka dni przed rozpoczęcie leczenia.</p> <p>Pacjenci <60 r.ż., obarczeni niskim ryzykiem (IPI = 0) bez dużej masy guza: Standardem leczenia jest schemat R-CHOP: 6 cykli CYK+DOX+WNK+PRED w skojarzeniu z 6 dawkami RTX co 21 dni (I,A). Dodatkowo zastosowanie radioterapii nie daje dodatkowych korzyści (I,A).</p> <p>Pacjenci <60 r.ż., obarczeni niskim/średnim ryzykiem (IPI = 1) bez dużej masy guza lub niskim ryzykiem (IPI =0) z guzem: Standardem leczenia jest schemat R-CHOP: 6 cykli CYK+DOX+WNK+PRED w skojarzeniu z 6 dawkami RTX co 21 dni lub intensywna chemioterapia ACVBP: RTX+DOX+VIN+CYK+BLM+PRED co 2 tygodnie, w połączeniu z radioterapią (II, B).</p> <p>Pacjenci <60 r.ż., obarczeni wysokim/średnim ryzykiem (IPI ≥ 2):</p>

		<p>Brak standardowego leczenia. Najczęściej stosowaną terapią jest 6-8 cykli CHOP w skojarzeniu z 8 dawkami RTX co 21 dni (III, B).</p> <p>Pacjenci w wieku 60-80 lat: Standardem leczenia jest 8 cykli CHOP w skojarzeniu z 8 dawkami RTX co 21 dni (I,A).</p> <p>Pacjenci > 80 r.ż.: Wybór leczenia powinien być poprzedzony dokładną oceną stanu zdrowia. RTX w skojarzeniu z chemioterapią atenuowaną, jak R-miniCHOP może indukować całkowitą remisję lub wydłużyć przeżycie pacjentów > 80 r.ż (III,B). Zastąpienie DOX przez ETP lub liposomalną DOX, bądź nawet jej pominięcie może być rozważone u pacjentów z chorobami serca lub innymi przeciwwskazaniami (IV,C).</p> <p>DLBCL pozawęzłowe: - Schemat leczenia pierwotnego DLBCL centralnego układu nerwowego musi zawierać wysokie dawki MTX. Dodatek wysokich dawek CYT wydaje się korzystnie wpływać na całkowitą remisję. Zwykle zalecana jest irradycja. - Leczenie DLBCL jądra: standardem jest R-CHOP co 21 dni w połączeniu z irradycją. (III,A)</p> <p>Nawrót choroby lub choroba oporna na leczenie: - Pacjenci <70 r.ż., bez poważnych chorób towarzyszących mogą zostać poddani chemioterapii w skojarzeniu z RTX (II,A). Inne schematy z porównywalnymi wynikami leczenia to RICE (RTX+IFA+KARB+ETP) lub RDHAP (RTX+CIS+CTZ+DXM). - Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania wymienionych schematów leczenia mogą być poddawani chemioterapii R-GEMOX: RTX+GEM+OXP.</p>
<p>Merseyde i Cheshire (Wielka Brytania)</p>	<p>MCCN 2012</p>	<p>Standardem leczenia jest schemat R-CHOP. W przypadkach zaburzeń pracy serca należy zastąpić ten schemat przez R-CEOP. Rekomendowane jest zastosowanie 100 mg prednizonu dziennie przez 7 dni poprzedzających leczenie.</p> <p>Choroba w początkowym stadium (IA i II A): 3 cykle R-CHOP co 21 dni w połączeniu z radioterapią lub 6 cykli co 21 bez radioterapii. DLBCL jąder: 6 cykli R-CHOP co 14 lub 21 dni z profilaktyką CNS i radioterapią po zakończeniu wszystkich cykli chemioterapii.</p> <p>Choroba rozsiana: R-CHOP co 21 dni lub 14 dni w 6 cyklach.</p> <p>Profilaktyka CNS: MTX podany podpajęczynówkowo podawany podczas pierwszych 3-6 cykli terapii (max 3 podania). Obowiązkowa w przypadku DLBCL jąder oraz DLBCL śródnaczyniowego.</p> <p>Nawrót choroby: Schemat RICE (RTX+IFA+KARB+ETP) lub RDHAP (RTX+DXM+CTY+CIS) w 3 cyklach w skojarzeniu z transplantacją komórek krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej metodą leukaferazy (ang. PBSCT).</p>
<p>Polska</p>	<p>PUO 2011</p>	<p>1. Leczenie I linii: - Standardowym leczeniem jest immunochemioterapia R-CHOP-21 — 6–8 kursów co 21 dni. - W przypadkach występowania zmian masywnych (> 7,5 cm) i/lub upośledzenia stanu sprawności (≥ 2) z powodu zaawansowania choroby należy zastosować leczenie wstępne (prefaza) obejmujące podawanie CYK w dawce 200 mg/m² <i>i.v.</i> dziennie przez 3–5 dni lub WNK w dawce 1–2 mg <i>i.v.</i> jednorazowo + prednizon w dawce 40–60 mg/m² <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> dziennie przez 5 dni w celu zmniejszenia masy komórek nowotworowych, objawów i poprawy stanu ogólnego. Po 1–2 dniach przerwy rozpoczyna się właściwe leczenie indukujące remisję. - W pierwszym cyklu leczenia chorych z dużą masą nowotworu (ryzyko zespołu rozpadu nowotworu) wskazane jest również monitorowanie metaboliczne (oznaczenia w surowicy: kwasu moczowego, wapnia, fosforu, potasu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny 1–2 x dziennie) oraz przeciwdziałanie zespołowi rozpadu nowotworu: bilans płynów, allopurinol 3 x 200 mg <i>p.o.</i> przez 7 dni lub oksydaza moczowa (rasburikaza) 0,2 mg/kg <i>i.v.</i> (30 min) raz dziennie przed chemioterapią przez 5–7 dni. - Cykle leczenia powtarza się do uzyskania całkowitej remisji. Po jej stwierdzeniu</p>

		<p>należy podać 2 dodatkowe cykle — nie więcej niż 8. Dłuższe leczenie „podtrzymujące” nie poprawia wyników. Jeżeli w czasie 2 kolejnych cykli leczenia wielkość zmian monitorujących nie ulega dalszemu zmniejszeniu (<i>plateau</i> odpowiedzi), należy ustalić, czy uzyskano całkowitą remisję według wyżej wymienionych kryteriów odpowiedzi (badanie PET, rozważenie powtórnej biopsji zmian resztkowych), czy też choroba pozostaje nadal aktywna, a brak dalszej regresji oznacza wystąpienie oporności na leczenie. W przypadku negatywnego wyniku PET (i ewentualnej powtórnej biopsji) należy podać 2 dodatkowe cykle R-CHOP i zakończyć terapię. W przypadku pozytywnego wyniku PET należy uznać indukcję remisji za nieskuteczną i zmienić leczenie na chemioterapię drugiej linii oraz rozważyć kwalifikację chorego do leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - U chorych na DLBCL w wieku poniżej 60 lat z obecnością 2 lub więcej niepomysłnych czynników rokowniczych (IPI \geq 2) leczenie standardowe (R-CHOP x 6–8) nie jest zadowalająco skuteczne, dlatego też optymalnym postępowaniem jest terapia w ramach kontrolowanego badania klinicznego. - W przypadku chłoniaków DLBCL pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego optymalne postępowanie nie zostało ustalone i jest przedmiotem badań klinicznych. Chemioterapia standardowa (typu CHOP) i/lub napromienianie całego mózgowia (WBRT, <i>whole brain radiation therapy</i>) wiążą się z medianą przeżycia wynoszącą zaledwie 10–18 miesięcy. Wiadomo, że lekiem o największej aktywności jest MTX podawany dożylnie w dawce nie mniejszej niż 3,5 g/m². Ostatnio opublikowane badania randomizowane dowodzą, że dodanie arabinozydu cytozyny w dużych dawkach (1–3 g/m²) znamienne poprawia skuteczność leczenia, natomiast napromienianie uzupełniające mózgowia nie ma istotnego wpływu na przeżycie chorych. <p>2. Leczenie choroby nawrotowej i odpornej</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczeniem z wyboru jest chemioterapia w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych po wcześniejszym uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii oraz napromienianie okolic zajętych (IF-RT) przed transplantacją lub po niej jako opcja. - W przypadkach przeciwwskazań do autotransplantacji ze względu na wiek lub stan ogólny stosuje się postępowanie indywidualne. Optymalnie chorzy powinni być włączani do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków. - W przypadku zajęcia układu krwiotwórczego przez chłoniaka lub nawrotu po autotransplantacji należy rozważyć kwalifikację chorego do allotransplantacji z zastosowaniem przygotowania mielo- lub niemieloablacyjnego (tab. 43).
<p>Włochy</p>	<p>ISH, ISEH, IGBMT 2006</p>	<p>1. I linia leczenia: Stadium I-II wg Ann Arbor: Pacjenci bez złych czynników rokowniczych (brak guza i IPI=0) powinni w I linii terapii otrzymać skróconą chemioterapię zawierającą antracykliny wraz z radioterapią (35-40 Gy) lub pełny kurs chemioterapii bez radioterapii (C). Pacjenci w tym stadium, a u których występuję przynajmniej jeden niekorzystny czynnik rokowniczy powinni być leczeni wg schematu dla III-IV stadium (D).</p> <p>Stadium III-IV wg Ann Arbor: Pacjenci powinni otrzymać w I linii chemoimmunoterapię R-CHOP (A/B). RTX jako I linia monoterapii jest rekomendowany jedynie u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii (C). Pacjenci ze średnim/wysokim IPI, >65 r.ż. mogą otrzymać megachemioterapię wspomaganą autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (HDT/autoSCT), nie jest to jednak rekomendowane jako leczenie I linii (C). W przypadku obecności guza pacjenci powinni być poddawani radioterapii (C). Profilaktyka przerzutów do CNS powinna być stosowana w przypadku DLBCL jąder, zatok przynosowych, podniebienia twardego, gałki ocznej, szpiku kostnego (B). Należy ją także rozważyć u pacjentów z wysokim IPI (C). Profilaktyka polega na podaniu podopajęczynówkowym RTX przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii.</p> <p>2. II linia leczenia:</p>

		Pacjenci, którzy nie uzyskali całkowitej remisji lub u których nastąpił nawrót choroby i są w wieku > 65 r.ż. powinni otrzymać schematy leczenia bez oporności krzyżowej z leczeniem I linii, z lub bez RTX (B). W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie II linii należy zastosować HDT/autoSCT. U pacjentów >65 r.ż. należy zastosować radioimmunoterapię lub inny schemat chemioterapii.
--	--	--

Mikroglioma (PCNSL)

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczeniem I linii u pacjentów, których stan ogólny jest wystarczająco dobry, jest chemioterapia.

Zalecane schematy oparte są na wysokodawkowym metotreksacie (HD-MTX), w 3-5 dawkach $\geq 3\text{g}/\text{m}^2$ podawanych w ciągu 2-3 godzin w 2-3-tygodniowych odstępach. Skuteczność HD-MTX może być podnoszona przez dodanie innych chemioterapeutyków przechodzących do ośrodkowego układu nerwowego, takich jak cytarabina. Jeżeli nie można zastosować chemioterapii, leczeniem z wyboru była radiacja całego mózgu, która skutecznie łagodzi objawy choroby

W celu krótkookresowego łagodzenia objawów choroby podawany jest deksametazon. Nie powinien być jednak stosowany przed biopsją guza.

Konsolidacja z zastosowaniem radiacji całego ciała (WBRT) powinna być rozważana u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję po chemioterapii opartej na HD-MTX i nie występuje u nich poważny deficyt neurokognitywny po leczeniu.

Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie powinna być leczona radioterapią, pod warunkiem że pacjent nie przebył jeszcze tej terapii. Deksametazon może być rozważony w celu łagodzenia objawów choroby. Alternatywne terapie, takie jak temozolomid czy chemioterapia wysokodawkowa z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku wymagają dalszej oceny w badaniach klinicznych.

Tabela 15. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie mikrogliomy (PCNSL)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	ASH 2012	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie I linii obejmuje chemioterapię indukcyjną opartą o wysokodawkowy MTX 3,5-5g/m² co 2 tygodnie w 4-5 cyklach.: -pierwsze 2 cykle: HD-MTX 3,5g/m² (1. i 15. dzień) z prokarbazyną 100 mg/m² (dzień 1.-7.). Nie zaleca się cytarabiny w pierwszych dwóch cyklach, zanim stan chorego się nie poprawi. Radioterapia całego mózgu (WBRT) nie jest rekomendowana ze względu na ciężka neurotoksyczność związana z MTX.
Wielka Brytania	BNOS 2011	<ol style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci powinni otrzymać chemioterapię jako leczenie I linii, jeżeli ich stan ogólny na to pozwala. Schemat chemioterapii powinien zawierać wysokodawkowy metotreksat (HD-MTX). Skuteczność HD-MTX zwiększają dodanie do chemioterapii cytarabiny. (B, IIa) Konsolidacja za pomocą radiacji całego ciała powinna być rozważona u tych pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję po zastosowaniu chemioterapii. Wysokodawkowa chemioterapia połączona z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych jako terapia I linii nadal pozostaje w fazie eksperymentalnej i nie powinna być stosowana poza badaniem klinicznym. (B, III) Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie powinna być leczona radioterapią, pod warunkiem że pacjent nie przebył jeszcze tej terapii. Deksametazon, temozolomid czy chemioterapia II linii mogą być rozważane jedynie jako krótkoterminowe łagodzenie objawów choroby. (B, III)

Wielka Brytania	BCSH 2007	<ol style="list-style-type: none">1. Diagnoza PCNSL zawsze powinna być potwierdzona histopatologicznie.2. Terapią z wyboru, podawaną w celu krótkookresowego łagodzenia objawów choroby jest deksametazon. Nie powinien być jednak stosowany przed biopsją guza. (C, IV)3. Radiacja całego mózgu może przynieść efektywne łagodzenie objawów choroby, ale nie powinna być stosowana jako leczenie pierwszej linii u pacjentów, których stan ogólny pozwala na przyjmowanie chemioterapii. (B, III)4. Terapie stosowane standardowo w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, takie jak CHOP, są nieskuteczne w leczeniu PCNSL. (A, 1b)5. Wszyscy pacjenci, których stan ogólny jest wystarczająco dobry, powinni otrzymać chemioterapię jako leczenie I linii. Zalecane schematy oparte są na wysokodawkowym metotreksacie (HD-MTX), w 3-5 dawkach $\geq 3\text{g}/\text{m}^2$ podawanych w ciągu 2-3 godzin w 2-3-tygodniowych odstępach. Skuteczność HD-MTX może być podnoszona przez dodanie innych chemioterapeutyków przechodzących do ośrodkowego układu nerwowego, takich jak cytarabina. Takie schematy leczenia powinny odbywać się jednak w ramach badania klinicznego. (B, IIa)6. Konsolidacja z zastosowaniem radiacji całego ciała (WBRT) powinna być rozważana u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję po chemioterapii opartej na HD-MTX i nie występuje u nich poważny deficyt neurokognitywny po leczeniu. (B, III)7. Nie ma dowodów wspierających stosowanie podpajęczynówkowej chemioterapii jako dodatku do HD-MTX. (B, III)8. Wysokodawkowa chemioterapia połączona z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych jako terapia I linii nadal pozostaje w fazie eksperymentalnej i nie powinna być stosowana poza badaniem klinicznym. (B, III)9. RTX podawany podpajęczynówkowo lub dokomorowo nie powinien być stosowany poza badaniem klinicznym. (B, III)10. Farmakologiczne zaburzenie bariery krew-mózg nie powinno być stosowane jako część terapii PCNSL, poza badaniem klinicznym (B, IIb)11. Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie powinna być leczona radioterapią, pod warunkiem że pacjent nie przebył jeszcze tej terapii. Deksametazon może być rozważony w celu łagodzenia objawów choroby. Alternatywne terapie, takie jak temozolomid czy chemioterapia wysokodawkowa z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku są obiecujące, ale wymagają dalszej oceny w badaniach klinicznych. (B, III)
------------------------	------------------	--

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Standardowym postępowaniem I linii jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii R-CHOP lub zintensyfikowanej, zawierającej wysokie dawki cytarabiny oraz konsolidacja remisji za pomocą leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych lub leczenie podtrzymujące rituksymabem u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii zawierające cytarabinę lub analogi puryn. Spośród nowych leków o wysokiej aktywności w przypadku MCL stosuje się bortezomib i bendamustynę. W przypadku uzyskania powtórnej remisji choroby można rozważyć allotransplantację jako opcję kliniczną.

W przypadkach kolejnego nawrotu (drugiego i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia.

Tabela 16. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie chłoniaków z komórek płaszczka (MCL).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	NCCN	<p>Zalecane schematy leczenia: Terapia indukująca:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia agresywna <ul style="list-style-type: none"> -hiperCVAD (CYK, WNK, DOX, deksametazon na zmianę z MTX i cytarabiną) + RTX - schemat NORDIC (immunochemioterapia RTX+CYK+VNK+DOX+prednizon) - CALGB - sekwencyjne RCHOP/RICE - RCHOP/RDHAP 2. Terapia mniej agresywna: <ul style="list-style-type: none"> - bendamustyna + RTX - CHOP + RTX, następnie konsolidacja i podtrzymanie RTX - kladrybina + RTX - CVP - EPOCH - hiperCVAD z RTX jako terapia podtrzymująca u pacjentów >65 r.ż. <p>Konsolidacja I linii: Wysokodawkowa terapia z autologicznym przeszczepem komórek szpiku</p> <p>Terapia II linii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bendamustyna±RTX 2. Bortezomib±RTX 3. Kladrybina±RTX 4. FC (Fludarabina+CYK)±RTX 5. FCMR (fludarabina+mitoksantron+RTX) 6. Lenalidomid±RTX 7. PCR (pentostatyna+CYK+RTX) 8. PEPC (prednizon+ETO+prokarbazyna+CYK) ±RTX <p>Konsolidacja II linii: Przeszczep allogeniczny.</p>
Europa	ESMO 2013	<p>Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w chłoniaku z komórek płaszczka. (IV, C)</p> <p>Starsi pacjenci, >60-65 r.ż.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RTX powinien być częścią każdej chemioterapii indukującej. (IA) 2. Terapia podtrzymująca RTX (1 dawka co 2 miesiące aż do progresji) powinna być oferowana wszystkim pacjentom odpowiadającym na schemat R-CHOP. <p>U starszych pacjentów w gorszym stanie ogólnym terapia powinna mieć na celu łagodzenie objawów choroby, mając jednocześnie na uwadze że całkowite wyleczenie nie jest możliwe. Pacjenci mogą odnieść korzyść z łagodnej chemioterapii, np. chlorambucyl+RTX.</p> <p>Młodzi pacjenci, <60 r.ż.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RTX powinien być częścią schematu chemioterapii (IA) 2. U młodych pacjentów schemat z wysokodawkową cytarabiną jest korzystniejszy niż RCHOP. (IB) 3. ASCT powinien być przeprowadzony w I linii terapii. (IB) 4. Żaden ze schematów kondycjonowania przed przeszczepem nie jest dominujący. Jednak TBI może poprawić PFS u pacjentów w stanie częściowej odpowiedzi po indukcji. (IVC)
Wielka Brytania	BCSH 2012	<p>Leczenie I linii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie ma jednoznacznych wytycznych leczenie MCL z powodu niewielu danych dotyczących tej choroby. Przede wszystkim zalecane jest leczenie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w ramach badań klinicznych, jeśli jest to możliwe.

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Pacjenci z wczesnym MCL, którzy nie uczestniczą w badaniu klinicznym, powinni być poddani radioterapii. 3. U pacjentów z chorobą indolentną wskazany może być okres obserwacji, zanim podejmie się określona terapia. 4. Jako leczenie I linii rekomendowana jest chemioterapia oparta na rytuksymabie. 5. Starsi pacjenci, w gorszym stanie ogólnym powinni otrzymać schematy chemioterapii zawierające rytuksymab: R-CHOP. R-FC, R-CVP, R-bendamustyna, R-chlorambucyl 6. Młodszy pacjenci, w dobrym stanie ogólnym powinni otrzymać rytuksymab razem ze schematem zawierającym wysokodawkową cytarabinę, jako leczenie prowadzące do przeszczepu autologicznego podczas pierwszej remisji. 7. Monochemioterapia rytuksymabem nie jest ogólnie rekomendowana, ale może być brana pod uwagę w sytuacjach gdy chemioterapia systemowa nie jest możliwa. 8. Terapia podtrzymująca nie jest zalecana. <p>Leczenie II linii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie ma złotego standardu leczenia nawrotu MCL. 2. Wybór terapii zależy od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego i zastosowanej terapii I linii. 3. Hiper-CVAD nie jest rekomendowany ze względu na duże ryzyko zgonu. 4. Rytuksymab lub bortezomib, ewentualnie chemioterapia złożona mogą być rozważone w przypadku nawrotu choroby. 5. Temsirolimus jest możliwą opcją terapeutyczną. 6. Flawopiridol i enzastauryna nie są rekomendowane. <p>Przeszczep komórek szpiku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autologiczny przeszczep komórek szpiku (ASCT) jako konsolidacja jest najbardziej korzystny u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby. 2. ASCT może znacznie wydłużyć odpowiedź na leczenie, jednak w chwili obecnej brakuje dowodów jego wpływu na przeżycie ogółem (OS). 3. Przeszczep allogeniczny powinien być rozważony u pacjentów w drugiej remisji, dobrym stanie ogólnym i w przypadku odpowiedniego dawcy. <p>Terapie molekularne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temsirolimus powinien być rozważany w nawrotach choroby (>2) w dawce 75 mg. (IIB) Temsirolimus powinien być brany pod uwagę szczególnie u pacjentów w gorszym stanie ogólnym, w czasie nawrotu choroby. (IVC) 2. Bortezomib i lenalidomid mogą być rozważane w zaawansowanej chorobie nawrotowej. (IIIB)
<p>Wielka Brytania, East Midlands</p>	<p>EMCN 2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Konwencjonalna chemioterapia pozostaje nieskuteczna u pacjentów w zaawansowanej chorobie. Niemniej jednak większość MCL rozpoznawanych jest w stadium III-IV. 2. Pacjenci w stadium I-IIA powinni otrzymać chemioterapię w połączeniu z radioterapią. 3. Około 30% pacjentów nie doświadcza objawów choroby. W tym przypadku postępowanie „obserwuj i czekaj” może być właściwe. 4. Istniejące opcje terapeutyczne dla pacjentów <70 r.ż., w dobrym stanie ogólnym: <ul style="list-style-type: none"> - CHOP + 375 mg/m² RTX do wystąpienia progresji - FCR - pacjenci z poważnymi chorobami towarzyszącymi, u których nie można stosować RCHOP lub FCR mogą odnieść korzyści zdrowotne po otrzymaniu chlorambucylu. - FCR 5. Istniejące opcje terapeutyczne dla pacjentów >70 r.ż., w złym stanie ogólnym: <ul style="list-style-type: none"> - CHOP (lub podobne schematy) + RTX + wysokodawkowa cytarabina - konsolidacja podczas PR/CR : BEAM/LEAM + ASCT - RCHOP + podtrzymanie RTX - FCR

		<p>6. Terapia podtrzymującą RTX powinna być rozważona u wszystkich pacjentów osiągających PR/CR po I linii CHOP, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek szpiku.</p> <p>Nawrót, brak odpowiedzi na leczenie, progresja choroby</p> <ol style="list-style-type: none">1. W przypadku nawrotu należy rozważyć włączenie do badania klinicznego2. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, po przeszczepie autologicznym mogą kwalifikować się do przeszczepu allogenicznego jako terapii ratującej życie.3. Jeżeli nie ma możliwości włączenia pacjenta do odpowiedniego badania klinicznego, opcje terapeutyczne zależą od terapii I linii i czasu trwania remisji.4. Standardowe terapie obejmują: FCR, RCHOP, DHAP, ESCHAP. Inne opcje obejmują lenalidomid, bendamustynę/rytuksymab, temsirolimus, talidomid5. Radioterapia może odegrać rolę w nawrocie zlokalizowanym oraz w celu łagodzenia objawów choroby.
Kanada	ASH 2012	<ol style="list-style-type: none">1. I linia terapii obejmuje wysokodawkową cytarabinę (HDCT) i autologiczny przeszczep komórek szpiku w czasie pierwszej całkowitej lub częściowej remisji, jeżeli stan pacjenta pozawala na agresywną terapię. Typowy schemat chemioterapii obejmuje RCHOP w 4 cyklach, następnie RDHAP w 1-2 cyklach z mobilizacją komórek szpiku, a następnie wysokodawkowy melafalan z TBI.2. Przeszczep allogeniczny zalecany jest u pacjentów <60 r.ż. z nawrotem choroby, dla których istnieje odpowiedni dawca.3. Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do hiperCVAD lub przeszczepu komórek szpiku odnoszą największe korzyści z terapii paliatywnej - chemioterapii lub radioterapii. RTX co 2 miesiące, podawany jako terapia podtrzymująca jest zalecany u pacjentów w pierwszej CR lub PR, którzy nie otrzymali przeszczepu komórek szpiku.
Polska	PUO 2011	<ol style="list-style-type: none">1. Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię i nawrotowy przebieg oraz oporność na kolejne linie leczenia.2. Optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii standardowej dla chłoniaków agresywnych (R-CHOP) lub zintensyfikowanej, zawierającej wysokie dawki cytarabiny (R-CHOP naprzemiennie z R-DHAP lub R-Hyper-CVAD/HDMC) oraz konsolidacja remisji za pomocą leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych lub leczenie podtrzymujące rituksymabem u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji.3. Wybór optymalnej metody leczenia dla chorego jest często trudny ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny choroby i może wymagać podejścia zindywidualizowanego, uwzględniającego wszystkie możliwości wymienione w przypadku chłoniaków DLBCL, FL i MZL. <p>Leczenie II linii:</p> <ol style="list-style-type: none">1. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii zawierające cytarabinę (DHAP, ESCHAP, HyperCVAD) lub analogi puryn (FC, FCM, fludarabinę można podawać zamiennie z kładrybiną). Spośród nowych leków o wysokiej aktywności w przypadku MCL należy wymienić bortezomib i bendamustynę. W przypadku uzyskania powtórnej remisji choroby można rozważyć allotransplantację jako opcję kliniczną.2. W przypadkach kolejnego nawrotu (drugiego i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. W przebiegu choroby nie należy przeoczyć momentu, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków.

Chłoniak strefy brzeżnej (MZL)

Wybór metody leczenia chłoniaków MZL (*marginal zone lymphoma*) zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia. Postępowaniem z wyboru jest leczenie przeciwbakteryjne polegające na zastosowaniu inhibitora pompy protonowej oraz 2 spośród 3 antybiotyków w dowolnej kombinacji: klarytromycyna, amoksycyklina, metronidazol. Dalsze postępowanie zależy od oceny endoskopowej z powtórą biopsją błony śluzowej. W rzadkich przypadkach choroby zaawansowanej (CS II2, III, IV) stosuje się postępowanie analogiczne jak w chłoniaku grudkowym. Leczenie operacyjne jest uzasadnione jedynie w przypadkach nieskuteczności dostępnych opcji terapii zachowawczej. W przypadku chłoniaka strefy brzeżnej śledzionowego z komórek B leczenie uzależnione jest od obecności lub nie wirusa HCV. W przypadkach objawowych lub narastania cytopenii należy rozważyć możliwość wykonania splenektomii. W przypadku nawrotu/progresji choroby stosuje się postępowanie analogiczne jak w zaawansowanym chłoniaku grudkowym.

Tabela 17. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie chłoniaków strefy brzeżnej (MZL).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESMO 2013	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku MZL węzłów chłonnych brakuje jednoznacznych wytycznych praktyki klinicznej. U pacjentów z MZL śledziony opcją terapeutyczną jest splenektomia, chemioterapia, RTX w monoterapii lub chemioterapia z RTX. 2. Kryteria wskazujące na rozpoczęcie leczenia w przypadku MZL śledziony są następujące: postępująca lub bolesna splenomegalia, hemoglobina < 10 g/dl, płytki < 80 000/μl, neutrofile < 1000/μl. (VB) 3. Immunochemioterapia jest wskazana u pacjentów w dobrym stanie ogólnym z rozproszoną chorobą i/lub oznakami transformacji choroby wysokiego stopnia. (IVC) W przypadku MZL węzłów immunochemioterapia jest leczeniem z wyboru. (IVC) 4. U pacjentów z MZL śledziony lub węzłów chłonnych i współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z HCV, leczeniem pierwszej linii powinna być terapia przeciwwirusowa pegylovanym interferonem i rybawiryną. (IVC)
Wielka Brytania, East Midlands	EMCN 2011	<p>MZL obejmuje kilka różnych i rzadkich chorób, które wymagają najczęściej odmiennego leczenia, jednak w każdym z tych przypadków chemioterapia ma na celu jedynie łagodzenie objawów choroby. Najczęściej występują: makroglobulinemia Waldenstroma, MZL pozawęzłowy, MZL śledziony, MZL węzłów chłonnych, białaczka włochatokomórkowa. W większości przypadków choroby te są względnie indolentne i mogą być bezpiecznie obserwowane aż do wystąpienia progresji.</p>
Polska	PUO 2011	<p>Wybór metody leczenia chłoniaków MZL (<i>marginal zone lymphoma</i>) zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w chłoniaku grudkowym. 2. W większości przypadków chłoniaków MALT żołądka stwierdza się zakażenie miejscowe <i>H. pylori</i>, a eradykacja bakterii prowadzi w około 80% przypadków do długotrwałej klinicznej i patologicznej całkowitej remisji, chociaż zwykle nie molekularnej. <p>Leczenie I linii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Postępowaniem z wyboru jest leczenie przeciwbakteryjne polegające na zastosowaniu inhibitora pompy protonowej (IPP) 2 x dziennie oraz 2 spośród 3 antybiotyków w dowolnej kombinacji: klarytromycyna 2 x 500 mg dziennie, amoksycyklina 2 x 1000 mg dziennie, metronidazol 2 x 500 mg dziennie. Dalsze postępowanie zależy od oceny endoskopowej z powtórą biopsją błony śluzowej po 3 miesiącach: -w przypadku utrzymywania się zakażenia przy stabilizacji lub regresji

		<p>zmian chłoniakowych należy przeprowadzić leczenie przeciwbakteryjne drugiej linii (zmiana jednego z antybiotyków, większe dawki inhibitora pompy protonowej, ewentualnie + bizmut + tetracyklina); -w przypadku progresji chłoniaka lub utrzymywania się objawów należy wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: IF-RT (30 Gy) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa ± rituksymab); -w przypadku skutecznej eradykacji, przy utrzymywaniu się zmian chłoniakowych bez oznak progresji i bez objawów, chorego można poddać dalszej obserwacji (ponowna endoskopia/biopsja po 3 miesiącach).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. W przypadkach negatywnych testów na <i>H. pylori</i> należy wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: IF-RT (30 Gy) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa + rituksymab). 3. W rzadkich przypadkach choroby zaawansowanej (CS II2, III, IV) stosuje się postępowanie analogiczne jak w FL. 4. Leczenie operacyjne jest uzasadnione jedynie w przypadkach nieskuteczności dostępnych opcji terapii zachowawczej lub ze wskazań naglących. 5. Obserwacja po leczeniu polega na badaniu kontrolnym co 3–6 miesięcy, obejmującym między innymi badanie obrazowe i endoskopowe (optymalna częstotliwość badań endoskopowych nie jest ustalona). 6. W przypadkach chłoniaków MALT przydatków gałki ocznej postępowaniem z wyboru jest napromienianie miejscowe z zastosowaniem techniki umożliwiającej oszczędzenie wzroku. 7. W przypadku chłoniaka strefy brzeżnej śledzionowego z komórek B zasady są następujące: <ul style="list-style-type: none"> - w przypadkach HCV+ należy rozważyć wskazania do leczenia przeciwwirusowego jako postępowania pierwszej linii z wyboru (interferon a2a ± ribawiryna); - w przypadkach HCV– lub przy braku wskazań do leczenia przeciwwirusowego obserwuje się dynamikę choroby i ewolucję objawów; - w przypadkach objawowych lub narastania cytopenii należy rozważyć możliwość wykonania splenektomii. Następnie przeprowadza się badania kontrolne co 3–6 miesięcy; - w przypadku nawrotu/progresji choroby stosuje się postępowanie analogiczne jak w zaawansowanym chłoniaku grudkowym.
--	--	---


Złośliwa siatkowico-śródbłonkowica i siatkowica


Nie odnaleziono rekomendacji postępowania klinicznego w wyżej wymienionych wskazaniach.

3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli zebrano opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w leczeniu chłoniaków określonych kodem ICD-10: C83.8 oraz C85.7.

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniach ICD-10: C83.8 oraz C85.7

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najskuteczniejsza technologia
	Kody ICD10: 83.8 oraz 85.7 były prawdopodobnie stosowane do raportowania rozpoznai: chłoniak z komórek płaszczka (MCL) i – być może, chłoniak strefy brzeżnej (MZL)	1) IT nie stanowi opcji terapeutycznej, dla której potrzebna byłaby alternatywa, ponieważ dotychczas był stosowany w przypadkach MCL w	Ew. porównanie mogłoby dotyczyć dwóch sytuacji: 1) leczenia konsolidującego remisję: w tej sytuacji	Ekspert wskazuje, że aktualne zalecenia w/s optymalnego postępowania w MCL są oparte na wynikach badań

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najskuteczniejsza technologia
	<p>w tym MALT).</p> <p><u>Do aktualnego standardu postępowania należą:</u></p> <p>1) u chorych w wieku >65 l., indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii R-CHOP, następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem 375 mg/m² iv co 2 m-ce do progresji choroby, u chorych w złym stanie sprawności i z chorobami współistniejącymi, zamiast chemioterapii CHOP stosowana jest chemioterapia mniej obciążająca – CVP, chlorambucil, lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina);</p> <p>2) u chorych młodszych w dobrym stanie sprawności, stosowana jest indukcja remisji z zastosowaniem naprzemiennej immunochemioterapii R-CHOP i R-DHAP (wysokie dawki cytarabiny i cisplatyne), następnie konsolidacja (leczenie mieloablacyjne i autotransplantacja komórek krwiotwórczych). Alternatywnie, bywa stosowana immunochemioterapia R-Hyper-CVAD/MA (wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny);</p> <p>3) w przypadkach nawrotu/oporności, stosowane są programy chemioterapii złożone z leków nie stosowanych uprzednio, jak np. analogi puryn, mitoksantron, cytarabina, bendamustyna oraz programy realizowane w ramach badań klinicznych.</p>	<p>bardzo ograniczonym zakresie.</p> <p>2) Jest kilka problemów związanych ze stosowaniem IT u chorych na MCL, które czynią ten produkt trudnym do zastosowania: konieczność wykluczenia zajęcia szpiku w stopniu większym niż 25%, zadowalająca wydolność hematologiczna (płytki > 100 G/l), długotrwała cytopenia po leczeniu z zastosowaniem IT, która ogranicza możliwości leczenia w razie progresji choroby, toksyczność opóźniona (zespoły MDS, AML).</p>	<p>są obecnie zalecane 2 metody: leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji i autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym u chorych w dobrym stanie biologicznym – tutaj ew. zastosowanie IT nie byłoby uzasadnione dowodami</p> <p>2) leczenia choroby nawrotowej/opornej: w tej sytuacji zastosowanie IT mogłoby być – w wybranych przypadkach, alternatywą dla analogów purynowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia, których toksyczność hematologiczna i immunologiczna jest często źródłem poważnych problemów.</p>	<p>randomizowanych European MCL Network:</p> <p>1) Kluijn-Nelemans HC, et al. 2012.</p> <p>2) Hermine O, et al. 2012.</p>
	<p>W leczeniu I linii powyższych chłoniaków B-komórkowych-schemat R-CHOP. Postacie odporne i nowotworowe-chemioterapia</p>	<p>U chorych opornych na leczenie I- liniowe oraz w nawrocie choroby-chemioterapia wg schematu ICE, DHAP czy</p>	<p>Wymienione schematy pierwszo- i drugoliniowe.</p>	<p>Brak wystarczających danych na temat skuteczności terapii pozastandardowych.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najsukuteczniejsza technologia
	wysokodawkowana + autoprzeszczep komórek macierzystych (zgodnie z aktualnymi standardami ESMO).	dexa- BEM oraz auto-SCT. W pozostałych przypadkach nowe leki, w tym Ibrutinib w ramach badań klinicznych.		
	bd.	<p>Alternatywą w leczeniu chorych z wznową/opornością chłoniaka z komórek płaszczą jest: 1) poddanie ich wysokodawkowanej chemioterapii z przeszczepieniem komórek macierzystych zarówno auto jak i allogeniczne (metoda możliwa do zastosowania u nie więcej niż 15% chorych w młodszym wieku i lepszym stanie ogólnym); 2) w przypadku wznowy molekularnej, skuteczna może być monoterapia Rituximabem z następnym leczeniem podtrzymującym (przez 2 lata)- postępowanie nieskuteczne w przypadku wznowy węzłowej, wówczas alternatywnym schematem immunoterapii jest np. Bendamustyna z Rituximabem z leczeniem podtrzymującym Rituximabem; 3) leczenie a la long Temsirolimusem (lek zarejestrowany w leczeniu MCL, w Polsce niedostępny); 4) leczenie a la long Lenalidomidem lub ibrutynibem (w przypadku obu tych leków zakończono badania rejestracyjne, jednak prawdopodobnie nie będą one powszechnie dostępne dla wszystkich Polskich chorych ze względu na koszt: 25-40000 zł miesięcznie, do końca życia.</p>	<p>Radioimmunoterapia jest niewątpliwie najtańszą z możliwych opcji terapeutycznych.</p> <p>Całkowity koszt procedury radioimmunoterapii z Ibitumomabem sprzężonym z izotopem Itru i poprzedzających ją 2 dawek Rituximabu (250mg/m2) jest porównywalny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do 2 lat leczenia podtrzymującego z Rituximabem lub immunoterapii Bendamustyny z Rituximabem (6 cykli) bez leczenia podtrzymującego, - do 2-3 miesięcy stosowania lenalidomidu, - prawdopodobnie do 1-2 miesięcy stosowania Ibrutinibu czy Temsirolimusu. <p>(Procedura RIT wykonywana jest podobnie jak przeszczep-jednokrotnie, inne wymienione wyżej leki należy kontynuować do wznowy procesu).</p>	<p>W kolejności skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Allogeniczny przeszczep komórek hemopoetycznych po wcześniejszym leczeniu II rzutu (możliwy u <5% chorych); 2) Autologiczny przeszczep komórek hemopoetycznych po wcześniejszym leczeniu II rzutu (możliwy u ok 15% chorych); 3) Monoterapia z Ibrutinibem lub Lenalidomidem; 4) RIT (Ibritumomab z izotopem Itru) lub stosowanie temsirolimusu lub immunochemioterapia Bendamustyny z Rituximabem z następnym leczeniem podtrzymującym Rituximabem; 5) Monoterapia z gemzarem, sterydoterapia i inne metody paliatywne.

4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania znakowanego radioizotopowo przeciwciała monoklonalnego (Zevalin) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych niegrudkowych. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

W ramach procesu analitycznego, w dniu 16 października 2013 r. dokonano przeszukania baz informacji medycznej: Medline via PubMed, Embase via OVID i Cochrane Library z wykorzystaniem czułej strategii wyszukiwania (Załącznik 2.), aby odnaleźć wszystkie badania dotyczące zastosowania Zevalinu w chłoniakach nieziarniczych innych niż grudkowe. Słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

PICOS	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	Chłoniaki nieziarnicze, niegrudkowe (np.: DLBCL, MCL, MZL, PCNSL)	populacja mieszana, w której >50% stanowi chłoniak grudkowy, jeśli brak wyników oddzielnie dla subpopulacji
	dowolne stadium choroby	-
Interwencja	Radioimmunoterapia z wykorzystaniem Zevalinu; w monoterapii lub skojarzeniu	Bexxar
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności, w szczególności: OR, CR, PR, OS, PFS i bezpieczeństwa	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy analizy ekonomiczne rekomendacje kliniczne i finansowe badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej subpopulacji	opisy przypadków, serie przypadków abstrakty konferencyjne

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono 3 przeglądy dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem 90-Y-ibrytumabu tiuksetanu u pacjentów z wszystkimi rodzajami chłoniaków, bez zawężania do konkretnego typu histologicznego czy linii leczenia: *Cheung 2006, Pohar 2009 i Ramos Font 2007*.

Odnalezione opracowania opublikowano stosunkowo dawno w latach 2006-2009. Analiza pierwotnych doniesień włączonych do ww. przeglądów wskazuje na dużą heterogeniczność uwzględnionych badań. Dowody naukowe dotyczące chłoniaków innych niż grudkowe były słabej jakości (opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, badania obserwacyjne), dlatego też wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie 90Y-ibrytumabu tiuksetanu na ich podstawie jest ograniczone. Ponadto autorzy przeglądów zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych w celu dostarczenia dowodów skuteczności ibrytumomabu w terapii tego typu chłoniaków.

4.2. Badania pierwotne

Odnaleziono 24 publikacje, które spełniały kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu, w tym:

- 6 badań dotyczących DLBCL,
- 3 badania dotyczące MCL,
- 1 badanie dotyczące MALT,
- 1 badanie dotyczące MZL,
- 2 badania dotyczące PCNSL oraz
- 11 badań uwzględniających populację mieszaną chłoniaków nieziarniczych.

Wszystkie badania poza 3, to prospektywne badania jednoramienne, I lub II fazy, oceniające Zevalin w różnych skojarzeniach i liniach terapii. W jedynym odnalezionym badaniu RCT *Shimoni 2012* oceniano schemat kondycjonowania przed przeszczepem komórek hematopoetycznych BEAM vs. Z-BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (głównie DLBCL). Badanie *Krishnan 2012* to z kolei badanie kohortowe z jednoczasową grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność terapii TBI (ang. total body irradiation) vs terapia 90-Y- ibrytimumabem (Zewalin)-Z-BEAM u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek hematopoetycznych. Natomiast badanie *Vanazzi 2013* to analiza retrospektywna oceniająca skuteczność 90Y-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL).

4.2.1. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL)

Konsolidacja I linii

Yang 2012	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne</p> <p>Cel: ocena skuteczności klinicznej i toksyczności konsolidacyjnej terapii 90 Y-ibritumomabem tiuxetanu u pacjentów z DLBCL z masywną (bulky) zmianą we wczesnym stadium choroby, po przybyciu sześciu cykli chemioterapii R-CHOP.</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowozdiagnozowane CD20 + DLBCL, • I lub II stadium choroby, • CR lub PR po wcześniejszej R-CHOP chemioterapii, • wiek powyżej 18 lat, • ECOG: 0 – 2, • filtracja kłębuszkowa (GFR) > 50 ml / min lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg / dl podczas radioimmunoterapii. 	<p>Kryteria wykluczenia: bd</p>
Metodyka badania	
<p>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</p>	brak
<p>Zaślepienie próby</p>	brak
<p>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</p>	IVA
<p>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</p>	nd

Typ analizy wyników	brak		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%		
Miejsce badania	7 ośrodków badawczych		
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Bayer-Schering		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita), PFS, OS, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji			
Liczba osób		21	
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]		(42) [19-65]	
Liczba mężczyzn i kobiet (%)		bd	
Mediana wielkości "bulky mass"		10.0 x 7.0 cm	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja	<p>Pacjenci zostali poddani 6 cyklom chemioterapii R-CHOP-21 (375 mg/m² rituximab iv. 1. dnia, 750 mg/m² cyklofosamid 1. dnia, 1,4 mg/m² vincristine 1. dnia, 50 mg/m² doxorubicyny 1. dnia oraz 100 mg prednisolone doustnie od 1 do 5 dnia standardowej dawki, co 3 tygodnie.</p> <p>Następnie pacjenci zostali poddani terapii konsolidacyjnej 90 Y-ibritumomab tiuxetanem między 3 a 6 tygodniem po zakończonej terapii 6 cykli R-CHOP, jeżeli krew obwodowa i szpik kostny były w normie według standardowych kryteriów.</p> <p>Podczas konsolidacyjnej terapii 90 Y-ibritumomab tiuxetanem, pacjentom podawano rituximab w dawce 250 mg/m² pierwszego i ósmego dnia. W ciągu 4 godzin od podania rituximab 8 dnia, pacjenci otrzymali 90 Y-ibritumomab tiuxetanem w dawce 0.4 mCi/kg (maksymalna dawka 32 mCi).</p>		
Komparator	Brak – badanie jednoramienne		
Okres obserwacji	mediana 28,8 mcy (8,0 – 41,7)		
Wyniki			
Ocena skuteczności			
Odpowiedź	po R-CHOP	po R-CHOP + Zevalin (mediana 8,1 mcy; zakres: 7,1 – 9,6)	po R-CHOP + Zevalin (mediana 28,18 mcy; zakres: 7,1 – 9,6)
Odpowiedź ogółem	20/21	17/21 (80,9%)	bd
CR	13/21 (62%)	16/21 (76,2%)	15/21 (71,4%)
PR	7/21 (33%)	1/21 (4,8%)	bd
progresja lub nawrót	bd	bd	6/21 (28,6%)
Punkt końcowy	Okres obserwacji	%	
PFS	3 lata	75,0 ± 9,7%	
OS		85,0 ± 8,0%	
Bezpieczeństwo			
<p>U większości pacjentów toksyczność niehematologiczna wystąpiła jedynie w stopniu łagodnym lub umiarkowanym po dawce 90 Y-ibritumomabu tiuksetanu. Nie odnotowano toksyczności związanej z infuzją.</p> <p>Najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym 3/4 stopnia było osłabienie. Częste były także DN ½ stopnia: zmęczenie, hepatotoksyczność, infekcje, DN ze strony przewodu pokarmowego. Toksyczność</p>			

hematologiczna 3/4 stopnia objawiała się najczęściej trombocytopenia i neutropenią.

Toxicity (%)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	50.0	25.0	25.0	0	0
Neutropenia	25.0	10.0	5.0	40.0	20.0
Febrile neutropenia	35.0	50.0	10.0	5.0	0
Thrombocytopenia	40.0	15.0	10.0	20.0	15.0
Fatigue/anorexia	50.0	40.0	10.0	0	0
Infection	50.0	20.0	25.0	5.0	0
Nausea/vomiting	60.0	35.0	5.0	0	0
Weakness, general	65.0	10.0	10.0	10.0	5.0
Liver function	85.0	10.0	5.0	0	0

Wnioski

Autorzy podkreślają, że wyniki odpowiedzi pacjentów z masywnym DLBCL w niskim stadium na leczenie konsolidacyjne Zevalinem po R-CHOP są zadowalające przy akceptowalnej toksyczności.

Zinnzani 2010

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibritumomabu tiuksetanu poprzedzonego krótkim kursem chemioterapii R-CHOP (rytukymab+cyklofosamid+adriamycyna+winkrytystyna+prednizon)u wcześniej nieleczonych, starszych pacjentów z DLBCL

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:	Kryteria wykluczenia:
<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B, z ekspresją antygenu CD20 stan ogólny wg ECOG 0-2, mieralne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach w stadium zaawansowania II-IV Obecność guza wiek ≥ 65 lat, Pacjenci nie kwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych szpiku Minimum średni wynik IPI 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa frakcja wyrzutowa serca

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (7); Włochy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	BolognAIL
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, progresja choroby), bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji		
	ibrytumomab tiuksetan	
Liczba osób	55	
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	70 (61-83)	
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=26 (47%); K=29 (53%)	
<u>Stadium choroby – n (%)</u> :		
II	4 (7)	
III	11 (20)	
IV	40 (73)	
<u>Obecność guza – n (%)</u> :		
TAK	8 (14.5%)	
NIE	47 (85,5%)	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	<p>Schemat: chemioterapia R- CHOP co 21 dni w 4 cyklach. Dawki: rytuksymab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m² dożylnie w 1. dniu cyklu i prednizon 100 mg, doustnie, przez 5 dni w każdym cyklu. Pacjenci z guzem otrzymywali dodatkowo allopurinol 300 mg doustnie przez minimum 15 dni jako terapię adjuwantową. .</p> <p>Jeżeli poziom granulocytów spadał <1500/μl lub płytek <100 000/μl kolejny cykl był wstrzymywany o tydzień i przeprowadzano ponowne badanie. Przy braku poprawy tych parametrów pacjent otrzymywał 75% ostatniej dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny.</p> <p>Po 4-6 tygodniach od ukończenia ostatniego cyklu chemioterapii stadium choroby było ponownie oceniane. Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, liczbą granulocytów >1500/μl i płytek >100 000/μl oraz maksymalnie 25% zajęciem szpiku przez chłoniaka byli kwalifikowani do konsolidacji za pomocą ibritumomabu. 6-10 tygodni po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci otrzymywali jeden kurs ibritumomabu, składający się z wstępnego podania rytuksymabu w dawce 250 mg/m² w 1. dniu terapii a następnie w 7., 8. lub 9. dniu (w postaci bolusa w ciągu 10 min). Dawka ibritumomabu wynosiła 11,1 MBq u pacjentów z poziomem płytek 100 000–149 000/μl i 14.8 MBq/kg >150 000/μl. W każdym przypadku łączna dawka wynosiła 1184 MBq.</p>	
Komparator	Brak – badanie jednoramienne	
Okres obserwacji	okres leczenia: 22-24 tygodnie; okres obserwacji: mediana 18 mies. (9-25 mcy)	
Wyniki		
Odpowiedź na leczenie	Po ukończeniu R-CHOP, n (%)	Po ukończeniu R-CHOP + Ibritumomab, n (%)
Całkowita odpowiedź	32 (58%)	40 (73%)
Częściowa odpowiedź	17 (31%)	4 (7%)
Progresja choroby	6 (11%)	4 (7%)
Punkt końcowy	Okres obserwacji	%
PFS	2 lata	85%
OS		86%
<p>Ocena bezpieczeństwa: nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Chemioterapia CHOP była dobrze tolerowana. Najczęstszym działaniem niepożądanym była odwracalna toksyczność hematologiczna: odnotowano toksyczność 4 stopnia u 7 (13%) pacjentów i 3 stopnia u 21 pacjentów (39%), głównie neutropenia. U 4 (9%) pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji.</p> <p>Po podaniu ibritumomabu trombocytopenia w stadium 3 i 4 wystąpiła odpowiednio u 19 (39,5%) i 23 (48%)</p>		

pacjentów. 7 (14,5%) pacjentów wymagało podania czynników stymulujących wzrost granulocytów, 3 (6,2%) pacjentów otrzymało transfuzję płytek krwi.

Wnioski

Badanie potwierdza kluczową rolę 90Y-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z DLBCL w podeszłym wieku.

Zinnzani 2008

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrytumomabu tiuksetanu u wcześniej nieleczonych, starszych pacjentów z DLBCL

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:

- potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B, z ekspresją antygenu CD20
- brak wcześniejszego leczenia
- stan ogólny wg ECOG 0-2,
- mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach w stadium zaawansowania II-IV
- wiek ≥ 60 lat,

Kryteria wykluczenia:

- nieprawidłowa frakcja wyrzutowa serca

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	IVA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Włochy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	BolognAIL
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa remisja), bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

	ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	20
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(68) [61-84]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=12 (60%); K=8 (40%)

<p><u>Stadium choroby – n (%):</u></p> <p>II 6 (30)</p> <p>III 5 (25)</p> <p>IV 9 (45)</p>		
<p><u>Obecność guza – n (%):</u></p> <p>TAK 2 (10)</p> <p>NIE 18 (90)</p>		
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	<p>Schemat: chemioterapia CHOP co 21 dni w 6 cyklach. Dawki: cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m² dożylnie w 1. dniu cyklu i prednizon 100 mg, doustnie, przez 5 dni w każdym cyklu. Pacjenci z guzem otrzymywali dodatkowo allopurinol 300 mg doustnie.</p> <p>Jeżeli poziom granulocytów spadał <1500/μl lub płytek <100 000/μl kolejny cykl był wstrzymywany o tydzień i przeprowadzano ponowne badanie. Przy braku poprawy tych parametrów pacjent otrzymywał 75% ostatniej dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny.</p> <p>Po 4-6 tygodniach od ukończenia ostatniego cyklu chemioterapii stadium choroby było ponownie oceniane. Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, liczbą granulocytów >1500/μl i płytek >100 000/μl oraz maksymalnie 25% zajęciem szpiku przez chłoniaka byli kwalifikowani do konsolidacji za pomocą ibritumomabu. 6-10 tygodni po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci otrzymywali jeden kurs ibritumomabu, składający się z wstępnego podania rytuksymabu w dawce 250 mg/m² w 1. dniu terapii a następnie w 7., 8. lub 9. dniu (w postaci bolusa w ciągu 10 min). Dawka ibritumomabu wynosiła 11,1 MBq u pacjentów z poziomem płytek 100 000–149 000/μl i 14.8 MBq/kg >150 000/μl. W każdym przypadku łączna dawka wynosiła 1184 MBq.</p>	
Komparator	Brak – badanie jednoramienne	
Okres obserwacji	okres leczenia: 24-26 tygodni; okres obserwacji: mediana 15 mies.	
Wyniki		
Ocena skuteczności		
Odpowiedź	Po zakończeniu CHOP	Po zakończeniu CHOP + Ibritumomab
Całkowita remisja	15 (75%)	19 (95%)
Częściowa remisja	5 (25%)	1 (5%)
Punkt końcowy	Okres obserwacji	%
PFS	2 lata	75%
OS		95%
<p>Ocena bezpieczeństwa: nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Chemioterapia CHOP była dobrze tolerowana. Najczęstszym działaniem niepożądanym była odwracalna toksyczność hematologiczna: odnotowano toksyczność 4 stopnia u 3 (15%) pacjentów i 3 stopnia u 10 pacjentów (50%); u wszystkich pacjentów z tej grupy wystąpiła neutropenia. U 2 (10%) pacjentów wystąpiły nudności 2 stopnia i wymioty; 1 (5%) pacjent doświadczył neuropatii 3 stopnia.</p> <p>Po podaniu ibritumomabu trombocytopenia w stadium 3 i 4 wystąpiła odpowiednio u 7 (37%) i 12 (58%) pacjentów. 2 pacjentów wymagało podania czynników stymulujących wzrost granulocytów, 1 pacjent otrzymał transfuzję płytek krwi.</p>		
Wnioski		
<p>Oceniany schemat leczenia polegający na połączeniu CHOP z rituximabem i Zevalinem okazał się odpowiedni, skuteczny i bezpieczny dla starszych pacjentów z chłoniakiem DLBCL, wcześniej nie leczonych.</p>		

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Morschhauser 2007	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy</p> <p>Cel: ocena skuteczności bezpieczeństwa ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotowym lub opornym po terapii inicjującej DLBCL, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu szpiku. .</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B, z ekspresją antygenu CD20 • choroba nawrotowa lub oporna na leczenie • Pacjenci niekwalifikowani do przeszczepu komórek macierzystych z powodu wieku lub stanu zdrowia • Oczekiwana długość życia minimum 3 miesiące, • wiek ≥ 60 lat, • ECOG 0-2 • Zajęcie szpiku przez komórki chłoniaka $< 25\%$ • Pacjenci leczeni wcześniej schematem CHOP lub podobnym • Hemoglobina $> 9\text{g/dl}$ • Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $> 1,5 \times 10^9 / \text{l}$ • Płytki krwi $> 150 \times 10^9 / \text{l}$ 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których doszło do transformacji do DLBCL • Przebyte terapie mieloablacyjne • Przebyte radioterapie obejmujące $> 25\%$ aktywnego szpiku • Jakikolwiek leczenie chłoniaka przebyte 4 tygodnie przed badaniem (wyj. prednizon w dawkach $> 20\text{mg/dl}$ lub ekwiwalentów w ciągu 2 tygodni badania) • Otrzymywanie czynnika stymulującego wzrost granulocytów i/ lub makrofagów w ciągu 2 tygodni przed badaniem • Zakażenie HIV • Chłoniak CNS • Zaburzenia funkcji wątroby lub nerek • Współistniejące ciężkie lub niekontrolowane choroby • HAMA reaktywność lub nadwrażliwość
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Brak danych
Miejsce badania	Wieloośrodkowe
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<p>Pierwszorzędowe: ogólna odpowiedź (ORR), całkowita odpowiedź (CR)</p> <p>Drugorzędowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), bezpieczeństwo, tolerancja, jakość życia</p>
Charakterystyka populacji	
	Grupa A (chemioterapia)
	Grupa B (chemioterapia +

	AI (N=33)	AI (N=43)	rytuksymab (N=28)			
Kobiety	20	23	12			
Mężczyźni	13	20	16			
Wiek (średnia±SD)	72,7 ± 7,3	71±5,6	72,1 ± 6,0			
Waga (średnia±SD)	70,6 ± 10,7	73.4±_ 15,7	65,3 ±15,2			
ECOG						
0	50	58,1	36			
1	40,6	37,2	41			
2	9,4	4,7	9			
Zajęcie szpiku	0 (0%)	2 (4,7%)	2 (7%)			
Guz >5cm	37,5 %	37,2%	52%			
IPI						
1	8 (24,2%)	14 (32,6%)	8 (28,6%)			
2	9 (27,3%)	8 (18,6%)	9 (32,1%)			
3	8 (24,2%)	7 (16,3%)	8 (28,6%)			
4	3 (9,1%)	3 (7,0%)	3 (10,7%)			
Nieznane	5 (15,2%)					
Odpowiedź na terapię I linii	n=33	n=43	n=26			
ORR	22(67%)	43 (100%)	17 (65)			
CR	-	40 (93%)	10 (38,5%)			
CRu (unconfirmed)	-	3 (7%)	3 (11,5%)			
PR	22 (67%)	-	4 (15%)			
SD	3 (9%)	-	-			
PD	8 (24%)	-	9 (35%)			
Charakterystyka procedur / schemat leczenia						
Interwencja	<p>Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy: A – pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat CHOP lub podobny; B - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej schemat CHOP lub podobny razem z rytuksymabem.</p> <p>Grupa A została następnie podzielona na podgrupę AI – pacjenci, którzy nie osiągnęli przynajmniej częściowej remisji na terapię I linii, oraz podgrupę AII – pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszej remisji.</p> <p>Interwencja: 2 dawki rytuksymabu w odstępie tygodnia; natychmiast op drugiej dawce rytuksymabu podano ibritumomab (max dawka 1184 MBq) w postaci wolnego bolusa >10 min.</p>					
Komparator	Brak – badanie jednoramienne					
Okres obserwacji	okres obserwacji: mediana 21,7 mca.					
Wyniki						
Odpowiedź na leczenie	Grupa A (łącznie) N=76 (%)	AI N=33	AII N=43	Grupa B (łącznie) N=26	Niepowodzenie indukcji N=13	Nawrót po CR N=13
Całkowita odpowiedź	21 (28%)	7 (21%)	14 (32,5%)	1 (4%)	-	1 (7,7%)
Całkowita odpowiedź (niepotwierdzona)	4 (5%)	1 (3%)	3 (7%)	2 (8%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)

Częściowa odpowiedź	15 (20%)	9 (27%)	6 (14%)	2 (8%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)
Ogólna odpowiedź	40 (53%)	17 (52%)	23 (53%)	5 (19%)	2 (15%)	3 (23%)

Punkt końcowy	AI N=33	AII N=43	Grupa B (łącznie) N=26
PFS	podobnej długości		krótszy
OS	21,4 mca	22,4 mca	4,6 mca

Bezpieczeństwo:

Terapia ibritumomabem była związana z łagodną lub umiarkowaną toksycznością hematologiczną (60% pacjentów). Były to: spadek hemoglobiny, ANC i płytek. 28 pacjentów wymagało transfuzji płytek. Jeden pacjent zmarł z powodu krwotoku do mózgu w wyniku trombocytopenii stopnia 4 w ciągu 5-8 tygodni po zakończeniu leczenia. Dwóch pacjentów zmarło z powodu krwotoku do mózgu, jednak powodem było rozprzestrzenienie chłoniaka. Dwóch innych zmarło z powodów niezwiązanych z zaburzeniami hematologicznymi bądź progresją choroby; jeden pacjent zmarł z powodu krwotoku do dwunastnicy po 9 miesiącach od leczenia. Poza toksycznością hematologiczną najczęstsze były dolegliwości żołądkowo-jelitowe w stopniu 3-4 (10% pacjentów). Mniej niż 25% pacjentów doświadczyło toksyczności 1-2 stopnia ze strony układu nerwowego, oddechowego, skóry lub nerek. 7% pacjentów zmarło z powodu infekcji. Działania niepożądane nie różniły się w poszczególnych grupach.

Wnioski

Odpowiedź na leczenie 90Y-ibritumomab jest wysoka dla wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL i pacjentów opornych na chemioterapię CHOP. Niższe odpowiedzi obserwowano po niepowodzeniu terapii R-CHOP niż po niepowodzeniu CHOP.

Han 2011

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii konsolidacyjnej z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu i wysokodawkowej chemioterapii (HDT) z przeszczepem komórek krwiotwórczych izolowanych z krwi obwodowej metodą leukaferazy (PBSCT) u pacjentów z DLBCL w stanie pierwszej remisji.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:

- potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B, z ekspresją antygenu CD20
- stan ogólny wg ECOG 0-2,
- Zaawansowane stadium z podwyższonym poziomem LDH (>400 IU/l)
- Oczekiwana długość życia minimum 3 miesiące,
- wiek ≥18 lat,

Kryteria wykluczenia:

- zajęcie szpiku przez komórki chłoniaka >25%
- Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego
- Przebyta radioimmunoterapia
- Przebyty przeszczep PBSCT
- Przebyta radiacja
- Zaburzenia funkcji wątroby lub nerek
- Współistniejąca ciężka lub niekontrolowana choroba
- Ciężkie zaburzenia psychiczne lub demecja uniemożliwiająca compliance
- Aktywna infekcja (HIV, WZW typu B lub C)

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVA

Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%
Miejsce badania	Jednoośrodkowe; Korea
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa), bezpieczeństwo
Charakterystyka populacji	
	ibritumomab tiuksetan
Liczba osób	11
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	54 (27-75)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=8; K=3
<u>Stadium choroby – n (%)</u> :	
III	2 (19%)
IV	9 (81%)
<u>ECOG:</u>	
1	8
2	2
3	1
<u>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny – n (%)</u> :	
2	1
3	4
4	5
5	1
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>Pacjenci otrzymywali 1 lub 2 kursy chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) lub IVAM (ifosfamid, VP-16, ara-C, metotreksat) poprzedzającą mobilizację szpiku i pobieranie komórek macierzystych. Minimalna dawka docelowa komórek CD34+ wynosiła 2×10^6/kg. Pierwsza konsolidacja ibritumomabem rozpoczynała się od podania rytuksymabu (250 mg/m² i.v.) w dniach 1. i 8. a następnie podawano ibritumomab (14,8 MBq) w 8. dniu po rytuksymabie. Maksymalna dawka ibritumomabu wynosiła 1184 MBq. Druga konsolidacja polegała na podaniu wysokodawkowego schematu BEAM (karmustyna 300 mg/m², etopozyd 100 mg/m², cytozyna arabinozy 100 mg/m², melfalan 140 mg/m²) po 3-4 miesiącach po podaniu inbritumomabu.</p>
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	planowany okres obserwacji: 3 lata okres obserwacji: mediana 18,1 mies.
Wyniki	

Odpowiedź na leczenie	Po indukcji (N=11)	Po ibritumomabie (N=11)	Po PBSCT (N=8)
Całkowita odpowiedź (n)	6	3	4
Częściowa odpowiedź (n)	5	8	4

Punkt końcowy	Okres obserwacji	%
PFS	2 lata	18,2%
OS		36,4%

Bezpieczeństwo:

Zaburzenia hematologiczne po ibritumomabie	Stopień	Liczba pacjentów
Neutropenia	1-2	0 (0%)
	3-5	11 (100%)
Trombocytopenia	1-2	1 (9%)
	3-5	10 (91%)
Anemia	1-2	7 (64%)
	3-5	4 (36%)

Wnioski

Mimo małej liczby pacjentów, wyniki badania sugerują, że terapia 90Y-IT, a następnie HDT z autologicznym PBSCT, nie jest odpowiednia w leczeniu z DLBCL z grupy wysokiego ryzyka w remisji po R-CHOP chemioterapii. Ponadto, leczenie to nie zapewnia korzystnego wpływu na wyniki kliniczne przeszczepu szpiku. Konieczne są dalsze badania nad użytecznością RIT w leczeniu DLBCL wysokiego ryzyka.

Kondycjonowanie przed przeszczepem komórek krwiotwórczych

Krishnan 2012	
<p>Typ badania: prospektywne, dwuramienne, analiza 2 kohort sparowanych</p> <p>Cel: ocena skuteczności terapii TBI (ang. total body irradiation) vs terapia 90-Y- ibrytumabem (Zevalin)-Z-BEAM u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek hematopoetycznych.</p>	
Pacjenci włączeni	
<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Dla wszystkich pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B, z ekspresją antygenu CD20 przynajmniej przebyte 2 schematy leczenia zanim osiągnięta całkowita bądź częściowa remisja wysoki lub średni/wysoki IPI nawrót choroby po wstępnym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie <p>Pacjenci otrzymujący Z-BEAM</p> <ul style="list-style-type: none"> zajęcie szpiku przez komórki chłoniaka <10% w chwili pobrania komórek szpiku <p>Pacjenci otrzymujący TBI</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat minimalne funkcje narządów określone w 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Pacjenci otrzymujący Z-BEAM</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyta radioimmunoterapia przebyta iradiacja wątroby lub płuc >10 Gy WZW typu B lub C Obecność przeciwciał anti-Zevalin Niekorzystna biodystrybucja w obrazowaniu przed podaniem Zevalinu <p>Pacjenci otrzymujący TBI</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykluczenie oparte o stan ogólny, wiek, stopień przebytej radiacji i istniejące choroby towarzyszące

wytycznych AHCT	
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / stratyfikacja	Parowanie pacjentów pochodzących z różnych kohort w celu porównania skuteczności opcjonalnych interwencji. Pacjenci spełniający kryteria włączenia z dwóch odrębnych kohort byli parowani ze sobą z uwzględnieniem: wieku, statusu choroby, liczby wcześniejszych terapii, wieku postawienia diagnozy oraz wieku, w którym wykonano transplantację.
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIIB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	6/26 (23%)
Miejsce badania	Jednośrodkowe, USA
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Częściowe wsparcie przez grant naukowy/brak informacji
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie I rzędowe punkty końcowe – OS*, PFS, II rzędowe punkty końcowe – toksyczność, załamanie /progresja (RP), śmiertelność (NRM),
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	92
Kohorta Z-BEAM	46
Kohorta TBI	46
Wiek przy przeszczepie (w latach) – mediana	
Kohorta Z-BEAM	56,5 [19-78]
Kohorta TBI	53 [21-62]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=46 (50%); K=46 (50%)
Status choroby w momencie podjęcia leczenia	
<u>Pierwsze CR</u>	
Kohorta Z-BEAM	6 (13)
Kohorta TBI	7 (15)
<u>Pierwsze PR</u>	
Kohorta Z-BEAM	5 (11)
Kohorta TBI	7 (15)
Wrażliwość na chemioterapię n (%)	14 (30)
<u>Oporni</u>	8 (17)

	Kohorta Z-BEAM Kohorta TBI <u>Wrażliwi</u> Kohorta Z-BEAM Kohorta TBI	32 (70) 38 (83)
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	U wszystkich pacjentów podawano chemioterapię w celu zmniejszenia masy guza i oceny chemowrażliwości przed autologicznym przeszczepem komórek hematopoetycznych (AHCT). Chemowrażliwość określano jako przynajmniej częściową remisję choroby (trwająca 4 tygodnie) po podaniu chemioterapii i usunięcie symptomów choroby w oparciu o badanie CT. Część pacjentów otrzymała 1,5-2 g/m ² cyklofosfamidu jako część mobilizacji szpiku, obok 10 µg/kg filgrastimu. 21 dni przed przeszczepem pacjenci otrzymywali rytuksymab 250 mg/m ² a następnie ibritumomab znakowany indem-111 w dawce 185 MBq. 14 dni przed przeszczepem pacjentom z korzystną biotransformacją ibritumomabu podawano ponownie 250 mg/m ² rytuksymabu i 14,8MBq (0,4 mCi/kg) ibritumomabu. Tydzień później pacjenci otrzymywali chemioterapię BEAM: (karmustyna 150 mg/m ² - 7.i 6. dnia przed przeszczepem; etopozyd i cytarabina w dawce 100 mg/m ² 2xdziennie 5,4,3,2 dnia przed przeszczepem; melfalan 140 mg/m ² 1 dzień przed przeszczepem). Następnie pacjenci otrzymywali infuzję autologicznych komórek szpiku. 5. dnia po przeszczepie podawano filgrastim.	
Komparator	Podobnie jak w grupie interwencji podawano chemioterapię w celu zmniejszenia masy guza i oceny chemowrażliwości. Część pacjentów także otrzymała 1,5-2 g/m ² cyklofosfamidu jako część mobilizacji szpiku, obok 10 µg/kg filgrastimu. Wszyscy pacjenci otrzymali filgrastim 10µg/kg w celu mobilizacji komórek szpiku w połączeniu z cyklofosfamidem lub chemioterapią zmniejszającą masę guza. Radiacja była przeprowadzana w postaci 3 dawek dziennie począwszy od 8. dnia przed przeszczepem w całkowitej dawce 1200 cGy. 4 dni przed przeszczepem pacjenci otrzymywali etopozyd 40 mg/kg a następnie 2 dni przed przeszczepem cyklofosfamid 100 mg/kg. Następnie przeprowadzano infuzję komórek szpiku, po której 5. dnia podawano filgrastim. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą.	
Okres obserwacji	Mediana follow up 59 miesięcy [11,3-128,7]	
Wyniki		
	Z-BEAM	TBI
PFS**	59,6 %	42%
PFS HR*** < 2 wcześniejszych schematów leczenia > 2 wcześniejszych schematów leczenia	1 0,46 (95% CI: 0,17; 1,26) p=0,13	0,62 (95% CI: 0,24; 1,62) p=0,33 1,89 (95% CI: 0,84; 4,29) p=0,13
OS** OS HR*** < 2 wcześniejszych schematów leczenia > 2 wcześniejszych schematów leczenia	81% (95% CI: 68,8-88,8) 1 0,62 (95% CI: 0,16; 2,39) p=0,49	52,7% (95% CI: 44,6-60,2) 0,92 (95% CI: 0,283,09) p=0,9 3,46 (95% CI: 1,23; 9,79) p=0,02

NRM**	0%	15,8% (95% CI: 8,0-31,3)
RP**	40,4 (95% CI: 27.7-59.0)	42,1 (95% CI: 29,8-59,4)

*OS mierzony jako czas od transplantacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu.

** odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy - Z-BEAM vs TBI

*** ryzyko ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapii

Zdarzenie niepożądane	Z-BEAM; n (%)	TBI; n (%)
Ogółem, >100 dni od przeszczepu, stopień ≥ 3	18 (39%)	32 (70%)
Sercowe	3	4
Płucne	5	3
Wątrobowe	0	1
Zapalenie błon śluzowych	0	4
<u>Infekcja:</u>	1	5
Bakteryjna	1	4
Wirusowa	0	0
Grzybicza	0	1
<u>Wtórna choroba złośliwa:</u>	0	2
Ostra białaczka mielogeniczna	1	0
Nowotwór komórek podstawy	1	0
Mielodysplazja	2	0
Rak kolczystokomórkowy		
Liczba nawrotów/ progresji	17 (37%)	19 (41%)
Liczba zgonów	9 (20%)	23 (50%)
<u>Przyczyna zgonu:</u>	9	16
Nawrót/progresja choroby	0	2
Infekcja	0	1
Przewlekła niewydolność serca lub nerek		
Krwawienie do CNS związane z terapią	0	1
Hipertensyjna hipertroficzna kardiomiopatia z dysfunkcją skurczową	0	1
Zawał lewej półkuli, autoimmunologiczna anemia hemolityczna, zapalenie płuc	0	1
Nieznana	0	1

Wnioski

Wyniki wskazują, że terapia kondycjonująca z RIT charakteryzuje się podobnym wskaźnikiem nawrotów jak TBI, za to mniejszą toksycznością i dłuższym przeżyciem, zwłaszcza w przypadku pacjentów po ≥ 2 poprzednich terapiach.

4.2.1. Chłoniaki komórek płaszczka (MCL)

Konsolidacja I linii

Arranz 2013	
<p>Typ badania: prospektywne, badanie kliniczne II fazy, Cel: ocena wykonalności, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rituximab (R)-hyperCVAD / Rmethotrexate- AraC (R-MA) oraz jego konsolidacji z 90Y-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowane MCL. Stadium II-IV. ECOG < 3. Prawidłowa funkcja wątroby i nerek (kreatynina, całkowita bilirubina, AST i ALT < 2.5) Prawidłowa frakcja lewej komory $\geq 50\%$ Hemoglobina $\geq 10\text{g/dl}$, Całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz płytki krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa. Aktywne zakażenia. Istotne choroby współistniejące. Dodatnie serologicznie HBV, HCV, HIV. Chłoniak centralnego systemu nerwowego. Wiek starczy.
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	nd
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	6 (20%)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (12 ośrodków); Hiszpania
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	FFS, PFS, OS, bezpieczeństwo
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	30
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	41-71 (59)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M: 23 (77%),

Stadium choroby: IV	29 (97%)		
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja	<p>Pacjenci byli badani w kierunku oceny stadium choroby przed przystąpieniem do badania, po 4 cyklu i na koniec leczenia indukcyjnego. Rozszerzenie terapii monitorowano co 4 miesiące, przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Pacjenci zostali poddani terapii zamiennej R-hyperCVAD wraz z R-MA przez 21 dni. Dawkę modyfikowano u pacjentów powyżej 60 r.ż., u których poziom kreatyniny był wyższy niż 1.5 mg/dL lub po przepłydej neutropenii, toksyczności hetaologicznej (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/L$ lub granulocytów $<1 \times 10^9/L$ codziennie przez okres 21- dnowego cyklu. Leczenie przerywano, jeśli u pacjent a nie obserwowano: poprawy parametrów hematologicznych w ciągu 5 tygodni od zakończenia chemioterapii, częściowej poprawy po czterech cyklach lub rozwój 4x krotnego niehematologicznego poziomu toksyczności. Pacjenci poddani byli 6 cyklom leczenia.</p> <p>Wsparcie terapii filgrastimem oraz profilaktyka zapalenia płuc <i>jirovecci</i> zostały odnotowane w protokole.</p> <p>Wprowadzenie ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan zaplanowano na 12 tydzień po zakończonym 6 cyklu leczenia (w dawce 0.3 mCi/kg).</p>		
Komparator	Brak- badanie jednoramienne		
Okres obserwacji	3,9 lat (0,45 – 5,4)		
Wyniki			
Punkt końcowy	Okres obserwacji	ITT (N=30)	Pacjenci, którzy przeszli konsolidację (N=18)
FFS	2 lata	57% (95% CI: 37,4%-76,6%)	78% (95% CI: 58,4% – 97,6%)
PFS		72% (95% CI: 54,36% – 89,64%)	bd
OS		89% (95% CI: 79,2% – 98,8%)	93,8% (95% CI: 82% – 100%)
FFS	4 lata	40% (95% CI 20.,4-59,6)	55% (95% CI 31,48-78,52)
PFS		52% (95% CI 32,4-71,6)	bd
OS		81% (95% CI 67,28-94,72)	87% (95% CI 70-100)
mediana PFS		4,9 lat (2,7 - 7,1)	bd
<p>Bezpieczeństwo: odnotowano 6 zgonów (20%), w tym 1 samobójstwo, 1 zgon z powodu sepsy, 1 zgon z powodu nawrotu choroby, 3 zgony z powodu wtórnych nowotworów (2 nie miało śladów chłoniaka).</p> <p>Głównym działaniem niepożądanym w trakcie konsolidacji była hematotoksyczność: neutropenia 3/4 stopnia u 72%, trombocytopenia 3/4 stopnia u 83%. Odnotowano także 7 wtórnych nowotworów i 5 infekcji.</p>			
Wnioski			
Połączenie terapii R-hyperCVAD/R-MA z ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan jest skuteczne, jednak mniej niż oczekiwano. Ze względu na wysoką toksyczność, a zwłaszcza wtórne nowotwory, autorzy odradzają stosowania tej strategii.			

Smith 2012

Typ badania: prospektywne, badanie kliniczne

Cel: analiza hipotezy wskazującej, że konsolidacja RIT za pomocą itru-90 (^{90}Y) –ibritumomab tiuxetan po krótkiej wstępnej terapii składającej się z czterech cykli R-CHOP będzie dobrze tolerowanym i skutecznym schematem

leczenia dla pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL.	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18r.ż. • ECOG: 0-2; • Liczba neutrofilii >2,500/μL oraz płytek krwi >100000/μL. • Całkowita bilirubina <1,5mg/dL. • Poziom kreatyniny <2,0mg/dL. • AST i ALT < 2.5 x przyjętej górnej granicy normy. • Poziom wapnia < 11,5 mg/dL. • Frakcja lewej komory >45%. • Oczekiwana długość życia > 6 miesięcy. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przebyta choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, rakiem in situ szyjki macicy, chirurgicznie wyleczonych nowotworów-min.3 lata przed badaniem). • Chłoniak centralnego systemu nerwowego. • Zakażeniem wirusem HIV. • Choroby współistniejące uniemożliwiające terapię R-CHOP.
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVA
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	1,8%, 1 osoba
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (16 ośrodków); USA
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	TTF (czas od włączenia do badania do wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); OS
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	57
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	33-83 (60)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M:41(73); K: 15(27)
<u>Stadium choroby- liczba (%)</u>	
II	5 (9)
III	3 (5)
IV	48 (86)
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	

Interwencja	<p>R-CHOP były podane pacjentom 1. dnia badania oraz co 3 tygodnie prze 4 cykle. Rituximab 375 mg/m² był podawany dożylnie (IV). Prednisonem był podawany w dawce 100mg doustnie przez 5 dni, pierwsza dawka była podana przed rituximabidem. Leki przeciwwymiotne były podawane w zależności od samopoczucia pacjenta.</p> <p>Następnie podano cyclophosphamide 750mg/m² IV, doxorubicin 50mg/m² IV oraz vincristine 1.4 mg/m² IV (maksymalna dawka, 2 mg).</p> <p>Program leczenia ⁹⁰Y-RIT składał się z 5 mCi ¹¹¹In- ibritumomab tiuxetan podanym po dawce rituximabu 250 mg/m² raz dziennie. Schemat ten był powtórzony 8.dnia. Program wprowadzono w ciągu 4 do 8 tygodni od ostatniego podania R-CHOP. W tym czasie zmierzono poziom szpiku, aby wykluczyć zajęcie szpiku przez chłoniaka szpiku w 25%. Dawka 90Y, została zmniejszona do 32 mCi i wynosiła 0,4 mCi / kg, jeśli liczba płytek krwi uległa redukcji z >= 150000 /μL do ,3 mCi / kg, a liczba płytek krwi mieściła się w przedziale 100,000/μL- 149,000/μL.</p>		
Komparator	6 cykli R-CHOP		
Okres obserwacji	24 miesiące		
Wyniki			
Odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź	R-CHOP*	RIT [†]	6 cykli R-CHOP
Odpowiedź ogółem	39/56 (70%)	32/50 (64%)	-
CR/CRu (%)	11/56 (20%)	23/50 (46%)	-
Mediana TTF (miesiące)	34,2	30,8	-
Mediana OS (miesiące)	nie osiągnięto	nie osiągnięto	-
Mediana PFS	-	-	17/19/22/18/56/24
<p>* Pomiar CR/CRu był dokonany po 4 cyklu R-CHOP i porównany z wyjściowymi pomiarami. TTF i OS policzono dla populacji badanej.</p> <p>† Pomiar CR/CRu był dokonany 3 miesiące od zakończenia RIT i porównany z wynikami pre-RIT. TTF i OS liczono od początku RIT.</p> <p>Nie zaobserwowano nieoczekiwanych działań toksycznych. Podczas R-CHOP zaobserwowano 3 lub 4 stopień toksyczności w przypadku: neutropenii, liczby płytek krwi, gorączki neutropenicznej i zakażeń, niedokrwistości, biegunki, zaburzeń metabolicznych, hiperurykემii, neuropatii czuciowej, omdleń, zapalenia śluzówki jamy ustnej, duszności lub niedotlenienia. Po RIT 3 lub 4 stopień toksyczności ograniczał się do leukocytów i płytek krwi, z wyjątkiem jednego epizodu toksyczności 3 stopnia hiperglikemii. Neutropenia wystąpiła u 39 z 52 pacjentów (stopień 3 i 4). Trombocytopenię zaobserwowano u 49 pacjentów (3 i 4 stopień toksyczności).</p>			
Wnioski			
<p>Wyniki wskazują, iż R-CHOP w czterech cyklach z włączeniem ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan odznacza się lepszymi efektami niż 6 cykli R-CHOP w populacji pacjentów z MCL. R-CHOP w czterech cyklach z włączeniem ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan był dobrze tolerowany jest zasadne jego stosowanie w leczeniu początkowym chorych z MCL.</p>			

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Wang 2009
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności pojedynczej dawki standardowej yttrium-90 (⁹⁰Y)-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z nawracającym lub opornym MCL.</p>
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nawracający lub oporny MCL z zajęciem szpiku przez chłoniaka w mniej niż 25%. Wiek \geq 18 lat. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0-2. Całkowita liczba neutrofilii \geq1.500/ μL. Liczba płytek krwi \geq 100000/ μL. Prawidłowa funkcja wątroby i nerek. 		<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyty przeszczep komórek macierzystych lub radioterapia. Chłoniak centralnego systemu nerwowego. Zakażeniem wirusem HIV. Wysiłek w opłucnej. Krążących chłoniak w ilości komórek \geq5000 / μL.
Metodyka badania		
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak	
Zaślepienie próby	brak	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB	
Typ analizy wyników	nd	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	3% (1 osoba)	
Miejsce badania	Jednośrodkowe, USA	
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	brak	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie, wykonalność, skuteczność, bezpieczeństwo	
Charakterystyka populacji		
Liczba osób	34	
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	49- 77 (66)	
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M: 28 (80); K: 7 (20)	
Stadium choroby- liczba (%)		
I	6 (17)	
II	8 (23)	
III	12 (34)	
IV	9 (26)	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	Leczenie rozpoczęto od podania rituximabidu (250 mg/m ²), po czy bezpośrednio podano indium-111 (¹¹¹ In)-ibritumomab tiuxetan (5 mCi [1185 MBq]; 1.6 mg) w iniekcji. Po tygodniu pacjenci z korzystnymi wynikami obrazowania otrzymali kolejną dawkę rituximab (250 mg/m ²) oraz dożylną dawkę ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (dawki dostosowane były do masy ciała pacjenta i liczby płytek krwi). Pacjenci , których poziom płytek przed leczeniem wynosił \geq 150000/ μ L, otrzymali dawkę 0.4	

	<p>mCi ^{90}Y /kg (maksymalne 32 mCi), natomiast pacjenci których poziom płytek wynosił 100,000 to 150,000/μL otrzymali dawkę 0.3 mCi ^{90}Y /kg.</p> <p>Przeprowadzono ocenę guza za pomocą skanów tomografii komputerowej (szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy) na początku badania, co 3 miesiące przez 1 rok, w ciągu drugiego roku co 4 miesiące, co 6 miesięcy w od 3 do 5 roku.</p> <p>22 pacjentów było uprzednio leczonych frakcjonowanym cyklofosfamidem, vincristine, doxonibicin, i dexamethasone (hyperCVAD) naprzemiennie z metotreksatem + cytarahine , siedmiu: Bortezomibidem i 32 rituximabem.</p>
Komparator	Brak- badanie jednoramienne
Okres obserwacji	mediana: 22 miesiące (2-72)
Wyniki	
Odpowiedź na leczenie	
Całkowita odpowiedź	5 pacjentów
Częściowa odpowiedź	5 pacjentów
SD	11 pacjentów
<p>Redukcja guza nowotworowego wystąpiła u 67% pacjentów po zakończonej terapii w zakresie 14-85%. Guz > 5cm zaobserwowano u 10% badanych. 41% pacjentów z guzem poniżej 5 cm uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, u pacjentów, którzy otrzymał jeden lub dwa wcześniejsze schematy leczenia (n = 16) stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi niż u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy poprzednie schematy leczenia (odpowiednio: 44% vs 19%). Wysoką odpowiedź na leczenie uzyskali pacjenci, którzy nie otrzymali hyperCVAD, w stosunku do tych którzy otrzymali (odpowiednio 50% vs 23%). Spośród pacjentów którzy otrzymali dawkę 0.3 mCi ^{90}Y /kg , jeden uzyskał CR, pozostali uzyskali PD.</p> <p>Mediana OS: 21 miesięcy;</p> <p>Mediana EFS (event-free survival): 6 miesięcy. Mediana EFS osiągnęła wyższą wartość wśród pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy uzyskali PR lub CR, w stosunku do pozostałych pacjentów (28 vs 3 miesiące; p<0.0001); • u których wielkość guza była mniejsza niż 5 cm (9 vs 3 miesiące, p=0.015); • u których wystąpił nawrót choroby, mimo uprzednio uzyskanego CR, w stosunku do tych, którzy nie uzyskali CR po ostatnim schemacie leczenia (11 vs 3 miesiące, p=0.0005). <p>Niehematologiczne efekty toksyczności osiągnęły I⁰ toksyczności (zmęczenie: 50%, nudności: 40%, dreszcze: 37%, biegunka: 15%). Poziom toksyczności III⁰/ IV⁰ trombocytopenii zaobserwowano u 24% pacjentów. Poziom toksyczności III⁰/ IV⁰ neutropenii zaobserwowano u 32% pacjentów. U 1 pacjenta wystąpiła gorączka neutropeniczna. U dwóch pacjentów rozwinął się zespół mielodysplastyczny (MDS) 20 i 48 miesięcy od procesu terapeutycznego.</p>	
Wnioski	
<p>Działanie ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan jest obiecujące w monoterapii w nawracającym MCL, zwłaszcza u pacjentów z małą inwazyjnością choroby i tych, którzy wcześniej osiągnęli CR.</p>	

4.2.2. Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL)

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Vanazzi 2013	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne</p> <p>Cel: Ocena skuteczności ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan u 30 pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawracający lub oporny na leczenie, histopatologicznie potwierdzony, CD20-pozytywny MZL, z umiejscowieniem pozawęzłowym. Wiek \geq 18 lat. Fracja wyrzutowa serca $>50\%$ echokardiogramu. Prawidłowa funkcja wątroby i nerek (kreatynina <2.0 mg/dL, bilirubina: <2.5 mg/dL). Zajęcie szpiku przez chłoniaka w mniej niż 25%. Stan wydajności ≤ 2 według skali Światowej Organizacji Zdrowia. Oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. Liczna płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1.5 \times 10^9/L$, hemoglobiny $\geq 9g/dL$. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyta terapia cytokinowa, chemoterapia, radioterapia, radioimmunoterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni.
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	brak
Miejsce badania	brak
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Bayer Schering Pharma/ brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie, czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (time to treatment failure, TTF), czas całkowitego przeżycia (overall survival, OS)
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	30

Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	36-83 (57)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M: 14 (46); K: 16 (54)
<u>Stadium choroby- liczba</u> III/ IV	13
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>Przed leczeniem wykonano: tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy; biopsję szpiku kostnego i odessanie. Co tydzień wykonywano morfologię krwi, aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Profilaktycznie podano krwiotwórcze czynniki wzrostu lub antybiotyki w przypadku neutropenii.</p> <p>Przed przystąpieniem do badania oraz 7 dnia terapii wlew pacjenci otrzymali ^{90y}-ibritumomab tiuxetan oraz Rituximab w dawce 250 mg/m². Pacjenci u których liczba płytek krwi mieściła się w przedziale 100 – 149x 10⁹/L otrzymali dawkę 0,3 mCi/kg, natomiast pacjenci u których liczba płytek wynosiła count≥150x 10⁹/L otrzymali dawkę 0,4mCi/kg (maksymalnie 32mCi).</p> <p>Odpowiedź na leczenie była mierzona 2 miesiące po podaniu 90Y-ibritumomab tiuxetan, oraz co 6 miesięcy przez 2 lata, następnie raz na rok.</p>
Komparator	Brak- badanie jednoramienne
Okres obserwacji	7 lat 5,3 roku (1,7-8,6)
Wyniki	
⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan	
Odpowiedź na leczenie	CR: 23/30 (77%) PR: 4/30 (13%) SD: 2/30 (7%) Progresja: 1/30 (3%)
Mediana TTF	nie osiągnięto
mediana OS	nie osiągnięto
<p>Nie osiągnięto mediany TTF oraz OS.</p> <p>U 12 pacjentów odpowiedź na leczenie była potwierdzona za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej. Nawrót choroby po CR wystąpił w ciągu 1,7- 8,6 lat (mediana: 5,3). U czterech z 23 pacjentów z CR nawrót choroby nie wystąpił w ciągu 7 lat. U 9 pacjentów nawrót choroby nie wystąpił w ciągu 5 lat, a u 6 pacjentów powyżej 3 lat.</p> <p>Bezpieczeństwo: obserwowano głównie toksyczność hematologiczną, ustępującą po 4-5 tygodniach od RIT. Toksyczność 4 stopnia pojawiła się u 12 pacjentów, w tym 11 doświadczyło trombocytopenii.</p> <p>Poziom toksyczności hematologicznej po przebyciu radioimmunoterapii zmierzono dla działań niepożądanych takich jak anemia, neutropenia, trombocytopenia. Dla anemii stopień toksyczności rozkładał się odpowiednio: I⁰- 13, II⁰- 2, III⁰- 2, IV⁰- 0. Dla neutropenii stopień toksyczności rozkładał się odpowiednio: I⁰- 7, II⁰- 4, III⁰- 5, IV⁰- 9. Dla trombocytopenii stopień toksyczności rozkładał się odpowiednio: I⁰- 3, II⁰- 8, III⁰- 7, IV⁰- 11.</p>	
Wnioski	
<p>Włączenie do terapii ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan w iniekcji może być uznane za ważną opcję terapeutyczną w leczeniu EMZL (extranodal marginal-zone lymphomas) nawrotowych lub opornych na konwencjonalną terapię.</p>	

4.2.3. Chłoniaki pierwotne CUN (PCNSL)

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Maza 2009	
<p>Typ badania: prospektywne badanie II fazy, jednoramienne</p> <p>Cel: ocena skuteczności terapeutycznej, penetracji do guza i toksyczności ibrytumomabu tiuksetanu w nawracającym pierwotnym chłoniaku ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL)</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony histologicznie, nawrotowy PCNSL • Przynajmniej jedno przebyte leczenie • Wiek ≥18 lat • KPS≥60 • Brak zakażenia HIV 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak systemowy • Aktywna infekcja • Ciężkie choroby towarzyszące • Zaburzenia funkcji wątroby, nerek, serca • Zaburzenia hematologiczne
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	10%
Miejsce badania	Niemcy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: Odpowiedź ogółem (Overall Response), biodystrybucja ibrytumomabu tiuksetanu</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: Czas trwania odpowiedzi, przeżycie, toksyczność (w tym późne neuropatie)</p>
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	10
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	53,5 (41-79)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	7(70%) M i 3 (30%) K
Stan ogólny wg Skala Karnofsky'ego	Mediana 80% (60%-100%)
<p><u>Histologia – n (%):</u></p> <p>DLBCL</p>	9 (90%)

Chłoniak z komórek B typ low-grade	1 (10%)			
Przebyte terapie – mediana (zakres)	3 (1-7); w tym 3 pacjentów przeszło WBR (<i>Whole Brain Radiation</i>)			
Czas od pierwszej diagnozy (miesiące)	31,1 miesiący (zakres: 3-58)			
Przebyta wysokodawkowa chemioterapia - n	2 (20%)			
Otrzymywanie sterydów	7; dawki 2,4 lub 8 mg 3 x dziennie			
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	Infuzja RTX 250 mg/m ² była podana 8 dni i 4 godziny przed podaniem ibrytumomabu aby poprawić jego biodystrybucję. Ibrytumomab podawano dożylnie, zgodnie ze standardowym schematem. 7 pacjentów otrzymywało jednocześnie deksametazon przez 1 miesiąc (2-8 mg 3 x dziennie)/			
Komparator	Brak – badanie jednoramienne			
Okres obserwacji	okres leczenia: 8 dni okres obserwacji: 30 miesięcy			
Wyniki				
	Skuteczność			
	Punkt końcowy	N (%)		
	Całkowita odpowiedź (CR)	3 (30%)		
	Częściowa odpowiedź (PR)	1 (10%)		
	Progresja choroby	5 (50%)		
	Czas trwania odpowiedzi			
	2 tyg	2 (20%)		
	4 tyg	1 (10%)		
	30 msc	1 (10%)		
Bezpieczeństwo				
Rodzaj toksyczności (stopień wg CTC)	Stopień 1, n (%)	Stopień 2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
Leukopenia	0	1	5	2
Trombocytopenia	1	0	5	3
Inne toksyczności niehematologiczne:				
Śmierć z powodu zapalenie płuc i sepsy	1 (10%)			
Zakrzepowo-zarostowe zapalenie płuc	1 (10%)			
Aspergilloza płuc	1 (10%)			
Zapalenie płuc	1 (10%)			
Wnioski autorów badania				
<p>Pomimo dowodów na penetrację do wnętrza guza, monoterapia ibrytumomabem nie jest wystarczająca w leczeniu nawrotowego PCNSL u pacjentów, którzy poddawani już byli innym terapiom. Opierając się na doświadczeniach z leczeniem chłoniaków high-grade, najbardziej korzystne byłoby połączenie radioimmunoterapii i chemioterapii. Jednakże, z uwagi na obserwowaną hematotoksyczność, takie podejście wymagałoby wsparcia przez autologiczny przeszczep komórek szpiku.</p>				

Iwamoto 2007	
Typ badania: prospektywne, jednoramienne	
Cel: określenie skuteczności radioimmunoterapii anty CD-20 w pierwotnych chłoniaków układu nerwowego (PCNSL) –zmiany pierwotne lub wznowy	
Pacjenci włączeni	
Pacjenci z PCNSL (nowotwór pierwotny lub wznowa) wcześniej leczeni za pomocą schematów chemioterapii, w tym metotreksatem (mediana wcześniejszych chemioterapii- 2).	
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Miejsce badania	jednoośrodkowe; USA
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź częściowa- PR, stabilizacja choroby-SD, progresja-PD, czas wolny od progresji-PFS, przeżycie całkowite-OS, bezpieczeństwo
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	6
Wiek (w latach)-mediana	60 (53-76)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=6 (67%); K=2 (33%)
Stadium choroby	brak
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Pretrinitment złożony z rytuxymabu (250 mg/m ²) –dzień 0 i 7; 90Y-ibrytymumab 0,3-0,4 mCi/kg i.v. (mediana dawki 27,1 mCi) po drugim podaniu rytuxymabu.
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	bd
Wyniki	
Odpowiedź	90Y- ibrytymumab* (n/N)
PR	2/6
SD	1/6
PD	3/6
OS**	14,3 (11,4-94)

PFS**	6,8 (4,7-14,3)
* po 1 miesiącu od kuracji	
**mediana –tygodnie	
Bezpieczeństwo: Obserwowano głównie toksyczność hematologiczną 3/4 stopnia.	
Toxicity	Grade 3 Grade 4
Hematological	
Anemia	67% 0%
Leukopenia	67% 33%
Lymphopenia	67% 67%
Neutropenia	50% 17%
Thrombocytopenia	83% 33%
Others	
Fatigue	17% 17%
Hyponatremia	33% 0%
Hyperglycemia	17% 0%
Wnioski	
Wyniki badania sugerują, iż 90Y ibritumomab tiuxetan może być obiecującym komponentem złożonej terapii pacjentów z PCNSL.	

4.2.4. Chłoniaki MALT

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Hoffman 2011	
Typ badania: retrospektywne, jednoramienne badanie kliniczne, nierandomizowane, open-label, Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa 90Y- ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z chłoniakami wywodzącymi się z MALT	
Pacjenci włączeni	
Pacjenci ze stwierdzonym chłoniakiem z MALT o różnej lokalizacji (żołądek, skóra, płuca, drogi żółciowe, grudki limfatyczne) wcześniej leczeni różnymi terapiami, w tym chemioterapią ze stwierdzoną progresją choroby. Czas od ostatniego leczenia od 2 do 46 miesięcy.	
Metodyka badania	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Austria
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych/autor deklaruje brak konfliktu interesów
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (całkowita-CR i częściowa PR, stabilizacja choroby-SD)
Charakterystyka populacji	

		90Y-ibrytumomab tiuksetan								
Liczba osób		6								
Wiek (w latach)		37-68								
Liczba mężczyzn i kobiet (%)		M=6 (100%)								
<u>Stadium choroby – n (%)</u> : II III IV		Brak danych								
<u>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny – n (%)</u> : 0-1 ≥2		Brak danych								
Charakterystyka procedur / schemat leczenia										
Interwencja	Terapia towarzysząca: Rytuxymab (MabThera) w dawce 250 mg/m ² bezpośrednio przed aplikacją 90Y-ibrytymumabu (dzień 0 i 7); Interwencja: 90Y-ibrytymumab 0,4 mCi/kg i.v. 2-4 godzin po drugim podaniu rytuxymabu.									
Komparator	Brak – badanie jednoramienne									
Okres obserwacji	okres obserwacji: 24 miesiące (9-29 mcy)									
Wyniki										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Odpowiedź</th> <th>po 3 mcach (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>3/6</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>2/6</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1/6</td> </tr> </tbody> </table>			Odpowiedź	po 3 mcach (n/N)	CR	3/6	PR	2/6	SD	1/6
Odpowiedź	po 3 mcach (n/N)									
CR	3/6									
PR	2/6									
SD	1/6									
<p><u>Pozostałe wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - po 6 miesiącach follow-up 4/6 pacjentów uzyskało CR, utrzymującą się przez 9 miesięcy, - u jednego pacjenta z PR stwierdzono regresję zmian nowotworowych na tułowiu oraz kończynach, aczkolwiek po 5 miesiącach nastąpiła progresja zmian. 										
<p>Bezpieczeństwo: Wszyscy pacjenci doświadczyli toksyczności hematologicznej, w tym 4 – trombocytopenii, 2 – leukocytopenii.</p>										
Wnioski										
Zastosowanie RIT wydaje się być zasadne w terapii pacjentów z chłoniakiem MALT, jednak terapia ta powinna być dalej poddana systematycznej ocenie.										

4.2.5. Chłoniaki różne

Konsolidacja I linii

Zinzani 2008a	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu: terapia indukcyjna fludarabiną i mitoksantronem (FM) i konsolidacja ibrytumomabem tiuksetanu u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, niegrudkowym.</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie chłoniak NHL indolentny, niegrudkowy (z małych komórek, limfoblastyczny, strefy brzeżnej), z ekspresją CD20 • w stadium II, III lub IV (Ann Arbor), • mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach, • Brak wcześniejszego leczenia • stan ogólny wg ECOG 0-2, • wiek ≥18lat, 	<p>Kryteria wykluczenia: brak</p>
Metodyka badania	
<p>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</p>	brak
<p>Zaślepienie próby</p>	brak
<p>Podtyp badania wg Wytycznych AOTM</p>	IVA
<p>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</p>	nd
<p>Typ analizy wyników</p>	brak
<p>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</p>	6/26 (23%)
<p>Miejsce badania</p>	wieloośrodkowe; Włochy
<p>Źródła finansowania badania / konflikt interesów</p>	Częściowo wspierane przez Bologna Italian Leukemia, Lymphoma, Multiple Myeloma Association
<p>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</p>	Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa remisja), OS, PFS, bezpieczeństwo
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	26

Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(61) [45-82]	
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=13 (50%); K=13 (50%)	
<u>Stadium choroby – n (%)</u> :		
III	4 (15)	
IV	22 (85)	
<u>Obecność guza – n (%)</u> :		
TAK	2 (8)	
NIE	24 (92)	
<u>Histologia – n (%)</u> :		
MZL	10 (39)	
Chłoniak limfoblastyczny	8 (30,5)	
Chłoniak z małych komórek	8 (30,5)	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	<p>Schemat: chemioterapia FM w 6 cyklach po 28 dni. Dawki: fludarabina dożylnie 25 mg/m² w dniach 1-3, mitoksantron dożylnie 100 mg/m² w dniu 1</p> <p>Pacjenci z guzem otrzymywali dodatkowo allopurinol 300 mg doustnie.</p> <p>Jeżeli poziom granulocytów spadał <1500/μl lub płytek <100 000/μl kolejny cykl był wstrzymywany o tydzień i przeprowadzano ponowne badanie. Przy braku poprawy tych parametrów po 2 tygodniach pacjent otrzymywał 75% ostatniej dawki.</p> <p>W przypadku wystąpienia neutropenii w 3-4 stopniu lub gorączki neutropenicznej pacjenci otrzymywali czynniki wzrostu.</p> <p>Po 4-6 tygodniach od ukończenia ostatniego cyklu chemioterapii stadium choroby było ponownie oceniane. Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, liczbą granulocytów >1500/μl i płytek >100 000/μl oraz maksymalnie 25% zajęciem szpiku przez chłoniaka byli kwalifikowani do konsolidacji za pomocą ibritumomabu.</p> <p>6-10 tygodni po ostatnim cyklu chemioterapii pacjenci otrzymywali jeden kurs ibritumomabu, poprzedzony podaniem rytuksymabu w dawce 250 mg/m² w 1. dniu terapii a następnie w 7., 8. lub 9. Dniu. Zevalin był podawany po drugiej dawce rytuksymabu, w postaci bolusa w ciągu 10 min. Dawka ibritumomabu wynosiła 11,1 MBq/kg u pacjentów z poziomem płytek 100 000–149 000/μl i 14.8 MBq/kg >150 000/μl. W każdym przypadku maksymalna dawka wynosiła 1184 MBq.</p>	
Komparator	Brak – badanie jednoramienne	
Okres obserwacji	okres leczenia: 24-26 tygodni; okres obserwacji: mediana 20 mcy (12-39)	
Wyniki		
Ocena skuteczności		
Odpowiedź	Po zakończeniu FM (N=26)	Po zakończeniu FM + 90Y-Ibritumomab (N=20)
Całkowita remisja	13 (50%)	20 (100%)
Częściowa remisja	8 (30,5%)	-

	Okres obserwacji	n/N (%)
Progresja choroby	20 mcy (12-39)	2/20 (bd)
PFS*	3 lata	bd (89,5%)
OS	3 lata	bd(100%)

* - od momentu rejestracji w badaniu

Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. Schemat leczenia FM był dobrze tolerowany przez większość pacjentów.

Odwracalne zmiany toksyczności hematologicznej stanowiły większość działań niepożądanych, w tym toksyczność hematologiczną 4 stopnia zaobserwowano u 5 chorych (19%) i toksyczność hematologiczną 3. stopnia zaobserwowano u 13 pacjentów (50 %) .

W przypadku 90Y ibritumomab tiuxetan nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z infuzją. Trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła u 61,5% przypadków; odpowiednio neutropenia- 42%, niedokrwistość- 27%.

Wnioski

Nowy, oceniany schemat leczenia wydaje się być obiecujący w porównaniu do wyników przedstawionych w literaturze (kombinacja cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, i prednizonu / CVP / zawierającego fludarabiny w połączeniu z rituximab).

Chłoniak nawrotowy lub oporny

Ria 2011	
Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne	
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania: 90Y-ibrytumomab tiuksetanu jako terapii konsolidacyjnej, u pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym, po przeszczepie autologicznym	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia:	Kryteria wykluczenia: bd
<ul style="list-style-type: none"> • kolejni pacjenci z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym • po niepełnej odpowiedzi na przeszczep autologiczny 	
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak

% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0
Miejsce badania	jednoośrodkowe; Włochy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (CR), bezpieczeństwo Oceniane po 12 tyg. od leczenia
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	7
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(47) [37 – 62]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	bd
Status kliniczny – n (%):	bd
Histologia – n (%):	
DLBCL	5
grudkowy	2
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	w dniu 0. a następnie w 8.: rytuksymab w dawce 250 mg/m ² Zevalin był podawany po drugiej dawce rytuksymabu, w dawce 14,8 MBq (0,4 mCi/kg) lub 11,1 MBq (0,43 mCi/kg), zależnie od liczby płytek
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: bd
Wyniki	
Odpowiedź	n/N (%)
Całkowita remisja	5/7
Stabilna choroba	1/7
Progresja choroby	1/7
<p>Pacjenci u których wystąpiła całkowita remisja nie mieli nawrotu choroby w okresie 4 lat (mediana, zakres: 2-5 lat). U jednego pacjenta, który nie osiągnął pełnej remisji, nastąpił szybki nawrót choroby w ciągu 11 miesięcy od zakończenia terapii 90Y- ibritumomab tiuksetan. Progresja związana była z immunohistochemią pachowych węzłów chłonnych.</p> <p>U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zmniejszonej toksyczności ze względu na niepowodzenie leczenia szpiku kostnego w ciągu 12 tygodni od zakończenia terapii 90Y- ibritumomab tiuksetan. U jednego pacjenta wystąpiła toksyczność 4 stopnia w przypadku neutropenii. Żaden pacjent nie miał transfuzji czerwonych krwinek. Trombocytopenia 4 stopnia wystąpiła u 2 na 7 pacjentów, 3 stopnia u 4, a 2 stopnia i 1 pacjenta. Nie zaobserwowano</p>	

krwawień u żadnego z pacjentów.

Wnioski

Wyniki badania wskazują, że terapia 90Y-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka NHL po niepełnej odpowiedzi na przeszczep, może być idealną składową terapii skojarzonej. Toksyczność terapii jest minimalna.

Vose 2007

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy

Cel: ustalenie dawki 90Y-ibritumomabem tiuksetanu u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym B-komórkowym

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:

- potwierdzona diagnoza nawrotowego po przeszczepie szpiku indolentnego lub agresywnego chłoniaka B-komórkowego;
- węzły limfatyczne poniżej 3 cm w największym przekroju, nie więcej niż 3 ogniska choroby,
- ≥ 19 lat,
- oczekiwana długość życia ≥ 3 mcy,
- stan ogólny wg ECOG 0-2,
- potwierdzona ekspresja antygenu CD20,
- kreatynina < 2 mg/dl,
- bilirubina < 2 mg/dl,
- ANC $> 1500/\text{mm}^3$, płytki $> 150\ 000/\text{mm}^3$
- zajęcie szpiku kostnego $< 25\%$, $\geq 15\%$ komórek z zachowaną funkcją hematopoetyzy,
- badanie CT do 6 tygodni przed włączeniem do badania

Kryteria wykluczenia: brak

- terapia systemowa na 3 tyg. przed planowaną terapią RIT,
- terapia RTX na 6 tyg. przed planowaną terapią RIT,
- wcześniejsza terapia RIT lub fludarabiną,
- radioterapia w obrębie miednicy lub napromienienie $> 25\%$ rezerwy szpikowej,
- chłoniak związany z HIV lub AIDS,
- infekcja HIV,
- human anti-murine antibody positivity
- obturacyjne wodonercze,
- aktywne zakażenie wymagające antybiotykoterapii,
- uzależnienie od transfuzji i / lub hematopoetycznych czynników wzrostu.

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	IVB
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%

Miejsce badania	jednośrodkowe; USA						
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	bd						
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (CR, CRu, PR), SD, RD, PD, OS, EFS, bezpieczeństwo Oceniane po 6 tygodniach od podania Zevalinu i następnie po 3, 6, 12, 18, 24 mcach i dalej co roku aż do progresji choroby						
Charakterystyka populacji							
				90Y-ibrytumomab tiuksetan			
Liczba osób				19			
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]				(59) [33 – 73]			
Liczba mężczyzn i kobiet (%)				M=12 (63%); K=7 (37%)			
<u>Stadium choroby – n (%)</u> :							
I-II				4 (21)			
III-IV				15 (79)			
<u>Histologia – n (%)</u> :							
DLBCL				11 (58)			
grudkowy				6 (32)			
MCL				1 (5)			
MZL w obrębie śledziony				1 (5)			
Charakterystyka procedur / schemat leczenia							
Interwencja	w dniu 0. a następnie w 7., 8. lub 9.: rytuksymab w dawce 250 mg/m ² Zevalin był podawany po drugiej dawce rytuksymabu, w dawce 0,1 mCi/kg (N=3), 0,15 mCi/kg (N=3) i 0,2 mCi/kg (N=13)						
Komparator	Brak – badanie jednoramienne						
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 37 mcy (8-50)						
Wyniki							
Odpowiedź	n/N (%) w populacji ogółem	Mediana czasu trwania (mce)	n/N (%) dla dawki 0,2 mCi/kg	n (%) DLBCL	n (%) FL	n (%) MCL	n (%) MZL
Całkowita remisja	5/19 (%)	47 (40-56)	4/13	2/11	2/6	0/1	0/1
Całkowita remisja (niepotwierdzona)	1/19		1/13	1/11	0/6	0/1	0/1
Częściowa remisja	3/19 (%)	40 (39 – 42)	2/13	0/11	1/6	0/1	1/1
Choroba stabilna	2/19	41 (40 – 42)	bd	bd	bd	bd	bd
Progresja choroby	8/19	16 (7 – 55)	bd	bd	bd	bd	bd

	Okres obserwacji	n/N (%) w populacji ogółem	n/N (%) dla dawki 0,2 mCi/kg
EFS*	1 rok	26 (95% CI, 10 – 47)	38 (95% CI, 14 – 62)
	3 lata	13% (95% CI, 1 – 39)	bd
OS	1 rok	57 (95% CI, 32 – 76)	52 (95% CI, 23 – 75)
	3 lata	33% (95% CI, 13 – 55),	bd

* - EFS zdefiniowano jako czas od dnia leczenia do daty pierwszego udokumentowanego przerwania leczenia, cofnięcia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

** - OS szacowano w przedziale od daty zabiegu do zgonu z powodu jakiegokolwiek przyczyny.

Znaczna hematologiczna toksyczność terapii w stopniu 3 lub 4 wystąpiła w dawki 0,2 mCi / kg. Nie stwierdzono toksyczności 3 i 4 stopnia dla dawki 0,10- 0,15 mCi/kg. Toksyczność 3 i 4 stopnia w przypadku trombocytopenii wystąpiła u 10 pacjentów, w przypadku neutropenii- u 6, a w przypadku niedokrwistości- u 4 (w dawce the 0.20 mCi/kg). Mediana czasu trwania trombocytopenii 4 stopnia wyniosła 18 dni (zakres 15 - 20), dla neutropenii odpowiednio 17 dni (zakres: 7 - 28).

Wnioski
Radioimmunoterapia może być traktowana jako alternatywa dla pacjentów, którzy mają nawrót choroby po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Zmniejszenie dawki może być konieczne w celu uniknięcia toksyczności hematologicznej.

Kondycjonowanie przed przeszczepem komórek krwiotwórczych

Shimoni 2007	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu: 90Y-ibritumomab tiuksetanu wraz z wysokodawkową chemioterapią BEAM i autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z chemoopornym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z CD20+ agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (DLBCL, grudkowy, transformujący, MCL), • brak CR po inicjującej chemioterapii lub nawrót po CR i oporność na chemioterapię ratunkową (<50% zmniejszenie dwóch wymiarów największego guza) • potwierdzona w PET aktywność choroby w momencie ASCT, ale bez zajęcia OUN • dowolny typ i liczba wcześniejszych terapii, • możliwa pancytopenia i duże zajęcie szpiku kostnego, • ECOG 0-1 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność narządów
Metodyka badania	

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	nd
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	8,7% (2/23)
Miejsce badania	jednośrodkowe; Izrael
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Zevalin dostarczony nieodpłatnie przez Schering Ltd.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Odpowiedź na leczenie (CR, PR), OS, PFS, bezpieczeństwo Oceniane po 1, 3, 6, 12, 18 i 24 mcach po ASCT lub kiedy wskazane
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	23
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(55) [35 – 66]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=14 (61%); K=9 (39%)
<u>Status kliniczny – n (%)</u> : Niepowodzenie leczenia Oporność na chemioterapię ratunkową	12 (21) 11 (79)
<u>Histologia – n (%)</u> : DLBCL Transformujący grudkowy MCL	15 (65) 7 (30) 1 (4)
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>Terapia kondycjonująca obejmowała: w dniu -14: ibritumomab tiuksetan 0,4 mCi/kg (max 32 mCi) poprzedzony rituximabem 250 mg/m² w dniu -6: rozpoczęcie chemioterapii (karmustyna 300 mg/m² w dniu -6, etopozyd 400 mg/m² dziennie, cytarabine 200 mg/m² co 12 godzin w dniach -5 i -2 oraz melfalan 140 mg/m² w dniu -1)</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p> <p>Filgastrim 5 mcg/kg od dnia +4 aż do przyjęcia przeszczepu.</p>

	Standardowe leczenie gorączki neutropenicznej. Valacyclovir przez 1 mc w profilaktyce reaktywacji herpes simplex Trimetoprimsulfamethoxasole przez 6 mcy po przeszczepie w prewencji pneumocystis carini U pacjentów z obecnymi w PET guzami po ASCT dozwolona terapia konsolidacyjna z zastosowaniem teleradioterapii (1-2 guzy) lub kursu rytuksymabu
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 17 mcy (4-27)

Wyniki

Odpowiedź	n/N (%)	n/N (%) po terapii konsolidacyjnej	n/N (%) w populacji ogółem po terapii konsolidacyjnej
Całkowita remisja	11/21 (52,4%)	16/21 (76,2%)	16/23 (69,6%)
Częściowa remisja	9/21 (42,9%)	4/21 (19,1%)	4/23 (17,4%)
Brak odpowiedzi	1/21 (4,7%)	1/21 (4,7%)	1/23 (4,3%)
Wczesny zgon	-	-	2/23

	Okres obserwacji	n/N (%)	n/N (%) w populacji DLBCL
PFS*	2 lata	12/23 52% (95 CI, 31–72%)	9/15 60% (95 CI, 35–85)
OS**		16/23 67% (95% CI, 46–87%)	13/15 86% (95 CI, 68–100)
Nawrót		7/23 31% (95 CI, 17–57%)	bd

** - OS został obliczony od dnia ASCT do zgonu lub ostatniej kontroli

* - PFS był liczony od dnia ASCT aż do progresji choroby, śmierci lub ostatniej kontroli

Bezpieczeństwo: Nie obserwowano działań niepożądanych związanych z infuzją.

Dwóch pacjentów zmarło z powodu toksyczności wielonarządowej bezpośrednio po ASCT. Jeden z pacjentów miał problemy ze strony układu pokarmowego (krwawienia, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozległa infiltracja chłoniaka żołądka) podczas ASCT. Nie zaobserwowano toksyczności 3 i 4 stopnia innych NCI.

Jeden pacjent zmarł w wyniku szoku septycznego 4 miesiące po ASCT oraz jeden zmarł na zarostowe zapalenie oskrzelików (najprawdopodobniej związane z infekcjami) 5 miesięcy po ASCT. 2-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia zgonu bez nawrotu choroby wyniosło 17% (95% CI, 7-42 %).

Wnioski

Autorzy wskazują, że badanie ma kilka ograniczeń. Wyniki są wstępne, z niewielkiej liczby pacjentów, okres obserwacji jest stosunkowo krótki, a przedziały ufności okresu przeżycia są szerokie. Hipoteza postawiona w badaniu potrzebuje dodatkowych wyników badań porównawczych.

Niemniej jednak schemat Z-BEAM przed SCT wydaje się relatywnie bezpieczną opcją i może poprawiać wyniki

pacjentów z nawrotowymi chłoniakami.

Shimoni 2008	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu: 90Y-ibrytumomab tiuksetanu wraz z niskodawkową chemioterapią i allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z zaawansowanym (chemioopornym chłoniakiem nieziarnicznym)</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z dowolnym typem histologicznym chłoniaka, po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii (grudkowy lub z małych komórek – po niepowodzeniu wcześniejszych terapii lub po transformacji; MCL – brak CR po terapii inicjującej; DLBCL – po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu); • chemiooporność na terapię inicjującą lub nawrót • potwierdzona w PET aktywność choroby w momencie SCT, ale bez zajęcia OUN • dowolny typ i liczba wcześniejszych terapii, • możliwa pancytopenia i duże zajęcie szpiku kostnego, • ECOG 0-1 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność narządów
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	16,6% (2/12)
Miejsce badania	jednośrodkowe; Izrael
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Zevalin dostarczony nieodpłatnie przez Schering Ltd.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Bezpieczeństwo, odpowiedź na leczenie (CR, PR), OS, PFS, Oceniane po przed SCT, potem co 3 mce w pierwszym roku po SCT, w drugim roku co 6 mcy oraz w zależności od potrzeb
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan

Liczba osób	12
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(54) [37 – 62]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=9 (75%); K=3 (25%)
Status kliniczny – n (%): Oporność na terapię inicjującą Oporność po nawrocie	1 (8%) 11 (92%)
Histologia – n (%): z małych komórek, transformujący DLBCL grudkowy MCL	4 (33%) 3 (25%) 3 (25%) 2 (17%)

Charakterystyka procedur / schemat leczenia

Interwencja	<p>Terapia kondycjonująca obejmowała: w dniu -14: ibritumomab tiuxetan 0,4 mCi/kg (max 32 mCi) poprzedzony rituximabem 250 mg/m² w dniu -6: rozpoczęcie chemioterapii (fludarabina 30 mg/m² w dniach -6 do -2, w skojarzeniu z i.v. BU 3,2 mg/kg dziennie w dniach -4 do -3 lub melfalanem 50-70 mg/m² w dniach -3 do -2) globulina antytymocytowa – w przypadku dawców niespokrewnionych lub „mis-matched” 5 mg/kg w dniach -3 do -1 fentytoina – od dnia przed do 24 godzin po podaniu BU</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p> <p>Profilaktyka GVHD przez 3 mce – CYA i krótki kurs MTX (15 mg/m² w dniu +1 i 10 mg/m² w dniach +3 i +6 Filgastrim od dnia +7 aż do przyjęcia przeszczepu Standardowa terapia przeciwbakteryjna, przeciwwirusowa, przeciwgrzybicza i przeciw pneumocystozie</p> <p>U pacjentów z obecnymi w PET guzami po SCT dozwolona terapia konsolidacyjna z zastosowaniem teleradioterapii (1-2 guzy) lub kurs rytuksymabu</p>
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 21 mcy (12-37)

Wyniki

Odpowiedź	n/N (%)	n/N (%) DLBCL	n/N (%) MCL
Całkowita remisja	6/12 (50%)	2/3	0/2
Częściowa remisja	4/12 (33%)	2/3	1/2
Wczesny zgon	2/12 (17%)	0/3	1/2
Zgon (w całym follow-up)	8/12	2/3	2/2

Żaden z pacjentów, który osiągnął CR, nie doświadczył nawrotu choroby w okresie obserwacji. Z trzech pacjentów,

którzy osiągnęli PR, 1 zmarł po GVHD.

	Okres obserwacji	n/N (%)
PFS	2 lata	33% (95% CI, 7–60%)
OS		
Nawrót		25% (95% CI, 9–67%,

Całkowity czas przeżycia (OS) obliczono od dnia SCT do zgonu lub ostatniej kontroli.

PFS obliczono od dnia SCT aż do progresji choroby, zgonu lub ostatniej kontroli.

Nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją produktu Zevalin. Jeden pacjent zmarł z powodu toksyczności wielonarządowej wkrótce po ASCT. U jednego pacjenta wystąpiła odwracalna ostra niewydolność nerek, u 7 – ciężkie zapalenie błony śluzowej.

Ostra GvHD w stopniu II-IV pojawiła się u 8 pacjentów, jeden z nich zmarł z tego powodu, przewlekłą GvHD wystąpiła u 4 z 7 obserwowanych pacjentów, jeden zmarł.

Wnioski

Radioimmunoterapia w połączeniu z RIC i allogenicznym SCT jest możliwa i może być związana z poprawą kontroli choroby u pacjentów z chłoniakiem opornym na chemioterapię. Lepsze wyniki można uzyskać na wcześniejszym etapie choroby i z dłuższą immunosupresją.

Shimoni 2012 (NCT00491491)

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy

Cel: porównanie dwóch schematów kondycjonowania (Z-BEAM vs BEAM) przed przeszczepem komórek hematopoetycznych, u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:

- 18 do 70 lat
- pacjenci z CD20+ agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (DLBCL, grudkowy transformujący),
- brak CR po inicjującej chemioterapii lub nawrót po CR ale chemiowrażliwi na chemioterapię II linii (≥50% zmniejszenie dwóch wymiarów największego guza)
- potwierdzona w PET aktywność choroby w momencie SCT, ale bez zajęcia OUN
- max 2 wcześniejsze chemioterapie,
- możliwa pancytopenia i duże zajęcie szpiku kostnego,
- ECOG 0-1

Kryteria wykluczenia:

- niewydolność narządów

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	stratyfikacja po ośrodkach
Zaślepienie próby	brak danych
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA

Typ analizy wyników	ITT	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0	
Miejsce badania	wieloośrodkowe; Izrael	
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Sheba Medical Center	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)	PFS (I-rzędowy), OS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo Oceniane po 1, 3, mcach po ASCT, potem co 3-6 mcy do 24 mcy po ASCT, lub kiedy wskazane	
Badanie zaprojektowano na 100 pacjentów, ale zakończono na 43 ze względu na powolny przyrost liczby pacjentów•		
Charakterystyka populacji		
	Z-BEAM	BEAM
Liczba osób	22	21
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(58) [23 – 66]	(51) [24 – 67]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=16; K=6	M=11; K=10
<u>Status kliniczny – n (%)</u> :		
nawrót	17	19
oporność	4	1
transformacja w pierwszej remisji	1	1
<u>Histologia – n (%)</u> :		
DLBCL	14	17
Chłoniaka śródpiersia	2	1
Transformujący grudkowy	6	3
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	<p>Terapia kondycjonująca obejmowała:</p> <p>w dniu -14: ibritumomab tiuxetan 0,4 mCi/kg (max 32 mCi) poprzedzony rituximabem 250 mg/m²</p> <p>w dniu -6: rozpoczęcie chemioterapii (karmustyna 300 mg/m² w dniu -6, etopozyd 200 mg/m² dziennie, cytarabine 200 mg/m² co 12 godzin w dniach -5 i -2 oraz melfalan 140 mg/m² w dniu -1)</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p> <p>Filgastrim 5 mcg/kg od dnia +4 aż do przyjęcia przeszczepu.</p> <p>Standardowe leczenie gorączki neutropeniczej.</p> <p>Valacyclovir przez 1 mc w profilaktyce reaktywacji herpes simplex</p> <p>Trimetoprim-sulfametoksazole przez 6 mcy po przeszczepie w prewencji pneumocystis carini</p>	
Komparator	w dniu -6: rozpoczęcie chemioterapii (karmustyna 300 mg/m ² w dniu -6, etopozyd 200 mg/m ² dziennie, cytarabine 200 mg/m ² co 12 godzin w dniach -5 i -2 oraz melfalan 140	

	<p>mg/m² w dniu -1)</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p> <p>Filgastrim 5 mcg/kg od dnia +4 aż do przyjęcia przeszczepu.</p> <p>Standardowe leczenie gorączki neutropenicznej.</p> <p>Valacyclovir przez 1 mc w profilaktyce reaktywacji herpes simplex</p> <p>Trimetoprimisulfamethoxazole przez 6 mcy po przeszczepie w prewencji pneumocystis carini</p>
Okres obserwacji	<p>okres leczenia: bd</p> <p>okres obserwacji: mediana 29 mcy (12-50)</p>

Wyniki

Odpowiedź	n/N (%)
Całkowita remisja	42/43 (97,7%)

	Okres obserwacji	n/N (%) ogółem	n/N (%) Z-BEAM	n/N (%) BEAM	p
PFS	2 lata	48% (95% CI, 32%-64%)	13/22 (59%)	9/21 (37%)	0,2
OS		77% (95% CI, 63%-90%)	19/22 91% (95% CI, 79%-100%)	13/21 62% (95% CI, 39%-85%)	0,5

Całkowity czas przeżycia (OS) został obliczony od dnia ASCT do dnia śmierci lub ostatniej kontroli. PFS obliczono od dnia ASCT aż do czasu progresji choroby, śmierci lub ostatniej kontroli.

U pacjentów z grupy ryzyka 1 lub 2 (32 pacjentów, 16 w każdej grupie), kondycjonowanie Z-BEAM związane było z lepszym wynikiem: 2-letnie PFS odpowiednio: 69% (95% CI, 46% -91%) i 29% (95% CI, 4% - 55%) (p = 0,07).

Pięciu z ośmiu pacjentów z nawrotem choroby po Z-BEAM ostatecznie miało allogeniczny przeszczep. Jeden z nich zmarł wcześniej, natomiast 4 miało długi okres przeżycia. Trzech pacjentów po BEAM miało allogeniczne przeszczepy, z czego 2 zmarło wcześniej.

Wielowymiarowa analiza wykazała wysokie ryzyko choroby oraz śmierci w wyniku BEAM. Zaawansowany wiek pacjenta oraz uprzednie PET-CT przed SCT miało istotne znaczenie.

Nie zaobserwowano interakcji związanych z infuzją ibritumomab tiuxetan. Toksyczność 3 stopnia występowała rzadko.

Wnioski

Głównym ograniczeniem tego badania jest mała liczba pacjentów, na skutek wcześniejszego zamknięcia badania.

W porównaniu z BEAM schemat Z-BEAM jest bezpieczny i prawdopodobnie bardziej skuteczny jako terapia kondycjonująca przed przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Nadmanee 2005

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy, nierandomizowane, open-label,
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu: 90Y-ibritumomab tiuksetanu w wysokiej dawce wraz z wysokodawkową chemioterapią cyklofosfamidem i etopozydem przed autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym źle rokujący lub nawrotowym

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia: • 18-60 lat • Histologicznie potwierdzony, nawrotowy, oporny lub słabo rokujący, niskiego lub średniego stopnia, CD20+ chłoniaka nieziarnicy (grudkowy, rozlany, immunoblastyczny, z komórek płaszczka, transformujący) • Min. 150 000/mm³ płytek i ≤10% zajęcia szpiku w momencie kolekcji komórek, • funkcja nerek w normie (kreatynina ≤1,5 mg/dL, • prawidłowa funkcja płuc, • frakcja wyrzutowa serca >50%, • prawidłowa funkcja wątroby, • ECOG 0-1 lub Karnofski >80%, • bez zajęcia OUN • 4 tygodnie po radio- lub chemioterapii, 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HIV, • wcześniejsza RIT, • wcześniejszy przeszczep szpiku, • wcześniejsze nowotwory w wywiadzie, • aktywna infekcja WZW B lub C, • pozytywny test dla antygenu powierzchniowego WZW B
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	nd
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	24,4% (10/41)
Miejsce badania	jednośrodkowe; USA
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Biogen Idec (wytwórca Zevalin) I grant United States Public Health Service
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	OS, RFS, bezpieczeństwo Oceniane po 1, 3, 6, 12, mcach po ASCT, przez następne 2 lata co 6 mcy, potem co roku
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	41
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(51) [25 – 59,6]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=17 (); K=14 ()
<u>Status kliniczny – n (%)</u>	
Pierwsza CR/PR	7 (23)
≥2 CR	10 (32)
nawrót	9 (29)

niepowodzenie indukcji		5 (16)			
Histologia – n (%):					
DLBCL		14 (45)			
grudkowy		12 (39)			
MCL		5 (16)			
Charakterystyka procedur / schemat leczenia					
Interwencja	Terapia kondycjonująca obejmowała: w dniu -14: ibritumomab tiuxetan w dawce ustalonej w oparciu o badanie dozymetryczne (max 100 mCi (3700 MBq)) mediana 71,6 mCi (2649,2 MBq); zakres: 36,6-105 mCi (1354,2-3885 MBq) w dniu -4: etopozyd 40 mg/kg (N=6) lub 60 mg/kg (N=25) w dniu -2, cyklofosamid 100 mg/kg (wzorcowej m.c.) w dniu +1 – reinfuzja PBSC Filgastrim 5 mcg/kg				
Komparator	Brak – badanie jednoramienne				
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 22 mcy (2-24)				
Wyniki					
	Okres obserwacji	n/N (%)	n/N (%) w populacji FL I i II stopień	n/N (%) w populacji FLC/DLBCL	n/N (%) w populacji MCL
RFS	2 lata	78% (95% CI, 61%-96%)	100%	74% (95% CI, 47%-100%)	50% (95% CI, 1%-99%)
OS		92% (95% CI, 82%-100%)	100%	93% (95% CI, 81%-100%)	75% (95% CI, 33%-100%),
Czas przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), całkowity czas przeżycia (OS), czas do nawrotu choroby oraz czas do przeszczepu.					
90Y-ibritumomab tiuxetan był dobrze tolerowany w wysokiej dawce. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych oraz reakcji alergicznej po przebyciu RIT. Najczęściej występowały: zapalenie błony śluzowej (81%), posocznicy neutropenicznej (81%) i nudności (84 %), zazwyczaj w stopniu 1-2. W pojedynczych przypadkach występowały toksyczności 3 stopnia, z wyjątkiem infekcji, które wystąpiły u 74%.					
Profil toksyczności zaobserwowany w tym badaniu jest podobny do toksyczności u pacjentów otrzymujących TBI, etopozyd i cyklofosamid.					

Table 2. Toxicity of high-dose ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, etoposide, and cyclophosphamide followed by ASCT in 31 patients with poor-risk and relapsed B-cell NHL, by grade of severity

Toxicity	Grade 1, no. (%)	Grade 2, no. (%)	Grade 3, no. (%)	Grade 4, no. (%)
Skin rashes	5 (16)	7 (23)	4 (13)	0 (0)
Nausea/vomiting	5 (16)	12 (39)	9 (29)	0 (0)
Mucositis	3 (10)	11 (35)	11 (35)	0 (0)
Infection	0 (0)	1 (3)	23 (74)	1 (3)
Cardiac	6 (19)	0 (0)	3 (10)	0 (0)
Hypotension	0 (0)	10 (32)	2 (6)	0 (0)
Pulmonary	2 (6)	4 (13)	4 (13)	0 (0)
Hepatic	19 (61)	4 (13)	2 (6)	1 (3)

Wnioski

Badanie 1/2 fazy wskazuje, że wysokie dawki ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan mogą być bezpiecznie stosowane w skojarzeniu z wysokimi dawkami etopozyny i cyklofosfamidu w ASCT dla pacjentów z NHL bez objawów dodatkowej toksyczności związanej z transplantacją. Ten schemat leczenia jest skuteczny u pacjentów z nawracającym lub słabym rokowaniem B-komórkowym NHL.

Dalsze badania i dłuższe obserwacje są konieczne do ustalenia czy takie podejście zapewnia otrzymanie dłuższego czasu remisji choroby. Konieczna jest ocena długoterminowej toksyczności dużych dawek ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan podawanego w połączeniu z wysoką dawką chemioterapii.

Krishnan 2008

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, nierandomizowane, open-label,

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu: ⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetanu wraz z wysokodawkową chemioterapią BEAM i autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, u których przeciwwskazana była radioterapia całego ciała (z powodu wieku lub wcześniejszej radioterapii)

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia:

- 18-75 lat
- Karnofsky >80%
- pacjenci z potwierdzonym histologicznie CD20+ opornym chłoniakiem nieziarniczym (DLBCL, grudkowy, transformujący, MCL),
- Min. 150 000/mm³ płytek i ≤10% zajęcia szpiku w momencie kolekcji komórek,
- funkcja nerek w normie (kreatynina ≤1,5 mg/dL,
- prawidłowa funkcja płuc,
- frakcja wyrzutowa serca >50%,
- prawidłowa funkcja wątroby,

Kryteria wykluczenia:

- zakażenie HIV,
- wcześniejsza RIT,
- pozytywny test dla antygenu powierzchniowego WZW B
- wcześniejsza radioterapia >10 Gy w obrębie wątroby, płuc,

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja

brak

Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	9,8% (4/41)
Miejsce badania	jednoośrodkowe; USA
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Autorzy złożyli deklaracje konfliktu interesów
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	OS, PFS, bezpieczeństwo Oceniane po 30, 100 i 180 dniach po ASCT, natępsnie co 6 mcy przez 3 lata, potem co roku
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibrytumomab tiuksetan
Liczba osób	41
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(60) [19 – 78]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=29 (91%); K=12 (9%)
<u>Status kliniczny – n (%)</u> :	
Pierwsza CR	10 (24)
Pierwsza PR	17
Druga CR	10 (24)
Pierwszy nawrót	7 (17)
Drugi nawrót	8 (20)
Niepowodzenie indukcji	1 (2)
	5 (12)
<u>Histologia – n (%)</u> :	
DLBCL	20 (49)
MCL	13 (32)
Grudkowy	4 (10)
transfromujący	4 (10)
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>Terapia kondycjonująca obejmowała:</p> <p>W dniu -21: rituximab 250 mg/m²</p> <p>w dniu -14: rituximabem 250 mg/m² a następnie ibritumomab tiuksetan 14,8 MBq/kg, tj. 0,4 mCi/kg (max 32 mCi),</p> <p>w dniu -7: rozpoczęcie chemioterapii (karmustyna 150 mg/m² w dniu -7 i -6, etopozyd 100 mg/m² i cytarabina 100 mg/m² co 12 godzin w dniach -5 do -2 oraz melfalan 140 mg/m² w dniu -1)</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p>

	Filgastrim 5 mcg/kg od dnia +5 Standardowa profilaktyka przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza			
Komparator	Brak – badanie jednoramienne			
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 18,4 mcy (5,5-53,3)			
Wyniki				
	Okres obserwacji	n/N (%)	n/N (%) w populacji DLBCL	n/N (%) w populacji MCL
PFS	2 lata	88.9% (95% CI, 75.3% - 95.2%)	89.7% (95% CI, 68.6% - 96.9%)	84.6% (95% CI, 58.3% - 95.0%)
OS		69.8% (95% CI, 56.4% - 79.7%)	68.2% (95% CI, 48.2% - 81.8%)	68.4% (95% CI, 47.3% - 82.5%;
<p>Spośród 17 chorych poddanych transplantacji w CR pierwszym lub drugim, 16 było w CR w podczas czasie analizy, jeden pacjent zmarł w wyniku PD 8 miesięcy po przeszczepie. Dziesięciu pacjentów poddano transplantacji w pierwszym PR; siedmiu pacjentów uzyskało CR, jeden miał stabilną chorobę oraz jeden uzyskał PD po transplantacji. Jeden z pacjentów, którzy uzyskali CR po ASCT doświadczył nawrotu choroby po 12 miesiącach.</p> <p>Progresja choroby nie nastąpiła w ciągu 18 do 35 miesięcy po transplantacji u trzech na pięciu pacjentów, którzy wstępnie osiągnęli CR. Spośród dwóch pacjentów, którzy osiągnęli PD, jeden zmarł z powodu PD.</p> <p>Spośród pięciu pacjentów z niepowodzeniem indukcji, którzy przeszli transplantację, dwóch osiągnęło CR, dwóch zmarło w PD, jeden zmarł w wyniku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, której nasilenie wystąpiło więcej niż 2 lata po przeszczepie .</p> <p>Bezpieczeństwo: Śmiertelność związana z transplantacją w ciągu 100 dni wyniosła 0%. Trzeci lub czwarty stopień toksyczności związany z zapaleniem błony śluzowej wystąpił u 21 pacjentów. Pozostałe działania niepożądane, które osiągnęły toksyczność 3 lub 4 stopnia: niedotlenienie, sepsa związana z zespołem ostrej niewydolności oddechowej, aminotransferaza, hiperbilirubinemia.</p>				
Wnioski				
Połączenie 90Y ibritumomab tiuxetan z dużą dawką BEAM przed ASCT jest możliwe, bez jednoczesnych dowodów zwiększonego działania toksycznego. Wysokie wskaźniki PFS, szczególnie u pacjentów z DLBCL, są również obiecujące. Dodatkowe badania dotyczące tego schematu leczenia u chorych z różnymi typami chłoniaków lepiej określi jego skuteczność.				

Bethge 2012 (NCT00302757)	
<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy, nierandomizowane, open-label, Cel: ocena zastosowania różnych dawek 90Y-ibritumomab tiuksetanu wraz z fludarabiną, melfalanem i alemtzumabem, jako część terapii kondycjonującej o zmniejszonej intensywności przed allogenicznym przeszczepem komórek hematopoetycznych, u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem niezziarnicznym wysokiego stopnia</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza DLBCL (w tym transformujący CLL), 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gwałtownie postępująca choroba,

<p>grudkowy 3 stopnia, MCL blastyczny, chłoniaka śródpiersia B-komórkowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zaawansowaną CD20+ chorobą, z nawrotem po >2 liniach chemioterapii, w tym RTX lub z nawrotem po autologicznym SCT; • wiek >18 i <70; • Karnofsky >60%; • dostępność dawcy komórek krwiotwórczych; • CR, PR lub SD w momencie włączenia do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 mcy od poprzedniego przeszczepu; • zajęcie OUN, • niekontrolowane infekcje grzybicze; • dysfunkcja wątroby, • aktywne przewlekłe WZW • frakcja wyrzutowa serca <40%; • >II stopnia nadciśnienie, • klirens kreatyniny <50 ml/min.; • niewydolność oddechowa, • alergia na przeciwciała mysie; • infekcja HIV; • ciąża i laktacja; • niewłaściwa antykoncepcja; • wysięk w opłucnej lub wodobrzusze
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0
Miejsce badania	wieloośrodkowe; Niemcy
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Część autorów zgłosiła konflikt
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)	Bezpieczeństwo, odpowiedź na leczenie, OS, PFS, Oceniane po 30, 100 dniach i po roku po SCT
Charakterystyka populacji	
	90Y-ibritumomab tiuksetan
Liczba osób	20
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	(51) [29 – 69]
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=11; K=9
<u>Status kliniczny – n (%)</u> : Niepowodzenie leczenia / oporność Nawrót po autologicznym SCT	11 9
<u>Histologia – n (%)</u> : DLBCL	13

Transformujący CLL	4
Blastyczny MCL	2
Grudkowy III stopnia	1

Charakterystyka procedur / schemat leczenia

Interwencja	<p>Terapia kondycjonująca obejmowała:</p> <p>W dniu -21: rituximab 250 mg/m²</p> <p>w dniu -14: rituximabem 250 mg/m² a następnie ibritumomab tiuxetan 22 MBq/kg, tj. 0,6 mCi/kg (N=10) lub 30 MBq/kg, tj. 0.8 mCi/kg (N=10)</p> <p>w dniach -3 i -2: alemtuzumab 20 mg i.v. (w przypadku dawców spokrewnionych) lub 30 mg i.v. (w przypadku dawców niespokrewnionych)</p> <p>w dniach -8 do -4 fludarabina 30 mg/m²/dzień i.v., następnie 140 mg/m² melfalanu w dniu -3</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych miał miejsce w dniu 0.</p> <p>Od dnia -1: immunosupresja CSA 2.5 mg/kg i.v. b.i.d. do dnia +100, zredukowana do +180.</p> <p>Profilaktyka przeciwbakteryjna i przeciwwirusowa (CMV)</p>
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: bd okres obserwacji: mediana 1115 dni (1006–1252)

Wyniki

	Okres obserwacji	n/N (%)	n/N (%) w populacji DLBCL	n/N (%) w populacji MCL i FL III ^o
EFS i OS	3 lata	20%	15%	0%

Czterech pacjentów uzyskało CR podczas HCT (DLBCL=3 and transformed CLL=1). Jeden z tych pacjentów miał nawrót choroby po HCT. Dwóch pacjentów zmarło z powodu NRM (DLBCL=2). Spośród 15 pacjentów z PR w czasie HCT, 4 uzyskało CR, 6 pozostało z PR, 1 uzyskał stabilizację choroby, u 4 nastąpiła progresja w ciągu 100 dni.

Połączenie RIT z RIC nie zwiększyło toksyczności w porównaniu do pierwotnego leczenia fludarabine/ melphalan/ alemtuzumab.

Nie stwierdzono: chorób żylnych kończyn dolnych, zapalenia błon śluzowych czy nefrotoksyczności. Przewlekłe GvHD wystąpiło u 70% pacjentów. Sześciu pacjentów zmarło z powodu DN. Przyczyną zgonów były: infekcje (n=3), GvHD (n=2) oraz zator płuc (n=1).

Wnioski

Zwiększanie dawki stosowania RIT oraz połączenie z RIC jest skuteczne i bezpieczne dla pacjenta (bez ryzyka wystąpienia dodatkowych efektów toksyczności ze względu na zwiększanie dawki).

Gopal 2011

Typ badania: prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy

<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa kondycjonowania za pomocą ibritumomabu tiuksetanu w połączeniu z fludarabiną i irradiacją niskodawkową (TBI) w celu zapewnienia przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku u pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem.</p>	
<p>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</p>	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek B lub przewlekła białaczka leukocytowa (CLL) z ekspresją antygenu CD20 • Niepowodzenie min jednego wcześniejszego leczenia • udowodniona choroba oporna na leczenie • wiek ≥ 18 lat, 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poważne zaburzenia przynajmniej jednego ważnego narządu • Pacjenci, którzy otrzymywali systemową terapię przeciwnowotworową w ciągu 30 dni przed podaniem ibritumomabu • stan ogólny wg ECOG >2 • Aktywny guz ośrodkowego układu nerwowego • Aktywna infekcja • Brak zgody na stosowanie antykoncepcji • Pacjent w fazie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) • Brak obecności ludzkich przeciwciał anti-mysich • Zmieniona biodystrybucja ibritumomabu tiuksetanu
<p>Metodyka badania</p>	
<p>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</p>	<p>brak</p>
<p>Zaślepienie próby</p>	<p>brak</p>
<p>Podtyp badania wg Wytycznych AOTM</p>	<p>IVB</p>
<p>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</p>	<p>Brak danych</p>
<p>Miejsce badania</p>	<p>Brak danych</p>
<p>Źródła finansowania badania / konflikt interesów</p>	<p>Leukemia & Lymphoma Society (SCOR grant 7040), Lymphoma Research Foundation Mantle Cell Lymphoma Research Initiative, Biogen-Idec, CLL Topics, the Mary A. Wright Memorial Research Fund, and a donation from Frank and Betty Vandermeer.</p>
<p>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Obecność guza w badaniu NMR w wielkości $<20\%$ po 100 dniach od przeszczepu Drugorzędowy punkt końcowy: odpowiedź ogółem (OR), całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS)</p>
<p>Charakterystyka populacji (pacjenci, którzy ukończyli leczenie)</p>	
<p>Liczba osób</p>	<p>40</p>
<p>Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]</p>	<p>58 (29-69)</p>
<p>Liczba mężczyzn i kobiet (%)</p>	<p>M=27 (67%); K=13 (33%)</p>

Stadium choroby – n (%): III/IV	40 (100%)
Obecność guza >5 cm – n (%): TAK NIE	17 (43) 23 (57)
Liczba przebytych terapii – mediana (zakres)	6 (3-12)
Przebyty przeszczep - n(%)	17 (43%)
Chemowrażliwość – n (%)	6 (15)
Całkowita odpowiedź – n (%)	0 (0%)
Zajęcie szpiku przez komórki NLH >25% – n (%)	10 (25)
Liczba płytek <25 000/ μ L – n (%)	7 (18%)
Liczba chorób towarzyszących \geq 1 – n (%)	34 (85%)
Postać histologiczna – n (%): Indolentny DLBCL de novo DLBCL przekształcony (transformed) Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	18 (45%) 7 (18%) 7 (18%) 8 (20%)
Dawca – n (%): Spokrewniony Niespokrewniony	15 (38%) 25 (62%)
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny przed transplantacją– n (%): \geq 3	21 (53%)
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	<p>21 dni przed przeszczepem allogenicznym podawano 250 mg/m² rytuksymabu, a następnie dawkę obrazującą ibritumomabu. Wykonywano minimum jedno badanie obrazowe aby potwierdzić oczekiwaną biodystrybucję ibritumomabu. 14 dni przed przeszczepem podawano znów 250 mg/m² rytuksymabu, następnie 0,4mCi/kg ibritumomabu (maksymalnie 32 mCi). W 7., 6. i 5. dniu przed przeszczepem podawano fludarabinę 30 mg/m². W dniu przeszczepu pacjenci poddawani byli irradacji całego ciała (<i>Total Body Irradiation, TBI</i>) w całkowitej dawce 2 Gy.</p> <p>Profilaktyka choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) obejmowała cyklosporynę i mofetil mykofenolanu. Cyklosporynę podawano do 56 dnia po przeszczepie, a następnie zmniejszono dawkę do dnia 180 dla pacjentów ze spokrewnionym dawcą; w przypadku dawcy niespokrewnionego przez 100 dni i stopniowo zmniejszono przez 11 tygodni. Mofetil mykofenolanu podawano pacjentom ze spokrewnionym dawcą przez 27 dni, a z niespokrewnionym przez 40 dni w pełnej dawce i zmniejszono do dnia 96.</p>
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: ok. 50 tygodni;

okres obserwacji: mediana 1,7 lat.		
Wyniki		
Skuteczność		
Punkt końcowy	Po 1 msc; n (%)	Po 3 msc; n (%)
Całkowita remisja, w tym:	3 (7,5%)	14 (35%)
DLBCL	-	5 (13%)
CLL/SLL	-	4 (10%)
MLC	-	2 (5%)
FL	-	3 (8%)
Częściowa remisja, w tym:	16 (40%)	10 (25%)
DLBCL	-	0 (0%)
CLL/SLL	-	5 (13%)
MLC	-	2 (5%)
FL	-	2 (5%)
MZL	-	1 (3%)
Przeżycie:	Po 1,3 lat; N=17(pacjenci poddani wcześniej przeszczepowi) (95% CI)	Po 2 latach (95% CI)
OS	50% (24%-62%)	54% (37%-68%)
PFS	38% (14-61%)	31 (16%-48%)
<p> Dodanie Zevalinu do terapii kondycjonującej było dobrze tolerowane, choć wystąpiła spodziewana mielosupresja. Stwierdzono 1 (2,5%) zgon niezwiązany z nawrotem choroby w okresie do 100 dni po przeszczepie, z powodu sepsy i niewydolności wielonarządowej. Ryzyko NRM w 30 mcach oszacowano na 16% (95% CI, 4%-28%). Ostra GvHD pojawiła się u 31 (78%) pacjentów, przewlekłą – u 8 (20%).</p>		
Wnioski autorów badania		
<p>Przeprowadzone badanie dowiodło, że można za pomocą dodania Zevalinu do niemieloablacyjnej terapii kondycjonującej, bezpiecznie indukować wczesne odpowiedzi i wydłużoną kontrolę choroby u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi z komórek B wysokiego ryzyka, z chorobą nawrotową, którzy nie są zwykle kandydatami do niemieloablacyjnego przeszczepu allogenicznego (NMAT). Jednak optymalizacja schematu RIT wymaga dalszej pracy i formalnych badań komparatywnych, które zdefiniują rolę RIT w NMAT</p>		

Kang 2010	
<p>Typ badania: jednoramienne badanie kliniczne II fazy</p> <p>Cel: ocena skuteczności ibrytumomabu tiuksetanu skojarzonego z busulfanem, cyklofosfamidem i etopozydem poprzedzającego autologiczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NHL z komórek B.</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie, nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak nieziarniczy NHL CD20+ z komórek B (DLBCL, chłoniak grudkowy, z komórek płaszczą, chłoniak Burkitta) stan ogólny wg ECOG 0-2, wiek <65 lat, Kreatynina < 2,0 mg/dl 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Zajęcie szpiku przez komórki chłoniaka <25% Przebyty przeszczep komórek hematopoetycznych Przebyta radioimmunoterapia (RIT) >25% aktywnego szpiku kostnego NHL ośrodkowego układu nerwowego Infekcja HIV Wrażliwość na ludzkie przeciwciała anty-mysie

5. Bilirubina << 2,0 mg/dl 6. Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) >1,5x10 ⁹ /l 7. Płytki krwi > 100x10 ⁹ /l	7. Przebyte inne choroby złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat 8. Współistniejące ciężkie lub niekontrolowane choroby
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	brak
Zaślepienie próby	brak
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IVB
Typ analizy wyników	brak
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	0%
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (2); Korea
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem (EFS) Drugorzędowy punkt końcowy: całkowite przeżycie (OS), odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	19
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	51 (25-63)
Liczba mężczyzn i kobiet (%)	M=10 (53%); K=9 (47%)
ECOG: 0 1	2 (10,5%) 17 (89,5%)
Status choroby – n (%): 2 lub kolejna całkowita remisja (CR) Pierwsza lub kolejna częściowa remisja (PR) Nawrót/progresja	7 (36,8%) 11 (57,9%) 1 (5,3%)
Histologia – n (%): FL DLBCL MCL Burkitt	2 (10,5%) 14 (73,7%) 2 (10,5%) 1 (5,3%)
Liczba przebytych terapii – n (%): 1 2 3 Przebyta radioterapia	3 (15,8%) 13 (68,4%) 3 (15,8%) 3 (15,8%)

Przebyte leczenie rytuksymabem	12 (63,2%)
Międzynarodowy Indeks Progностyczny – n (%):	
Niski	15 (79%)
Niski/średni	3 (15,8%)
Wysoki/średni	0 (0%)
Wysoki	1 (5,3%)

Charakterystyka procedur / schemat leczenia

Interwencja	Pacjenci otrzymali dwie dawki rytuksymabu (250 mg/m ² na 21 i 14 dni przez przeszczepem) i dawkę 0,4mCi/kg ibrytumomabu (14 dni przez przeszczepem). 7 dni przed przeszczepem pacjenci otrzymywali chemioterapię – busulfan 0,8 mg/kg co 6h przez 3 dni, cyklofosamid 50 mg/kg w dniu 3 i 4 terapii, etopozyd 200 mg/m ² co 12h w ostatnich dwóch dniach. Po zakończeniu cyklu chemioterapii pacjenci otrzymali infuzję komórek macierzystych pobranych przed rozpoczęciem leczenia. Po przeszczepie podawano czynnik wzrostu w dawce 5 µg/kg/dzień. Wszyscy pacjenci przyjmowali profilaktykę przeciwpadaczkową (fenytoinę) przed rozpoczęciem chemioterapii oraz mesnę w celu ochrony nabłonka układu moczowego.
Komparator	Brak – badanie jednoramienne
Okres obserwacji	okres leczenia: 3 tygodnie; zaplanowany okres obserwacji: lata. okres obserwacji: mediana 29,4 miesiące (zakres: 13,4 – 36,6)

Wyniki

Skuteczność

Status choroby przed ASTC*	Odpowiedź po ASCT; n (%)				Wynik; n (%)			OS; n (%) (95% CI)	EFS; n (%) (95% CI)
	Kontynuacja CR	Indukcja CR	PR	NR	Nawrót	Przeżycie	Zgon		
Pierwsza CR	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Druga CR	6 (32%)	-	-	-	3 (16%)	5 (26%)	1 (5%)	-	-
Trzecia CR**	1 (5%)	-	-	-	1 (5%)	1 (5%)	-	-	-
Pierwsza PR***	-	2 (11%)	1 (5%)	-	1 (5%)	1 (5%)	2 (11%)	-	-
Druga PR	-	5 (26%)	1 (5%)	1 (5%)	5 (26%)	3 (16%)	4 (21%)	-	-
Trzecia PR	-	-	-	1 (5%)	1 (5%)	-	1 (5%)	-	-
Nawrót/progressja	-	-	-	1 (5%)	1 (5%)	-	1 (5%)	-	-
Łącznie	7 (37%)	7 (37%)	2 (11%)	3 (16%)	12 (63%)	10 (53%)	9 (47%)	52,6% (45,8%-59,4%)	26,3% (19,8%-32,8%)

*Autologiczny przeszczep komórek szpiku; **Całkowita remisja; ***Częściowa remisja

Bezpieczeństwo

Działanie niepożądane	Stopień 1; n (%)	Stopień 2; n (%)	Stopień 3; n (%)	Stopień 4; n (%)
-----------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

Zapalenie błon śluzowych	2 (10,5%)	10 (53%)	2 (10,5%)	-
Nudności	1 (5,3%)	11 (58%)	3 (15,8%)	-
Wymioty	1 (5,3%)	2 (10,5%)	-	-
Biegunka	7 (36,8%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)	-
Aminotransferazy AST/ALT	7 (36,8%)	1 (5,3%)	-	-
Bilirubina	-	1 (5,3%)	-	-
Kreatynina	-	-	-	-

Wnioski autorów

Ibrytumomab tiuksetanu w skojarzeniu z busulfanem, cyklofosfamidem i etopozydem przed autologicznym przeszczepem komórek szpiku jest możliwy u pacjentów z narutowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezziarnicznym z komórek B, bez zwiększonej toksyczności. Uzyskane wyniki sugerują, że ibrytumomab może być opcją alternatywną przed przeszczepem komórek szpiku.

4.2.6. Skuteczność praktyczna

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, odnaleziono publikację *Hohloch 2011*, przytaczającą dane z rejestru RIT Network (RIT-N) ustanowionego w 2006 r. W okresie od grudnia 2006 do listopada 2009, w rejestrze umieszczono 1075 pacjentów z 14 krajów, dla których dane zbierane są przez min. 12 mcy. W publikacji przytoczono dane dla 467 pacjentów, dla których zebrano dotychczas kompletną informację.

U 93,6% pacjentów jako RIT zastosowano 90Y- ibritumomab tiuksetanu, mediana całkowitej dawki wyniosła 993 MBq, tj. ok. 0,39 mCi/kg (0,01-0,67 mCi/kg).

Większość analizowanej grupy pacjentów stanowili chorzy z chłoniakiem grudkowym (N=271, 58%); DLBCL stanowił 20% (N=94), MCL 14% (N=65), CLL 5,1% (N=24) a MZL 2,8% (N=13). W przypadku chłoniaków niegrudkowych RIT była najczęściej stosowana jako konsolidacja I linii leczenia (69%) lub kolejnych linii leczenia (13%). Tylko 2,8% wszystkich terapii miało charakter kondycjonowania przed przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Pod względem hematotoksyczności, głównego działania niepożądanego RIT, grupa chorych z chłoniakiem niegrudkowym nie różniła się od tej z chłoniakiem grudkowym. Podobna sytuacja miała miejsce w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz OS i PFS.

Tabela 20. Skuteczność RIT w chłoniakach grudkowych i niegrudkowych.

Odpowiedź	Ogółem n (%)	Chłoniak grudkowy			Chłoniak niegrudkowy		
		I linia lub konsolidacja I linii	nawrót	Linia leczenia nieznana	I linia lub konsolidacja I linii	nawrót	Linia leczenia nieznana
CR	336 (75)	57 (87,7)	101 (58,4)	32 (91)	71 (84,5)	58 (66)	17 (77)
PR	70 (16)	5 (7,7)	36 (21)	1 (2,9)	11 (13)	15 (17)	2 (9)
SD	17 (4)	2 (3)	10 (5,8)	1 (2,9)	0 (0)	2 (2,3)	2 (9)
PD	20 (4)	0 (0)	12 (7)	1 (2,9)	0 (0)	6 (6,8)	1 (4)
brak danych o odp.	5 (1)	1 (1,5)	14 (8,1)	0 (0)	2 (2,3)	7 (8)	10 (3)
średnia długość OS	bd	28 mcy			26 mcy		
średnia	bd	33,6 mcy*			25,4 mce		

długość PFS		
-------------	--	--

* - wydaje się, że jest to pomyłka w publikacji; być może chodziło o 23,6 mcy

W ogólnej grupie analizowanych pacjentów stwierdzono 5 przypadków zespołu mielodysplastycznego, 2 przypadki ostrej białaczki oraz po 1: raka piersi, raka prostaty, glejaka wielopostaciowego i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Autorzy opracowania konkludują, iż w warunkach praktyki klinicznej, radioimmunoterapia jest bezpieczną i efektywną opcją terapeutyczną także we wskazaniach off-label. Optymalna rola RIT w leczeniu chłoniaków niegrudkowych, a także szczegółowy algorytm powinny jednak zostać ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych.

4.2.7. Badania trwające

W celu identyfikacji randomizowanych badań 3 fazy oraz badań 4 fazy przeszukano strony internetowe prowadzące rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicalregister.eu.

Odnaleziono 5 prób klinicznych w toku. Najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie aktualnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Zevalin odnoszących się do wnioskowanych populacji

Kod badania	NCT00463463	NCT00491491	1. NCT01510184 2. EUDRA CT 2011-004916-51	NCT01448928
status	nieznany	w toku - rekrutacja pacjentów	w toku - rekrutacja pacjentów	w toku - rekrutacja pacjentów
populacja	Pacjenci oczekujący na autologiczny przeszczep komórek szpiku z powodu nawrotu chłoniaka nieziarniczego	Pacjenci oczekujący na autologiczny przeszczep komórek szpiku z powodu nawrotu DLBCL	Pacjenci w wieku co najmniej 60 lat z pierwotnie zdiagnozowanym DLBCL z brakiem CR w obrazie PET po wcześniejszej terapii R-CHOP lub terapią podobną do R-CHOP.	Pacjenci (Japonia), którzy otrzymali Zevalin w trakcie terapii lub nawrotu chłoniaka nieziarniczego z komórek B lub MCL.
interwencje	Zevalin w połączeniu z chemioterapią BEAM vs BEAM tuż przed przeszczepem.	Zevalin w połączeniu z chemioterapią BEAM vs BEAM tuż przed przeszczepem.	Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan) vs obserwacja	Zevalin
uwagi	Badanie randomizowane z alokacją do grup, open-label	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane open-label	Badanie Wieloośrodkowe, randomizowane, open label	Badanie postmarketingowe obserwacyjne, prospektywne Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa Zevalinu.
sponsor	Soroka University Medical Center	Sheba Medical Center	Spectrum Pharmaceuticals, Inc	Bayer

4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Na stronie FDA odnaleziono informację opublikowaną w sierpniu 2013 r., w której zamieszczono opisano, iż terapia Zewalinem może być związana z:

- poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku,
- występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji,
- podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

Ponadto w pracy *Nabhan 2002* opisano przypadek wystąpienia wtórnej białaczki szpikowej z rearanżacją genu MLL w wyniku radioimmunoterapii produktem leczniczym Zevalin prowadzonej w przebiegu chłoniaka nieziarniczego. Natomiast w case-raport *Kim 2011* opisano przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc u pacjentki ze stwierdzoną wznową rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. Autorzy pracy zakładają, iż istnieje związek przyczynowo-skutkowy między terapią Zevalinem a wystąpieniem zapalenia płuc najprawdopodobniej na skutek działania promieniowania beta 90Y, uczulenia na chelator- tiuksetan lub w wyniku podania rytuxymabu.

4.1. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

Ograniczenia:

- niepewność co do populacji docelowej: typu histologicznego chłoniaka i linii leczenia, co wymusiło szerokie wyszukiwanie,
- jedyne badanie randomizowane dotyczyło wąskiej i małolicznej grupy pacjentów,
- niska jakość odnalezionych badań – większość to jednoramienne prospektywne próby pretest/posttest lub posttest, w większości badania obejmujące małe grupy pacjentów
- badania bardzo heterogeniczne pod względem populacji włączanej do badań, nawet w zakresie jednego typu histologicznego, oraz terapii towarzyszących Zevalinowi; nie właściwa zatem była kumulacja wyników

Wnioski:

Na podstawie jedyne odnalezionego badania RCT: *Shimoni 2012*, oceniającego schemat kondycjonowania przed przeszczepem komórek hematopoetycznych BEAM vs. Z-BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (głównie DLBCL), można stwierdzić, iż dodanie 90Y ibritumomabu tiuksetanu do BEAM poprawia wyniki leczenia przy akceptowalnej toksyczności. Więcej pacjentów po schemacie Z-BEAM osiągało 2-letni PFS i OS w porównaniu do tych, którzy otrzymali tylko BEAM, odpowiednio: 59% vs 37% oraz 91% vs 62%, choć różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu kohortowym z grupą kontrolną *Krishnan 2012*, w którym oceniano skuteczność terapii TBI (ang. total body irradiation) vs terapia 90-Y- ibrytymumabem (Zevalin)-Z-BEAM u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek hematopoetycznych, stwierdzono, że terapia kondycjonująca z RIT charakteryzuje się podobnym wskaźnikiem nawrotów jak TBI, za to mniejszą toksycznością i dłuższym przeżyciem, zwłaszcza w przypadku pacjentów po ≥ 2 poprzednich terapiach.

Badania jednoramienne sugerują potencjalne korzyści z zastosowania 90Y-ibritumomabu tiuksetanu w:

- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP u wcześniej nie leczonych pacjentów z masywnym DLBCL w niskim stadium,
- leczeniu konsolidacyjnym po krótkim kursie chemioterapii R-CHOP u wcześniej nieleczonych, starszych pacjentów z DLBCL,
- leczeniu wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL opornych na chemioterapię CHOP,
- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP w czterech cyklach, u wcześniej nie leczonych chorych z MCL,

- monoterapii w nawracającym MCL, zwłaszcza u pacjentów z małą inwazyjnością choroby i tych, którzy wcześniej osiągnęli CR,
- leczeniu EMZL (extranodal marginal-zone lymphomas) nawrotowych lub opornych na konwencjonalną terapię,
- terapii skojarzonej u pacjentów z PCNSL –zmiany pierwotne lub wznowy,
- leczeniu pacjentów z nawrotowym MALT o różnej lokalizacji, wcześniej leczonych, w tym chemioterapią,
- leczeniu konsolidacyjnym po chemioterapii FM, u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym, niegrudkowym,
- terapii skojarzonej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka NHL po niepełnej odpowiedzi na przeszczep,
- leczeniu pacjentów z indolentnym lub agresywnym chłoniakiem B-komórkowym, którzy mają nawrót choroby po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych,
- leczeniu kondycjonującym w różnych skojarzeniach przed auto- lub allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Oceniana interwencja zawiodła natomiast w:

- podwójnej terapii konsolidacyjnej z wysokodawkową chemioterapią (HDT) i przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z DLBCL wysokiego ryzyka w stanie pierwszej remisji,
- leczeniu konsolidacyjnym po rituximab (R)-hyperCVAD / Rmethotrexate- AraC (R-MA) u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL),
- monoterapii nawrotowego PCNSL.

Potrzebne są zatem dalsze badania RCT III fazy na potwierdzenie lub zaprzeczenie tych tez.

Duża liczba abstraktów konferencyjnych odnalezionych w trakcie wyszukiwania świadczy o dużym zainteresowaniu badaczy tą technologią i daje nadzieję na badania lepszej jakości w przyszłości.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, odnaleziono także publikację Hohloch 2011, przytaczającą dane z rejestru RIT Network (RIT-N) dla 467 pacjentów leczonych z wykorzystaniem radioimmunoterapii. Autorzy opracowania konkludują, iż w warunkach praktyki klinicznej, radioimmunoterapia jest bezpieczną i efektywną opcją terapeutyczną także we wskazaniach off-label. Optymalna rola RIT w leczeniu chłoniaków niegrudkowych, a także szczegółowy algorytm powinny jednak zostać ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W świetle dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianych technologii, na stronie FDA odnaleziono informacje, iż terapia Zevalinem może być związana z: poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku, występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji, podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

5. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania Zevalinu w chłoniakach nieziarniczych niegrudkowych.

6. Populacja docelowa

W poniższej tabeli zebrano opinie ekspertów klinicznych odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem C83.8 oraz C85.7. Dwóch ekspertów uznało, że kryje się za nimi chłoniak z komórek płaszczka (MCL) i ocenili roczną zapadalność na poziomie 380-400 osób. [REDACTED] nie sprecyzował typu/ów chłoniaka, które mogłyby się kwalifikować do ocenianej technologii.

Tabela 22. Szacunkowa liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: C83.8 oraz C85.7

Ekspert	Roczna liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: 83.8 lub 85.7
[REDACTED]	W 2010 r. zarejestrowano 591 rozpoznania C85, w tym prawdopodobnie ok. 50%, czyli ok. 300 przypadków MCL i 1 577 rozpoznania C83, w tym ok. 5%, czyli ok. 80 przypadków MCL, razem ok. 380 przypadków.
[REDACTED]	6-18 przypadków na 100 000 mieszkańców. Brak odpowiednich danych statystycznych na temat zachorowalności w Polsce.
[REDACTED]	Ok 400 nowych przypadków chłoniaka z komórek płaszczka.

7. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbami o opinię zwrócono się do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie hematologii oraz do innych ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii i onkologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji. Otrzymano opinie od 3 na 8 ankietowanych ekspertów klinicznych.

Zasadność finansowania

Stanowiska własne ekspertów nie są zgodne i jednoznaczne, co może wynikać z różnego postrzegania populacji docelowej określonej kodami ICD-10: C83.8 i C85.7. Dwóch ekspertów opowiedziało się za pozostawieniem możliwości finansowania ocenianej technologii w chłoniakach z komórek płaszczka (MCL). ██████████ zaś nie wypowiedział się jednoznacznie, wskazując jedynie na potencjalne korzyści ze stosowania preparatu.

Tabela 23. Opinie ekspertów: zestawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania świadczenia

Ekspert	Opinia
██████	Wg obecnego stanu wiedzy i możliwości leczenia chorych na MCL w Polsce oraz biorąc pod uwagę, że w niedługim czasie będą zarejestrowane w tym wskazaniu nowe leki o wysokim wskaźniku terapeutycznym, ekspert <u>nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych ibritumomabu tiuksetanu w tym wskazaniu.</u> Mogłoby to być uzasadnione w pojedynczych, szczególnych przypadkach, kiedy zastosowanie innego leczenia (tj. chemioterapii) nie byłoby możliwe, zatem jakiś <u>mechanizm doraźnego finansowania leczenia tym preparatem ze wskazań indywidualnych powinien być zachowany.</u>
██████	Ekspert wskazuje, że lek może wykazywać wysoką aktywność w opornych postaciach chłoniaków B-komórkowych. Brak jednak ostatecznych wyników badań.
██████	Radioimmunoterapia z zastosowaniem Ibritumomabu tiuksetanu, sprzężonego z Itrm, <u>powinna być bezwzględnie refundowana</u> w Polsce ze środków publicznych, z powodu swej skuteczności, możliwości do zastosowania u chorych starszych oraz wielokrotnie niższego kosztu zarejestrowanych lub właśnie rejestrowanych w tym wskazaniu leków.

8. Kluczowe informacje i wnioski

1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.

Dnia 2 października 2013 r. wpłynęło drugie zlecenie Ministra Zdrowia z art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji dotyczące zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w zakresie kodu ICD-10: C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 z dnia 28 sierpnia 2013 r.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kod C83.8 obejmuje „inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych”, natomiast kod 85.7 – „inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (w tym: złośliwa siatkowico-śródbłonkowica i siatkowica oraz mikroglioma)”.

Wobec braku w zleceniu Ministra Zdrowia precyzyjnego określenia populacji docelowej, tj. typu histologicznego chłoniaka oraz linii leczenia (szczególnie w zakresie kodu C83.8), w niniejszym raporcie uwzględniono wszystkie chłoniaki nieziarniczne oprócz grudek i wszystkie linie leczenia.

2. Problem zdrowotny

Chłoniaki (lymphomas) stanowią heterogenną grupę nowotworów (ponad 40 zespołów limfoproliferacyjnych) układu chłonnego, wywodzących się z komórek T, B lub NK.

Chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. w skórze lub żołądku. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarnicznych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Większość NHL powstaje na drodze rozrostu klonalnego limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywają też predyspozycje genetyczne.

Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 tys. mężczyzn oraz 1-11/100 tys. kobiet. W Polsce szacuje się występowanie chłoniaków na kilkanaście nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie.

Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów w odniesieniu do chłoniaków nieziarnicznych rozlanych ICD-10 C83, według stanu na wrzesień 2013 r., w 1010 r. zanotowano 1577

przypadków, a dla rozpoznania C85 -721. Dla rozpoznania C83 zanotowano 11% wzrost zachorowań w stosunku do roku poprzedniego, natomiast dla C85-3%. Odnotowana śmiertelność w latach 2010/2011 wynosiła odpowiednio dla rozpoznania C83 oraz C85: 505 i 542; 671 i 721 pacjentów. Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Na obraz kliniczny chłoniaków składają się trzy czynniki: powiększenie węzłów chłonnych, objawy spowodowane narastaniem guza w obszarze pozawęzłowym, objawy nacieczenia szpiku oraz objawy ogólne takie jak, takie jak gorączka, nocne poty i utrata masy ciała. Objawy te świadczą o aktywności procesu nowotworowego, dlatego występują przed rozpoczęciem leczenia, w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także transformacji histologicznej chłoniaka powolnego w postać agresywną. Natomiast powiększenie węzłów chłonnych postępuje zazwyczaj powoli. W przebiegu NHL może zdarzyć się okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych, co utrudnia różnicowanie między chłoniakiem a powiększeniem reaktywnym. Natomiast objawy guza w obszarze pozawęzłowym są zróżnicowane i uzależnione od lokalizacji guza, a nacieczenie szpiku skutkuje przede wszystkim leukocytozą, rzadziej leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Niedokrwistość towarzysząca NHL nie zawsze świadczy jednak o zajęciu szpiku – może być związana ze współistniejącymi chorobami o podłożu hemolitycznym lub wskutek utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego.

Chłoniak rozlany nieziarniczny z dużych komórek B (DLBCL) występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) wywodzi się z komórek limfoidalnych B, które wcześniej nie zetknęły się z antygenem i w węzle chłonnym są zlokalizowane w zewnętrznej strefie grudki chłonnej, zwanej płaszczem. Są to komórki niedojrzałe, a wywodzący się z nich chłoniak cechuje się agresywnym przebiegiem. MCL stanowi 8–10% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze.

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) wywodzą się z komórek limfoidalnych, które znalazły się poza tkanką limfoidalną w następstwie reakcji na przewlekły stan zapalny, albo z komórek limfoidalnych, które po pobudzeniu antygenowym opuściły tkankę limfoidalną. Tkanka limfoidalna, w prawidłowych warunkach nieobecna w żołądku, śliniankach, tarczycy czy oskrzeli, może się rozwinąć ektopowo w tych narządach w następstwie procesu zapalnego spowodowanego infekcją (np. H. pylori) lub autoimmunizacją (zespół Sjögrena, wole Hashimoto). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej - około 2%, śledzionowe - około 1%, lim-foplazmocytozowe - około 1% chłoniaków nie-Hodgkina. Chłoniaki MALT najczęściej powstają w żołądku (40–50% chłoniaków żołądka), w następnej kolejności: w śliniance, skórze, oczodole, płucu, tarczycy, piersi; zwykle w 6. dekadzie życia, z niewielką przewagą u kobiet. Pozostałe chłoniaki z tej grupy pojawiają się u osób w 7. dekadzie życia, bez wyraźnej preferencji dla płci.

Mikroglioma, występująca także pod nazwą „pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego” (PCNSL), jest rzadkim nowotworem nieziarnicznym o wyjątkowej złośliwości i złym rokowaniu. W większości przypadków PCNSL to dobrze ograniczony nacieki mózgu. Najczęstsza lokalizacja to ciało modzelowate i zwoje podstawne. W ok. 30% przypadków obserwuje się jednocześnie z zajęciem struktur mózgu nacieki opon mózgowo-rdzeniowych. Mikroglioma może wystąpić w każdym wieku, ale dotyczy przede wszystkim populacji powyżej 60. roku życia, z niewielką przewagą mężczyzn. 5% do 15% pacjentów w przeszłości chorowało na inny nowotwór. Stanowi ok.1% wszystkich guzów mózgu. Znacznie częściej zdarza się u chorych z zaburzeniami odporności – w przebiegu zakażenia HIV, chorobach z autoagresji.

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

90Y-Ibrytumomab tiuksetan (Zevalin) jest rekombinowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym techniką rekombinacji DNA, skoniugowanym z czynnikiem chelatującym MX-DTPA. Przeciwciało te skierowane jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Mechanizm wiązania przeciwciała z epitopem jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem 90Y. Zestaw zawiera jedną fiolkę z ibrytumomabem tiuksetanem, jedną fiolkę z sodu octanem, jedną fiolkę z roztworem buforowym i jedną pustą fiolkę. Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg 90Y- ibrytumomabu tiuksetanu w całkowitej objętości 10 ml. Terapia Zevalinem wymaga premedykacji rytuksymabem (MabThera) w celu usunięcia krążących na obwodzie limfocytów B, co pozwala na bardziej precyzyjne oddziaływanie ibrytumomabu skonigowanego z 90Y na komórki chłoniaka ekspresyjące antygen CD 20. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Leczenie produktem Zevalin znakowanym radioizotopem 90Y prowadzi też do zmniejszenia liczby prawidłowych komórek B CD20+. Analiza farmakodynamiczna wykazała, że jest to objaw przemijający. Tworzenie prawidłowych komórek B rozpoczyna się w ciągu 6 miesięcy, a w ciągu 9 miesięcy po leczeniu mediana liczby komórek B powraca do wartości prawidłowych.

Produkt leczniczy Zevalin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Chłoniaki nieziarnicze stanowią heterogeniczną grupę nowotorów charakteryzujących się mnogością typów histopatologicznych, a co za tym idzie różnią się między sobą stopniem złośliwości oraz czasem rozwoju i postępiami choroby. Z uwagi na powyższe w leczeniu chłoniaków można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii 90Y-ibritumomabem, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia chłoniaków nieziarniczych. Może być stosowany w monoterapii lub jako komponent immunochemioterapii.

5. Ocena kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania znakowanego radioizotopowo przeciwciała monoklonalnego (Zevalin) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych określonych kodami ICD-10: C83.8 oraz C85.7.

Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury, z zastosowaniem szerokiej i czulej strategii wyszukiwania definiującej tylko populację, jako chłoniak inny niż grudkowy, i interwencję – 90Y ibritumomab tiuksetanu, w celu odnalezienia badań pierwotnych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla różnych subpopulacji chłoniaków.

Odnaleziono 3 systematyczne opracowania wtórne dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem 90-Y-ibrytumabu tiuksetanu u pacjentów z wszystkimi rodzajami chłoniaków, bez zawężania do konkretnego typu histologicznego czy linii leczenia, jednak autorzy nie wysunuli żadnych konkretnych wniosków dla chłoniaków innych niż grudkowe, ze względu na niewielką liczbę słabej jakości dowodów naukowych dla tej populacji.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 24 pełnotekstowe publikacje opisujące wyniki badań pierwotnych, które dotyczyły chłoniaków DLBCL (6 badań), MCL (3 badania), MALT (1 badanie), MZL (1 badanie), PCNSL (2 badania), populacji mieszanych (11 badań).

Wszystkie badania poza 3, to prospektywne badania jednoramienne, I lub II fazy, oceniające Zevalin w różnych skojarzeniach i liniach terapii. W jedynym odnalezionym badaniu RCT *Shimoni 2012* oceniano schemat kondycjonowania przed przeszczepem komórek hematopoetycznych BEAM vs. Z-BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (głównie DLBCL). Badanie *Krishnan 2012* to z kolei badanie kohortowe z jednoczasową grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność terapii TBI (ang. total body irradiation) vs terapia 90-Y- ibrytimumabem (Zewalin)-Z-BEAM u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek hematopoetycznych. Natomiast badanie *Vanazzi 2013* to analiza retrospektywna oceniająca skuteczność 90Y-ibritumomab tiuxetan u pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL).

Na podstawie jedynego odnalezionego badania RCT można stwierdzić, iż dodanie 90Y ibritumomabu tiuksetanu do BEAM u pacjentów z chemiowrażliwym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (głównie DLBCL) poprawia wyniki leczenia przy akceptowalnej toksyczności. Więcej pacjentów po schemacie Z-BEAM osiągało 2-letni PFS i OS w porównaniu do tych, którzy otrzymali tylko BEAM, odpowiednio: 59% vs 37% oraz 91% vs 62%, choć różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Krishnan 2012* stwierdzono, że terapia kondycjonująca z RIT charakteryzuje się podobnym wskaźnikiem nawrotów jak TBI, za to mniejszą toksycznością i dłuższym przeżyciem, zwłaszcza w przypadku pacjentów po ≥ 2 poprzednich terapiach.

Badania jednoramienne sugerują potencjalne korzyści z zastosowania 90Y-ibritumomabu tiuksetanu w:

- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP u wcześniej nie leczonych pacjentów z masywnym DLBCL w niskim stadium,
- leczeniu konsolidacyjnym po krótkim kursie chemioterapii R-CHOP u wcześniej nieleczonych, starszych pacjentów z DLBCL,
- leczeniu wcześniej leczonych pacjentów z DLBCL opornych na chemioterapię CHOP,
- leczeniu konsolidacyjnym po R-CHOP w czterech cyklach, u wcześniej nie leczonych chorych z MCL,
- monoterapii w nawracającym MCL, zwłaszcza u pacjentów z małą inwazyjnością choroby i tych, którzy wcześniej osiągnęli CR,
- leczeniu EMZL (extranodal marginal-zone lymphomas) nawrotowych lub opornych na konwencjonalną terapię,
- terapii skojarzonej u pacjentów z PCNSL –zmiany pierwotne lub wznowy,
- leczeniu pacjentów z nawrotowym MALT o różnej lokalizacji, wcześniej leczonych, w tym chemioterapią,
- leczeniu konsolidacyjnym po chemioterapii FM, u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym, niegrudkowym,
- terapii skojarzonej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka NHL po niepełnej odpowiedzi na przeszczep,
- leczeniu pacjentów z indolentnym lub agresywnym chłoniakiem B-komórkowym, którzy mają nawrót choroby po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych,
- leczeniu kondycjonującym w różnych skojarzeniach przed auto- lub allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Oceniana interwencja zawiodła natomiast w:

- podwójnej terapii konsolidacyjnej z wysokodawkową chemioterapią (HDT) i przeszczepem komórek krwiotwórczych, u pacjentów z DLBCL wysokiego ryzyka w stanie pierwszej remisji,
- leczeniu konsolidacyjnym po rituximab (R)-hyperCVAD / Rmethotrexate- AraC (R-MA) u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL),

- monoterapii nawrotowego PCNSL.

Potrzebne są zatem dalsze badania RCT III fazy na potwierdzenie lub zaprzeczenie tych tez.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, odnaleziono także publikację *Hohloch 2011*, przytaczającą dane z rejestru RIT Network (RIT-N) dla 467 pacjentów leczonych z wykorzystaniem radioimmunoterapii.

Większość analizowanej grupy pacjentów stanowili chorzy z chłoniakiem grudkowym (N=271, 58%); DLBCL stanowił 20% (N=94), MCL 14% (N=65), CLL 5,1% (N=24) a MZL 2,8% (N=13). W przypadku chłoniaków niegrudkowych RIT była najczęściej stosowana jako konsolidacja I linii leczenia (69%) lub kolejnych linii leczenia (13%). Tylko 2,8% wszystkich terapii miało charakter kondycjonowania przed przeszczepem komórek krwiotwórczych. Pod względem hematotoksyczności, głównego działania niepożądanego RIT, grupa chorych z chłoniakiem niegrudkowym nie różniła się od tej z chłoniakiem grudkowym. Podobna sytuacja miała miejsce w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz OS i PFS. W ogólnej grupie analizowanych pacjentów stwierdzono 5 przypadków zespołu mielodysplastycznego, 2 przypadki ostrej białaczki oraz po 1: raka piersi, raka prostaty, glejaka wielopostaciowego i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Autorzy opracowania konkludują, iż w warunkach praktyki klinicznej, radioimmunoterapia jest bezpieczną i efektywną opcją terapeutyczną także we wskazaniach off-label. Optymalna rola RIT w leczeniu chłoniaków niegrudkowych, a także szczegółowy algorytm powinny jednak zostać ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W zakresie dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianych technologii, na stronie FDA odnaleziono informację opublikowaną w sierpniu 2013 r., w której opisano, iż terapia Zevalinem może być związana z: poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku, występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji, podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania Zevalinu w chłoniakach nieziarniczych niegrudkowych.

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dwóch ekspertów uznało, że za ocenianymi kodami ICD-10 kryje się chłoniak z komórek płaszczą (MCL) i ocenili roczną zapadalność na poziomie 380-400 osób, nie wskazali jednak jaki odsetek z nich wymaga leczenia Zevalinem. [REDAKTOWANE] nie sprecyzował typu/ów chłoniaka, które mogłyby się kwalifikować do ocenianej technologii.

Z powodu braku danych z NFZ nie można było ocenić obecnych oraz przyszłych wydatków publicznych na ocenianą technologię.

8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne uwzględniające wnioskowaną technologię (AETSA 2007, CCO 2006) oraz 1 odnoszącą się bezpośrednio do stosowania 90Y-ibritimumabu u chorych na chłoniaki nieziarnicze (Vitolo 2010 - wytyczne Włoskiego Towarzystwa Hematologicznego). Wszystkie rekomendacje wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania 90Y-ibritumomabu w pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, zwłaszcza innym niż grudkowy. Zaleca się leczenie pacjentów tym preparatem w ramach badań klinicznych.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne wydane przez instytucje zajmujące się oceną HTA. Dwie z nich - francuski HAS oraz kanadyjska CATH w swoich rekomendacjach zalecają włączenie preparatu Zevalin na listę leków refundowanych, w leczeniu NHL nawrotowych lub opornych na leczenie.

W uzasadnieniu, jako argumenty za objęciem refundacją min. wymieniane są: dostępność wytycznych klinicznych zalecających Zevalin w ww. wskazaniu, akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka w grupie pacjentów chorych na chłoniaki nieziarnicze grudkowe z komórek B, CD20+, nawrotowe lub oporne na leczenie. Według rekomendacji HAS Zevalin należy stosować dopiero po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem.

Natomiast szkocki SMC w związku z brakiem odpowiednich dokumentów dostarczanych przez podmiot odpowiedzialny nie zaleca refundacji preparatu Zevalin (ibritumomab) w terapii konsolidacyjnej w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, wcześniej nieleczonych po indukcji remisji.

9. Status i warunki finansowania poza Polską

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych 90-Y ibritumomabu tiuksetanu w chłoniakach nieziarniczych innych niż grudkowe.

10. Uwagi dodatkowe

brak

9. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny:

Kisiel 2004	<i>Elżbieta Kisiel, Anna Wosztyl. Pierwotne i wtórne chłoniaki centralnego układu nerwowego. Współczesna Onkologia (2004) vol. 8; 3 (136–141)</i>
Krajowy Rejestr Nowotworów	<i>Centrum Onkologii - Krajowy Rejestr Nowotworów (data dostępu: 20.09.2013 r.), http://epid.coi.waw.pl/krn/</i>
Szczeklik 2011	<i>A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.</i>
BNOS 2011	<i>British Neuro-Oncology Society. British Neuro-Oncology Society/NCAT Rare Tumour Guidelines (June 2011). Guidelines on the diagnosis and management of primary CNS and intra-ocular Lymphoma (PCNSL).</i>

Rekomendacje kliniczne:

AETSA 2007	<i>Ramos Font C, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utilidad del 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin. [Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma] Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). AETSA 2007/15. 2010</i>
ASH 2012	<i>Alberta Health Services. Clinical practice guideline. Lymphoma, April 2013.</i>
BCSH 2007	<i>British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intra-ocular lymphoma (PIOL). 2007.</i>
BCSH 2012	<i>P. McKay, M. Leach, R. Jackson British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma 2012.</i>
CCO 2006	<i>M. Cheung, A.E. Haynes, A. Stevens, R.M. Meyer, K. Imrie, and the members of the Hematology Disease Site Group. Ibritumomab Tiuxetan in Lymphoma. July 17, 2006</i>
EMCN 2011	<i>East Midlands Cancer Network Guidelines for the Investigation and Management of Patients with Marginal Zone Lymphoma (MZL). Wrzesień 2011</i>
EMCN 2012	<i>East Midlands Cancer Network Guidelines for the Investigation and Management of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL). 7 sierpnia 2012</i>
ESMO 2012	<i>H. Tilly, U. Vitolo et. al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii78–vii82, 2012</i>
ESMO 2013	<i>M. Dreyling, C. Thieblemont et. Al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Annals of Oncology 24: 857–877, 2013</i>
ISH, ISEH, IGBMT 2006	<i>Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2006; 91:96-103</i>
MCCN 2012	<i>MCCN guidelines for treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) January 2012</i>
NCCN 2013	<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Non-Hodgkin Lymphoma. Version 2.2013.</i>
PUO 2011	<i>Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach</i>

	<i>złośliwych, ViaMedica 2011</i>
Vitolo 2010	<i>Vitolo U, Barosi G, Fanti S, Gianni AM, Martelli M, Petrini M, Zinzani PL, Tura S: Consensus conference on the use of 90-yttrium-ibritumomab tiuxetan therapy in clinical practice. A project of the Italian Society of Hematology. Am J Hematol 2010, 85:147-155.</i>

Rekomendacje refundacyjne i stan finansowania na świecie:

CADTH 2009	<i>Pohar R, Nkansah E. Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/930</i>
HAS 2004	<i>ZEVALIN 1,6 mg/ml, trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion Boîte de 1 trousse http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031604.pdf</i>
SMC 2008	<i>Scottish Medicines Consortium. Ibritumomab tiuxetan 1.6mg/ml (Zevalin). Statement of Advice. 04 July 2008</i>

Badania pierwotne:

Arranz 2013	<i>Arranz R, Garcia-Noblejas A, Grande C, Cannata-Ortiz J, Sanchez JJ, Garcia-Marco JA, Alaez C, Perez-Calvo J, Martinez-Sanchez P, Sanchez-Gonzalez B, Canales MA, Conde E, Martin A, Arranz E, Terol MJ, Salar A, Caballero D: First-line treatment with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-methotrexate-cytarabine and followed by consolidation with 90Y-ibritumomab-tiuxetan in patients with mantle cell lymphoma. Results of a multicenter, phase 2 pilot trial from the GELTAMO group. Haematologica 2013, 98:1563-1570.</i>
Bethge 2012	<i>Bethge WA, von HS, Bornhauser M, Federmann B, Stelljes M, Trenscher R, Baurmann H, Dittmann H, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bunjes D: Dose-escalated radioimmunotherapy as part of reduced intensity conditioning for allogeneic transplantation in patients with advanced high-grade non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant 2012, 47:1397-1402.</i>
Gopal 2011	<i>Gopal AK, Guthrie KA, Rajendran J, Pagel JM, Oliveira G, Maloney DG, Matesan MC, Storb RF, Press OW: (90)Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. Blood 2011, 118:1132-1139.</i>
Han 2011	<i>Han EJ, Lee SE, Kim SH, Sohn HS, Jung SE, Park G, Choi BO, Lee SN, Yang SW, Han K, Cho SG: Clinical outcomes of post-remission therapy using (90)yttrium ibritumomab tiuxetan (Zevalin(R)) for high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Ann Hematol 2011, 90:1075-1082.</i>
Hoffmann 2011	<i>Hoffmann MT: 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in heavily pretreated patients with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2011, 52:42-45.</i>
Hohloch 2011	<i>Hohloch KD: Radioimmunotherapy confers long-term survival to lymphoma patients with acceptable toxicity: Registry analysis by the international Radioimmunotherapy Network. Journal of Nuclear Medicine 2011, 52:1354-1360.</i>
Iwamoto 2007	<i>Iwamoto FMS: Study of radiolabeled indium-111 and yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in primary central nervous system lymphoma. Cancer 2007, 110:2528-2534.</i>
Kang 2010	<i>Kang BWK: Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Investigational new drugs 2010, 28:516-522.</i>
Kim 2011	<i>Kim MJL: Fatal interstitial pneumonitis in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma following yttrium-90 ibritumomab tiuxetan. Investigational new drugs 2011, 29:1098-1101.</i>
Krishnan 2008	<i>Krishnan AN: Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2008, 26:90-95.</i>

Krishnan 2012	<i>Krishnan AP: Matched-Cohort Analysis of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation with Radioimmunotherapy versus Total Body Irradiation-Based Conditioning for Poor-Risk Diffuse Large Cell Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012, 18:441-450.</i>
Maza 2009	<i>Maza S.Kiewe: First report on a prospective trial with yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in primary CNS lymphoma. Neuro-Oncology 2009, 11:423-429.</i>
Morschhauser 2007	<i>Morschhauser F, I: Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. Blood 2007, 110:54-58.</i>
Nabhan 2002	<i>Nabhan CP: Secondary acute myelogenous leukemia with MLL gene rearrangement following radioimmunotherapy (RAIT) for non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2002, 43:2145-2149.</i>
Nademanee 2005	<i>Nademanee AF: Aphase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Blood 2005, 106:2896-2902.</i>
Ria 2011	<i>Ria RM: 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. Journal of Nuclear Medicine 2011, 52:891-895.</i>
Shimoni 2012	<i>Shimoni AA, I: A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. Cancer 2012, 118:4706-4714.</i>
Shimoni 2008	<i>Shimoni AZ: Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in patients with chemorefractory non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation 2008, 41:355-361.</i>
Shimoni 2007	<i>Shimoni AZ: Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Experimental Hematology 2007, 35:534-540.</i>
Smith 2012	<i>Smith MRL: Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90- ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study E1499. Journal of Clinical Oncology 2012, 30:3119-3126.</i>
Vanazzi 2013	<i>Vanazzi A, Grana C, Crosta C, Pruneri G, Rizzo S, Radice D, Pinto A, Calabrese L, Paganelli G, Martinelli G: Efficacy of Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. Hematol Oncol 2013.</i>
Vitolo U 2010	<i>Vitolo U, Barosi G, Fanti S, Gianni AM, Martelli M, Petrini M, Zinzani PL, Tura S: Consensus conference on the use of 90-yttrium-ibritumomab tiuxetan therapy in clinical practice. A project of the Italian Society of Hematology. Am J Hematol 2010, 85:147-155.</i>
Vose 2007	<i>Vose JMB: Phase I trial of 90Y-ibritumomab tiuxetan i patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma following high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Leukemia and Lymphoma 2007, 48:683-690.</i>
Wang 2009	<i>Wang MO: Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2009, 27:5213-5218.</i>
Yang 2012	<i>Yang DH, Kim WS, Kim SJ, Kim JS, Kwak JY, Chung JS, Oh SY, Suh C, Lee JJ: Pilot trial of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan consolidation following rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone chemotherapy in patients with limited-stage, bulky diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2012, 53:807-811.</i>
Zinzani 2010	<i>Zinzani PLR: Phase II trial of short-course R-Chop followed by 90Y- ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients . Clinical Cancer Research 2010,</i>

	16:3998-4004.
Zinzani 2008	<i>Zinzani PLT: A phase 2 trial of fludarabine and mitoxantrone chemotherapy followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with previously untreated, indolent, nonfollicular, non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2008, 112:856-862.</i>
Zinzani 2008a	<i>Zinzani PLT: A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. Annals of Oncology 2008, 19:769-773.</i>

Opublikowane przeglądy systematyczne:

Cheung 2006	<i>Cheung MC, Haynes AE, Stevens A, et al. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan in lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006 Jun;47(6):967-77</i>
Pohar 2009	<i>Pohar R, Nkansah E. Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/930</i>
Ramos Font 2007	<i>Ramos Font C, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utility of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) in the treatment of adult patients with non-Hodgkin lymphoma. http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-15_zevalin.pdf</i>

Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ	2013-08-08
2	Zlecenie MZ	2013-10-02
3	[REDACTED] - opinia	2013-10-09
4	[REDACTED] - opinia	2013-10-11
5	[REDACTED] - opinia	2013-10-16

10. Załączniki

Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Zevalin

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania i wykres Quorum