

Udržovací léčba rituximabem u ne-Hodgkinových lymfomů – možnosti v roce 2010

David Belada

Univerzita Karlova v Praze, LF a FN Hradec Králové, II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

Kombinace chemoterapie a rituximabu je v současné době standardní léčbou 1. linie většiny B-ne-Hodgkinových lymfomů. Přestože je u většiny pacientů touto léčbou dosaženo kompletní nebo parciální remise, u cca 30 % pacientů s agresivními lymfomy a u většiny nemocných s pokročilými stadii indolentních lymfomů onemocnění následně relabuje. Jednou z možností, jak zajistit prodloužení bezpříznakového období u pacientů s lymfomy, je podávání udržovací terapie monoklonální protilátkou anti-CD20 – rituximabem. Cílem publikace je shrnout poznatky a možnosti udržovací terapie lymfomů rituximabem v roce 2010 u jednotlivých histologických typů lymfomů, a to jak z hlediska v současné době již klinicky ověřených indikací, tak i výhledů do budoucna, včetně možných rizik této léčby.

Klíčová slova: lymfom, udržovací léčba, rituximab.

Maintenance therapy with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma – opportunities in 2010

Rituximab in combination with chemotherapy is considered a standard treatment approach for first line setting in most of non-Hodgkin's lymphomas. Although most patients can reach complete or partial remission after this treatment, about 30 % of patients with aggressive lymphoma and almost all patients with advanced stage indolent lymphomas inevitably develop a relaps. The maintenance therapy with anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, represents one of the options how to extend disease-free interval in lymphoma patients. The aim of this article is to summarize information about the rituximab maintenance therapy of lymphoma, with respect to the current approved indications as well as to future directions, including potentially risks of this approach.

Key words: lymphoma, maintenance therapy, rituximab.

Onkologie 2010; 4(3): 196–201

Úvod

Ne-Hodgkinovy lymfomy jsou v současné době skupinou nádorových onemocnění s výrazným pokrokem jak v oblasti diagnostiky, tak i léčby. Z hlediska incidence jsou lymfomy pátým nejčastějším zhoubným nádorem v naší populaci a jejich výskyt každým rokem narůstá cca o 4–5 %. V současné době je ročně diagnostikováno v České republice přes 1 200 nemocných s lymfomem (1). Na narůstající incidenci se jistě podílí lepší diagnostika lymfomů a současně i centralizace léčby v rámci České republiky. Z klinického hlediska pak představují relativně heterogenní skupinu onemocnění, která se liší svým klinickým průběhem i prognózou. Přestože došlo v posledních letech k výraznému pokroku v oblasti léčby těchto onemocnění, část pacientů stále nedokážeme přivést do dlouhodobé remise onemocnění a přiblížit je vyléčení. Zavedení rituximabu, chimerické monoklonální protilátky anti-CD20 do léčby B-ne-Hodgkinových lymfomů v roce 1997 dramaticky změnilo výsledky léčby. I přes velkou šanci na dosažení kompletní (CR) nebo parciální remise (PR) cca 30 % nemocných s agresivními B-lymfomy (zejména difúzním B-velkobuněčným lymfomem) následně relabuje. Indukční léčbou rituximabem a chemoterapií se u nemocných s indolentními lymfomy (nejčastějším typem je folikulární lymfom) dosáhne relativně vysokého

procenta kompletních a parciálních remisí, většina nemocných ale následně relabuje. Z tohoto důvodu se již před 30 lety objevila snaha zajistit delší trvání léčebné odpovědi pomocí udržovací terapie. Předpokladem úspěchu je ale kromě zajištění její účinnosti i bezpečnost, přijatelná toxicita a dobrá tolerance pacienty, což ne všechny pokusy v této oblasti v minulosti bohužel naplňovaly.

Vývoj konceptu udržovací terapie u lymfomů – éra chemoterapie a interferonu alfa

Již v osmdesátých letech minulého století byla prvně zkoušena myšlenka udržovací terapie, a to pomocí chemoterapie. V randomizované studii u 111 nemocných s indolentními lymfomy byla po dosažení kompletní remise (CR) po indukční léčbě podávána bishloroethylnitrosourea (BCNU) každých 6 týdnů po dobu 18 měsíců. Přestože takto léčení pacienti dosáhli statisticky delšího období do progresu (PFS) oproti sledované skupině bez léčby, nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití obou skupin (2). Obdobné výsledky byly zaznamenány i s chlorambucilem (3). Podávání cytostatik v této indikaci bylo provázáno nezanedbatelnou toxicitou a potenciálním rizikem sekundárních myelodysplastických syndromů a akutních leukemií. Z tohoto důvodu byl tento koncept brzy opuštěn.

Druhou cestou, která byla zkoušena v devadesátých letech minulého století, bylo použití biologické udržovací léčby, a to interferonu (INF) alfa. Výsledky celé řady klinických studií byly rozporuplné – některé prokázaly význam podávání INF alfa na zlepšení PFS, některé nikoliv (4, 5). Proto byla následně Rohatinerovou a kol. provedena metaanalýza 10 hlavních studií fáze III, která prokázala, že podání INF alfa je výhodné u pacientů, kde byl INF alfa podáván společně s chemoterapií během indukční léčby s antracyklinovým režimem (6). Velkou nevýhodou INF alfa jsou nežádoucí účinky jeho podávání, které vedly u řady nemocných k přerušení či ukončení léčby (flu-like syndrom, hepatopatie, hypotyreóza atd.). Z tohoto důvodu není tento lék z hlediska udržovací terapie příliš vhodný a v současné době se již u nemocných s lymfomy nepoužívá.

Monoklonální protilátky v udržovací léčbě lymfomů – éra rituximabu

Rituximab byl historicky první monoklonální protilátkou, která byla schválena v roce 1997 americkou FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu hematologických malignit, a to nejprve pro nemocné s relapsem folikulárního lymfomu, v klasickém dávkování 375 mg/

m² jedenkrát týdně po 4 týdny (7). Následně se jeho indikace rozšířily na oblast nemocných s difúzním B-velkobuněčným lymfomem a s folikulárním lymfomem v první linii léčby (8, 9). V současné době lze konstatovat, že podání rituximabu s chemoterapií je již standardní léčbou většiny CD20 pozitivních lymfoidních malignit. Mechanismus působení rituximabu zahrnuje cytotoxicitu závislou na komplementu (CDC – complement dependent cytotoxicity), na protilátkách (ADCC – antibody dependent cytotoxicity) a indukci apoptózy.

Rituximab má mnoho pozitivních vlastností, které z něho činí molekulu atraktivní pro udržovací terapii. Jsou to:

- minimální akutní toxicita,
- zatím žádná dlouhodobá, kumulativní toxicita,
- velmi dobrá tolerance pacienty,
- z farmakokinetického hlediska dlouhý biologický poločas, který umožňuje jej podávat jej v rámci udržovací léčby v několikaměsíčních intervalech, kdy je stále zajištěna dostatečná účinná hladina léku (za tu je považována hladina > 25 µg/ml).

Dlouhodobé udržování hladiny rituximabu umožňuje likvidovat reziduální lymfomové buňky a zajistit tak kontrolu nad onemocněním. Cílem tohoto článku je shrnout dosud známé informace týkající se udržovací léčby rituximabem u jednotlivých histologických typů lymfomů.

Udržovací léčba rituximabem u folikulárních lymfomů – 1. linie

U nemocných s indolentními lymfomy (zejména FL) byla udržovací léčba rituximabem testována v několika klinických studiích. V malé studii fáze II byla u nemocných s nově diagnostikovanými indolentními lymfomy po indukční léčbě 4 dávkami rituximabu v týdenním intervalu při dosažení kompletní (CR) nebo parciální remise (PR) podávána udržovací léčba rituximabem – a to 4 dávky v intervalu 6 měsíců celkem po dobu 2 let. Celkem u 42 % nemocných (25/60) vedla udržovací léčba rituximabem ke zlepšení léčebné odpovědi (10). Obdobné výsledky byly zaznamenány i v SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research) 35/98 studii (11). Zajímavé poznatky přinesla ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1496 studie, do které bylo zařazeno 305 nemocných s nově diagnostikovanými indolentními lymfomy (78 % mělo FL st. III a IV). Nemocní, kteří po indukční léčbě CVP dosáhli minimálně PR, byli randomizováni mezi udržovací léčbu rituximabem (ve schématu

Graf 1. ECOG 1496 – udržovací léčba rituximabem významně prodlužuje přežití bez progresce

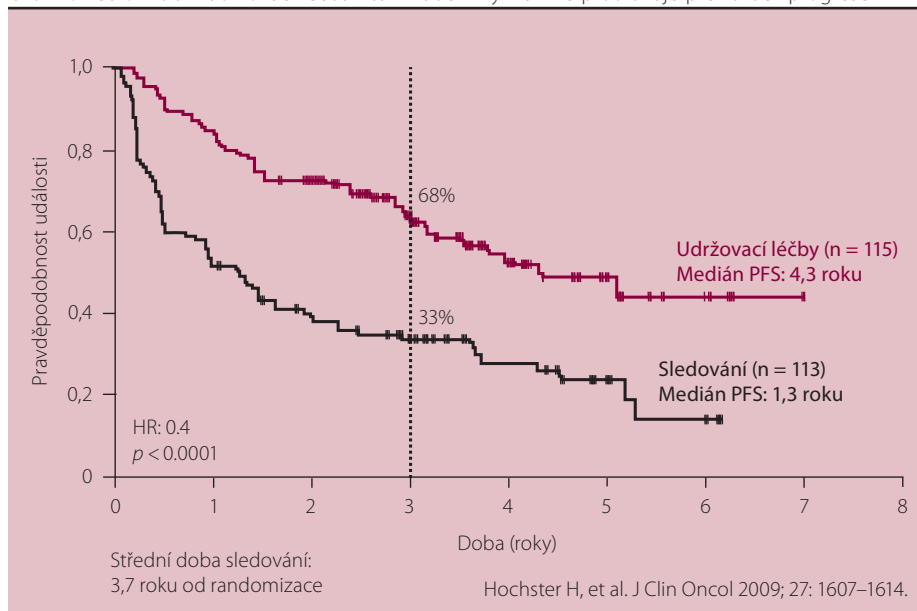
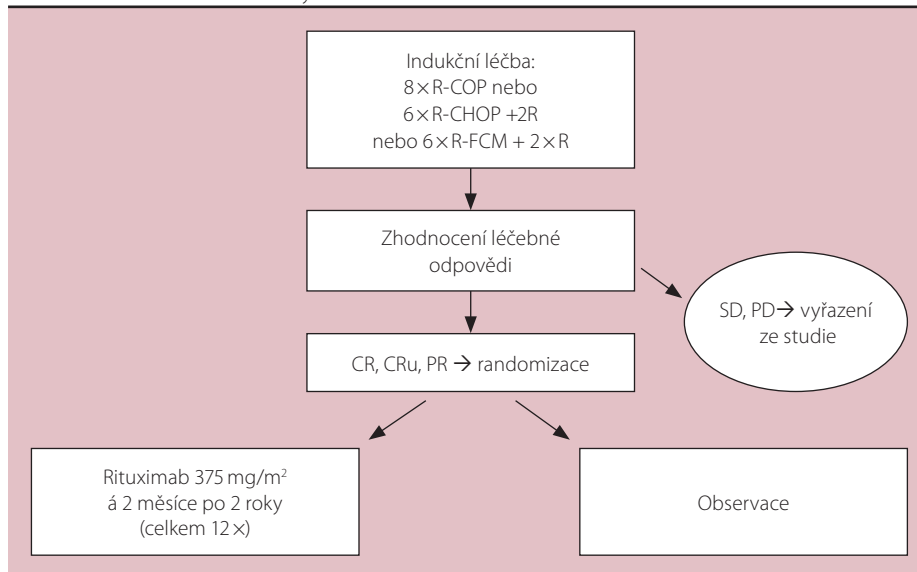


Schéma 1. PRIMA studie Primary Rituximab MAintenance



4 dávky po 1 týdně po 6 měsících po dobu 2 let) a observaci. Při mediánu sledování 3,7 roky byl prokázán významný přínos podávání udržovací léčby rituximabem, a to jak v delší době do progresu oproti sledování (4,3 vs. 1,3 roku, p < 0,0001) (12) (graf 1), tak i v delším celkovém přežití (OS ve 42 měsících byl 91 % v udržovací terapii vs. 75 % v observačním rameni, p = 0,03). Přínos udržovací léčby byl prokázán u všech podskupin dle prognostického indexu FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Podávání rituximabu nebylo spojeno se signifikantně vyšším výskytem neutropenie nebo infekčních komplikací (13). Hlavním nedostatkem této studie byla skutečnost, že nemocní byli v rámci léčby 1. linie léčeni pouze samotnou chemoterapií (studie byla zahájena před érou

imunochemoterapie jako standardní léčby FL v 1. linii), a tudíž nebylo možné tyto výsledky použít v období, kdy standardní léčbou 1. linie je imunochemoterapie.

Počátkem června 2010 byly poprvé na meetingu ASCO (American Society of Clinical Oncology) prezentovány výsledky mezinárodní, multicentrické klinické studie fáze III PRIMA (Primary Rituximab and MAintenance Treatment). Tato klinická studie, organizovaná francouzskou studijní skupinou GELA, měla zjistit význam udržovací léčby rituximabem v 1. linii léčby FL, a to po podání imunochemoterapie v rámci indukční terapie. Více jak 1 200 nemocných s nově diagnostikovaným FL vyžadujícím léčbu dle GELF kritérií bylo léčeno v rámci 1. linie kombinací rituximabu a chemoterapie

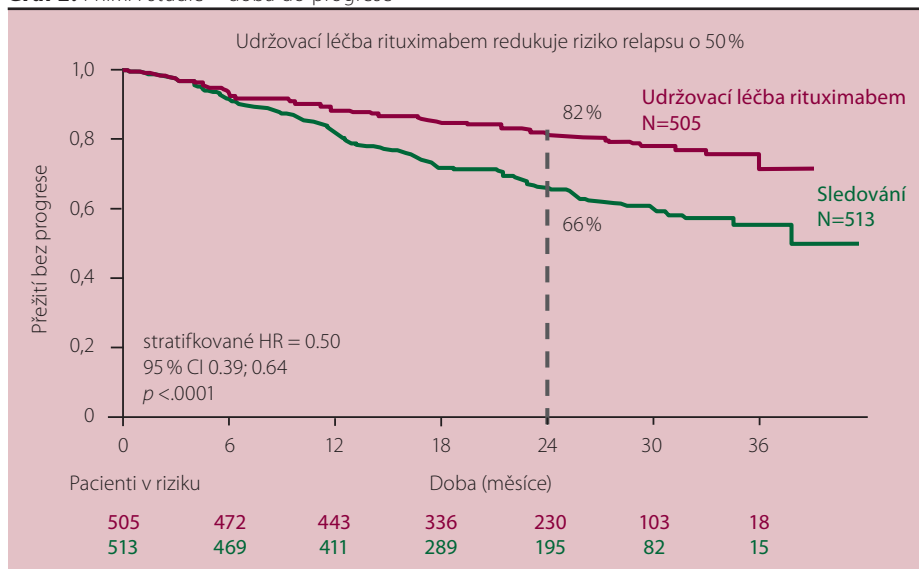
(8×R-COP, 6×R-CHOP + 2×R nebo 6×R-FCM + 2×R – volba typu indukční léčby byla dle rozhodnutí centra). Nemocní, kteří dosáhli CR nebo PR po první linii léčby, byli poté randomizováni mezi observaci a udržovací léčbu rituximabem – 1× za 2 měsíce po dobu 2 let (tedy 12 dávek) (schéma 1). Primárním cílem studie bylo zjistit, zda udržovací léčba rituximabem zlepšuje dobu do progresu lymfomu.

V rámci léčby 1. linie byl nejčastěji preferovaným léčebným režimem R-CHOP (74 %), méně často R-COP (23 %) a minimálně R-FCM (3 %). Nutno poznamenat, že cílem studie nebylo porovnávat efektivitu těchto režimů mezi sebou, jeho volba závisela čistě na rozhodnutí daného centra. Z prezentovaných výsledků studie vyplývá jednoznačný přínos udržovací léčby rituximabem u nemocných s FL v 1. linii léčby. Při mediánu sledování souboru 24 měsíců došlo u nemocných, kteří byli léčeni rituximabem v udržovací terapii po 2 měsících, k 50% redukci rizika relapsu lymfomu oproti observačnímu rameni studie. Bez progresu tak bylo ve 24 měsících sledování 82 % pacientů léčených rituximabem oproti 66 % pacientů, kteří byli jen sledováni. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,0001$) (graf 2). Prospěch z udržovací léčby byl zaznamenán u všech klinických podskupin nemocných rozdělených dle věku, prognostických indexů, typu indukční léčby či odpovědi na ní (CR vs. PR). Rovněž analýza sekundárních cílů studie (doba do další protilymfomové léčby a doba do další chemoterapie) prokázala jednoznačný přínos udržovací léčby rituximabem (graf 3). Rozdíl v celkovém přežití zatím nebyl zaznamenán, což je ale způsobeno zatím krátkým sledováním souboru. I přes o něco vyšší výskyt infekčních komplikací v rameni s udržovací terapií rituximabem bylo jeho podávání bezpečné, ve většině případů se jednalo o klinicky nezávažné infekce gr. 1–2 (14). Na základě výsledků studie PRIMA se stává udržovací léčba rituximabem po 2 měsících po dobu 2 let novým zlatým standardem léčby 1. linie FL.

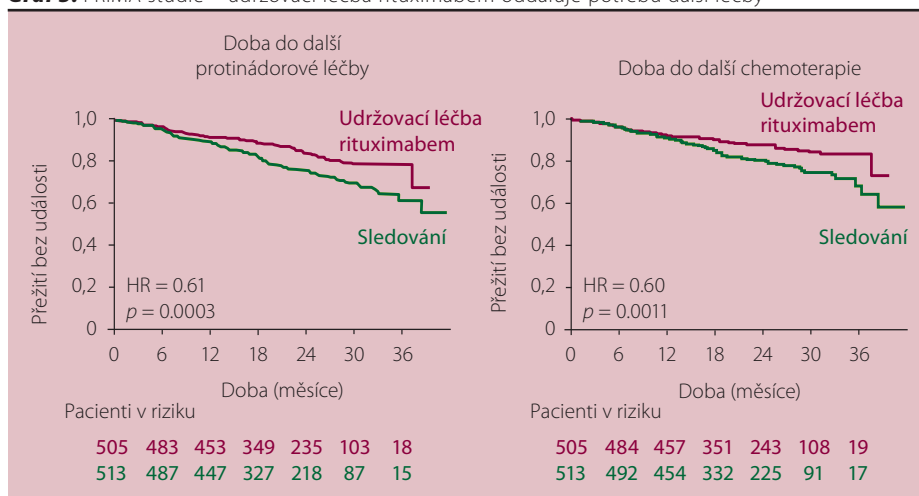
Udržovací léčba rituximabem u indolentních lymfomů v relapsu onemocnění

V roce 1998 byla zahájena EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Intergroup 20981 studie, která hodnotila význam udržovací léčby rituximabem u nemocných s relapsem FL (15). Nemocní byli léčeni v době relapsu režimem CHOP ± rituximab (1. randomizace). Následně byli nemocní, u kterých bylo dosaženo alespoň PR, podruhé

Graf 2. PRIMA studie – doba do progresu



Graf 3. PRIMA studie – udržovací léčba rituximabem oddaluje potřebu další léčby



randomizováni mezi observaci a udržovací léčbu rituximabem ve standardní dávce 375 mg/m² po 3 měsících po dobu 2 let (nebo do progresu). Cílem studie bylo zjistit význam přidání rituximabu k chemoterapii CHOP v léčbě relapsu indolentních lymfomů a zejména posoudit význam vlastní udržovací terapie rituximabem. Přidání rituximabu k chemoterapii CHOP vedlo k významně vyššímu dosažení CR po indukční léčbě (29,5 % po R-CHOP oproti 15,6 % po CHOP, $p < 0,0001$). Medián doby do progresu se prodloužil udržovací léčbou rituximabem více jak 3× – z 15 měsíců na 51,5 měsíců (graf 4), což se promítlo i do lepšího celkového přežití nemocných (graf 5). Tento pozitivní efekt byl sledován u všech podskupin nemocných – tedy jak u skupiny iniciálně léčených samotnou chemoterapií CHOP, tak i po režimu R-CHOP, současně i v podskupině nemocných, kteří dosáhli CR, tak i PR po úvodní terapii. Udržovací léčba rituximabem byla provázena minimální toxicitou, pouze

4 % nemocných musela přerušit udržovací léčbu z důvodu toxicity. Podobné výsledky byly zaznamenány i ve studii německé skupiny pro nízké maligní lymfomy, kde nemocní po indukční léčbě FCM ± rituximab byli randomizováni mezi udržovací léčbu rituximabem – 4 dávky po 1 týdnů v 3. a 9. měsíci po ukončení indukční léčby – a sledování. Význam udržovací léčby se zatím promítl jen v delší době do progresu, nikoliv v statisticky lepším OS. Tato skutečnost ale může být způsobena skutečností, že valná většina nemocných, kteří nedostali rituximab v rámci udržovací léčby, jím byla léčena při následném relapsu lymfomu, což výsledky z hlediska OS mezi oběma skupinami stírá (16).

Ke shrnutí významu udržovací léčby rituximabem u nemocných s relapsem folikulárního lymfomu byla provedena Vidalem metaanalýza, do které bylo zahrnuto 1 143 pacientů z 5 velkých randomizovaných studií. Ze závěrů této analýzy vyplývá, že nemocní léčení udržovací léčbou ri-

tuximabem měli statisticky významně lepší dobu do progresu i celkové přežití oproti observační skupině. Jedinou nevýhodou udržovací léčby rituximabem bylo vyšší riziko infekcí (17). Přehled hlavních randomizovaných studií s udržovací terapií rituximabem je shrnut v tabulce 1.

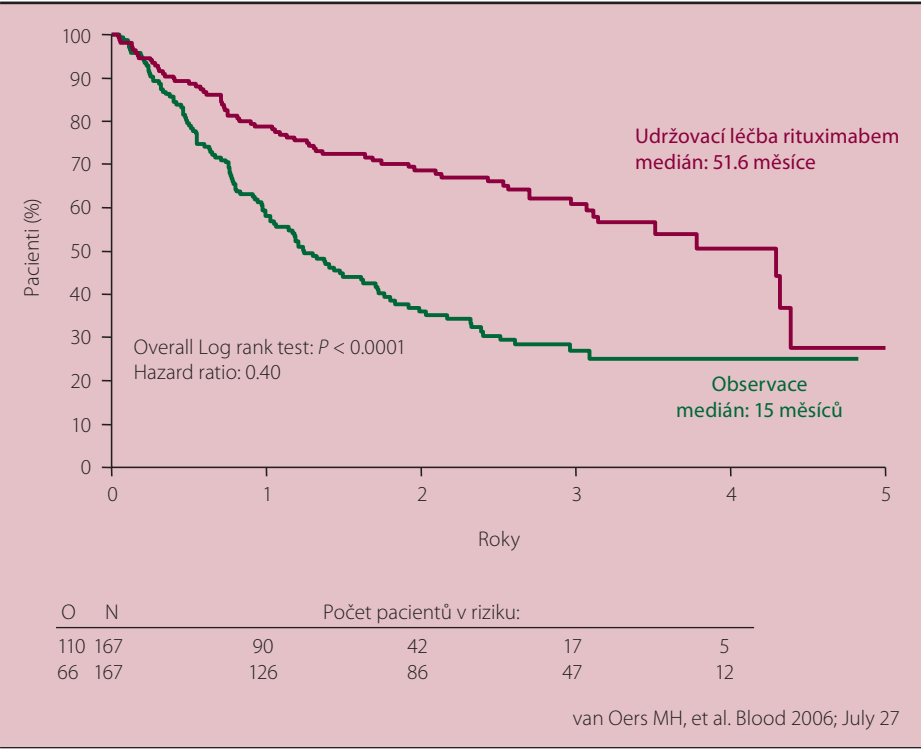
Udržovací léčba rituximabem u lymfomů z plášťové zóny (mantle cell lymphoma – MCL)

Lymfomy z plášťové zóny jsou řazeny mezi indolentní lymfomy (a to i v rámci celé řady studií). Klinicky se ale projevují agresivním průběhem s mediánem přežití v éře rituximabu mezi 4–5 lety. Přestože nemocní zpravidla odpoví na indukční léčbu, onemocnění má tendenci brzy (cca do 2 let) relabovat. Z tohoto důvodu se i v této indikaci zkoušelo podávání udržovací léčby rituximabem. Příkladem je německá studie randomizující pacienty s relapsem MCL mezi FCM a R-FCM s následnou druhou randomizací mezi udržovací léčbu rituximabem (4 dávky po týdnu 3 a 9 měsíců po indukci) a observaci. Studie prokázala význam udržovací léčby rituximabem v delší době do selhání terapie ($p = 0,04$) (graf 6) (11). Rozdíl v celkovém přežití nebyl shledán. Některé další studie fáze II poukazují na možný význam udržovací léčby rituximabem u nemocných s MCL, větší randomizované studie ale bohužel chybějí. I z tohoto důvodu nelze považovat tuto indikaci v současné době za standardní a jednoznačnou.

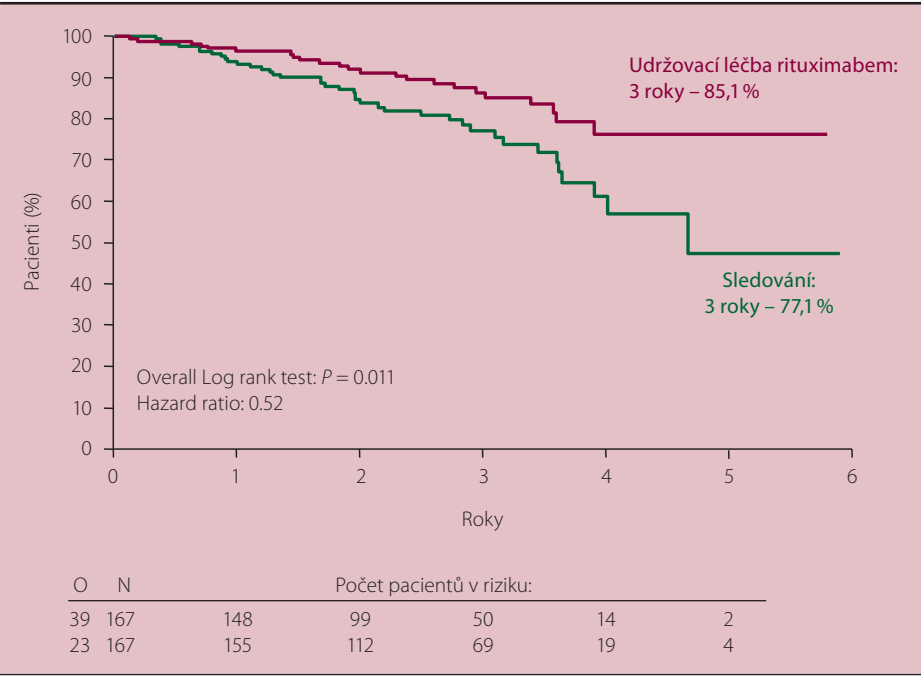
Udržovací léčba rituximabem u agresivních lymfomů

Účinnost rituximabu u pacientů s nově diagnostikovaným difúzním B-velkobuněčným lymfomem byla prokázána v rámci několika randomizovaných studiích (8, 18). Imunochemoterapie R-CHOP se tak stala od roku 2002 standardní léčbou 1. linie. Přestože u indolentních lymfomů v současné době existuje poměrně hodně důkazů prokazujících efektivitu udržovací léčby rituximabem, u agresivních lymfomů jsou informace v tomto směru

Graf 4. EORTC 20981 studie: doba do progresu od druhé randomizace



Graf 5. EORTC 20981 studie: udržovací léčba rituximabem zlepšuje OS



Tabulka 1. Přehled randomizovaných klinických studií u nemocných s folikulárním lymfomem s udržovací léčbou rituximabem

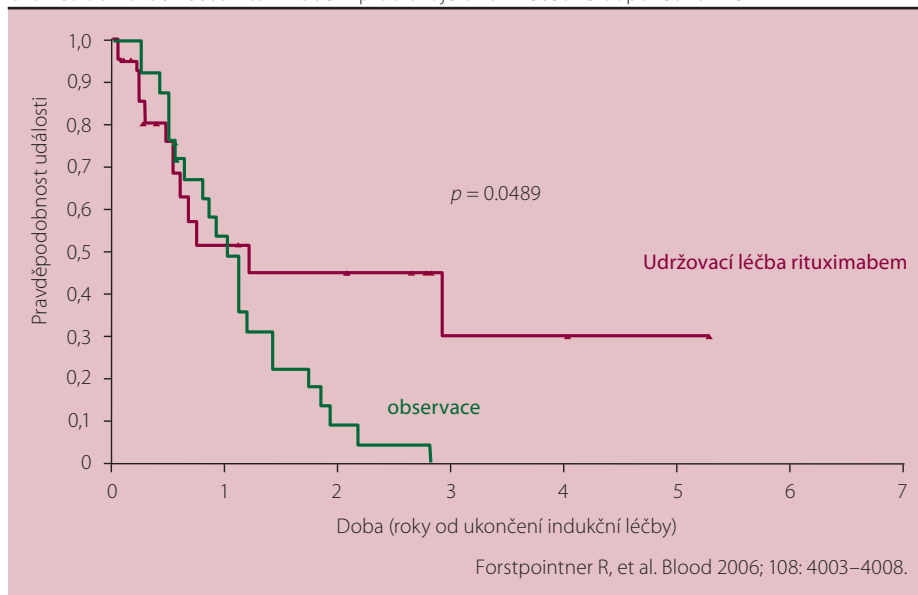
	Studijní skupina	Fáze studie	Linie léčby	Indukční léčba	Efekt maintenance terapie
Hainsworth, et al.	Minnie Pearl	II	první	rituximab	ORR 73 %
Salles, et al.	GELA	III	první	R-CHEMO	2y PFS ↑ 66% → 82 %
Ghelmini, et al.	SAKK 35/98	III	první/druhá	rituximab	EFS ↑ 12M → 23M
Hainsworth, et al.	Minnie Pearl	II	druhá	rituximab	PFS ↑ 7M → 31M
Hochster, et al.	ECOG 1496	III	první	CVP	PFS ↑ 16M → 52M
van Oers, et al.	EORTC 20981	III	druhá	CHOP±R	PFS ↑ 16M → 44M
Forstpointner, et al.	GLSG	III	druhá	FCM±R	DR ↑ 17M → NR

velmi omezené. Jedinou dokončenou randomizovanou klinickou studií je US Intergroup studie. V této studii fáze III byli nemocní nad 60 let s nově diagnostikovaným difúzním B-velkobuněčným lymfomem randomizováni mezi CHOP a R-CHOP chemoterapii a druhá randomizace byla mezi udržovací léčbu rituximabem (4 dávky po 1 týdnu po 6 měsících po dobu 2 let) a observaci. Nemocní, kteří dostávali udržovací léčbu měli statisticky významně delší dobu do selhání léčby ($p = 0,0009$). Tento rozdíl se ale nepromítnul do lepšího OS. Další subanalýzou se navíc ukázalo, že z udržovací léčby rituximabem profitovali nemocní léčení v indukci samotnou chemoterapií CHOP, nikoliv ale ti, co dostali v indukci R-CHOP (19). Význam udržovací terapie v této indikaci je tedy zatím sporný. V současné době probíhá několik randomizovaných studií, které by měly na tuto otázku definitivně odpovědět. V rámci léčby 1. linie probíhá studie NHL-13, ve které jsou nemocní, kteří po indukční chemoterapii R-CHOP dosáhli CR, randomizováni mezi udržovací léčbu rituximabem (1 dávka po 2 měsících po dobu 2 let) a observaci. U pacientů s relapsem difúzního B-velkobuněčného lymfomu pak probíhá studie CORAL, kde byli mladší nemocní randomizováni mezi záchrannou léčbu R-ICE a R-DHAP a poté po autologní transplantaci proběhla druhá randomizace mezi udržovací léčbu rituximabem (1 dávka po 2 měsících po dobu 2 let) a observaci. Výsledky udržovací léčby v těchto dvou studiích dosud nebyly publikovány. Podávání rituximabu u nemocných s DLBCL v rámci udržovací léčby v současné době proto není dle dosud dostupných informací z klinických studií indikováno.

Udržovací léčba rituximabem po vysokodávkované terapii

V poslední době byly prezentovány zajímavé výsledky týkající se udržovací léčby rituximabem po vysokodávkované terapii. Ve studii britských autorů byly na ASCO 2010 prezentovány výsledky studie u nemocných s FL (nejčastěji ve 2. remisi onemocnění), kde po vysokodávkované chemoterapii BEAM byla při dosažení PR či CR podávána udržovací léčba rituximabem ve standardním dávkování po 3 měsících po dobu 2 let – kontrolní rameno bylo jen sledováno. Z výsledků studie je patrné, že podávání udržovací léčby rituximabem vedlo ke statisticky delší době do progresu (PFS v 5 letech 58.8 % vs. 42.6 %, $p = 0,02$, HR = 1.50) (20). Z tohoto hlediska se jeví tato léčba jako efektivní a lze ji považovat za bezpečnou.

Graf 6. Udržovací léčba rituximabem prodlužuje trvání léčebné odpovědi u MCL



Bezpečnost rituximabu v rámci udržovací léčby

Rituximab byl zaveden do léčby ne-Hodgkinových lymfomů v roce 1997. Od té doby jím bylo léčeno několik miliónů nemocných po celém světě (jen v České republice je ročně léčeno tímto lékem cca 1 500 nemocných). Jeho velkou výhodou je minimální toxicita, takže lze ve většině případů lék podávat ambulantně. Část pacientů má po první aplikaci mírnou alergickou reakci projevující se většinou zimnicí, třesavkou, výjimečně pak závažnějšími alergickými projevy (vyrážka, hypotenze, bradykardie). Většina těchto reakcí je ale spojena jen s první aplikací léku. Proto je nutné dodržovat správné podávání premedikace steroidy, paracetamolem a antihistaminiky. Všechny studie porovnávající chemoterapii s imunochemoterapií s rituximabem prokázaly, že přidání této protilátky nevedlo ke zvýšení toxicity léčby (10–12, 15–17). Kanadští autoři dokonce prezentovali doporučení, že pokud nemocný při první aplikaci rituximabu nemá reakci na podávaný lék, možno od následující infuze zkrátit dobu podávání na 90 minut (místo klasických 180–240 minut), což je z praktického hlediska ambulantního provozu velmi výhodné (21).

Bezpečnost rituximabu byla sledována i v rámci klinických studií s udržovací léčbou. Z výsledků těchto studií vyplývá, že jediným nežádoucím účinkem této léčby je vyšší riziko infekce horních dýchacích cest, riziko fatálních infekčních komplikací udržovací léčba rituximabem nezvyšuje (10). Z tohoto důvodu je vždy nutno zvažovat potenciální benefit léčby u nemocných s těžkým protilátkovým imunodeficiem (s hladinou IgG < 5 g/l). Hladiny B-lymfocytů

jsou po léčbě sníženy a jejich úprava trvá až 6 měsíců po dokončení léčby. Mezi vzácné, ale pozorované komplikace udržovací léčby rituximabem patří pozdní neutropenie („late onset neutropenie“), ojediněle pak reaktivace hepatitidy B či progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Přestože koncept udržovací léčby rituximabem je u mnoha klinických jednotek již nezpochybnitelný a u dalších se jeví velmi nadějný, existují i v této oblasti mnohé otázky.

Optimální schéma podávání rituximabu

Optimální schéma podávání rituximabu vyplývá z farmakokinetických studií, které prokázaly, že hladina léku > 25 µg/ml je dostatečná pro eliminaci nádorových buněk. Na druhou stranu nutno poznamenat, že i tato hladina byla stanovena arbitrárně (22). V současné době se používá několik schémat podávání:

- 4 dávky po týdně 1x za 6 měsíců po dobu 2 let (ECOG 1496 studie)
- 1 dávka po 2 měsících po dobu 2 let (1. linie FL – PRIMA studie)
- 1 dávka po 3 měsících po dobu 2 let (relapsy FL – EORTC 20981 studie)

Optimální délka udržovací terapie rituximabem

Délka udržovací léčby je v současné době doporučována maximálně na 2 roky, což je doba, která je z výsledků studií účinná a zároveň prokazatelně bezpečná. Z klinického hlediska by pro nemocné (zejména s indolentními lymfomy) bylo možná do budoucna výhodnější i delší podávání této léčby (například

až do relapsu). Dosud ale nemáme k dispozici informace o bezpečnosti dlouhodobějšího podávání rituximabu. V současné době probíhá ve Švýcarsku klinická studie SAKK 35/03 testující dlouhodobé podávání tohoto léku, a to až po dobu 5 let.

Potenciální nežádoucí účinky udržovací léčby

Z dlouhodobého podávání udržovací léčby rituximabem vyplývají další otázky, například jak se dlouhodobější terapie rituximabem promítne do hladin imunoglobulinů. Již nyní je známo, že nemocní s hladinou IgG < 5 g/l jsou pro podávání udržovací léčby rituximabem riziková. Současně se zkoumá, zda udržovací léčba rituximabem neovlivňuje incidenci a typ histologických transformací FL, zda nemůže dojít k selekci CD20 negativních relapsů a v neposlední řadě zůstává otázkou, jak léčit nemocné s relapsy vzniklými v průběhu nebo krátce po skončení udržovací léčby rituximabem – tedy nemocné rituximab refrakterní dle současné definice. Tyto otázky by měly zodpovědět probíhající a budoucí prospektivní klinické studie. Do budoucna nelze vyloučit ani kombinaci rituximabu s dalšími molekulami, jako jsou bortezomib, lenalidomid a další.

Závěr

V současné době existují jednoznačná data prokazující význam udržovací léčby rituximabem u nemocných s folikulárními lymfomy, a to u nemocných, kde bylo indukční léčbou imunochemoterapií dosaženo PR nebo CR. V první linii léčby je na základě výsledků studie PRIMA rituximab indikován k podání 1x po 2 měsících po dobu 2 let (tedy 12 dávek). V relapsu FL pak dle výsledku EORTC 20981 studie indikováno podání 1 dávky po 3 měsících po dobu 2 let. U nemocných s lymfomem z buněk plášťové zóny jsou výsledky udržovací léčby nadějně, je ale nezbytné jejich ověření v rámci dalších klinických studií.

U nemocných s agresivními lymfomy (DLBCL) čekáme na výsledky studií, které ověřují význam udržovací léčby rituximabem v éře imunochemoterapie v indukční léčbě (NHL-13 pro první linii a CORAL pro relapsy).

Udržovací léčba rituximabem v každém případě představuje velkou naději na dlouhodobé udržení remise u nemocných s indolentními lymfomy, zejména u pacientů s folikulárním lymfomem. Do budoucna nelze vyloučit, že doba udržovací léčby bude díky velmi dobrému profilu toxicity rituximabu delší, event. až do progresu onemocnění.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Papajik T, Trněný M, a kol. Epidemiologie ne-hodgkinových lymfomů v České republice, Evropě a Severní Americe. *Onkologie* 2009; 3(3): 141–146.
2. Ezdinli EZ, et al. The effect of intensive intermittent maintenance therapy in advance low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1987; 60: 156–160.
3. Steward WP, et al. Maintenance chelorbucil after CVP in the management of advance stage, low grade histologic type non-Hodgkin's lymphoma. A randomized prospective study with an assessment of prognostic factors. *Cancer* 1988; 61: 441–447.
4. Aviles A, et al. Interferon alpha 2b as a maintenance in low-grade non-Hodgkin's lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 495–499.
5. Arranz R, et al. Role of interferon alfa 2b in the induction and maintenance treatment of low grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1538–1546.
6. Rohatiner AZ, et al. Metaanalysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2215–2223.
7. McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825–2833.
8. Feugier P, Hoof AV, et al. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117–4126.
9. Marcus R, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Clin Oncol* 2008; 26(28): 4537–4538.
10. Hainsworth JD, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4261–4267.

11. Ghelmini M, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
12. Hochster H, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1607–1614.
13. Hochster HS, et al. Results of E1496: a phase II trial of CVP with or without maintenance rituximab in advance indolent lymphoma (NHL), abstract. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl): 6502.
14. Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumour burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 7, 2010 (suppl); abstr 8004.
15. van Oers M, 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 trial. *Blood* 2006; 108: 3295–3301.
16. Forstpointner R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCR) significantly prolongs survival as compared with FCR alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma. Results of a prospective randomized phase III study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
17. Vidal L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 2448–2455.
18. Pfreundschuh M, Trumper L, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients < 60 years with diffuse large B-cell lymphoma with CHOP-like regimen with or without rituximab – early stopping after the first interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: Abstract 556.
19. Habermann TM, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3121–3127.
20. Pettengell R, et al. Randomized study of rituximab in patients with relapsed or resistant follicular lymphoma prior to high-dose therapy as in vivo purging and to maintain remission following high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 7(suppl); abstr 8005.
21. Sehn LH, Donaldson J, et al. Rapid infusion rituximab in combination with steroid containing chemotherapy can be given safely and substantially reduces resource utilization (abstract). *Blood* 2004; 104: 394a.
22. Gordan LN, et al. Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1096–1102.

MUDr. David Belada, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, LF a FN Hradec Králové
II. interní klinika – oddělení klinické hematologie
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
david.belada@seznam.cz



**PROTOŽE CHCE
ZAŽÍT JEHO
PRVNÍ VERNISÁŽ**



**PRO BĚŽNÉ
OKAMŽIKY ŽIVOTA**



**ZMĚŇTE
BUDOUCNOST**

