

Aktuální pohled na diagnostiku a léčbu folikulárního lymfomu

Andrea Janíková, Jiří Mayer, Josef Michalka, Ingrid Vášová, Zdeněk Král

Interní hematologická klinika, FN Brno a LF Masarykovy univerzity Brno

Folikulární lymfom (FL) představuje nejčastější indolentní ne-hodgkinův lymfom. Přestože je stále považován za nevyléčitelné onemocnění, u pacientů s pokročilou chorobou bylo aktuálně zaznamenáno prodloužení celkového přežití. Mezinárodní prognostický index pro FL (FLIPI) je robustní prognostický nástroj, jehož platnost byla potvrzena i v éře rituximabu. FLIPI, biologické proměnné a histologický grading mohou pomoci diferencovat pacienty s vysokým rizikem časného návratu FL respektive časně transformace. Tyto nástroje také usnadní možnost rozpoznat, kteří pacienti s pokročilým avšak asymptomatickým onemocněním by měli být ihned léčeni, a kteří pouze sledování („watch and wait“ strategie). Rituximab podstatně změnil léčebné postupy u folikulárního lymfomu, přičemž největší přínos je patrný v kombinační léčbě s chemoterapií a v zavedení udržovací léčby pro relabující nemocné. Problémem zůstává rekurentní či rezistentní choroba (včetně FL refrakterního k rituximabu), v tomto případě je jako standardní léčba indikována radioimunoterapie, autologní nebo alogenní transplantace kostní dřeně.

Klíčová slova: folikulární lymfom, rituximab, radioimunoterapie.

Current principles of diagnostics and treatment of follicular lymphoma

Follicular lymphoma (FL) is the most common of the indolent non-Hodgkin's lymphomas. Despite remaining an incurable disease, overall survival improvements have been noted in patients with advanced disease. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) is a robust prognostic index in this disease, and continues to provide prognostic information in the rituximab era. FLIPI and biological factors, or histological grade can help to identify patients at high risk of early relapse or transformation respectively, and distinguish between benefits of early intervention vs. a watch-and-wait policy in asymptomatic advanced disease. Rituximab has significantly changed the management of follicular lymphoma, the most dramatic impact of rituximab is observed in combination with cytotoxic chemotherapy and with rituximab-maintenance in relapsing patients. Recurrent and resistant disease (including rituximab-refractory) remains a problem, and a standard approach in these setting includes radioimmunotherapy, autologous stem cell transplantation, or allogeneic stem cell transplantation.

Key words: follicular lymphoma, rituximab, radioimmunotherapy.

Onkologie 2009; 3(3): 147–151

Úvod

Folikulární lymfom (FL) představuje nejčastěji se vyskytující indolentní ne-hodgkinův lymfom, jehož incidence zvolna narůstá. Výskyt kulminuje kolem 55.–60. roku věku, poměr žen a mužů je 1,7 : 1. Medián přežití folikulárního lymfomu jako celku se uvádí dle recentních analýz kolem 18 let (1). Klinický průběh je značně variabilní. Onemocnění postihuje hlavně lymfatické uzliny, často generalizuje, obvykle dlouho nepůsobí žádné obtíže a bývá nezářka diagnostikováno náhodně a většinou až v pokročilé fázi choroby. U lokalizovaných málo pokročilých stadií (asi 10–20% všech nemocných) lze dosáhnout vyléčení radioterapií. Pokročilá stadia jsou léčena různými režimy imunochemoterapie, avšak stále bez naděje na trvalé vyléčení. Onemocnění na léčbu sice ochotně reaguje, ale opakované relapsy jsou u folikulárního lymfomu pravidlem. Na druhou stranu ne zcela výjimečným jevem jsou spontánní remise choroby. Ve svém průběhu asi třetina až čtvrtina folikulárních lymfomů transformu-

je do agresivního lymfomu. Naprostá většina nemocných umírá bezprostředně v důsledku progresu lymfomu nebo na infekční komplikace způsobené toxicitou léčby. Folikulární lymfom je tedy stále považován za nevyléčitelné onemocnění, i když v posledních letech došlo k výraznému posunu v prodloužení celkového přežití pacientů s tímto onemocněním. Zdá se, že především zavedení rituximabu do léčby FL vedlo k významnému zlepšení léčebných výsledků (2). Úvodní povzbudivé výsledky orientované pouze na trvání remise byly potvrzeny pozorováním příznivého efektu terapie s rituximabem na celkové přežití (3, 4, 5, 6).

Tato přehledná práce je zaměřena na tři oblasti diagnostiky a léčby folikulárního lymfomu, ve kterých aktuálně dochází ke změnám majícím přímý dopad na klinickou praxi:

1. změny v souvislosti s postavením a členěním folikulárního lymfomu v rámci nové klasifikace WHO,
2. prognostický index FLIPI a jeho aplikace v éře rituximabu,

3. změny v terapeutických možnostech s aktuální dostupností udržovací terapie rituximabem a indikací ibritumomab tiuxetanu.

Definice a morfologie

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom patří do skupiny B-lymfomů nízké malignity obvykle s nízkým proliferacním potenciálem. Morfologicky je charakterizován smíšenou populací malých a středně velkých lymfocytů (centrocytů a centroblastů), které vykazují znaky typické pro folikulární původ buněk jako například expresi bcl-2 a CD10. Na buňkách jsou exprimovány typické znaky B-buněk: CD19, CD20, CD22, CD79a a obvykle i některý povrchový imunoglobulin, avšak není přítomen znak CD5. Kategorie folikulární lymfom je určena gradingem (tzn. počtem centroblastů na zorné pole) a poměrem folikulárního k difuznímu uspořádání. Na základě histologického vyšetření se odlišují folikulární lymfomy nízkého (1–2) a vyššího (3) gradu (7).

Grading:

- Grade 1: 0–5 centroblastů na zorné pole
 - Grade 2: 6–15 centroblastů na zorné pole
 - Grade 3: více než 15 centroblastů na zorné pole
- 3A: centrocyty přítomny
3B: plošné infiltráty centroblastů

Způsob proliferace/poměr folikularity:

- Predominantně folikulární obraz – nad 75 % folikularity
- Folikulární a difuzní obraz – 25–75 % folikularity
- Fokálně folikulární – pod 25 % folikularity
- Predominantně difuzní – 0 % folikularity

Primárně kožní lymfom folikulárního centra

Uvedená jednotka nyní stojí mimo kategorii „klasického“ folikulárního lymfomu. Jedná se o lymfom z buněk folikulárního centra obsahující centrocyty a variabilní množství centroblastů, který je zpravidla lokalizován v kůži trupu a hlavy. Nádorové buňky exprimují CD20, CD79a, ale bývají Ig negativní, pravidlem bývá exprese bcl-6, naopak exprese bcl-2 stejně jako průkaz translokace bcl2/IgH obvykle chybí (7). Prognóza tohoto lymfomu je zpravidla excelentní, léčba je především lokální (radioterapie), jen zcela výjimečně při progresi systémová.

Prognostický index – FLIPI

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) je index odvozený od IPI (International Prognostic Index), který byl definován pro agresivní lymfomy. Index FLIPI je postaven na pěti „rizikových“ proměnných: věk, hladina hemoglobinu, aktivita laktátdehydrogenázy, klinické stadium a počet postižených uzlinových lokalit (schéma 1A a 1B) (8). Ačkoli FLIPI byl původně definován pro stratifikaci pacientů

před „érou rituximabu“, dle publikovaných údajů je platnost FLIPI stále aktuální, neboť index byl validován i na studiích s rituximabem (9).

I když podle FLIPI zhruba třetina pacientů s nízkým rizikem má 10leté přežití 71 % a naopak u třetiny pacientů s vysokým rizikem je 36 %, diskriminační hodnota indexu je přece jen poněkud omezená. Naprostá většina pacientů (70–85 %) totiž „padne“ do skupiny nízkého až středního rizika.

Terapie

Obecné principy terapie folikulárních lymfomů

Onemocnění folikulárním lymfomem může trvat 20 i více let. V obecné rovině stále platí, že velmi lokalizované onemocnění má být léčeno radioterapií. U pokročilého asymptomatického folikulárního lymfomu lze aplikovat taktiku pečlivého sledování („watch and wait“) a v případě symptomů či progresy je standardní léčbou volby imunochemoterapie.

Podobně jako je tomu i u jiných nádorů, je léčba folikulárních lymfomů dána nejen histologickým typem lymfomu, ale také rozsahem postižení a přítomností takzvaných rizikových faktorů (viz FLIPI). Prakticky důležité je odlišení FL gradu 1–2 (nízke agresivních) od gradu 3. Biologie folikulárního lymfomu gradu 3 není přesně objasněna, avšak tento typ se chová poněkud agresivněji nežli gradus 1 nebo 2. I když není žádné specifické doporučení pro léčbu folikulární lymfomu gradu 3, panuje konsenzus, že zejména typ 3b má být léčen promptně a podle pravidel pro difuzní velkobuněčné B-lymfomy (DLBCL), strategie „watch and wait“ zde není vhodná (7). Rozsah neboli staging choroby je určován na základě upraveného Ann-Arbor stagingového systému s klasickým rozdělením do čtyř stadií (I–IV) a kategorií A a B, přičemž kategorie A znamená nepřítomnost

celkových tzv. B-symptomů, kategorie B jejich manifestací (pojem B-symptomy je vysvětlen níže v textu).

Primární léčba – lokalizovaná choroba (stadia I–IIA)

Folikulární lymfom je dobře radiosenzitivní onemocnění, určitou část pacientů s velmi lokalizovaným onemocněním (stadia I a IIA) lze vyléčit pouhou radioterapií. Standardním přístupem je u folikulárního lymfomu technika „involved field“ (IF) radioterapie s celkovou dávkou na ozařované pole 30–35 Gy rozdělenou do frakcí po 2 Gy (což je obvyklá denní dávka). Dosažení lokální kontroly choroby se pohybuje nad 95 %. Folikulární lymfom je však v principu systémové onemocnění, a tak dochází po IF radioterapii k relapsům mimo ozařované oblasti u více než 50 % pacientů v průběhu 5–15 let (10, 11).

Primární léčba – pokročilá choroba s malou masou tumoru (stadia IIIA–IVA)

Vzhledem k rekurentní povaze a faktické nevyléčitelnosti pokročilého folikulárního lymfomu, je u pacientů s pokročilou chorobou a s malou masou nádoru (stadia IIIA až IVA), kteří nemají žádné subjektivní ani objektivní známky poškození funkcí orgánů, legitimní přístup pečlivého sledování. 10leté přežití iniciálně neléčených pacientů může být kolem 70 % až s 23 % spontánních regresí. Dle publikovaných údajů lze u vybraných pacientů s pokročilým onemocněním vyčkat se zahájením léčby až do evidentní progresy choroby, aniž by pacienti byli vystaveni riziku zkrácení přežití (12, 13).

Primární léčba – pokročilá choroba s velkou nádorovou masou (stadia IIB–IVB)

Indikace k okamžitému zahájení protinádorové systémové léčby je dána u folikulárního lymfomu naplněním jednoho nebo více následujících kritérií:

- B-symptomy (horečka, hubnutí, pocení),
- zhoršení funkce orgánů na podkladě infiltrace či útlaku lymfomem,
- signifikantní splenomegalie, výpotky,
- cirkulující lymfomové buňky v signifikantním množství,
- lymfadenopatie velkých rozměrů (> 10 cm) „bulky disease“,
- zhoršení fyzické (i psychické) výkonnosti v důsledku onemocnění,
- zřetelná progresy nebo transformace,
- pacient sám od sebe vyžaduje léčbu, i když nejsou splněna výše uvedená kritéria.

Schéma 1A. FLIPI (schéma rizikových faktorů)

Faktor	Kritérium
Věk	≥ 60 let
Ann Arbor Stage	III–IV
Hladina hemoglobinu	< 120 g/l
Sérová aktivita LD (laktátdehydrogenázy)	> horní hranici normy
Počet nodálních areí	≥ 5

Schéma 1B. Rizikové skupiny dle FLIPI

Riziková skupina	Počet rizikových faktorů
Low	0–1
Intermediate	2
High	≥ 3

Dle několika studií je zřejmé, že kombinace rituximab plus chemoterapie má výrazný vliv nejen na prodloužení doby do progresu (progression free survival = PFS), ale i na celkové přežití nemocných (overall survival = OS). Ve studii fáze III byl porovnáván efekt 6–8 cyklů CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison) versus 6–8 cyklů R-CHOP (CHOP+ rituximab). Celková léčebná odpověď i celkové přežití byly lepší po R-CHOP (14). Studie srovnávající 8 cyklů CVP, také označovaná v českých zemích jako COP (cyklofosamid, vinkristin a prednison), oproti R-CVP demonstrovala celkovou léčebnou odpověď i podíl celkových remisí po R-CVP. Pacienti po R-CVP měli taktéž delší dobu do progresu, dobu do selhání léčby (15) a také lepší celkové přežití (16). Jiný režim MCP (mitoxantron, chlorambucil a prednison) byl srovnáván s kombinací R-MCP. Také léčba R-MCP produkovala významně lepší celkovou odpověď (92 % vs 74 %; $p = 0,0004$) s větším podílem celkových remisí (49,5 % vs 25 %; $p = 0,0009$) a prodloužením celkového přežití (4leté přežití 87 % vs 74 %; $p = 0,0096$) (17). Přehledně jsou výsledky studií uvedeny v tabulce 1.

V zásadě lze shrnout, že standardem v léčbě symptomatických nemocných s folikulárním lymfomem je kombinace rituximab s chemoterapií (imunochemoterapie), názory na konkrétní kombinaci se však liší. In vitro byl prokázán významný synergismus mezi rituximabem a antracykliny a také mezi rituximabem a fludarabinem (18, 19). Nejčastěji podávaným režimem v primární terapii FL je R-CHOP (20) u zhruba 60–70 % pacientů, dále R-CVP kolem 20 % a fludarabinové režimy s rituximabem asi u 10 % nemocných. Aktuálně jsou k dispozici pouze skromná srovnání účinnosti různých kombinací chemoterapie s rituximabem. Dle výsledků jedné prospektivní randomizované studie R ± FM (fludarabin, mitoxantron) versus R ± CHOP bylo lepší léčebné odpovědi dosaženo po R ±

FM, avšak bez zásadního vlivu na PFS a celkové přežití (21). Fludarabinové režimy jsou zatíženy rizikem závažných toxických účinků v podobě sekundárních myelodysplázií a problémy s mobilizací periferních kmenových buněk (22). Klinický význam antracyklinů v léčbě folikulárního lymfomu není jednoznačně definován (23), avšak dle ojedinělých retrospektivních prací z éry před rituximabem se zdá, že antracykliny mohou být v léčbě FL zásadní (24).

Obecné zásady léčby rekurentního folikulárního lymfomu

V souvislosti s relapsem folikulárního lymfomu je třeba si uvědomit několik zásad:

1. pokusit se v závislosti na celkovém stavu pacienta a uložení nádoru vždy o histologickou verifikaci, s časem vzrůstá pravděpodobnost transformace do agresivního lymfomu (viz výše),
2. definovat, zda jde o časný relaps (obvykle do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie), v tomto případě jde o agresivně se chovající onemocnění vyžadující agresivní léčbu,
3. říci, zdali se vyvinula rezistence na rituximab, která je zpravidla definována jako progresse při léčbě obsahující rituximab, časný relaps nebo progresse do 6 měsíců od ukončení léčby s rituximabem (včetně chemoterapie) nebo jako progresse/relaps na udržovací terapii rituximabem.

V obecné rovině lze říci, že neexistuje žádný univerzální doporučení léčby rekurentního folikulárního lymfomu. Léčebných možností se nabízí celá řada a indikace daného typu léčby je značně individuální. Přesto se pokusíme zhruba naznačit léčebnou strategii. Pokud dojde k pozdnímu relapsu za více než 12 měsíců od ukončení léčby při zachování indolentního charakteru folikulárního lymfomu, lze užít chemoterapii v kombinaci s rituximabem

(například fludarabinový režim s rituximabem, ale i R-CHOP nebo R-CVP). U onemocnění rituximab-refrakterního, časně relabujícího a agresivně se chovajícího přichází do úvahy několik možností: radioimunoterapie (RIT), vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk a pro mladší pacienty, kteří mají vhodného dárce, je na zvážení alogenní transplantace kmenových buněk/kostní dřeně.

Relativně novým prvkem v léčbě rekurentního folikulárního lymfomu je podání udržovací léčby rituximabem. Tato léčba je indikována po jakékoli „indukční“ léčbě (od radioterapie až po radioimunoterapii a vysokodávkovanou chemoterapii), podmínkou je pouze dosažení alespoň parciální remise. V následujícím textu obrátíme pozornost zejména k radioimunoterapii, autologní a alogenní transplantaci krvetvorných buněk a udržovací terapii rituximabem.

Radioimunoterapie (RIT)

Radioimunoterapie využívá specifitu radioaktivně označené monoklonální protilátky s cytotoxickým efektem cílené radiace. V České republice (tak jako v celé Evropě) je dostupný jeden ze dvou dosud schválených léků tohoto typu: yttrium-90 (⁹⁰Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin®; Bayer Schering Pharma). Zevalin® sestává z myši anti-CD20 monoklonální protilátky ibritumomabu, na kterou se kovalentně váže tiuxetan, chelátor radioizotopu Yttria.

Ve studii fáze I/II u 51 pacientů s relabujícím nebo refrakterním nízcí až středně maligním nebo mantle-cell lymfomem byla pozorována celková léčebná odpověď (ORR) 73 % s 51 % celkových remisí (CR). U podskupiny pacientů s nízcí maligními lymfomy byla ORR 82 % a 26 % CR (25). Účinnost léčby ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanu byla srovnávána s rituximabem u 143 pacientů s rekurentním folikulárním lymfomem. Celková léčebná odpověď byla značně vyšší v rameni s ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanem (80 % vs 56 %; $p = 0,002$) a počet kompletních remisí byl takřka dvojnásobný (30 % vs 16 %; $p = 0,04$) (26). Efektivita ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanu byla také hodnocena u značně předléčených pacientů s folikulárním lymfomem refrakterních k rituximabu. Celková léčebná odpověď ve studii byla 74 % s 15 % celkových remisí, medián doby do progresu byl 6,8 měsíců (27). Kvalita a trvání léčebné odpovědi po ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanu byly vyšší u méně předléčených pacientů v časnější fázi onemocnění (28).

Tabulka 1. Přehled výsledků nejvýznamnějších randomizovaných studií zkoumající účinek rituximabu v primární léčbě folikulárního lymfomu

Reference	Randomizace/léčebný režim	Soubor nemocných	Zlepšení parametrů
Hiddemann (2005) (14)	CHOP vs R-CHOP	n = 205/223 FL	ORR = Overall response rate TTF = Time to treatment failure OS = Overall survival
Marcus (2005, 2006) (15, 16)	CVP vs R-CVP	n = 162/159 FL	EFS = Event free survival CR = Complete response OS = Overall survival
Herold (2007) (17)	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison (MCP) vs R-RMCP	n = 96/102 FL	OR = Overall response rate CR = Complete response EFS = Event free survival OS = Overall survival

Na základě výsledků studií je ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan aktuálně indikován pro léčbu pacientů s relabujícím nízcem maligním, folikulárním, nebo transformovaným B-lymfomem včetně pacientů refrakterních na rituximab. Podání léku je dále kontraindikováno u pacientů s mikroskopickou infiltrací kostní dřeně více než 25 %, absolutním počtem neutrofilů pod 1,5 × 10⁹/l a trombopenií pod 100 × 10⁹/l. Podání ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanu je nutno pečlivě zvážit u pacientů předléčených fludarabinem, vysokodávkovanou léčbou a u pacientů masivně ozařených (velkým ozařovacím polem nebo opakovaně ozařovaných).

Následná léčba po radioimunoterapii s ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetanem je možná a zahrnuje chemoterapii/imunochemoterapii, udržovací léčbu rituximabem, léčbu jinou monoklonální protilátkou, transplantační léčbu i lokální radioterapii.

Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvinek

V léčbě folikulárního lymfomu neexistuje žádný jednotný názor na postavení vysokodávkované chemoterapie s autologní podporou kmenovými buňkami. Podáním vysokodávkované chemoterapie s autologní podporou lze dosáhnout podstatně delších remisí než dosahuje klasická léčba, tato data však pocházejí z doby před zavedením rituximabu (29, 30). Retrospektivní analýza pacientů s rekurentním folikulárním lymfomem, kteří podstoupili autologní transplantaci, ukázala, že po 12letém sledování zůstalo 48 % pacientů v kompletní remisi, přičemž nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů ve druhé remisi (29). Obdobné výsledky byly pozorovány i v prospektivních studiích (31). Tyto výsledky ukazují, že vysokodávkovaná léčba může skýtat i kurativní potenciál. Na druhé straně je tento typ léčby zatížen závažnými nežádoucími následky včetně sekundárního myelodysplastického syndromu s přechodem do akutní leukemie.

Alogenní transplantace krvinek

Alogenní transplantace kostní dřeně od příbuzného či nepříbuzného dárce představuje jedinou potenciálně kurativní metodu léčby FL. Je však zatížena relativně vysokým počtem různých komplikací. Úspěšnost tohoto typu terapie je dána jednak typem přípravného režimu, tak i „graft versus lymphoma (GVL; reakce štěpu proti lymfomu)“ efektem, jehož význam je v případech nízcem maligních lymfomů doložen výsledky studií (32). Principiálně jsou možné dva typy alogenní transplantace krvinek tkáně podle typu přípravného režimu: myeloablativní a režim s redukovanou intenzitou. Retrospektivní analýza alogenních transplantací kostní dřeně po myeloablativní přípravě 113 pacientů s pokročilým nízcem maligním lymfomem ukázala vysokou úroveň dlouhodobých remisí i celkové přežití. Lepších léčebných výsledků bylo dosaženo u pacientů mladších 40 let, v dobré kondici a s chemosenzitivním onemocněním (32). Režimy s redukovanou intenzitou postavené na lymfo-imunotoxickém účinku fludarabinu s alkylačními látkami typu cyklofosfamid, melfalanu apod. mají výrazně nižší toxicitu (34). Efektivita nemyeloablativního režimu fludarabinu/cyklofosfamid s alogenní transplantací kmenových buněk byla doložena v jedné studii, kde pravděpodobnost 2letého přežití a remise byla 84 % (34). Alogenní přístup lze především doporučit při opakovaném relapsu folikulárního lymfomu u pacientů ve velmi dobrém stavu mladších 50 let.

Udržovací léčba rituximabem („rituximab maintenance“)

Význam udržovací léčby rituximabem u folikulárního lymfomu hodnotilo několik větších prospektivních randomizovaných studií (35–40). Pacienti s nově diagnostikovaným nebo relabovaným indolentním lymfomem (s naprostou převahou folikulárních lymfomů) po indukční

léčbě byli randomizováni pro udržovací léčbu rituximabem nebo pro sledování bez léčby. Dávkovací schémata udržovací terapie rituximabem byla různá v různých studiích: od jednotlivé dávky 375 mg/m² podávané á 2 měsíce až po dávku 4 × 375 mg/m² podávané á 6 měsíců po dobu 2 let. Navzdory tomu byl ve všech studiích patrný významný přínos udržovací léčby rituximabem (měřené parametry PFS, EFS a trvanlivé odpovědi), bez ohledu na předléčenost, typ podané indukce a dávkovací schéma. Ve dvou studiích byl také prokázán i pozitivní vliv udržovací léčby na celkové přežití (37, 38). Přehled výsledků jednotlivých studií a jejich stručnou charakteristiku uvádí tabulka 2.

V klinické praxi je nyní dostupná udržovací léčba rituximabem pro rekurentní folikulární lymfom v dávkovacím schématu 1 × 375 mg/m² á 3 měsíce po dobu 2 let.

Závěr

Rituximab přinesl zásadní obrát v léčbě folikulárního lymfomu a je dnes standardní součástí primární léčby i terapie rekurentního onemocnění. V éře rituximabu je patrné prodloužení mediánu celkového přežití pacientů s folikulárním lymfomem na více než 15 let. Navzdory obecným léčebným doporučením zůstává léčba folikulárního lymfomu v mnoha ohledech individuální s volbou značného množství léčebných postupů. Pro daného pacienta je třeba zvolit v kontextu jeho celkové kondice, věku a při zvážení všech potenciálních rizik optimální léčebný algoritmus. Je třeba mít vždy na mysli, že folikulární lymfom je de facto nevléčitelné relabující onemocnění, u kterého je opakování léčby nevyhnutelné.

Literatura

1. Tan D, Rosenberg SA, Levy R, et al. Survival in Follicular Lymphoma: The Stanford Experience, 1960–2003. Blood 2007; 110(Suppl): abstract No 3428.
2. Horning SJ. Follicular Lymphoma, survival, and rituximab: is it time to declare victory? J Clin Oncol 2008; 26: 4537–4538.

Tabulka 2. Přehled výsledků klíčových studií s udržovací léčbou rituximabem

Reference	Léčba (délka sledování)	Typ studie	Schéma podání maintenance	Soubor nemocných	Zlepšení parametrů po maintenanci
Ghielmini (2004) (35)	Indukce: rituximab 4 × 375 mg/m ² 36 měsíců	Fáze III	4 dávky á 375 mg/m ² á 2 měsíce	Předléčení a nepředléčení n = 202 (FL)	EFS = Event free survival
Hochster (2004, 2005) (36, 37)	Indukce: chemoterapie 36 měsíců	Fáze III	4 × 375 mg/m ² á 6 měsíců po 2 roky	Nepředléčení n = 305 (78 % FL)	PFS = Progression free survival OS = Overall survival
Van Oers (2006) (38)	Indukce: R ± chemoterapie 33 měsíců	Fáze III	1 × 375 mg/m ² á 3 měsíce po 2 roky	Předléčení n = 465 (FL)	PFS = Progression free survival OS = Overall survival
Forstpointer (2006) (39)	Indukce: R ± chemoterapie 26 měsíců	Fáze III	4 × 375 mg/m ² za 3 a 9 měsíců po ukončení indukce	Předléčení n = 244 (FL, MCL)	Response duration
Hainsworth (2005) (40)	Indukce: rituximab 4 × 375 mg/m ² 41 měsíců	Fáze II	4 × 375 mg/m ² á 6 měsíců po 2 roky	Nepředléčení n = 114 (70 % FL, 30 % SLL)	PFS = Progression free survival

3. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1582–1589.
4. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8447–8452.
5. van Oers MH. Rituximab maintenance therapy: step forward in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 826–833.
6. Fortpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
7. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2008.
8. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
9. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate – or low-risk patients with advanced-stage of follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504–1508.
10. Gospodarowicz M. Radiotherapy in Non-Hodgkin lymphomas *Annals of Oncology* 2008; 19(Suppl 4): iv47–iv50.
11. Tsang RW and Gospodarowicz MK. Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17: 198–205.
12. Ardeshtina KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced stage of non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 519–522.
13. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe D'Études des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1110–1117.
14. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
15. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 106: 1417–1423.
16. Marcus RE, Solal-Celigny P, Imrie K, et al. Mabthera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkins lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108: 146a (abstrakt 481).
17. Herold M, Haas A, Srock, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986–1992.
18. Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, Bonavida B. Chimeric anti-CD20 (Idc-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharmac.* 1997; 12: 177–186.
19. DiGaetano N, Xiao Y, Erba E, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *British J Haematol* 2001; 114: 800–809.
20. Friedberg JW, Huang J, Dillon H, et al. Initial therapeutic strategy in follicular lymphoma (FL): An analysis from the National LymphoCare Study (NLCS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24 abstr No 7527.
21. Zinzani PL, Pulsoni A, Perroti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654–2661.
22. McLaughlin P, Estey E, Glassman A, et al. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood* 2005; 105: 4573–4575.
23. Nabhan Ch. It is Follicular... So, Why CHOP? *J Clin Oncol* 2006; 24: 915–916.
24. Rigacci L, Federico M, Martelli M, et al. The Role of Anthracyclines in Combination Chemotherapy for the Treatment of Follicular Lymphoma: Retrospective Study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 Cases. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44: 1911–1917.
25. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3793–3803.
26. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 20: 2453–2463.
27. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262–3269.
28. Emmanouilides CE, Witzig TE, Gordon LI, et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2006; 47: 629–636.
29. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2554–2559.
30. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I, et al. A 15-Year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 956–964.
31. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radio-chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 2667–2674.
32. Van Besien KW, de Lima M, Giral SA, et al. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 977–982.
33. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced intensity regimens. *Ann Oncol* 2002; 13: 135–139.
34. Khouri IF, Saliba RM, Giral SA, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–3599.
35. Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
36. Hochster HS, Weller E, Ryan T, et al. Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl): 6502.
37. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Group B. *Blood* 2005; 106: 106a.
38. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295–3301.
39. Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas – results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003–4008.
40. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1088–1095.

MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.

Interní hematologická klinika FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

ajanikova@fnbrno.cz