

**PROTOKÓŁ LECZENIA PACJENTÓW Z POTRANSPLANTACYJNYMI ZESPOŁAMI
LIMFOPROLIFERACYJNYMI (PTLD) PRZECIWCIAŁEM ANTY-CD-20
RYTUKSYMABEM, A NASTĘPNIE CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATU R-CHOP
Z UZUPEŁNIAJĄCYM PODAWANIEM G-CSF
(zgodny z protokołem leczenia Europejskiej Grupy ds. leczenia PTLD)**

Koordynatorzy protokołu

Dr hab. med. Jan Maciej Zaucha - Zakład Propedeutyki Onkologii **Akademii Medycznej w Gdańsku**, Gdyńskie Centrum Onkologii Szpital Morski w Gdyni
ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia
tel-fax/tel:0048-58-69-98-938/105 email: jzaucha@amg.gda.pl

Dr med. Wanda Knopińska-Postuszny - Klinika Hematologii i Transplantologii **Akademii Medycznej w Gdańsku**. ul. Dębinki 7 80-952 Gdańsk
email: wandak@amg.gda.pl

Spis treści

1. Wprowadzenie

- 1.1 Informacje dotyczące choroby
- 1.2 Informacje dotyczące leku
 - 1.2.1 Dane przedkliniczne dotyczące rytuksymabu
 - 1.2.1.1 Swoistość i sposób działania
 - 1.2.1.2 Dane przedkliniczne dotyczące toksyczności i właściwości farmakokinetycznych
 - 1.2.2 Dane kliniczne dotyczące rytuksymabu
- 1.3 Dane kliniczne dotyczące chemioterapii wg schematu CHOP
- 1.4 Celowość wprowadzenia protokołu

2. Cele zastosowania protokołu

- 2.1 Cele pierwszorzędowe

2.2 Cele drugorzędowe

3. Czas trwania leczenia i obserwacji chorych po zakończonym leczeniu

4. Kryteria doboru pacjentów

- 4.1 Populacja badana
- 4.2 Kryteria włączenia
- 4.3 Kryteria wyłączenia
- 4.4 Dopuszczenie do udziału w badaniu

5. Ocena skuteczności leczenia

- 5.1 Badania diagnostyczne
 - 5.1.1 Badania diagnostyczne poprzedzające włączenie leczenia
 - 5.1.2 Badania diagnostyczne podczas trwania leczenia oraz po jego zakończeniu
 - 5.1.2.1 Pomiar wirerii EBV we krwi obwodowej
 - 5.1.3 Kryteria oceny
- 5.2 Ocena skuteczności leczenia
 - 5.2.1 Główny parametr skuteczności
 - 5.2.2 Drugorzędowe parametry skuteczności
- 5.3 Ocena bezpieczeństwa

6. Schemat leczenia

- 6.1 Schemat leczenia
 - 6.1.1 Równoległe stosowane leki
 - 6.1.2 Dawkowanie i przygotowanie rytuksymabu
 - 6.1.2.1 Przygotowanie rytuksymabu
 - 6.1.2.2 Podawanie rituksymabu
 - 6.1.2.3 Sposób postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas wlewu
 - 6.2 Dawkowanie i uzasadnienie zastosowania chemioterapii wg schematu R-CHOP
 - 6.2.1 Toksyczność chemioterapii wg schematu R-CHOP
 - 6.2.2 Dostosowanie dawki ze względu na niewydolność narządową

7. Przerwanie leczenia

8. Ocena wyników leczenia chorych z PTLD

9. Informowanie pacjentów

10. Bibliografia

11. Aneksy

- A. Skala toksyczności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)
- B. Kryteria remisji i kryteria aktywności oraz działań toksycznych (wytyczne WHO)
- C. Skala sprawności ECOG i skala Karnofsky'ego
- D. Wrzesień 1989 – Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy
- E. Informacje dla pacjenta i formularz świadomej zgody
- F. Formularz okresowej oceny skuteczności leczenia chemioterapeutycznego według NFZ
- G. Formularz badania histopatologicznego, który należy wysłać razem z wycinkami tkankowymi
- H. Formularz laboratoryjny dotyczący oceny wirerii EBV

Tytuł protokołu:

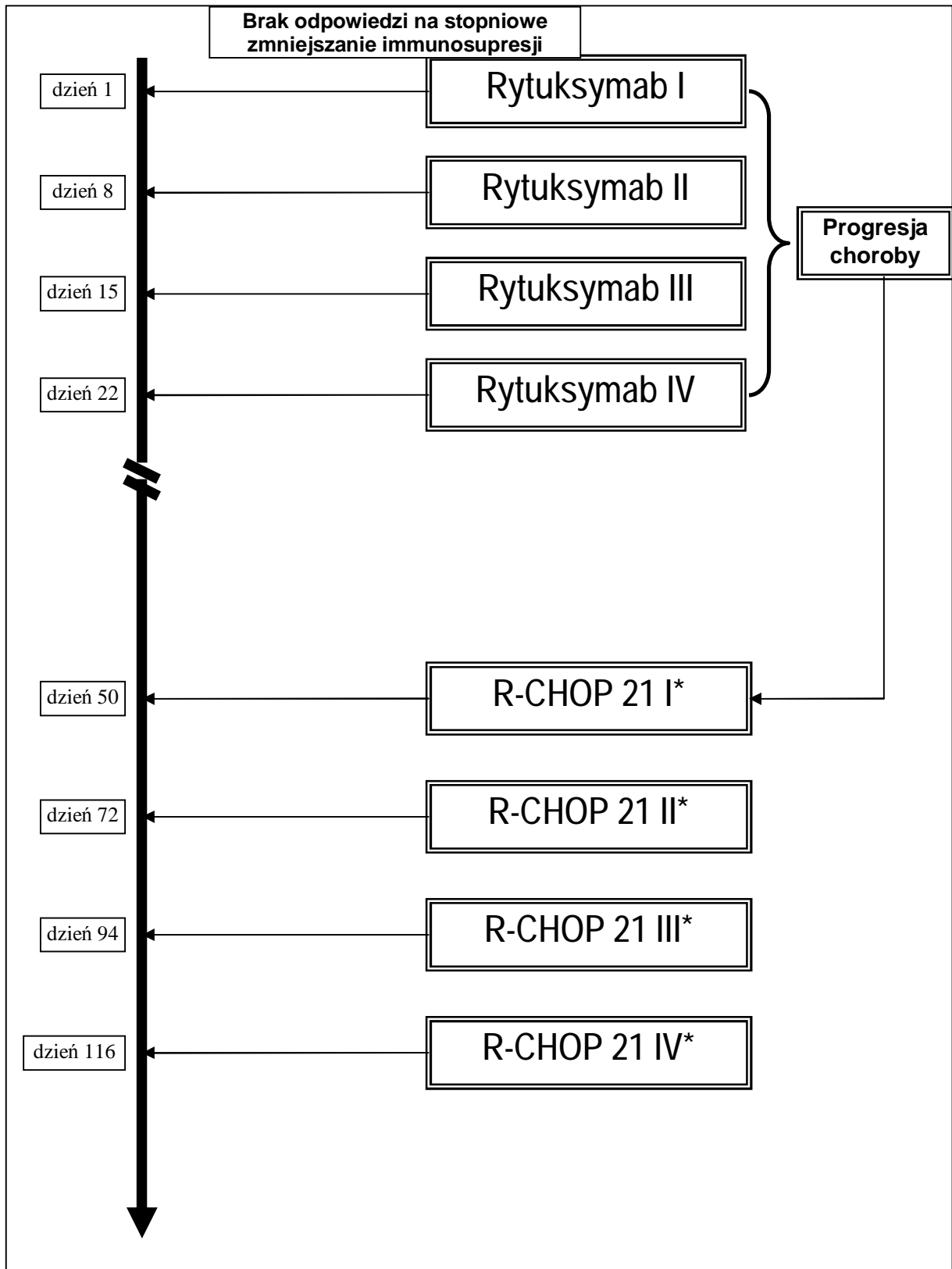
Leczenie pacjentów z potransplantacyjnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (PTLD) przeciwciałem anty-CD-20 rytuksymabem, a następnie chemioterapią według schematu R-CHOP z uzupełniającym podawaniem G-CSF

Streszczenie protokołu

- Wskazanie:** Nielezione, CD20-dodatnie zespoły **limfoproliferacyjne (C 85.7)** występujące po przeszczepieniach narządów mięszowych.
- Cele:** Zastosowanie i ocena ujednoczonego sposobu leczenia preparatem Rytuksymab, a następnie chemioterapią R-CHOP u pacjentów z CD20-dodatnimi potransplantacyjnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (PTLD) po przeszczepieniach narządowych.
- Projekt badania:** Otwarty protokół z udziałem pojedynczej grupy badanej. Leczenie będzie prowadzone zgodnie z wymogami NFZ jako zastosowanie terapii lekami wymienionymi w katalogu substancji czynnych w leczeniu nowotworów poza wskazaniami rejestracyjnymi.
- Kryteria doboru pacjentów:** Kobiety i mężczyźni z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu limfoproliferacyjnego w stadium zaawansowania I–IV po przeszczepieniu narządowym (np. serce, płuco, wątroba, nerka etc.).
- Schemat leczenia:** Leczenie przy użyciu preparatu Rytuksymab – monoklonalnego przeciwciała przeciw-CD20. Rytuksymab podawany będzie w dawce 375 mg/m^2 w postaci wlewu dożylnego, raz w tygodniu (łącznie 4 wlewy). Po okresie 4 tygodni podane zostaną 4 cykle chemioterapii wg schematu CHOP-21 + przeciwciało monoklonalne przeciw-CD20 ($375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$). Pacjenci, u których po 4 wlewach Rytuksymabu wystąpi całkowita remisja nie zostaną poddani chemioterapii.
- Główny parametr Skuteczności protokołu:** Obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie.
- Główne parametry bezpieczeństwa:** Występowanie zdarzeń niepożądane.

Analiza statystyczna: Statystyka opisowa.

Czas stosowania protokołu: 72 miesiące.



* Pacjenci, u których w dniu 50. stwierdzona zostanie całkowita remisja, nie będą poddani chemioterapii, lecz będzie u nich kontynuowane leczenie Rytuksymabem (R) w monoterapii.

1. Wprowadzenie

1.1. Zespoły limfoproliferacyjne po przeszczepieniach narządowych

Transplantologia narządowa a nowotwory złośliwe: W ciągu ostatnich 20 lat przeszczepienia narządów mięszowych stały się częścią codziennej praktyki klinicznej. Powodzenie transplantologii jest w dużej mierze wynikiem postępu farmakologii w opracowywaniu leków immunosupresyjnych. Wprowadzenie cyklosporyny A w 1979 roku spowodowało radykalne zmniejszenie częstości występowania oraz stopnia nasilenia reakcji odrzucania przeszczepionych narządów. Ponadto znacznie zmniejszyła się liczba powikłań pooperacyjnych, takich jak zakażenia oraz śmiertelność w wyniku przeszczepów narządowych. Stale zwiększa się liczba placówek, w których przyjęły się techniki przeszczepiania serca, płuc, płuca i serca, wątroby, trzustki, jelita cienkiego oraz nerki. Zwiększył się odsetek przeżyć jednorocznych u biorców i wynosi on obecnie 80–90% w przypadku przeszczepień serca, 60–70% – płuc, czy 80–90% – wątroby (1,2).

Równoległe z postępem w dziedzinie immunosupresji zaobserwowano jednak zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych. W 1968 roku Penn i wsp. opisali dużą częstość występowania chłoniaków u pacjentów po przeszczepieniu nerki (3). Od czasu ukazania się tej publikacji potwierdzono, że u biorców przeszczepów narządów mięszowych, otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy oczekiwać, że częstość występowania pewnych nowotworów złośliwych będzie większa w porównaniu do populacji zdrowej. Do tych nowotworów złośliwych należą: potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne (PTLD), rak płaskokomórkowy warg i skóry, mięsak Kaposiego, rak sromu, rak jasnokomórkowy nerki oraz guzy wątroby i dróg żółciowych. PTLD występuje u 1–10% (średnio 3%) pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego.

Niedobór odporności a nowotwory złośliwe: W drugiej połowie lat pięćdziesiątych XX wieku ukazały się pierwsze doniesienia dotyczące powiązania między pierwotnymi zespołami niedoboru odporności i rozwojem nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów układu chłonnego (6,7). Częstość występowania nowotworów wśród pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha obliczono na 7,6% (8), na 1,4–7% wśród pacjentów z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID) (9) oraz na 10% wśród pacjentów z ataksją-teleangiectazją (10). Poza tymi pierwotnymi zespołami niedoboru odporności, w przypadku których może wystąpić nowotwór, obserwowano również wtórne występowanie chorób limfoproliferacyjnych – od pozornie odczynowych reakcji limfatycznych po wyraźnie złośliwe chłoniaki – u pacjentów z zakażeniem HIV (11), u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena oraz u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, jak np. biorcy przeszczepów narządowych (95).

Wirus Epsteina-Barr a nowotwory złośliwe: Wirus Epsteina-Barr (EBV) – patogen wywołujący mononukleozę zakaźną – jest powiązany z kilkoma nowotworami złośliwymi. Wirus ten, po raz pierwszy wyizolowany z hodowli komórkowej endemicznego typu chłoniaka Burkitta (12), wykryto również w klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina (14), w kilku typach chłoniaków nie-Hodgkinowskich (dawniej nieziarnicznych, szczególnie w chłoniaku T-komórkowym), w niezróżnicowanej postaci raka nosowo-gardłowego (13), a także w niektórych innych nowotworach (16). Uważa się, że wirus EBV jest głównym czynnikiem przyczynowym rozwoju PTLD. W 70–90% przypadków PTLD można stwierdzić obecność genomu tego wirusa.

Obecnie nie do końca wiadomo, czy EBV-ujemne przypadki PTLD świadczą o pierwotnym (bez związku z zakażeniem EBV) występowaniu choroby, czy o tym, że wirus zanika w trakcie rozwoju PTLD.

Częstość występowania: 15–25% spośród wszystkich przypadków wystąpienia nowotworu złośliwego po przeszczepieniu narządowym stanowi PTLD (17,18). Częstość występowania PTLD jest różna w zależności od intensywności leczenia immunosupresyjnego i od przeszczepionego narządu. Obliczono, że częstość występowania PTLD po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,4–2% (8,9,15), po przeszczepie serca 1,8–2,5% (20,21,22), a po przeszczepieniu płuc 4,5–9,4% (2,20,22). Wśród biorców przeszczepu szpiku łączna częstość występowania PTLD wynosi 1% w ciągu 10 lat (114).

Według 18. corocznego raportu Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc, spośród 30 882 biorców przeszczepu serca, u 3,5% doszło do rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu pierwszego roku po przeszczepie serca, a u 29% z nich wystąpiła PTLD. Po pięciu latach u 8,8% pacjentów rozpoznano nowotwór złośliwy, z czego w 12,5% przypadków była to PTLD. Ponadto, spośród 3339 biorców przeszczepu płuc, u 4,4% doszło do rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu, z czego u 53,1% były to PTLD. Po pięciu latach u 5,8% pacjentów rozpoznano nowotwór złośliwy, a u 16,7% były to PTLD.

Obraz histologiczny: Ze względu na obraz kliniczny oraz cechy histopatologiczne, potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne uznawano początkowo za chłoniaki nie-Hodgkinowskie (nieziarnicze, NHL) (3). Wraz ze wzrostem liczby biorców przeszczepów i związanym z nim wzrostem częstości występowania PTLD zaczęto powoli zdawać sobie sprawę z odrębnego charakteru tych chorób. PTLD to niejednorodna grupa zespołów limfoproliferacyjnych, w większości przypadków wywołanych przez wirus EBV. Do rozwoju PTLD dochodzi pod wpływem poliklonalnej aktywacji limfocytów zakażonych wirusem EBV, co następnie prowadzi do rozwoju chłoniaków – monoklonalnego rozrostu limfocytów B (limfoproliferacja). Kilku autorów podjęło próbę podziału tych rozrostów limfocytów na odrębne kategorie morfologiczne. Frizzera i wsp. (20) zaproponowali zestaw ścisłych kryteriów morfologicznych w celu różnicowania pomiędzy rozrostami łagodnymi (tak zwanymi rozrostami polimorficznymi) i złośliwymi PTLD (tak zwanymi polimorficznymi chłoniakami B-komórkowymi). Wspomniane kryteria morfologiczne nie zostały jednak jak dotąd skorelowane z danymi molekularnymi, biologicznymi, ani klinicznymi. Nalesnik i wsp. (21) zalecili podział PTLD na dwie główne grupy: polimorficzne i monomorficzne PTLD. Ani morfologia, ani klonalność tych chorób limfoproliferacyjnych nie były parametrami pozwalającymi w sposób wiarygodny określić ich przebieg kliniczny. Porównanie zmian morfologicznych i biologiczno-molekularnych w przebiegu PTLD z ich obrazem klinicznym przeprowadzili głównie Knowles i wsp. (25). Klasyfikacja PTLD opiera się na zaproponowanym obecnie przez WHO podziale na chłoniaki złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne. (96)

Zmiany wczesne:

- hiperplazja plazmocytowa
- zespół mononukleozopodobny

Polimorficzna postać PTLD (P-PTLD)

Monomorficzna postać PTLD (M-PTLD)

-Nowotwory B-komórkowe:

Rozlany chłoniak olbrzymiokomórkowy linii B
Chłoniak Burkitta/typu chłoniaka Burkitta
Szpiczak plazmocytowy
Zmiany typu *plazmocytoma*

-Nowotwory T-komórkowe:

-Chłoniak Hodgkina i PTLD przypominające chłoniaka Hodgkina

Obraz kliniczny: Obraz kliniczny PTLD może być różnorodny.

Po raz pierwszy stwierdzono występowanie dwóch grup pacjentów z PTLD o różnym obrazie klinicznym u biorców przeszczepu nerki (28). Jedną grupę stanowili młodzi pacjenci (średnia wieku 21 lat), u których objawy mononukleozopodobne wystąpiły niedługo po przeszczepieniu lub niedługo po reakcji odrzucania przeszczepu (średnio po 9 miesiącach). U połowy z nich doszło do ciężkiego, szybko postępującego pogorszenia stanu zdrowia, prowadzącego do zgonu.

Drugą grupę stanowili starsi pacjenci (średnia wieku 47 lat), u których do rozwoju choroby dochodziło po upływie dłuższego czasu po przeszczepieniu (średnio 5,3 roku). Klinicznie, u tych pacjentów często występował miejscowo zaawansowany guz pozawęzłowy. Progresja kliniczna nowotworu była często opóźniona, lecz mimo to, w większości przypadków śmiertelna.

Wielokrotnie podejmowano próby ustalenia związku między przeszczepieniem serca, wątroby czy płuc a przebiegiem klinicznym i rokowaniem PTLD (2,27,29). Wyniki badań są sprzeczne, co może wynikać z niewielkiej liczby badanych przypadków, różnic w schematach leczenia immunosupresyjnego oraz niejednorodnego charakteru choroby.

Wirus Epsteina-Barr (EBV) a PTLD: Początkowo nie było jasne, jaką rolę odgrywa wirus EBV w etiopatogenezie PTLD. Uwagę jednak zwróciły kliniczny i serologiczny obraz pierwotnego i wtórnego zakażenia wirusem EBV (30,31) oraz zwiększone wydzielanie wirusa w jamie nosowo-gardłowej biorców przeszczepów (32,33,34). Dodatkowych danych dotyczących roli wirusa EBV w etiopatogenezie PTLD dostarczyły badania hybrydyzacji wirusowego DNA (35) oraz stwierdzenie, za pomocą technik immunohistochemicznych, obecności antygenu jądrowego wirusa (EBNA) u pacjentów z PTLD (36). Wyniki te zostały kilkakrotnie potwierdzone w kolejnych badaniach. Przy użyciu różnych technik DNA slot blot (37), Southern blot (8,39,40,41) lub hybrydyzacji *in situ* (42,43) u około 90% pacjentów z PTLD stwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa EBV. Ponadto przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych stwierdzono immunohistologicznie obecność białek fazy utajenia cyklu wirusa EBV: białka LMP-1 oraz EBNA-2. Białka te charakteryzują się potencjałem onkogennym, co może prowadzić do transaktywacji genów wirusowych lub komórkowych (46,47,48). Wirus EBV jest prawdopodobnie najważniejszym i decydującym czynnikiem w etiopatogenezie zaburzeń limfoproliferacyjnych u biorców przeszczepów. Innym, potencjalnie onkogennym czynnikiem, jest przewlekła stymulacja układu odpornościowego biorcy przez antygeny przeszczepu (21).

Namnażanie się zakażonych wirusem EBV limfocytów B u osoby zdrowej jest, w warunkach prawidłowych, hamowane przez złożone mechanizmy immunologiczne. Z pewnością najistotniejszym z tych mechanizmów jest odpowiedź przeciwko białkom EBNA-2 i LMP-1 za pośrednictwem limfocytów T CD4+ i CD8+ (50,51). Inne swoiste i nieswoiste reakcje immunologiczne, obserwowane *in vitro*, jak np. swoiste reakcje

humoralne (52), aktywność limfocytów NK (53), zmiany czynności monocytów oraz uwalnianie interferonu g, także niewątpliwie odgrywają istotną rolę u zakażonych pacjentów (54).

Aspekty genetyczne: Praktycznie we wszystkich przypadkach monomorficznej (i w większości przypadków polimorficznej) postaci PTLD stwierdza się klonalne rearanżację genów kodujących immunoglobuliny lub receptory limfocytów T. Natomiast w zmianach wczesnych stwierdza się jeszcze poliklonalny układ genów immunoglobulin (110).

Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań dotyczących zmian w genach, o których wiadomo, że mają swój udział w patogenezie chłoniaków (czyli tzw. onkogenach takich jak c-MYC, BCL1, BCL2, H-, K-, N-RAS, lub przeciwnowotworowych genach supresorowych: p53). Nieprawidłowości dotyczące c-MYC, N-RAS i p53 były rzadkie i stwierdzano je głównie w M-PTLD. Mutacje w odcinku 5' niekodującym genu BCL6 występują w większości przypadków M-PTLD, jak również w połowie przypadków P-PTLD i wiążą się z agresywnym przebiegiem klinicznym (111).

Opublikowano dotychczas bardzo niewiele doniesień dotyczących badań cytogenetycznych w PTLD. W przeprowadzonym niedawno badaniu przy użyciu techniki porównawczej analizy genomów 37 pacjentów z PTLD, wykazano wartość prognostyczną braku równowagi genomu u pacjentów z PTLD (stwierdzonej zarówno w przypadkach monomorficznej postaci PTLD jak i w przypadkach polimorficznej PTLD) ($p < 0,04$). Jeśli chodzi o wirus EBV, badanie wskazuje, że chromosomalne niezrównoważenie jest o wiele bardziej złożone (≥ 3 nieprawidłowości w porównawczej hybrydyzacji genomu) w EBV-ujemnych przypadkach PTLD w stosunku do EBV-dodatnich przypadków PTLD ($p < 0,02$) (112).

Leki immunosupresyjne a PTLD: Podawanie leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu narządowym do takiego stopnia hamuje prawidłowe procesy immunologiczne (55), że limfocyty B zakażone wirusem EBV mogą namnażać się w niekontrolowany sposób. U pacjentów otrzymujących azatioprynę i prednizolon, obserwuje się zmniejszenie aktywności limfocytów T cytotoksycznych swoistych wobec wirusa EBV (56), a utrata limfocytów NK poważnie ogranicza ich aktywność (57). Mysie przeciwciała monoklonalne przeciw izotypowi immunoglobuliny Ig2a, noszące nazwę OKT3, także prowadzi do ograniczenia działania cytotoksycznego limfocytów T wobec limfocytów zakażonych wirusem EBV (58). Zakres działania cyklosporyny A oraz takrolimus na reakcje immunologiczne jest bardziej zróżnicowany (59). Cyklosporyna A i takrolimus modyfikują czynność limfocytów T, podgrup limfocytów B (60), oraz komórek prezentujących antygen (61). Najistotniejszym czynnikiem w etiopatogenezie PTLD podczas leczenia cyklosporyną A lub takrolimusem jest prawdopodobnie hamowanie wywołanej przez antygeny aktywacji genu IL-2, co prowadzi do hamowania prawidłowej reakcji limfocytów T (62,63).

Patogeneza: Kilka zespołów badawczych jest zgodnych co do tego, że rozwój zaburzeń limfoproliferacyjnych po przeszczepieniu narządowym przebiega stopniowo. Ogólnie uważa się, że leczenie immunosupresyjne prowadzi do reaktywacji latentnego zakażenia wirusem EBV lub ułatwia pierwotne zakażenia wirusem EBV. U tych pacjentów wirus EBV może działać jako stale aktywny onkogen. Przy braku prawidłowej kontroli namnażania się limfocytów B dochodzi do proliferacji zakażonych wirusem EBV nieśmiertelnych klonów limfocytów B (populacje poliklonalne). Ze względu na to, że klony te mają przewagę pod względem namnażania się, dochodzi do ich przerostu, co powoduje dominację kilku linii lub

pojedynczej linii limfocytów B zakażonych wirusem EBV. Klony te wydają się być podatne na dalsze transformacje genetyczne np. strukturalne transformacje onkogenów i przeciwnowotworowych genów supresorowych. W tych warunkach może dojść do wyodrębnienia w pełni transformowanej populacji monoklonalnych limfocytów B. Wyjaśnienie, dlaczego u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju PTLD wymaga wzięcia pod uwagę innych czynników o wpływie negatywnym. Należą do nich typ zakażenia wirusem EBV (pierwotne, reaktywowane lub latentne), zwiększona podatność na zakażenia wirusowe, np. wirusem CMV, HHV-6, HHV-8 (64,65,66), rodzaj i intensywność leczenia immunosupresyjnego, występowanie epizodów odrzucania przeszczepu, rodzaj i intensywność leczenia immunosupresyjnego w przypadku odrzucania przeszczepu, leczenie za pomocą przeciwciał OKT3 (57) oraz rodzaj przeszczepionego narządu.

Leczenie:

Zmniejszanie immunosupresji: Powszechnie akceptowanym wstępnym postępowaniem w leczeniu pacjentów, u których istnieje podejrzenie wystąpienia PTLD po przeszczepieniu narządów mięszowych jest zmniejszenie immunosupresji (21,68,69). Ten sposób terapeutyczny, opisany po raz pierwszy w pracy Starzl i wsp. z 1984 roku (69), u niektórych pacjentów prowadzi do trwałej remisji choroby bez potrzeby dalszego leczenia. Pomimo obiecujących doniesień retrospektywnych (97) jasnym wydaje się, że jedynie niewielka część pacjentów ze zmianami wczesnymi lub niektórzy z polimorficznymi zmianami limfoproliferacyjnymi odnoszą korzyści ze zmniejszenia immunosupresji. Pomimo to, u wszystkich pacjentów z PTLD, (z wyjątkiem tych po przeszczepieniu szpiku), należy zmniejszyć intensywność leczenia immunosupresyjnego.

Zabiegi chirurgiczne: Doniesienia z pojedynczych ośrodków sugerują, że całkowita resekcja chirurgiczna guza u pacjentów z PTLD w stadium miejscowo zaawansowanym może prowadzić do długotrwałej remisji. Brak jest wyników badań prospektywnych na ten temat.

Radioterapia: Doniesienia z pojedynczych ośrodków sugerują, że radioterapia u pacjentów z PTLD w stadium miejscowo zaawansowanym może prowadzić do długotrwałej remisji. Brak jest wyników badań prospektywnych na ten temat.

Leczenie przeciwwirusowe: Ze względu na rolę wirusa EBV w etiopatologii PTLD podejmowano próby wpływania na przebieg zakażenia wirusem EBV za pomocą leków przeciwwirusowych działających na replikację wirusowego DNA. Najczęściej stosowane leki przeciwwirusowe są zależne od aktywności kinazy tymidynowej, kodowanej również przez wirusa EBV. Kinaza ta przekształca podane syntetyczne analogi nukleozydów takie jak acyklowir, walcyklowir i pencyklowir do postaci monofosforanów. Enzymy komórkowe dopełniają konwersji monofosforanów nukleozydów do czynnej biologicznie postaci trifosforanów. Polimeraza DNA w sposób preferencyjny włącza do struktury wirusowego DNA syntetyczne cząsteczki trifosforanów nukleozydów, co prowadzi do przedwczesnego zakończenia nici DNA (100).

W przeciwieństwie do fazy litycznej zakażenia wirusem EBV, która bez leczenia kończy się rozpadem zakażonej komórki acyklowir, gancyklowir pozostają bez wpływu na proliferację limfocytów związaną z zakażeniem wirusem EBV. Przyczyną tego jest brak ekspresji wirusowej kinazy tymidynowej w zakażonych wirusem EBV

limfocytach (101). Bez konwersji do postaci monofosforanów, do której wymagana jest wirusowa kinaza tymidynowa, leki te nie mogą osiągnąć swojej aktywnej biologicznie postaci trifosforanów.

Foskarnet zachowuje swoją aktywność w rozrostach limfocytów związanych z zakażeniem wirusem EBV ze względu na zdolność ominięcia monofosforylacji przez wirusową kinazę tymidynową. Lek ten działa bezpośrednio przeciwko polimerazie DNA bez uprzedniego etapu wewnątrzkomórkowej fosforylacji (102). Ten bezpośredni, mniej swoisty atak na DNA jest przyczyną większej toksyczności leczenia foskarnetem.

Oertel i wsp. opisywali w roku 1999 i 2002 pacjentów z PTLD, u których nastąpiła całkowita regresja po leczeniu foskarnetem, nawet bez równoczesnego zmniejszenia immunosupresji w jednym przypadku (88, 103).

Przeciwciała monoklonalne (p-ciała monoklonalne): Benkerrou i wsp. (22) opisali leczenie zastosowane u 31 pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszkowych za pomocą skojarzonych p-ciał monoklonalnych przeciw CD21 i CD24, które nie są obecnie dostępne. W badanej grupie wykazano, że ten sposób leczenia był dobrze tolerowany i skuteczny, szczególnie w przypadku zmian polimorficznych. Niedawno, do leczenia chłoniaka nieziarniczego z limfocytów B (B-NHL) o powolnym przebiegu, wprowadzono przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD20 – rytuksymab – a w przypadku B-NHL o agresywnym przebiegu – rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. W badaniu retrospektywnym wykazano, że stosowanie rytuksymabu w monoterapii w PTLD wiązało się z dużym odsetkiem odpowiedzi na leczenie wynoszącym 67% (98). Nie udało się jednakże potwierdzić tego wysokiego odsetka odpowiedzi po wstępnej analizie wyników badania fazy II z udziałem 55 pacjentów z PTLD leczonych w pierwszej linii rytuksymabem w monoterapii, które zostało przedstawione w 2002 roku na konferencji w Lugano. Do badania tego włączono 11 pacjentów z PTLD w następstwie przeszczepienia komórek hematopoetycznych i 46 chorych z PTLD po przeszczepieniu narządu mięszkowego. W dniu 80 u 23 pacjentów (46%) uzyskano odpowiedź (16 całkowitych remisji i 7 częściowych remisji). U 27 pacjentów (54%) doszło albo do zgonu (7 pacjentów) albo do progresji choroby. W drugim wieloośrodkowym badaniu fazy II, które zostało przedstawione w 2002 roku na corocznym zjeździe ASH, badano wpływ rytuksymabu w monoterapii u 25 pacjentów z PTLD. Wykonane przeszczepienia dotyczyły nerki (n=7), płuc (n=6), serca (n=6), wątroby (n=5) oraz nerki i trzustki (n=1). Rytuksymab podawano jako leczenie pierwszej linii u 15, drugiej linii u 8, oraz trzeciej linii u 2 pacjentów; łącznie u 13 pacjentów. U 52% pacjentów uzyskano całkowitą remisję o medianie czasu trwania wynoszącej 25,1 miesięcy. Odsetek całkowitych remisji nie różnił się w przypadku stosowania rytuksymabu jako leczenia pierwszej linii (55,3%) i drugiej linii (50%). Częściową remisję obserwowano u jednego chorego, nieznaczną odpowiedź u 2 pacjentów, a brak odpowiedzi u 8 pacjentów, przy czym u jednego pacjenta wystąpiła progresja choroby. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 64%. Wczesny nawrót (w 3, 6 i 12 miesiącu) wystąpił u 3 pacjentów po remisji całkowitej (23%). Całkowita remisja obserwowano u 2 chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii, i u jednego chorego otrzymującego leczenie drugiej linii. Podsumowując, preparat rytuksymab (przeciwciało monoklonalne) jest równie skuteczny jako leczenie pierwszej linii, jak i drugiej linii u chorych z PTLD. Ze względu na to, że odsetek nawrotów wyniósł 23%, należy zbadać skuteczność leczenia skojarzonego z chemioterapią.

Leczenie cytotoksyczne: Szereg schematów leczenia cytotoksycznego znanych w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych, stosowano również w terapii PTLD (73,81). Dotychczas złotym standardem w leczeniu PTLD uznaje się chemioterapię schematem CHOP. Nie jest to oparte na wynikach badań prospektywnych. Mamzer-Bruneel MF i wsp. (100) leczyli 10 chorych z PTLD po przeszczepieniu nerki za pomocą CHOP. Uzyskano 6 remisji całkowitych, 2 remisje częściowe, doszło do 2 zgonów związanych z leczeniem. Garrett i wsp. (81) opisali czterech chorych, u których osiągnięto remisję całkowitą po leczeniu za pomocą schematu CHOP. Uzyskane wyniki sugerują, że zespoły PTLD są wrażliwe na chemioterapię, działania niepożądane są do zaakceptowania choć zdarzają również powikłania śmiertelne. (68,73,87).

1.2. Informacje dotyczące leku

1.2.1 Dane przedkliniczne dotyczące rytuksymabu

1.2.1.1 SWOISTOŚĆ I SPOSÓB DZIAŁANIA

Chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 – rytuksymab – jest ludzkim przeciwciałem gamma 1 kappa, którego regiony zmienne wyizolowano z mysiego przeciwciała monoklonalnego przeciw antygenowi CD20. Produkowane jest przez transfekowaną linię 8-8F12-5E5-50C9 komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) o dużym powinowactwie do komórek CD20-dodatnich. Przeciwciało jest skuteczne na modelach *in vitro*, choć jego działanie prowadzące do zmniejszenia liczby limfocytów B wykazano również *in vivo* (89).

Cząsteczka CD20 ulega ekspresji na powierzchni prawidłowych limfocytów B, większości komórek chłoniaków złośliwych z limfocytów B oraz na powierzchni komórek przewlekłych białaczek limfatycznych. Cząsteczka CD20 jest niezbędna do regulacji cyklu komórkowego oraz w procesie różnicowania komórkowego (90).

Sposób działania rytuksymabu polega na lizie limfocytów B z udziałem dopełniacza. Dodatkowo w jego działaniu odgrywa rolę cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ADCC). Do innych ewentualnych mechanizmów działania rytuksymabu przeciw limfocytom B należą m.in. indukcja apoptozy, hamowanie przejścia z fazy G do fazy S cyklu komórkowego, hamowanie różnicowania oraz nasilenie fosforylacji białek komórkowych (89).

1.2.1.2 DANE PRZEDKLINICZNE DOTYCZĄCE TOKSYCZNOŚCI I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNYCH

Podawanie rytuksymabu w dużych dawkach u małp *Cynomolgus* nie wywołało istotnych zdarzeń niepożądanych. Podawanie preparatu przez 8 tygodni raz w tygodniu w dawce do 20 mg/kg nie wywołało działań toksycznych ani nieprawidłowości histopatologicznych. Zgodnie z oczekiwaniami, u małp, którym podawano preparat wystąpiło znaczne zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej, w węzłach chłonnych, szpiku kostnym i w śledzionie. Trzy tygodnie po czterotygodniowym podawaniu rytuksymabu jeden raz na tydzień stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B w szpiku o 75%. Zwiększenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej obserwowano mniej więcej 60 dni po ostatniej dawce przeciwciała.

1.2.2 Dane kliniczne dotyczące rytuksymabu

Pierwsze doświadczenia kliniczne dotyczą podawania leku u chorych z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości nie kwalifikowanych do transplantacji. W badaniu fazy pierwszej oceniano podawanie rytuksymabu w monoterapii we wzrastających dawkach w przypadkach nawrotów chłoniaków, głównie o niskim stopniu złośliwości. Rytuksymab podawano dożylnie w dawkach 10, 50, 100, 250, lub 500 mg/m² w grupach liczących, co najmniej 3 chorych na każdą z dawek. Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem korelowało z liczbą limfocytów CD20 we krwi obwodowej. Wśród zdarzeń niepożądanych obserwowano: gorączkę (n=5), rumień (n=4), nudności (n=2), dreszcze (n=2), ortostatyczne spadki ciśnienia (n=1) i skurcz oskrzeli (n=1). Podczas 3-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń niepożądanych (89).

W trakcie leczenia nie stwierdzono zmian w stężeniu czynników układu dopełniacza oraz przeciwciał. Ponadto liczba płytek krwi, granulocytów, oraz limfocytów T pozostała bez zmian. Dla porównania, po podaniu rytuksymabu, liczba CD20-dodatnich limfocytów B zmniejszyła się gwałtownie w ciągu 24–72 godzin. Znacznie zmniejszona ilość limfocytów B CD20-dodatnich utrzymywała się przez 2–3 miesiące po zakończeniu leczenia. U 6 na 9 pacjentów, u których możliwa była ocena stopnia odpowiedzi na leczenie, już po podaniu pojedynczej dawki rytuksymabu obserwowano odpowiedź ze strony chłoniaka.

Wyniki te okazały się tak obiecujące, że przeprowadzono kolejne badanie I/II fazy u chorych z nawrotem chłoniaka B-komórkowego, w którym badano podawanie rytuksymabu raz na tydzień przez okres 4 tygodni. Stosowano preparat w dawkach 125, 250 i 375 mg/m². Celem tego badania była ocena występowania przeciwciał anty-CD20 oraz ocena stężenia rytuksymabu w węzłach chłonnych. Do badania fazy I włączono 20 chorych. Nawet w przypadku najwyższej dawki wynoszącej 375 mg/m² nie obserwowano toksyczności zależnej od dawki (91).

W badaniach farmakokinetycznych stwierdzono, że okres półtrwania rytuksymabu wynosi 1,9 dni po pierwszym i 7,8 dni po czwartym wlewie. Liczba limfocytów B we krwi obwodowej zmniejszyła się gwałtownie. Nie odnotowano żadnych istotnych zmian w stężeniach immunoglobulin w osoczu.

Wśród 18 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi u 11 stwierdzono odpowiedź, przy czym u 7 wystąpiła częściowa remisja, a u 4 – nieznaczna odpowiedź.

Na podstawie tych dwóch badań fazy I, do dalszych badań wybrano aktywną biologicznie i dobrze tolerowaną dawkę przeciwciał wynoszącą 375 mg/m² podawaną co tydzień przez 4 tygodnie. W badaniach wzięło udział łącznie 34 chorych z nawrotem zaawansowanego chłoniaka o małym stopniu złośliwości.

Zdarzenia niepożądane obserwowano jedynie przy pierwszym wlewie przeciwciał; należały do nich dreszcze, gorączka, nudności, wymioty i rumień, jednak ich nasilenie było niewielkie.

Spośród 34 pacjentów, u których oceniano odpowiedź na leczenie, u 17 stwierdzono odpowiedź, przy czym u trzech uzyskano całkowitą, a u 14 częściową remisję. Mediana czasu trwania remisji wyniosła 10,2 miesiąca, a u 5 z 17 pacjentów odpowiadających na leczenie remisja przekroczyła 20 miesięcy.

W marcu 1996 roku zakończono rekrutację chorych do wieloośrodkowego badania fazy II, w którym rytuksymab stosowano w monoterapii. Uzyskane dane dotyczą łącznie 166 chorych ze wznową chłoniaka o niskim stopniu złośliwości lub chłoniaka grudkowego, którzy otrzymywali w trybie ambulatoryjnym preparat IDEC-C2B8/rytuksymab w monoterapii w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu w postaci 4 wlewów. U większości pacjentów (78%) stopień zaawansowania klinicznego nowotworu wynosił III/IV, a mediana liczby kolejnych schematów leczenia przed

wzięciem udziału w badaniu wynosiła dwa. Mediana uprzednio występujących nawrotów wynosiła również dwa. Ponadto u ośmiu chorych wystąpiła progresja po alogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie u uczestników badania obserwowano szybko (w ciągu 7 tygodni), odpowiedzi udokumentowano również u pacjentów z dużą masą guza oraz rozplemem pozawęzłowym. W grupie 156 pacjentów ocenianych pod kątem skuteczności wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem uzyskano 50% odpowiedzi na leczenie (76/156; w tym remisję całkowitą 12%, remisja częściową 34%). Wiek pacjentów nie wpływał na odsetek odpowiedzi - podobną odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów poniżej, jak i powyżej 60 roku życia. Siedmiu z 22 pacjentów, u których występowała oporność na różne schematy chemioterapii, odpowiedziało na leczenie przeciwciałem. Odsetek odpowiedzi u pacjentów opornych na ostatnio zastosowaną chemioterapię wyniósł 34% (15/49) a u tych, którzy odpowiedzieli na ostatnio zastosowaną chemioterapię – 53% (65/112). Wśród pacjentów, u których po alogenicznym przeszczepieniu szpiku wystąpiła wznowa 78% (18/23) odpowiedziało na leczenie rytuksymabem. Mediana czasu do progresji u pacjentów odpowiadających na leczenie nie została osiągnięta. Rytuksymab jest dobrze tolerowany a stosowane dawki nie hamują rezerw szpiku kostnego (92).

Obecnie dostępne są jeszcze bardziej obiecujące wyniki leczenia skojarzonego za pomocą rytuksymabu i chemioterapii. W badaniu II fazy u pacjentów z chłoniakiem o małym stopniu złośliwości lub grudkowym chłoniakiem z limfocytów B, głównie o III/IV stopniu zaawansowania, do którego włączono 32 chorych odsetek odpowiedzi wynosił 100%, przy czym u 66% pacjentów doszło do remisji całkowitej. Większość pacjentów odpowiedziała na leczenie po 40–45 dniach. Tylko w kilku przypadkach odpowiedź stwierdzono po czasie dłuższym niż 3 miesiące. Leczenie skojarzone rytuksymab/CHOP było dobrze tolerowane. Występujące zdarzenia niepożądane były takie, jakich oczekiwano by przy leczeniu tylko za pomocą chemioterapii CHOP. Po zakończeniu leczenia u 6 z 7 pacjentów bcl-2-dodatnich nie wykazano ekspresji bcl-2 (93).

W roku 2002 opublikowano wyniki randomizowanego badania porównującego leczenie za pomocą chemioterapii CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem z schematem CHOP w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z rozsianym chłoniakiem B-komórkowym. Do badania włączono 399 chorych, z czego 197 otrzymało osiem kursów CHOP, a 202 osiem kursów CHOP skojarzonego z rytuksymabem podawanym w pierwszym dniu każdego cyklu. Odsetek całkowitych odpowiedzi był znamienne większy w grupie otrzymującej CHOP i rytuksymab niż w grupie otrzymującej tylko CHOP (76% wobec 63%, $p=0,005$). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej dwa lata, czas przeżycia bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz całkowity czas przeżycia był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej CHOP z rytuksymabem (odpowiednio, $p<0,001$ i $p=0,007$) (104).

Jak wspomniano wcześniej, Istnieją doniesienia dotyczące kilku przypadków lub małych grup chorych z PTLD po przeszczepieniu serca, płuc, wątroby lub nerki, u których leczenie rytuksymabem było skuteczne (94, 105, 106, 107). W roku 1999 opublikowano wyniki retrospektywnego badania fazy II. W badaniu uczestniczyło 26 biorców przeszczepów narządów mięszszowych (8 – wątroby, 8 – nerki, 4 – serca, 3 – płuc, 1 – płucoserca, 1 – nerki i trzustki, 1 – wątroby i nerki). Odsetek odpowiedzi wyniósł 67% (w tym 15 remisji całkowitych i 2 częściowe). Dwudziestu czterech pacjentów przeżyło, przy czym mediana czasu obserwacji wyniosła 8 miesięcy (zakres 1-16 miesięcy). Przewidywana przeżycie po roku od zabiegu była 73%. Jedenastu pacjentów przeżyło bez oznak choroby, u 4 pacjentów nastąpił nawrót po

medianie czasu wynoszącej 7 miesięcy (zakres 3–10 miesięcy) po zakończeniu leczenia, a 3 zmarło z powodu współwystępujących schorzeń będąc w okresie remisji całkowitej (98). Nie udało się jednakże potwierdzić tego wysokiego odsetka odpowiedzi po wstępnej analizie wyników badania fazy II z udziałem 57 pacjentów z PTLD leczonych w pierwszej linii rytuksymabem w monoterapii, które zostało przedstawione w 2002 roku na konferencji w Lugano. Do badania tego włączono 11 pacjentów z PTLD w następstwie przeszczepienia komórek hematopoetycznych i 44 chorych z PTLD po przeszczepieniu narządu mięszzowego. W dniu 80 u 23 pacjentów (46%) uzyskano odpowiedź (16 całkowitych remisji i 7 częściowych remisji). U 27 pacjentów (54%) doszło albo do zgonu (7 pacjentów) albo do progresji choroby. Niestety, u części pacjentów czas trwania remisji był krótki.

W drugim wielośrodkowym badaniu fazy II, które zostało przedstawione w 2002 roku na corocznym zjeździe ASH, badano wpływ rytuksymabu w monoterapii u 25 chorych z PTLD. Wykonane przeszczepienia dotyczyły nerki (n=7), płuc (n=6), serca (n=6), wątroby (n=5) oraz nerki i trzustki (n=1). Rytuksymab podawano jako leczenie pierwszej linii u 15, drugiej linii u 8, oraz trzeciej linii u 2 pacjentów. Sumarycznie u 13 chorych (52%) uzyskano całkowitą remisję o medianie czasu trwania 25,1 miesięcy. Odsetek całkowitych remisji nie różnił się w przypadku stosowania rytuksymabu jako leczenia pierwszej linii (55,3%) i drugiej linii (50%). Częściową remisję obserwowano u jednego chorego, nieznaczną odpowiedź u 2 pacjentów, a brak odpowiedzi u 8 pacjentów, przy czym u jednego pacjenta wystąpiła progresja choroby. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 64%. Wczesny nawrót (w 3, 6 i 12 miesiącu) wystąpił u 3 pacjentów po remisji całkowitej (23%). Całkowita remisje obserwowano u 2 chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii, i u jednego chorego otrzymującego leczenie drugiej linii. Podsumowując, preparat rytuksymab (przeciwciało monoklonalne) jest równie skuteczny jako leczenie pierwszej linii, jak i drugiej linii u chorych z PTLD.

1.3 Dane kliniczne dotyczące chemioterapii wg schematu CHOP

Istnieją doniesienia z pojedynczych ośrodków dotyczące chemioterapii wg schematu CHOP u pacjentów z PTLD. Jak wspomniano wcześniej Mamzer-Bruneel MF i wsp. (100) leczyli 10 chorych z PTLD po przeszczepieniu nerki za pomocą CHOP. Uzyskano 6 remisji całkowitych i 2 remisje częściowe, ale doszło do 2 zgonów związanych z leczeniem. Garrett i wsp. (81) opisali czterech chorych, u których osiągnięto remisję całkowitą po leczeniu za pomocą schematu CHOP. Uzyskane wyniki sugerują, że zespoły PTLD są wrażliwe na chemioterapię, działania niepożądane są do zaakceptowania choć zdarzają również powikłania śmiertelne. (68,73,87). Te przypadki powikłań śmiertelnych są wynikiem zwiększonej toksyczności wobec układu krwiotwórczego, która wynika z toksycznych działań niepożądanych leków immunosupresyjnych na czynność nerek i szpiku kostnego. Ponadto pacjenci ci są bardziej podatni na zakażenia, w tym posocznice w wyniku zmniejszonej aktywności układu odporności.

1.4 Celowość wprowadzenia protokołu

W Polsce nie ma obowiązującego standardu leczenia chorych z PTLD. Ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie PTLD, co po części wynika z obniżenia ilości wykonywanych przeszczepień narządowych w naszym kraju, trudno byłoby wypracować na podstawie własnych doświadczeń optymalny schemat leczenia. Niniejszy protokół opracowany zgodnie z doświadczeniami europejskiej grupy ds.

leczenia PTLD jest próbą usystematyzowania leczenia chorych z PTLD w naszych ośrodkach. Jednocześnie pozwoli on na wspólną z europejską grupą ds. leczenia PTLD analizę wyników i będzie stanowił bazę do modyfikacji proponowanego schematu postępowania w przyszłości. Protokół będzie udostępniany innym polskim ośrodkom leczącym chorych z PTLD pod warunkiem zgody na wykorzystanie danych dotyczących prowadzonego leczenia.

Za wprowadzeniem tego protokołu w niniejszej formie przemawia możliwość zastosowania sekwencyjnego dwóch wysoce skutecznych sposobów leczenia pierwszej linii u chorych z PTLD linii limfocytów B po przeszczepieniu narządu mięszkowego.

Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 w monoterapii stanowi skuteczne podejście terapeutyczne w leczeniu PTLD. Zaletą tego podejścia terapeutycznego w przypadku PTLD jest mała częstość występowania zdarzeń niepożądanych o trzecim i czwartym stopniu nasilenia. W momencie rozpoznania PTLD, dla części pacjentów leczenie chemioterapeutykami cytotoksycznymi w pierwszej linii jest nieodpowiednie ze względu na znaczne rozprzestrzenienie choroby, niewydolność narządową lub zmniejszoną sprawność. Niedoczynność nerek lub szpiku kostnego występuje często u biorców narządów ze względu na toksyczne działania niepożądane leków immunosupresyjnych.

Niestety, czas odpowiedzi u części chorych jest ograniczony, dlatego intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie cytostatyków wydaje się być nieodzowna. Za następowym zastosowaniem chemioterapii przemawia również fakt mniejszej toksyczności cytostatyków po leczeniu wstępnym rytuksymabem ze względu na mniejszą masę nowotworu.

Taki sposób postępowania może zapobiec ciężkiej lub nawet śmiertelnej toksyczności w wyniku leczenia, często zgłaszanej w przypadku pacjentów z PTLD poddawanych chemioterapii cytotoksycznej. Ponadto liczba kursów chemioterapii cytotoksycznej wg schematu CHOP zmniejsza się z 6 lub 8 do 4 kursów, co może powodować dodatkowe zmniejszenie toksyczności u danego pacjenta. Ze względu na fakt, że schemat immunochemioterapii (R-CHOP) jest wyraźnie korzystniejszy niż CHOP w monoterapii pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odsetka nawrotów u pacjentów z klasycznym chłoniakiem nieziarniczym, a jest bardzo mało prawdopodobne, że rytuksymab przyczyni się do toksyczności schematu CHOP, u większości pacjentów zastosowane zostaną cztery kolejne kursy według schematu R-CHOP. Jednakże u pacjentów z całkowitą remisją po 4 kursach monoterapii rytuksymabem, którzy mogą mieć bardzo korzystny profil ryzyka, utrzymane zostanie leczenie samym rytuksymabem zamiast schematu R-CHOP.

2. Cele zastosowania protokołu

W omawianym protokole oceniana będzie skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancja leczenia sekwencyjnego za pomocą przeciwciała rytuksymab z następczą chemioterapią wg schematu R-CHOP u pacjentów z CD20-dodatnią poprzyszczepieniową chorobą limfoproliferacyjną (PTLD).

2.1 Cele główne

Głównym celem jest ocena skuteczności leczenia sekwencyjnego za pomocą przeciwciała rytuksymab z następczą chemioterapią wg schematu R-CHOP pod kątem występowania remisji u pacjentów z CD20+ PTLD. Oceniane będą: całkowity

odsetek odpowiedzi na leczenie, tj. remisje całkowite i częściowe, oraz czas trwania odpowiedzi.

2.2 Cele drugorzędowe

Celem drugorzędowym jest ocena tolerancji leczenia i występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto oceniane będzie długofalowe bezpieczeństwo, a szczególnie częstość występowania powikłań w postaci zakażeń, oraz przeżycie całkowite.

3. Czas stosowania protokołu i przedwczesne zakończenie jego trwania

Niniejszy protokół leczenia chorych z PTLD będzie obowiązywał od 1 grudnia 2008 roku. Oszacowano, że w ośrodkach, w których przeprowadza się 100–200 przeszczepień rocznie, zaburzenia limfoproliferacyjne dotyczą rocznie 2–5 pacjentów w związku z przeszczepem narządów mięszowych. Stąd w naszych ośrodkach rocznie będzie leczonych około 2-3 chorych. Protokół będzie obowiązywał, co najmniej 72 miesiące. Okres obserwacji zostanie ograniczony do kolejnych 24 miesięcy. Całkowity czas stosowania protokołu wyniesie zatem minimum 96 miesięcy. Przedwczesne zakończenia stosowania protokołu będzie miało miejsce w przypadku braku odpowiedzi na leczenie u >50% chorych. Koordynatorzy i lekarze z innych ośrodków muszą udokumentować udział wszystkich pacjentów leczonych zgodnie z protokołem. Zebrane zostaną wszystkie dane i przeprowadzona zostanie analiza opisowa. Wyniki należy przedstawić w raporcie końcowym.

4. Kryteria doboru pacjentów

4.1 Chorzy

Kobiety lub mężczyźni, u których potwierdzono występowanie wykrywalnej masy guza PTLD po przeszczepieniu narządu mięszowego (np. serca, płuc, wątroby czy nerki etc.). Pacjenci z CD20+ PTLD bez lub z towarzyszącym zakażeniem wirusem EBV, u których doszło do niepowodzenia w leczeniu po zmniejszeniu immunosupresji z lub bez równoległego leczenia przeciwwirusowego.

4.2 Kryteria włączenia

- Występowanie PTLD z lub bez towarzyszącego zakażenia wirusem EBV, potwierdzonego histopatologicznie w materiale biopsyjnym lub z resekcji guza.
- Wykrywalna masa guza >2 cm średnicy i/lub zajęcie szpiku kostnego.
- Biorcy przeszczepu serca, płuc, wątroby, nerki, trzustki, jelita cienkiego lub innych narządów lub łącznego przeszczepu narządowego dotyczącego narządów spośród wymienionych powyżej.
- Sprawność wg skali Karnofsky'ego >50% lub punktacja wg skali ECOG ≤3.

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)

- Zmniejszenie immunosupresji z równoległym leczeniem przeciwwirusowym lub bez.
- Nie wykonano całkowitej resekcji guza.
- Nie zastosowano radioterapii.
- Stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych u pacjentek w wieku rozrodczym.
- Pisemne udzielenie świadomej zgody na udział w badaniu oraz na zbieranie danych.
- Wiek >18 lat (lub ≥ 15 lat za zgodą rodziców).

4.3 Kryteria wyłączenia

- Oczekiwany okres przeżycia <6 tygodni.
- Sprawność wg skali Karnofsky'ego <50% lub punktacja wg skali ECOG ≥ 3
- Uprzednie leczenie rytuksymabem.
- Udokumentowana alergia na obce białka
- Współwystępujące schorzenia, które zakłócałyby prowadzenie leczenia według wytycznych zawartych w protokole.
- Niewyrównana niewydolność serca.
- Kardiomiopatia rozstrzeniowa.
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Nasilone, niewyrównane nadciśnienie tętnicze.
- Ciężka, niewyrównana cukrzyca.
- Niezwiązana z chłoniakiem niewydolność nerek (stężenie kreatyniny przekraczające >3-krotnie górną granicę normy).
- Niezwiązana z chłoniakiem niewydolność wątroby przy aktywności transaminaz ponad 3-krotnie przekraczającej wartości prawidłowe i/lub stężeniu bilirubiny >3,0 mg/dl.
- Objawy kliniczne zaburzeń czynności mózgu.
- Kobiety karmiące piersią, w ciąży lub o potencjale rozrodczym nie stosujące skutecznej metody antykoncepcyjnej.
- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.
- Ciężka choroba psychiatryczna.
- Nosiciele wirusa HIV.
- Brak świadomej zgody chorego na piśmie.

4.4 Kwalifikacja chorych do leczenia

Chorych spełniających kryteria włączenia należy zgłosić do koordynatorów badania. Pacjentów należy poinformować o ewentualnych zagrożeniach i powikłaniach badanego sposobu leczenia. Pacjenci muszą wyrazić pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu.

5. Ocena przebiegu choroby (kryteria skuteczności leczenia wg. Proponowanego protokołu)

5.1 Badania diagnostyczne

5.1.1 BADANIA DIAGNOSTYCZNE POPRZEDZAJĄCE WŁĄCZENIE LECZENIA

Włączenie pacjenta do badania wymaga histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania wraz z testem na obecność antygenu CD20. W pewnych rzadkich przypadkach wystarczy cytologiczne potwierdzenie rozpoznania. W przypadku trudności w ustaleniu rozpoznania materiał można wysłać do Pracowni Patomorfologii Centrum Onkologii w Warszawie do dr Grzegorza Rymkiewicza. (ANEKS G) W tabeli poniżej przedstawiono spis badań wymaganych do oceny stopnia zaawansowania klinicznego PTLD, stanu odporności pacjenta oraz remisji choroby.

Ocena	Wstępne testy diagnostyczne
Wywiad dotyczący występowania/leczenia nowotworów złośliwych	X
Dane demograficzne	X
Choroby współwystępujące i równoległe leczenie	X
Obecny wywiad chorobowy (objawy ogólne)	X
Badanie przedmiotowe	X
Skala Zubroda / ECOG	X
Biopsja/resekcja*	X
Rtg klatki piersiowej	X
USG jamy brzusznej	(X)
USG szyi	(X)
USG obwodowych węzłów chłonnych	(X)
USG jelita cienkiego i grubego	(X)
Tomografia komputerowa (TK) głowy	X
TK klatki piersiowej	X
TK jamy brzusznej	X
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego	X
Badanie endoskopowe	(x)
Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego (w przypadku nieprawidłowości neurologicznych)	X
Morfologia z różnicowaniem leukocytów	X
Immunofenotypizacja limfocytów krwi obwodowej	X
Pełny zestaw badań laboratoryjnych (w tym sód, potas, wapń, fosforany, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, elektroforeza białek, analiza jakościowa immunoglobulin surowicy, transaminazy, fosfataza alkaliczna, bilirubina, LDH, β_2 mikroglobulina, czas kefalinowy (PTT), czas protrombinowy (PT), antytrombina, immunofiksacja w przypadku obecności białka monoklonalnego)	X
EKG	X
Badanie krwi obwodowej (test jakościowy PCR) w kierunku obecności wirusa EBV (EBV-PCR) (patrz Aneks G)	X
Badanie serologiczne w kierunku wzv B + C	X
CMV-PCR + obecność wczesnego antygenu	X
Badania serologiczne pod kątem EBV	X
Ocena stanu immunologicznego ¹	X

Tabela I.

(X): Badania w nawiasach należy wykonać, w razie konieczności, w celu oceny stanu zaawansowania choroby, remisji lub powikłań.

⁽¹⁾ obowiązkowe: CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD19+ lub CD20+**.

Proszę wysłać próbki przesyłką ekspresową

* Komórki z wysięku pochodzące z biopsji / resekcji i/lub zamrożone:
powinny być ocenione przez panel specjalistów hematopatologów.

Należy wykonać preparaty parafinowe (utrwalone w formalinie i/lub w paraformaldehydzie) oraz zamrożone o objętości co najmniej 0,5 cm³ (do wykorzystania do badań molekularnych w przyszłości).

** Panel uzupełniający:

markery różnicowania : Bcl6, IRF4, CD138,

stwierdzenie wirusa EBV: LMP1, EBNA2 i EBER (hybrydyzacja *in situ*)

apoptoza: Bcl2

wskaźnik proliferacyjny: Ki-67

5.1.3 Badania diagnostyczne podczas leczenia i po jego zakończeniu

Podczas wlewu przeciwciał należy co 15 minut monitorować parametry życiowe, jak również 30 i 60 minut po zakończeniu wlewu.

Każdego tygodnia przed podaniem przeciwciała i pierwszego dnia każdego kursu CHOP przed podaniem chemioterapii.

Aktualna historia choroby i badanie przedmiotowe,
Morfologia z rozmazem krwi obwodowej mikroskopowym, oraz
Badania laboratoryjne

W tabeli II poniżej przedstawiono badania diagnostyczne podczas leczenia oraz przy ponownej ocenie stanu zaawansowania choroby w dniu 50 i 144 oraz podczas etapu obserwacji.

Ocena	Dzień 8,15,22,72, 94,116	Badania diagnostyczne dzień 50, 144 i podczas 2 lat
Obecny wywiad chorobowy (objawy ogólne)	X	X
Badanie przedmiotowe	X	X
Skala Karnofsky'ego / ECOG	X	X
Rtg klatki piersiowej		X
TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy		X
USG szyi		(x)
USG obwodowych węzłów chłonnych		(x)
USG jelita cienkiego i grubego		(x)
TK głowy		(x)
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego		(x)
Badanie endoskopowe		(x)
Morfologia z różnicowaniem leukocytów	X	X
Immunofenotypowanie obwodowych komórek jednojądrowych		(x)
Pełny zestaw badań laboratoryjnych (w tym sód, potas, wapń, fosforany, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, białko całkowite, elektroforeza białek, analiza jakościowa immunoglobulin surowicy, transaminazy, fosfataza alkaliczna, bilirubina, LDH, β_2 mikroglobulina, czas kefalinowy (PTT), wskaźnik Quicka, antytrombina, badanie ogólne moczu)	X	X
Immunofiksacja w surowicy	(x)	(x)
Badanie krwi obwodowej (test jakościowy PCR) w kierunku obecności wirusa EBV (EBV-PCR) (patrz Aneks H)	X	X
Ocena stanu immunologicznego ¹	X	X

Tabela II.

(X): Badania w nawiasach należy wykonać, w razie konieczności, w celu oceny stanu zaawansowania choroby, oceny remisji lub powikłań.

⁽¹⁾ obowiązkowe: CD3+CD4+; CD3+CD8+; CD19+ lub CD20+.

Proszę wysłać próbki przesyłką ekspresową

5.1.2.1 Pomiar wiremii EBV we krwi obwodowej

Próbki krwi na badania miana wirusa EBV należy pobierać przy każdej wizycie.

Badania wykonywane są w Pracowni Biologii Molekularnej Zakładu Immunologii

Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w

Warszawie, dr Piotr Grabarczyk

5.1.3 Kryteria oceny

Kryteria odpowiedzi na leczenie są zgodne z kryteriami WHO dotyczącymi chorób limfoproliferacyjnych.

Całkowita remisja: Całkowite ustąpienie, na co najmniej 4 tygodnie, wszystkich obiektywnych objawów choroby limfoproliferacyjnej stwierdzone podczas ponownego badania stanu zaawansowania choroby. W przypadku uprzedniego zajęcia szpiku kostnego należy wykonać biopsję szpiku aby wykluczyć przetrwały naciek.

Częściowa remisja: Ponad 50-procentowa regresja rozrostów choroby limfoproliferacyjnej (suma iloczynów dwóch prostopadłych do siebie przekątnych, w pomiarze wielkości danego guza) na co najmniej 4 tygodnie bez nowych ognisk choroby.

Stabilny przebieg choroby: Regresja o <50% wszystkich rozrostów choroby limfoproliferacyjnej, nie będąca regresją całkowitą, częściową ani progresją choroby. Progresja <25 % przez co najmniej 4 tygodnie.

Progresja choroby: Zwiększenie częstości i stopnia nasilenia objawów choroby; pojawienie się nowych ognisk węzłowych i pozawęzłowych choroby limfoproliferacyjnej; powiększenie się dotychczasowych ognisk lub śledziony >25%;

Nawrót: Wystąpienie progresji choroby u chorych, którzy osiągnęli remisję (całkowitą lub częściową).

Czas trwania remisji: Czas liczony od dnia uzyskania najlepszej (całkowitej lub częściowej) odpowiedzi na leczenie a nawrotem lub progresją choroby.

Czas do progresji choroby: Okres pomiędzy rozpoczęciem leczenia a stwierdzeniem wystąpienia progresji choroby.

5.2 Ocena skuteczności leczenia

W tabeli I i II przedstawiono badania diagnostyczne. Badania te należy wykonywać w ciągu 3 tygodni poprzedzających włączenie leczenia; w tygodniach 1–4 podczas podawania rytuksymabu; przed podaniem każdego z 4 kursów chemioterapii w schemacie R-CHOP; 4 tygodnie po zakończeniu leczenia; oraz w miesiącach 6–24.

5.2.1 Główny parametr skuteczności

Główny parametr skuteczności to:

Odsetek odpowiedzi na leczenie (całkowite i częściowe remisje)

5.2.2 Drugorzędowe parametry skuteczności

Drugorzędowe parametry skuteczności to:

1. czas trwania odpowiedzi,
2. czas do progresji, oraz
3. całkowite przeżycie

5.3 Ocena bezpieczeństwa

Podczas każdej wizyty monitoruje się i dokumentuje ewentualne działania niepożądane.

Ocenie podlegają następujące parametry:

1. liczba, stopień nasilenia i przyczyna zdarzeń niepożądanych,
2. parametry życiowe,
3. wyniki badań laboratoryjnych, oraz
4. liczba zakażeń od włączenia rituksymabu.

6. Badany sposób leczenia

6.1 Schemat leczenia

Rytuksymab w monoterapii będzie podawany w standardowej dawce wynoszącej 375 mg/m² w postaci wlewu dożylnego raz na tydzień przez 4 tygodnie w dniach 1, 8, 15 i 22. W przypadku wystąpienia całkowitej remisji po leczeniu rytuksymabem w monoterapii chorzy kontynuują leczenie samym rytuksymabem w dniach 50, 72, 94 i 116. Pozostali chorzy otrzymają chemioterapię R-CHOP, która obejmuje rytuksymab w standardowej dawce (375 mg/m² we wlewie dożylnym), cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², adriamycynę w dawce 50 mg/m², winkrystynę w dawce 1,4 mg/m² postaci wlewów dożylnych oraz prednizon doustnie w dawce 100mg co 3 tygodnie w dniach 50, 72, 94 i 116.

W przypadku progresji choroby w trakcie monoterapii rytuksymabem lub w trakcie 4-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem II etapu leczenia u chorych zostanie niezwłocznie włączona chemioterapia R-CHOP.

6.1.1 Leki podawane równolegle z rituksymabem

Acetaminofen i chlorowodorek difenhydraminy. Przed wlewem rytuksymabu należy podać wstępnie acetaminofen (1000 mg) i chlorowodorek difenhydraminy (50–100 mg).

Allopurynol lub Razburykaza. Allopurynol należy podawać zgodnie z zasadami praktyki w danym ośrodku w przypadku nadmiernego stężenia kwasu moczowego we krwi. Przed podaniem pierwszej dawki przeciwciała należy zawsze podać allopurynol. W przypadku wyjściowo podwyższonego stężenia kwasu moczowego należy rozważyć podanie razburykazy

Kortykosteroidy. Protokół zakłada niepodawania kortykosteroidów w premedykacji. Kortykosteroidy można podać przed wlewem rituksymabu lub w jego trakcie jedynie

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)
w przypadku wystąpienia ciężkiego lub zagrażającego życiu odczynu alergicznego. Deksymetazonu ani żadnego innego glikokortykoidu nie należy podawać pacjentom wstępnie (profilaktycznie, przed włączeniem leczenia rituksymabem). Jedynym wyjątkiem jest konieczność kontynuacji stosowania kortykosterydów w ramach prowadzonej immunosupresji lub leczenia w przypadku odrzucania przeszczepu.

Antybiotyki i czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Nie planuje się profilaktycznego podawania antybiotyków ani czynników wzrostu.

Inne. W razie konieczności pacjenci powinni otrzymać pełne leczenie wspomagające, w tym przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych, antybiotyki, środki przeciwwymiotne itp.

Leki podawane równolegle z chemioterapią wg schematu CHOP

Antybiotyki. Pacjenci otrzymują antybiotyki profilaktycznie:

Bactrim 2x/dobę 480 lub 960 mg *p.o.*

Ciprofloksacynę w dawce 500 mg 2x/dobę *p.o.*

zgodnie z zasadami praktyki w danym ośrodku.

Leczenie profilaktyczne należy podawać aż do momentu powrotu liczby granulocytów obojętnochłonnych do normy po każdym kursie chemioterapii.

Allopurynol lub Razburykaza. Allopurynol należy podawać zgodnie z zasadami praktyki w danym ośrodku w przypadku nadmiernego stężenia kwasu moczowego we krwi.

Leki przeciwwymiotne: Leczenie przeciwwymiotne należy podawać w dniu 1 każdego kursu chemioterapii CHOP: np. ondansetron 4–8 mg *i.v.* lub tropiston 5 mg *i.v.*

G-CSF. Stosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) po chemioterapii w schemacie CHOP jest obowiązkowe. W dniu 3 należy podać podskórnie pegfilgrastym (Neulasta®) w pojedynczej dawce 6 mg. Ewentualnie można podawać podskórnie filgrastym w dawce 5 µg/kg masy ciała codziennie począwszy od dnia 3 przez okres czasu zgodny z zasadami praktyki w danym ośrodku.

Inne. W razie konieczności pacjenci powinni otrzymać pełne leczenie wspomagające, w tym przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych, antybiotyki, środki przeciwwymiotne itp.

6.1.2 Dawkowanie i zasadność podawania rytuksymabu

6.1.2.1 PRZYGOTOWANIE RYTUKSYMABU

375 mg monoklonalnych przeciwciał przeciw CD20 rozpuszcza się w 0,9% NaCl do uzyskania stężenia 1 mg/ml. Z roztworem należy obchodzić się ostrożnie, ponieważ wstrząsanie może spowodować agregację i wytrącanie się przeciwciał.

6.1.2.2 PODAWANIE RYTUKSYMABU

Dozwolone jest podawanie rytuksymabu w trybie ambulatoryjnym. Zaleca się jednak wykonanie pierwszego wlewu na oddziale stacjonarnym.

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)

Podawanie rytuksymabu (p-ciała monoklonalnego przeciw CD20) może doprowadzić do gwałtownego niszczenia komórek nowotworowych, co może spowodować konieczność nawadniania oraz profilaktycznego podania allopurynolu/razburykazy.

Rytuksymabu (p-ciała monoklonalnego przeciw CD20) nie wolno podawać dożylnie w postaci bolusa.

Na 30–60 minut przed wlewem rytuksymabu należy rozpocząć podawanie acetaminofenu (1000 mg, opcjonalnie) i chlorowodoru difenhydraminy w dawce 50–100 mg. **Niedozwolone** jest równoległe podawanie kortykosteroidów, z wyjątkiem przypadków wystąpienia ciężkiego odczynu alergicznego.

Rytuksymab (p-ciało monoklonalne przeciw CD20) należy podawać za pomocą cewnika dożylnego lub dojścia centralnego. Przed podaniem wlewu należy upewnić się, że dostępna jest epinefryna do wstrzyknięcia podskórnego oraz chlorowoderek difenhydraminy do podania dożylnego. Ponadto dostępne muszą być wszelkie środki na wypadek konieczności interwencji w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Podczas wlewu mogą wystąpić: gorączka ($>38,5^{\circ}\text{C}$), dreszcze, obrzęk błon śluzowych oraz spadek ciśnienia tętniczego (>30 mmHg). W przypadku wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych, należy przerwać wlew przeciwciała. Po ustąpieniu objawów można kontynuować wlew, jednak dwa razy wolniej. Wlew za pomocą pompy infuzyjnej należy rozpocząć z prędkością 50 mg/godz. przez pierwszych 30 minut. W przypadku braku reakcji anafilaktycznych można co pół godziny zwiększać prędkość podawania leku maksymalnie do 400 mg/godz. W przypadku gdy pierwszy wlew rytuksymabu był dobrze tolerowany, drugi wlew można rozpocząć z prędkością 100 mg/godz. i również co pół godziny zwiększać do 400 mg/godz.

Po wlewie należy pozostawić dojście dożylne na wypadek konieczności podania leków. W przypadku braku powikłań można odłączyć dojście dożylne po godzinnej obserwacji.

Należy dokładnie rozważyć podawanie rytuksymabu (p-ciała monoklonalnego przeciw CD20) pacjentom, u których doszło do zdarzeń niepożądanych przy uprzednim podawaniu białek (np. przy podawaniu płytek krwi lub immunoglobulin).

Leczenie to należy powtórzyć w dniach 8, 15 i 22.

Dawka: 375 mg/m²

Powierzchnia ciała	Łączna dawka
1,4 m ²	525,0 mg
1,5 m ²	562,0 mg
1,6 m ²	600,0 mg
1,7 m ²	637,5 mg
1,8 m ²	675,0 mg
1,9 m ²	712,5 mg
2,0 m ²	750,0 mg

godziny	Pierwszy wlew		Kolejne wlewy	
	mg/godz.*	mg (łącznie)	mg/godz.*	mg (łącznie)
0–0,5	50	25	100	100
0,5–1	100	75	150	175
1–1,5	150	150	200	275
1,5–2	200	250	250	400
2–2,5	250	375	300	550
2,5–3	300	525	350	725
3–3,5	350	700	400	925
3,5–4	400	900		

* = przy stężeniu 1 mg/ml jednostka mg/godz. odpowiada ml/godz.

7.1.2.3 Sposób postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas wlewu

W przypadku łagodnych działań niepożądanych można kontynuować wlew, za zgodą lekarza prowadzącego.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub toksyczności o 1 lub 2 stopniu nasilenia za zgodą lekarza prowadzącego można kontynuować wlew bez przerywania ani zmiany szybkości podawania.

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych i toksyczności o 3 lub 4 stopniu nasilenia należy przerwać wlew rytuksymabu do czasu, aż nasilenie działań toksycznych nie osiągnie stopnia 1.

Wlew należy kontynuować zgodnie z zaleceniem lekarza. Kontynuacja wlewu po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego powinna być prowadzona przy połowie poprzedniej szybkości podawania leku. W przypadku ponownego wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego należy odstąpić od podawania rytuksymabu.

6.2 Leczenie cytotoksyczne wg schematu R-CHOP

Skojarzone leczenie cytotoksyczne z użyciem cyklofosfamidu (CPM), adriamycyny (ADM), winkrystyny (VCR) i prednizonu (Pred).

Dawki standardowe:

rytuksymab	375 mg /m ²	<i>i.v.</i> w dniu 1
cyklofosamid	750 mg /m ²	<i>i.v.</i> w dniu 1
adriamycyna	50 mg /m ²	<i>i.v.</i> w dniu 1
winkrystyna	2 mg	<i>i.v.</i> w dniu 1
prednizon	100 mg	<i>p.o.</i> codziennie, w dniach 1–5

Powtórzyć w dniu 21

Całość leczenia obejmie cztery kursy. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby podczas pierwszego badania oceniającego zaawansowanie kliniczne choroby (przed trzecim kursem leczenia), leczenie zostaje przerwane i chory może otrzymać inne, indywidualne leczenie II linii.

Należy pamiętać, że chorzy którzy uzyskali całkowitą remisję po leczeniu rytuksymabem w monoterapii nie otrzymują leczenia cytotoksycznego i kontynuują leczenie rytuksymabem w monoterapii.

6.2.1 Toksyczność chemioterapii wg schematu R-CHOP

Leczenie przy użyciu azatiopryny, czy podobnych antymetabolitów należy przerwać, przed rozpoczęciem leczenia R-CHOP. U chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu mięszowego często stwierdza się niedoczynność szpiku kostnego. Z tego właśnie powodu G-CSF musi być podawany w profilaktyce pierwotnej. W zależności od stopnia toksyczności wobec układu krwiotwórczego spowodowanej pierwszym kursem chemioterapii dostosowuje się dawki w kolejnych kursach. Osiągnięcie niedopuszczalnego stopnia hematotoksyczności (4 stopień wg WHO) musi spowodować dalsze zmniejszenie dawek. W przypadku ciężkiej, ale tolerowanej, hematotoksyczności (3 stopień wg WHO) nie należy zmieniać dawek. W tabelach poniżej zestawiono zmiany dawek w przypadku niewydolności pewnych narządów:

6.2.2 DOSTOSOWANIE DAWKI ZE WZGLĘDU NA NIEWYDOLNOŚĆ NARZĄDOWĄ

Zmiana dawki w przypadku niedoczynności szpiku lub nacieku szpiku

Białe krwinki:	< 2000 / μ l	zmniejszenie dawki o 25%
Płytki krwi:	< 100 000 / μ l	zmniejszenie dawki o 25%
Białe krwinki:	< 1500 / μ l	zmniejszenie dawki o 40%
Płytki krwi:	< 70 000 / μ l	zmniejszenie dawki o 40%

Zmiana dawki w przypadku zaburzenia czynności wątroby:

Stężenie bilirubiny związanej jest parametrem oceny czynności wątroby pod warunkiem wykluczenia niedokrwistości hemolitycznej i przeszkody w jej wydzielaniu przez wątrobę.

CPM:	bez zmniejszenia dawki	
ADM: bilirubina (jedn./l):	1,1–1,5 mg/ml	zmniejszenie dawki o 50%
	1,6–3,0 mg/ml	zmniejszenie dawki o 75%
	>3,0 mg/ml	niepodawanie
VCR:	>1,5 mg/ml	zmniejszenie dawki o 50%
	>3,0 mg/ml	zmniejszenie dawki o 75%

Zmniejszenie dawkowania w przypadku niedoczynności nerek:

CPM:	klirens kreatyniny	<25 ml/min	zmniejszenie dawki o 50%
		0 ml/min	dializa
ADM:	bez zmniejszenia dawki		
VCR:	bez zmniejszenia dawki		

7. Przerwanie stosowania protokołu

Wszyscy pacjenci mają prawo w dowolnej chwili wycofać swoją zgodę na udział w leczeniu bez konieczności podawania powodów. Lekarz prowadzący badanie ma prawo wykluczyć z badania wszystkich pacjentów, u których występują choroby towarzyszące, zdarzenia niepożądane, progresja choroby (podczas chemioterapii R-CHOP), poza-hematologiczne działania toksyczne o ciężkim lub skrajnie ciężkim nasileniu (3 i 4 stopień wg WHO), w przypadku niestosowania się pacjentów do wytycznych protokołu lub z innych przyczyn. Jeśli pacjent zdecyduje się na przerwanie swojego leczenia wg proponowanego protokołu, należy dołożyć wszelkich starań, aby starannie wykonać wszystkie badania oraz udokumentować ich wyniki.

Badane leczenie należy przerwać w następujących sytuacjach:

- Istotne naruszenie zasad lub brak stosowania się do protokołu ze strony pacjenta lub osoby odpowiedzialnej w danym ośrodku badawczym.
- Odmowa udziału w dalszym leczeniu czy badaniach ze strony pacjenta.
- Niedopuszczalny poziom toksyczności lub toksyczność wymuszająca zmniejszenie dawek leków.
- W przypadku decyzji lekarza prowadzącego badanie o wykluczeniu pacjenta ze wskazań medycznych, konieczna jest konsultacja z koordynatorem protokołu.
- Wystąpienie chorób lub powikłań nie związanych z prowadzonym leczeniem.
- Niemożność uczestnictwa pacjenta w badaniach okresu obserwacji.
- Progresja choroby.

8. Wstępna analiza w ramach badania

Pierwsza analiza wyników leczenia za pomocą proponowanego protokołu nastąpi po ukończeniu leczenia rytuksymabem i chemioterapię R-CHOP przez 10 chorych, kolejna po ukończeniu leczenia przez 25 chorych. Na tym etapie zespół koordynatorów badania zadecyduje, czy stosowanie protokołu może być kontynuowane. Informacja ta zostanie przekazana miejscowej Komisji Bioetycznej.

Poważne obawy w kwestii bezpieczeństwa stosowania protokołu mogą pojawić się w przypadku, gdy odsetek remisji całkowitych wyniesie <50%, śmiertelność w związku z prowadzonym leczeniem przekroczy 20%, lub gdy skuteczność badanego leczenia (określana za pomocą różnicy odsetków remisji całkowitej i śmiertelności w związku z leczeniem) wyniesie <40%.

9. Informowanie pacjentów

Pacjentom należy dostarczyć informacji dotyczących ich choroby, celów, zagrożeń i działań niepożądanych związanych z leczeniem, specjalnych sposobów leczenia oraz głównego zagadnienia w tym badaniu (Aneks D). Należy ich także poinformować o tym, że leczenie jest dobrowolne oraz o tym, że mają oni prawo przerwać leczenie bez podania przyczyn.

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)

Po wyjaśnieniu pacjentowi celów, sposobów leczenia i ewentualnych zagrożeń oraz korzyści płynących ze stosowania protokołu należy udokumentować zgodę pacjenta na rozpoczęcie leczenia (Aneks E).

10. Bibliografia

1. Dummer JS et al. Transplantation 1983;36:259-67.
2. Armitage JM et al. J Heart Lung transplant 1991;10:877-87.
3. Penn I et al. Transplant Proc 1969;1:106-12.
4. Penn I et al. Crit Rev Oncogenesis 1989;1:27-52.
5. Penn I et al. transplant Proc 1991;23:1101-3.
6. Gatti RA. Cancer 1971;55:89-98.
7. Filipovich AH et al. In: Margrath IT ed. The Non-Hodgkin's lymphoma. London: Edward Arnold 1990:135- 54.
8. Cunningham-Rundles C et al. J Clin Immunol 1987;7:294-99.
9. Perry GS et al. J Pedeatric 1980;97:72-8.
10. Morrel D et al. JNCI 1986;77:89-92.
11. Ziegler JL et al. In: Margrath IT ed. The Non-Hodgkin's lymphomas. London: Edward Arnold 1990:1990.
12. Zur Hausen et al. Nature 1970;228:1056-8.
13. Hamilton-Dutoit SJ et al. Blood 1993;82:619-24.
14. Klein G. In: Epstein MA, Achong BG eds. The Epstein-Barr Virus. Heidelberg, New York. Springer Verlag 1979:339-50.
15. Pallesen G et al. N Engl J Med 1991;337:320-2.
16. Su IJ et al. Blood 1991;77:799-808.
17. Penn I. N Engl J Med 1990;323:1767-9.
18. Rostaing L et al. Transplant Proc 1995;27:1781-2.
19. Ho M et al. Transplantation 1988;45:719.
20. Frizzera G. In: Knowles DM eds: Neoplastic Hematopathology. Baltimore, Williams and Wilkins 1992:p459.
21. Nalesnik MA et al. Curr Probl Surg 1988;25:371-472.
22. Benkerrou M et al. Blood 1998;92:3137-47

23. Opelz G et al. *Lancet* 1993;342:1514-6.
24. Hanto DW. *Ann Rev of Med* 1995;46:381-94.
25. Knowles DM et al. *Blood* 1995;85:552-6.
26. Frizzera G et al. *Cancer Res* 1981;41:4253.
27. Oertel S, Jonas S, Hummel M, Anagnostopoulos I, Riess H et al. *Onkologie* 1997;20(suppl 1):87.
28. Baer I et al. *Nature* 1984;310:207-11.
29. Swinnen L et al. *Blood* 1995;9:3333-40.
30. Spencer ES et al. *Acta Med Scand* 1972;191:107-10.
31. Marker SC et al. *J Surgery* 1979;85:433-40.
32. Chang RS et al. *N Engl J Med* 1973;289:1325-9.
33. Strauch B et al. *Lancet* 1974;1:234-7.
34. Chang RS et al. *Virology* 1982;10:134-7.
35. Hanto DW et al. *Surgery* 1981;90:204-13.
36. Crawford DH et al. *Lancet* 1980;1:1355-6.
37. Tlsyt T et al. in: Schminke RT ed. *Gene amplification*. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory 1982:231-8.
38. Cleary ML et al. *Blood* 1988;72:349-52.
39. Locker J et al. *Am J Pathol* 1989;6:977-87.
40. Paton DF et al. *Transplantation* 1990;49:1080-4.
41. Ho M et al. *J Infect Dis* 1985;152:876-86.
42. Weiss L et al. *Am J Pathol* 1989;134:651-9.
43. Borisch Chappuis et al. *Am J Pathol* 1990;136:751-8.
44. Thomas JA et al. *Transplantation* 1990;49:94-53.
45. Young L et al. *N Engl J Med* 1989;312:1080-5.
46. Tosato G et al. *Adv Immunol* 1985;37:99-149.
47. Skare J et al. *J Virol* 1985 1985;55:286-97.

48. Wang D et al. *J Virol* 1988;62:2337-46.
49. Birkeland SA et al. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17:355-9.
50. Thorely-Lawson et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5384-8.
51. Murray RJ et al. *J Virol* 1988;62:894-901.
52. Henle G et al. *J Infect Dis* 1974;130:321-9.
53. Blazar B et al. *J Exp Med* 1980;151:614-27.
54. Miller G. *J Infect Dis* 1990;833:839-44.
55. Fahey JL et al. *Ann Intern Med* 1987;106:257-274.
56. Gaston JSH et al. *Lancet* 1982;1:923-5.
57. Legendre CM et al. *Transplantation* 1986;42:347-52.
58. Ren EC et al. *Transplantation* 1988;45:988-9.
59. Kahan BE. *N Engl J Med* 1989;321:1725-38.
60. Kunkl A et al. *Immunol* 1980;125:2526-31.
61. Roberts MS et al. *Transplantation* 1990;50:91-5.
62. Krönke M et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5214-8.
63. Granelli-Piperino A et al. *J Exp Med* 1986;163:922-37.
64. Zutter MM et al. *Blood* 1988;72:520-9.
65. Shapiro RS et al. *Blood* 1988;71:1234-43.
66. Rady P et al. *Lancet* 1995;345:1339-40.
67. Swinnen L et al. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.
68. Starzl TE et al. *Lancet* 1984;1:583.
69. Riess H. *Ann Hem* 1996;73:163-7.
70. Hanto DW et al. *N Engl J Med* 1982;306:913.
71. Hanto DW et al. *Transplant Proc* 1985;17:89-92.
72. Hanto DW et al. *Transplantation* 1985;39:461-72.
73. Oertel S, Riess H. *Acta hematol* 1997;98 (suppl 1);25.
74. Pirsch G et al. *Am J Med* 1989;86:241-4.

75. Bo Öberg S. *Pharmac Ther* 1989;2:213-285.
76. Lewin G et al. *Int J Cancer* 1987;39:472-6.
77. Prachowa M et al. *Acta Virol* 1983;27:329-36.
78. Ahlmen L et al. *Scand J Urol Nephrol* 1985;92:41-4.
79. Ringden J et al. *Proc 14th Int Chemo Meet* 1985.
80. Ringden J et al. *Lancet* 1985;13:1503-4.
81. Garret S et al. *Cancer* 1993;72:2782-7.
82. Levine R et al. *Blood*;78:3148-54.
83. Miles T et al. *Blood* 1991;77:2109-17.
84. Scadden E et al. *Sem Hematol* 1992;29:33-7.
85. Gerhartz H et al. *Blood* 1993;82:2329.
86. Igarashi J et al. *Proc ACSO* 1997;16:154.
87. Oertel S, Jonas S, Riess H et al. *Onkologie* 1997;20(suppl 1):87
88. Oertel S, Ruhnke M, Anagnostopoulos I et al. *Transplantation* 1999; 67(5): 765
89. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski CK et al. *Blood* 1994;84:2457-66
90. Tedder TF and Engel P. *Immunology Today* 1994;15:450-4
91. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodgkin DJ et al. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-74
92. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Czuczman M et al. *Am Soc Clin Oncol* 1997;16 abstract 55
93. Czuczman M, Grillo-Lopez AJ, Saleh M et al. 1996, EORTC/NCI meeting Amsterdam.
94. Oertel SH, Anagnostopoulos I, Riess H et al. *Transplantation* (accepted)
95. Oertel SH, Riess H. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:89-95
96. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, Knowles DM. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press; 2001:264-269.

97 Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oloff KM, Somer BG, Schuster SJ, Porter DL, Montone KT, Stadtmayer EA. *Transplantation* 2001 Apr 27;71(8):1076-88

98. Milpied N, Vasseur B, Parquet N et al. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:113-6

99. Swinnen LJ et al. *Blood* 1995;86;3333-40

100. Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E et al. *J Clin Oncol* 2000.1;18:3622-32

101. Littler E et al. *EMBO* 1986 J 5, 1959-1966

102. Mentzer SJ et al. *Blood Cell 1998 Molecules and Diseases* 30, 114-123.

103. Öberg B. *Pharmacology & Therapeutics* 1989 2, 213.

104. Oertel S et al. *British J Haematology* 2002, accepted.

105. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. *N Engl J Med* 2002 Jan 24;346(4):235-42

106. Zilz ND, Olson LJ, McGregor CG et al. *J Heart Lung Transplant* 2001 Jul;20(7):770-2

107. Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW et al. *Transplantation* 2002 Jan 15;73(1):100-4

108. Cook RC, Connors JM, Gascoyne RD et al. *Lancet* 1999 Nov 13;354(9191):1698-9

109. Choquet S, Herbrecht R, Socie G et al. *Annals of oncology* 2002 13 ;supplement 2 :37

110. Oertel SH, Zeidler. K, Grefer J et al. *Blood* 2002 supplement.

111. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A et al. *Blood*. 1995;85:552-565.

112. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF et al. *Blood*. 1998;92:2294-2302.

113. H.A. Poirel, A. Schneider, M. Meddeb, *Blood* 2002 supplement.

114. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA et al. *Blood*, 1999 ;94 :2208-2216.

11. Aneksy

Aneks A

Toksyčność wg skali WHO					
Stopień toksyczności	0	1	2	3	4
Hb (g/100 ml)	≥11,0	9,5–10,9	8,0–9,4	6,5–7,9	<6,5
WBC	≥4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
PLT	≥100	75–99	50–74	25–49	<25
Bilirubina	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
AspAT/AIAT	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Fosfataza alk.	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Kreatynina	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Krwawienia	brak	wybroczyny	nieznaczna utrata krwi	ciężka utrata krwi	zagrożająca życiu utrata krwi
Białkomocz	brak	<3 g/l	3–10 g/l	>10 g/l	zespół nerczycowy
Krwiomocz	(–)	krwinkomocz	zmiany makroskop.	zm. makro. + zakrzepy	uropatia z niedrożności dróg mocz.
Wymioty/nudności	brak	nudności	niekiedy wymioty	wymagane leczenie przeciw-wymiotne	Niekontrolowane wymioty
Wydolność oddechowa	prawidłowa	łagodne zmiany	duszność wysiłkowa	duszność spoczynkowa	pacjent leżący
Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	brak	bezbolesne nadżerki, nieznaczny ból	bolesne owrzodzenia, możliwość jedzenia	bolesne owrzodzenia, spożywanie specjalnych posiłków	niemożność spożywania posiłków
Biegunka	brak	przejściowa <2 dni	tolerowana >2 dni	wymagane leczenie	krwawa biegunka, odwodnienie
Gorączka	brak	temp. <38°C	temp. 38°C–40°C	temp. >40°C	gorączka i niedociśnienie tętnicze
Odczyny alergiczne	brak	obrzęk	łagodny skurcz oskrzeli	Skurcz oskrzeli wymagający leków pozajelitowych	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia dermatologiczne	brak	rumień	suchość i złuszczenie się skóry, osutka	złuszczenie się wilgotnej skóry	zapalenie skóry złuszczone

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
 protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)

			grudkowa, świąd		
Łysienie	brak	łagodne wypadanie włosów	nasilone wypadanie włosów	całkowita odwracalna utrata owłosienia	całkowita (nieodwracal- na) utrata owłosienia
Zakażenia	brak	łagodne	antybiotyki doustne	antybiotyki pozajelitowe	posocznica
Ból	bez leczenia	leki nie narko- tyczne	doustne leki narko- tyczne	narkotyki pozajelitowe	nie dający się opanować ból

N = wartość prawidłowa

Aneks B

Definicje terminów dotyczących kryteriów oceny chemioterapii przeciwnowotworowej (wg WHO 1979)

Remisja całkowita (CR)

Całkowite cofnięcie się wszystkich oznak nowotworu na co najmniej **cztery** tygodnie.

Remisja częściowa (PR)

Zmniejszenie się masy guza o ponad **50%** na, co najmniej cztery tygodnie, brak nowych ognisk choroby, brak progresji guza w jakiegokolwiek lokalizacji.

Brak zmian (no change-NC)

Zmniejszenie się masy guza o mniej niż 50%; powiększenie się guza o mniej niż 25% w jednej lub w większej liczbie lokalizacji oceniane w ciągu, co najmniej czterech tygodni.

Progresja choroby (PD)

Powiększenie się masy guza o co najmniej 25% w jednej lub w większej liczbie lokalizacji; nowe ogniska nowotworowe.

Skala sprawności wg WHO

Stopień Zakres sprawności

0	Normalna aktywność
1	Pacjent nie wymaga hospitalizacji, może wykonywać lekką pracę
2	Pacjent nie wymaga hospitalizacji, samodzielnie dba o siebie, praca jest ograniczona do 50% normalnej aktywności
3	Ograniczony zakres samodzielności, w 50% leżący
4	Pacjenci całkowicie zależni od pomocy innych, leżący przez niemal 100% czasu

Aneks C**Zalecenia dotyczące oceny stanu ogólnego pacjenta**

Skala ECOG-Zubroda		Skala Karnowskiego	
Stopień	Opis	Wskaźnik %	Opis
0	pełna aktywność, możliwe jest normalne życie	100	Normalna, bez dolegliwości, bez objawów choroby
		90	Zdolny do normalnej aktywności, minimalne objawy choroby
1	ograniczona aktywność, możliwe jest wykonywanie lekkiej pracy	80	Z trudem utrzymuje normalną aktywność, obecne objawy choroby
		70	Zdolny do samoopieki, nie jest zdolny do normalnej aktywności, pracy
2	zachowana zdolność do samoobsługi, niezdolność do wykonywania pracy, pacjent nie jest zmuszony do pozostawiania w łóżku, musi odpoczywać <50% czasu w trakcie dnia	60	Sporadycznie wymaga pomocy ale jest zdolny do prawie całkowitej samoopieki
		50	Wymaga znacznej pomocy i częstych interwencji medycznych
3	zdolność do samoobsługi bardzo ograniczona, pacjent wymaga odpoczynku przez >50% czasu w trakcie dnia, konieczna jest opieka/pomoc	40	Niesprawny wymaga ciągłej pomocy i specjalistycznej opieki
		30	W znacznym stopniu niesprawny, wskazana hospitalizacja ale bez bezpośredniego zagrożenia życia
4	pacjent leżący w łóżku i wymagający pełnej opieki	20	Ciężko chory, niezbędna hospitalizacja, wymaga intensywnego leczenia wspierającego
		10	Umierający, gwałtowne pogarszanie się stanu zdrowia
		0	Nie żyje

Aneks D

Informacja dla pacjenta**Protokół leczenia pacjentów z potransplantacyjnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (PTLD) przeciwciałem anti-CD-20 rytuksymabem, a następnie chemioterapią według schematu R-CHOP z uzupełniającym podawaniem G-CSF**

Droga Pacjentko, drogi Pacjencie!

Po wykonaniu u Pana/Pani przeszczepienia narządowego serca, płuca, wątroby, nerki, (niepotrzebne skreślić) lub kilku z tych narządów rozwinęła się u Pana/Pani obecnie choroba komórek limfatycznych. Dokładna nazwa tej choroby brzmi potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (po angielsku post transplantation lymphoproliferative disorder- PTLD).

Proponujemy Panu/Pani rozpoczęcie leczenia występującej u Pana/Pani choroby zgodnie z opracowanym protokołem leczenia pacjentów z potransplantacyjnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (PTLD) przeciwciałem anti-CD-20 rytuksymabem, a następnie chemioterapią według schematu R-CHOP z uzupełniającym podawaniem G-CSF, dalej w skrócie nazywanym protokołem. Na świecie nie ma przyjętego jednego sposobu leczenia Pana/Pani schorzenia. Opracowany protokół wykorzystuje lek (opisany poniżej) regularnie stosowany w medycynie klinicznej w leczeniu podobnych schorzeń. Zostaną Panu/Pani oddzielnie przedstawione i dokładnie wyjaśnione poszczególne zagrożenia i działania niepożądane oraz korzyści wynikające z zastosowanego leczenia.

Ma Pan/Pani otrzymać lek skierowany przeciwko komórkom układu limfatycznego o nazwie rytuksymab. Jest to lek należący do grupy tzw. przeciwciał monoklonalnych. Leki te wiążą się ze strukturami na powierzchni złośliwych komórek. Struktura, która znajduje się na komórkach PTLD, nazywa się antygenem CD20, i rytuksymab jest skierowany przeciwko tej strukturze. Lek wiąże się z nią i w ten sposób powoduje rozpad komórek złośliwych. Rytuksymab jest podawany dożylnie. Działania niepożądane leczenia rytuksymabem zostały dobrze poznane. Ponieważ lek ten jest białkiem, nie można wykluczyć wystąpienia reakcji alergicznych, objawiających się gorączką, dreszczami, nudnościami, wymiotami, zaczerwienieniem skóry, obniżeniem liczby płytek krwi oraz białych i czerwonych krwinek, a także bólami brzucha, aż do wstrząsu anafilaktycznego. Aby uniknąć wystąpienia tych

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)
potencjalnych reakcji alergicznych, będzie Pan/Pani otrzymywać wstępne leczenie preparatami antyalergicznymi.

Po trwającej 4 tygodnie przerwie w terapii może Pan/Pani być dodatkowo leczony/a połączeniem leków cytostatycznych sprawdzonych w leczeniu chorób układu limfatycznego. Jest to połączenie tzw. trucizn komórkowych – cyklofosfamidu, winkrystyny i adriamycyny – z preparatem hormonalnym prednizonem. Te cytostatyki wykazują działania niepożądane typowe dla wszystkich leków tego typu, w szczególności hamują w sposób przemijający czynność szpiku kostnego, a w przypadku zastosowania zbyt wysokiej dawki wpływają niekorzystnie na mięsień sercowy i zaburzają czynność nerwów; mogą także powodować wystąpienie przemijających nudności i przemijającego wypadania włosów. W celu zmniejszenia niepożądanego wpływu stosowanej terapii na szpik kostny, odpowiedzialny za odtwarzanie komórek krwi będzie Pan/Pani leczony/a innym lekiem (G-CSF) w uzupełnieniu do chemioterapii. Leczenie tymi cytostatykami przez okres od 3 do 5 miesięcy prowadzi u większości pacjentów do przemijającego lub trwałego cofnięcia się schorzenia PTLD.

W trakcie całego okresu leczenia będzie Pan/Pani podlegać starannej obserwacji medycznej.

Informacja na temat ochrony danych

Jeśli Pan/Pani wyrazi na to zgodę w niniejszym dokumencie, dane zebrane na Pana/Pani temat w ramach wyżej wymienionego badania przez lekarza prowadzącego badanie będą przetwarzane w następujący sposób:

Pana/Pani imię i nazwisko, płeć i data urodzenia zostaną wpisane do formularza zgody i zapisane w postaci elektronicznej. Te dane pozostaną u lekarza prowadzącego leczenie.

Dane zebrane w ramach prowadzonego leczenia na temat Pana/Pani stanu zdrowia lub choroby będą zapisywane przez lekarza prowadzącego leczenie w formie pisemnej i/lub elektronicznej, oddzielnie w stosunku do Pana/Pani danych osobowych, i zostaną one oznaczone symbolem cyfrowym.

Planuje się opublikowanie wyników powyższego leczenia, zestawionych według grup, w fachowym czasopiśmie medycznym, jednak bez możliwości połączenia jakichkolwiek danych z Pana/Pani osobą.

Ma Pan/Pani prawo do żądania informacji na temat zapisanych danych dotyczących Pana/Pani osoby i wyników przeprowadzonych u Pana/Pani badań lub wyników leczenia, o ile tylko będzie to możliwe ze względów technicznych. W przypadku nieprawidłowego zapisu danych dotyczących Pana/Pani osoby może Pan/Pani również żądać sprostowania tych danych.

W przypadku gdyby sprzeciwił/a się Pan/Pani dalszemu przetwarzaniu dotyczących Pana/Pani danych, nie będą zbierane i zapisywane jakiegokolwiek dalsze dane dotyczące Pana/Pani osoby do celów oceny proponowanego leczenia. Jednak dane uzyskane do tego momentu muszą podlegać dalszemu przetwarzaniu, m.in. ze względu na konieczność zapewnienia bezpieczeństwa innym uczestnikom i uczestniczkom leczenia, jak również wypełnienia prawnych zobowiązań związanych z dokumentacją. To samo dotyczy żądanego przez Pana/Panią wykasowania dotyczących Pana/Pani danych.

Dobrowolność udziału

Decyzja o udziale w omawianym badaniu jest podejmowana dobrowolnie. Jeśli nie będzie Pan/Pani chciał/a wziąć w nim udziału, nie zmieni to niczego w Pana/Pani przyszłych relacjach z lekarzem prowadzącym. W każdym momencie ma Pan/Pani możliwość odwołania wyrażonej wcześniej zgody i odmówić kontynuacji udziału w badaniu.

Pytania dodatkowe

W przypadku jakichkolwiek dodatkowych pytań proszę się zwrócić do Pana/Pani lekarza prowadzącego

**pani/pan
lekarz:**

numer tel.:

Odpowie on chętnie na Pana/Pani pytania w dowolnym momencie.

Aneks E

załącznik nr 5b

do zarządzenia Nr 37/2008/DGL

Prezesa Funduszu z dnia 19 czerwca 2008 r.

**FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA ZASTOSOWANIE TERAPII LEKIEM
POZA WSKAZANIAMI REJESTRACYJNYMI**

Ja, niżej podpisany/a

.....

Oświadczam, że przeczytałem/am i zrozumiałem/am informacje dotyczące zastosowania leku:

Rytuksymab/Mabthera w monoterapii i w połączeniu z chemioterapią typu CHOP składającej się z 4 leków: adriamycyny, cyklofosfamidu, winkrystyny i enkortonu

nazwa międzynarodowa substancji czynnej/nazwa handlowa leku/

poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz otrzymałem/am wyczerpujące i satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania.

Wyrażam dobrowolnie zgodę na terapię lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi i jestem świadomy/a, że w każdej chwili mogę zaprzestać dalszej części terapii. Przez podpisanie zgody na terapię lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi, nie zrzekam się żadnych, należnych mi praw. Otrzymałem/łam kopię niniejszego formularza opatrzoną podpisem i datą.

Oświadczam, że nie uczestniczę w sponsorowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem w/w leku.

Zostałem/am poinformowany/a, że administratorem danych osobowych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym ordynowana/prowadzona będzie terapia lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis pacjenta (lub opiekuna prawnego)

.....

Gdyńskie Centrum Onkologii i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku
 protokół leczenia Potransplancyjnych Zespołów Limfoproliferacyjnych (PTLD)
 Data złożenia podpisu (ręką pacjenta lub opiekuna prawnego)

.....

OŚWIADCZENIE LEKARZA ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZASTOSOWANIE LEKU POZA WSKAZANIAMI REJESTRACYJNYMI

Oświadczam, że omówiłem/am przedstawione badania z pacjentem/pacjentką używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłem/am informacji dotyczących natury i znaczenia terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz możliwych działań niepożądanych.

Rytuksymab/Mabthera w monoterapii i w połączeniu z chemioterapią typu CHOP składającej się z 4 leków: adriamycyny, cyklofosfamidu, winkrystyny i enkortonu

nazwa międzynarodowa substancji czynnej / nazwa handlowa leku/

Oświadczam, że Pan/Pani

(imię i nazwisko - drukowanymi literami)

nie został/a zakwalifikowany/ana do badania klinicznego sponsorowanego w miejscu udzielania świadczeń w okresie trwania terapii z zastosowaniem w/w produktu leczniczego oraz nie jest mi znany fakt uczestniczenia w/w pacjenta/tki w badaniu klinicznym sponsorowanym z zastosowaniem w/w produktu leczniczego.

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis

Data złożenia podpisu

.

Formularz świadomej zgody na przetwarzanie danych

Zgadzam się na przetwarzanie moich danych osobowych zgodnie z ustawą o ich ochronie

Wyrażam niniejszym zgodę na przetwarzanie przez placówki naukowe: Klinikę Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku oraz Zakład Propedeutyki Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku moich danych osobowych oraz danych dotyczących mojego stanu zdrowia lub występującej u mnie choroby w ramach i do celów oceny wyżej wymienionego sposobu leczenia.

W zakresie związanym z wyżej opisanym przekazywaniem danych i zezwoleniem na wgląd do dotyczącej mnie dokumentacji niniejszym zwalnam lekarza prowadzącego i lekarza prowadzącego badanie z obowiązku zachowania tajemnicy lekarskiej.

Data

Podpis ubezpieczonego

Niniejszym oświadczam, że wyżej wymieniony chory _____ został poinformowany ustnie i na piśmie o przebiegu, znaczeniu oceny powyższego leczenia oraz o związanych z nim zagrożeniach oraz że został mu przekazany egzemplarz informacji oraz niniejszego formularza świadomej zgody.

Data

Podpis lekarza prowadzącego leczenie.
przekazującego objaśnienia pacjentowi

Aneks F
INDYWIDUALNA KARTA LECZENIA CHOROGE

Nazwisko i imię

PESEL:

Rozpoznanie:

porada zabiegowo-diagnostyczna:

OKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA CHEMIOTERAPEUTYCZNEGO

Lp.	Wykaz wykonanych świadczeń medycznych	Data porady		
1	Morfologia z rozmazem			
2	Odczyn opadania krwinek czerwonych			
3	Białko C-reaktywne			
4	Białko całkowite			
5	Albumina			
6	Bilirubina			
7	Mocznik			
8	Kreatynina			
9	Elektrolity w surowicy			
10	Wapń			
11	AspAT			
12	AIAT			
13	Fosfataza zasadowa			
14	Dehydrogenaza mleczanowa LDH			
15	Glutamylotranspeptydaza GGTP			
16	Glukoza w surowicy			
17	Czas kaolinowo - kefalinowy			
18	Czas krwawienia			
19	Produkty degradacji fibryny / fibrynogenu FDP			
20	Badanie ogólne moczu			
21	Beta 2 mikroglobuliny			
22	FT3			
23	FT4			
24	TSH			
25	FSH			
26	LH			
27	Estradiol			
28	Progesteron			
29	Testosteron			
30	CEA			
31	Ca 15-3			
32	Mammografia piersi			
33	Zdjęcie rtg klatki piersiowej			
34	Zdjęcie rtg jamy nosowej i gardła			
35	USG jamy brzusznej			
36	USG transrektalne jelita grubego			
37	Echo serca			
38	EKG			
39	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa /BAC/ pod kontrolą usg z jednego narządu- więcej niż jedno miejsce diagnozowane			
40	Cellblock z badaniem HP			
41	Immunofenotyp komórek hemopoetycznych - barwienie cytoplazmatyczne			
42	Badanie immunohistochemiczne na materiale parafinowym i na preparatach cytologicznych			
43	Konsultacja histopatologiczna i cytologiczna			
44	Test w kierunku HIV			
45	Usg obwodowe węzłów chłonnych			
46	ASDK -amb. Świadczenia diagnostyczne kosztochłonne			
	1.....			
	2.....			
47	Inne świadczenia opieki zdrowotnej			
	1.....			

Aneks G

Placówka wysyłająca

Zakład Patologii
Centrum Onkologii w Warszawie
www.coi.home.pl/coi/
ul. Rentgena 5
dr Grzegorz Rymkiewicz

Potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny

Nr hist. chor....:

Data wpłynięcia:

Dane pacjenta

Nazwisko, Imię:.....

Płeć: mężczyzna/ kobieta:.....

Data urodzenia:.....

Adres:

Przeszczepiony narząd:

Obecna resekcja

Rodzaj próbki:

Umiejscowienie:

Aneks H**Adres:**

Pracownia Biologii Molekularnej
 Zakładu Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej
 Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
 w Warszawie

ul.Chocimska 5, 00-957 Warszawa

Tel. +48-22- 849-36-51 wew. 144 i 154

EBV-PCR

Identyfikacja pacjenta:

Imię i nazwisko: _____

Data urodzenia: _____

Identyfikacja próbek:

Materiał

í **przynajmniej 2 ml krwi pełnej z dodatkiem EDTA**, możliwe

uzupełniająca/dodatkowe badanie w:

í Płyn mózgowo-rdzeniowy í Wycinek biopsyjny _____ í Inne _____

Data: _____

Dane kliniczne:

Przeszczep í Komórki macierzyste í Nerka í Płuco í Serce í Wątroba í Trzustka í

Inne _____

Data przeszczepienia: _____

Aktualna leukocytoza _____

Status EBV przed wykonaniem przeszczepu (EBV-VCA-IgG):

Biorca: í dodatni í ujemny

Dawca: í dodatni í ujemny

Nadawca:

Imię i nazwisko lekarza prowadzącego: _____

Adres:

Faks: _____

Tel.: _____

Opakowanie i transport:

Próbki muszą być pobierane do wyposażonych w zamknięcie plastikowych probówek, opisanych danymi identyfikacyjnymi pacjenta. Probówkę z próbką należy wysłać w plastikowym, bezpiecznym pojemniku transportowym. Należy ją wysłać jak najszybciej. Temperatura transportu +4- 25°C (W przypadku konieczności przechowywania próbek, należy je przechowywać w temperaturze +4°C, od momentu pobrania materiału do jego dostarczenia do laboratorium nie może minąć więcej niż 48h).