

Zdravljenje Nehodgkinovih limfomov z rituksimabom

Barbara Jezeršek Novaković in Ana Benigar

Povzetek

Uvedba rituksimaba v zdravljenje bolnikov z Nehodgkinovimi limfomi je spremenila dolgoročno prognozo bolnikov s CD20-pozitivnimi B-celičnimi limfomi, predvsem folikularnimi in difuznimi velikoceličnimi B-limfomi. Smernice NCCN priporočajo uporabo rituksimaba tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi vrstami limfomov, kot so marginalnocelični limfomi, limfomi plaščnih celic ter drobnocelični limfocitni limfomi/kronična limfatična levkemija. Dodatek rituksimaba h kemoterapiji izboljša odgovor na zdravljenje, podaljša trajanje remisij in celokupno preživetje tako pri bolnikih s folikularnimi ali drugimi indolentnimi CD20-pozitivnimi limfomi kot pri bolnikih z difuznimi velikoceličnimi B-limfomi. Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom pri indolentnih limfomih še podaljša trajanje remisij, nekatere raziskave so pokazale tudi daljše celokupno preživetje. Vzdrževalno zdravljenje pri agresivnih limfomih verjetno ne prinese dodatnega izboljšanja, če so bolniki že med indukcijskim zdravljenjem dobivali rituksimab.

Na Onkološkem inštitutu rituksimab uporabljamo že od leta 1998. Od 2004 do 2006 smo z njim samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo zdravili 340 bolnikov. Med temi je bilo 46,8 % bolnikov z difuznimi velikoceličnimi B-limfomi in 19,4 % s folikularnimi limfomi. Kombinacijo R-CHOP je prejelo 67,4 % bolnikov, ostali pa so prejeli druge kombinacije. Celotni odgovor na zdravljenje pri vseh bolnikih ne glede na histološki podtip limfoma je bil 78,8-odstoten (62,4 % popolnih odgovorov, 2,6 % nepotrjenih popolnih odgovorov, 13,8 % delnih odgovorov), najboljši celotni odgovor pa smo dosegli pri folikularnem agresivnem limfomu (91,7 %). Pri 75 % vseh bolnikov ne glede na histološki podtip je odgovor trajal več kot 12 mesecev, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo. Najdaljše preživetje brez ponovitve bolezni smo ugotovili pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom. Po 26 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje bolnikov ne glede na podtip limfoma 75-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo. Celokupno preživetje je bilo najboljše pri bolnikih s folikularnim indolentnim limfomom. Rezultati zdravljenja bolnikov z Nehodgkinovimi limfomi z rituksimabom na Onkološkem inštitutu so v celoti primerljivi z rezultati večjih randomiziranih raziskav. Rituksimab zaradi ugodnega vpliva na dolgoročno prognozo bolnikov s CD20-pozitivnimi limfomi predstavlja standard v obravnavi teh bolnikov.

Uvod

Nehodgkinovi maligni limfomi (NHL) so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (natural killers – NK). V Sloveniji so v

letu 2004 NHL predstavljali 3,6 % vseh malignomov in 4,5 % vzrokov smrti zaradi raka. Obolevanje za NHL iz leta v leto narašča. Od 1975 do 1991 je v ZDA naraščalo za 3,6 % na leto, od 1991 do 2003 pa za 0,4 % na leto. V Sloveniji je bila incidenca NHL od 2000 do 2004 za 22,1 % večja kot od 1995 do 1999, v letu 2007 pa je glede na obdobje od 2000 do 2004 napovedan porast za 9,7 %. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je v letu 2004 zbolelo 390 bolnikov za Nehodgkinovimi limfomi (število vključuje bolnike s plazmocitomom in kronično limfatično levkemijo, ne pa bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo; teh je bilo 23 v letu 2004) (1–3).

V ZDA in zahodnih evropskih državah prevladujejo B-celični limfomi, ki predstavljajo od 85 do 90 % vseh NHL. Isto velja za Slovenijo. Najpogostejša histološka podtipa NHL sta difuzni velikocelični B-limfom (DVCB) in folikularni limfom; v letu 2004 sta predstavljala 34,9 % in 16,4 % vseh novoodkritih NHL v Sloveniji (1–3).

Rituksimab je himerno (mišje-humano) monoklonalno protiteleso IgG1 κ , ki se veže na antigen CD20. Tega najdemo na površini praktično vseh malignih in normalnih B-limfatičnih celic. Njegova vloga ni natančno znana, domnevno pa je vpleten v nadzor proliferacije, aktivacije in diferenciacije limfatičnih celic ter v sprožanje apoptoze. Vežava rituksimaba na antigen CD20 prek mehanizmov od komplementa odvisne citotoksičnosti, s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti in apoptoze povzroči propad limfatičnih celic. Rituksimab tudi poveča občutljivost limfatičnih celic za citotoksično delovanje nekaterih citostatikov (4–8).

Rituksimab je v klinični uporabi od leta 1997, ko so ga začeli uporabljati za zdravljenje bolnikov s ponovitvami folikularnih in drugih CD20-pozitivnih indolentnih NHL v monoterapiji. Pozneje se je izkazal kot učinkovit tako pri zdravljenju indolentnih kot agresivnih CD20-pozitivnih limfomov (3, 7, 9).

Pri bolnikih s folikularnimi ali drugimi indolentnimi CD20-pozitivnimi limfomi je rituksimab učinkovit samostojno (imunoterapija) ali v kombinaciji s citostatiki (kemoimunoterapija), bodisi v prvem zdravljenju ali v zdravljenju ponovitev bolezni. Pri prvem zdravljenju bolnikov s folikularnimi limfomi dodatek rituksimaba h kemoterapiji izboljša odgovor na zdravljenje, podaljša trajanje remisij in celokupno preživetje. Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom pa dodatno podaljša trajanje remisij, nekatere raziskave so pokazale tudi daljše celokupno preživetje (3, 9).

Tudi pri prvem zdravljenju bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom dodatek rituksimaba h kemoterapiji CHOP (ali podobni) izboljša odgovor na zdravljenje in celokupno

preživetje. Pomen vzdrževalnega zdravljenja pri agresivnem limfomu je manj jasen. Pri bolnikih, ki so že v indukcijskem zdravljenju dobivali rituksimab, vzdrževalno zdravljenje verjetno ne prinese dodatnega izboljšanja (3, 9).

Rituksimab pri zdravljenju folikularnih in drugih indolentnih limfomov

Monoterapija z rituksimabom

Prva odobrena indikacija rituksimaba je bilo zdravljenje folikularnih ali indolentnih limfomov ob ponovitvi bolezni oziroma če predhodno zdravljenje ni bilo uspešno. Rituksimab so uporabljali samostojno, v standardnem odmerku enkrat na teden, 4 do 8 tednov. V različnih raziskavah je bil celotni odgovor na zdravljenje med 40 in 50 %, mediano trajanje odgovora pa približno 12 mesecev. Pri bolnikih, ki so to zdravljenje prejeli v prvi liniji, je bil celotni odgovor med 70 in 80 %, mediano trajanje odgovora pa od 18 do 26 mesecev (3, 9).

Kemoimunoterapija

V poznejšem obdobju so štiri randomizirane raziskave pokazale, da dodatek rituksimaba k različnim kemoterapijam v prvem zdravljenju folikularnih in drugih indolentnih NHL izboljša odgovor na zdravljenje, podaljša trajanje remisij in celokupno preživetje (tabela 1).

Raziskava	Zdravljenje	Celotni odgovor (%)	Celokupno preživetje (%)	p-vrednost
Marcus s sod.	R-CVP	81	4-letno 83	0,029
	CVP	57		
Hiddeman s sod.	R-CHOP	96	2-letno 95	0,016
	CHOP	90		
Herold s sod.	R-MCP	92	4-letno 87	0,0096
	MCP	75		
Foussard s sod.	R-CHVP- α IFN	84	3,5-letno 91	0,029
	CHVP- α IFN	73		

Tabela 1. Dodatek rituksimaba h kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja folikularnih in indolentnih limfomov izboljša odgovor na zdravljenje in podaljša celokupno preživetje. Povzeto po: Molina A. A decade of rituximab: Improving survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 237–50.

Marcus s sodelavci je dokazal, da dodatek rituksimaba h kemoterapiji CVP izboljša celotni odgovor (81 % proti 57 %) in v primerjavi s samim CVP več kot podvoji trajanje remisije (34 mesecev proti 15 mesecev). Statistično značilno se je izboljšalo tudi 4-letno celokupno preživetje (83 % proti 77 %) (10).

Hiddeman s sodelavci je potrdil, da dodatek rituksimaba h kemoterapiji CHOP statistično značilno izboljša celotni odgovor (96 % proti 90 %) in v primerjavi s samim CHOP podaljša trajanje odgovora. Izračunano 2-letno celokupno preživetje je bilo statistično značilno boljše pri R-CHOP (95 % proti 90 %) (11).

Podobni so podatki Herolda s sodelavci za dodatek rituksimaba h kemoterapiji MCP in Foussarda s sodelavci za dodatek rituksimaba h kombinaciji CHVP- α IFN. V obeh primerih so se statistično značilno izboljšali odgovor na zdravljenje, trajanje odgovora in celokupno preživetje (12, 13).

Izboljšanje celokupnega preživetja po dodatku rituksimaba h kemoterapiji v prvem ali ponovnem zdravljenju folikularnih ali indolentnih NHL in limfomov plaščnih celic je potrdila tudi metaanaliza Schulza s sodelavci, ki je združila podatke petih randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih 994 bolnikov. Dodatek rituksimaba h kemoterapiji je v primerjavi s samo kemoterapijo statistično značilno izboljšal preživetje, z razmerjem tveganja za umrljivost 0,65 (95 % interval zaupanja: 0,54–0,78) (14).

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po različnih shemah, ki sledi uspešnemu indukcijskemu zdravljenju z rituksimabom v monoterapiji, z rituksimabom in kemoterapijo ali samo s kemoterapijo, prispeva k boljšemu nadzoru bolezni pri bolnikih s folikularnimi ali indolentnimi NHL. Podaljša namreč trajanje remisij, nekatere raziskave so potrdile tudi daljše celokupno preživetje.

Ghielmini s sodelavci in Hainsworth s sodelavci sta v raziskavah potrdila daljše trajanje odgovora z vzdrževalnim zdravljenjem z rituksimabom, ki je sledilo indukcijskemu zdravljenju z rituksimabom v monoterapiji (15, 16). Hochster s sodelavci pa je dokazal, da vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po prvotinskem zdravljenju napredovalih folikularnih limfomov s kemoterapijo CVP podaljša tako trajanje odgovora kot tudi celokupno preživetje (17). Tudi van Oers s sodelavci in Forstpointner s sodelavci sta potrdila, da vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po zdravljenju neodzivnih folikularnih limfomov ali ponovitev folikularnih limfomov (Forstpointner tudi limfomov plaščnih celic) s kemoterapijo (CHOP, FCM) ali kemoimunoterapijo (R-CHOP, R-FCM) podaljša trajanje odgovora, statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja pa je bilo dokazano le v raziskavi van Oersa (tabela 2) (18, 19).

Raziskava	Populacija	Indukc. zdravl.	Vzdrževalno zdravljenje	Celokupno preživetje (%)	p-vrednost
Hochster s sod.	novoodkriti napredovali folikularni NHL	CVP	R	4-letno 88	0,03
			opazovanje		
van Oers s sod.	ponovitve/neodzivni folikularni NHL	R-CHOP	R	3-letno 85	0,011
		CHOP	opazovanje		
Forstpointner s sod.	ponovitve/neodzivni folikularni NHL in NHL plaščnih celic	R-FCM	R	3-letno 77	0,10
		FCM	opazovanje		

Tabela 2. Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po kemoterapiji ali kemoimunoterapiji podaljša trajanje remisij pri folikularnih in indolentnih limfomih. Povzeto po: Molina A. A decade of rituximab: Improving survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 237–50.

V raziskavah so bolniki prejeli vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom po različnih shemah, v prihodnosti pa je treba določiti optimalno shemo dajanja vzdrževalnih odmerkov rituksimaba in optimalno trajanje takšnega zdravljenja. Poleg tega je treba določiti, kakšna je dobit vzdrževalnega zdravljenja po prvotinskem zdravljenju folikularnega limfoma s kemoimunoterapijo.

Rituksimab pri zdravljenju agresivnih limfomov

Pri bolnikih z novoodkritimi difuznimi velikoceličnimi B-limfomi dodatek rituksimaba h kemoterapiji CHOP (ali podobni) izboljša celotni odgovor in podaljša celokupno preživetje pri starejših in pri mlajših bolnikih z dobro prognozo.

Feugier s sodelavci je potrdil, da dodatek rituksimaba k terapiji CHOP pri prvem zdravljenju bolnikov, starejših od 60 let, v primerjavi s samim CHOP statistično značilno izboljša celotni odgovor in 5-letno preživetje (20). O raziskavi med bolniki, starejšimi od 60 let in z difuznim velikoceličnim B-limfomom, poroča tudi Habermann s sodelavci. V tej raziskavi sicer niso potrdili statistično značilnih razlik v celotnem odgovoru, vendar pa je bilo celokupno 3-letno preživetje statistično značilno boljše pri bolnikih, ki so prejeli R-CHOP. V isti raziskavi so preučevali tudi učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom po končani indukciji s CHOP ali R-CHOP. Izkazalo se je, da pri bolnikih, ki so že v indukcijskem zdravljenju dobivali rituksimab, vzdrževalno zdravljenje ni prineslo dodatnega izboljšanja (21).

Pfreundschuh s sodelavci je pri mladih bolnikih z dobro prognozo dokazal statistično značilno izboljšanje celotnega odgovora in celokupnega preživetja po dodatku rituksimaba h kemoterapiji CHOP ali podobni (CHOEP) (tabela 3) (22).

Raziskava	Populacija	Indukcijsko zdravljenje	Celotni odgovor (%)	Celokupno preživetje (%)	p-vrednost
Feugier s sod.	novoodkriti DVCB NHL, 60 do 80 let	R-CHOP	82	5-letno	58
		CHOP	69		
Habermann s sod.	novoodkriti DVCB NHL, nad 60 let	R-CHOP→R proti opazov.	77	3-letno	67
		CHOP→R proti opazov.	76		
Pfreundschuh s sod.	novoodkriti DVCB NHL, 18 do 60 let	R-CHOP podob.	86 (!!CR/Cru)	3-letno	93
		CHOP-podob.	68 (!!CR/Cru)		

Tabela 3. Dodatek rituksimaba v prvem zdravljenju velikoceličnih difuznih B-limfomov izboljša celotni odgovor in celokupno preživetje. Povzeto po: Molina A. A decade of rituximab: Improving survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 237–50.

Izboljšanje preživetja pri bolnikih z DVCB NHL, ki ga je povzročil dodatek rituksimaba h kemoterapiji CHOP ali podobni, je vplivalo tudi na oblikovanje prilagojenega mednarodnega prognostičnega indeksa, t. i. R-IPI. Ta prepoznava tri prognostične skupine z zelo dobro (brez dejavnikov tveganja), dobro (1 do 2 dejavnika tveganja) in slabo (3 do 5 dejavnikov tveganja) prognozo. 4-letno preživetje je bilo 94-odstotno v zelo dobri, 79-odstotno v dobri in 53-odstotno v slabi prognostični skupini (23).

Ugotovitve dosedanjih raziskav

Uvedba rituksimaba v zdravljenje bolnikov z NHL je spreminila dolgoročno prognozo bolnikov s folikularnimi in difuznimi velikoceličnimi B-limfomi (tabela 4) (3, 9). Smernice NCCN priporočajo uporabo rituksimaba tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi vrstami NHL, kot so marginalnocelični limfomi, limfomi plaščnih celic ter drobnocelični limfocitni limfomi/kronična limfatična levkemija (24).

Skupina bolnikov	Vpliv na celotni odgovor	Vpliv na nadzor bolezni	Vpliv na celokupno preživetje
Novoodkriti folikularni ali indolentni NHL	izboljšanje	izboljšanje	izboljšanje
Ponovitve/neodzivni folikularni ali indolentni NHL	izboljšanje	izboljšanje	
Vzdrževalno zdravljenje folikularnih NHL		izboljšanje	morda izboljšanje
Novoodkriti DVCB NHL	izboljšanje	izboljšanje	izboljšanje
Vzdrževalno zdravljenje DVCB NHL po indukcijski kemoimunoterapiji		verjetno ni vpliva	verjetno ni vpliva

Tabela 4. Vpliv dodatka rituksimaba h kemoterapiji ali kot vzdrževalnega zdravljenja na odgovor na zdravljenje, nadzor bolezni in celokupno preživetje.

Rezultati zdravljenja z rituksimabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo v letu 2004 zdravili 171 bolnikov z novoodkritimi NHL: 155 bolnikov je imelo B-celične NHL, od tega 27 bolnikov folikularne NHL (15,8 %) in 65 bolnikov DVCB NHL (38 %). V letu 2005 smo zdravili 205 bolnikov z NHL: 185 bolnikov je imelo B-celične NHL, od tega 27 bolnikov folikularne NHL (13,2 %), 92 DVCB NHL (44,9 %). V letu 2006 pa smo zdravili 201 bolnika z NHL: 179 bolnikov je imelo B-celične NHL, od tega 25 bolnikov folikularne NHL (12,4 %), 82 bolnikov pa DVCB NHL (40,8 %).

Rituksimab je od 2004 do 2006 v sklopu zdravljenja NHL prejelo 340 bolnikov. V letu 2004 so prejeli rituksimab 103 bolniki, v letu 2005 106 bolnikov in v letu 2006 131 bolnikov. Delež bolnikov, ki so prejeli rituksimab, je glede na histološki tip limfoma prikazan v tabeli 5.

Rituksimab je 17 bolnikov prejelo v sklopu prvega zdravljenja indolentnih limfomov, 96 bolnikov v sklopu zdravljenja ponovitev indolentnih limfomov, 161 bolnikov v sklopu prvega zdravljenja agresivnih limfomov, 51 bolnikov v sklopu zdravljenja ponovitev agresivnih limfomov, 7 bolnikov v sklopu prvega zdravljenja neopredeljenih CD20-pozitivnih limfomov in 8 bolnikov v sklopu zdravljenja ponovitev neopredeljenih CD20-pozitivnih limfomov.

Histološki tip	Število bolnikov	Odstotek
DVCB NHL	159	46,8 %
Agresivni folikularni limfom (gradus III)	24	7,0 %
Indolentni folikularni limfom (gradus I in II)	42	12,4 %
Limfom plaščnih celic	40	11,8 %
Drugi indolentni CD20-pozitivni NHL	31	9,1 %
Drugi agresivni CD20-pozitivni limfomi	29	8,5 %
Neopredeljeni CD20-pozitivni limfomi	15	4,4 %
Skupaj	340	100 %

Tabela 5. Razporeditev bolnikov, zdravljenih z rituksimabom, po histoloških podtipih.

Poleg indukcijskega zdravljenja NHL so bolniki prejeli rituksimab tudi za zdravljenje avtoimune trombocitopenije/anemije (5 bolnikov), ter v sklopu visokodoznega zdravljenja – pred zbiranjem perifernih krvotvornih matičnih celic in kot konsolidacijo po visokodoznem zdravljenju (19 bolnikov). Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je v tem obdobju začelo 15 bolnikov.

Večina bolnikov je bila zdravljena s kemoimunoterapijo, le trije so prejeli samo rituksimab. V tabeli 6 prikazujemo število in delež bolnikov, zdravljenih s posameznimi kombinacijami. Največ bolnikov je prejelo R-CHOP. Trije bolniki so prejeli rituksimab samo v sklopu zdravljenja z itrium ibritumomab tiuksetanom (Zevalin®).

Vrsta zdravljenja	Število bolnikov	Odstotek
Rituksimab	3	0,9
R-ACVBP	11	3,2
R-BFM	8	2,4
R-CBVPP	10	2,9
R-CBVPP + MTX	5	1,5
R-CHOP	229	67,4
R-CHOP/R + drugo	18	5,3
R-CHOP + MTX	9	2,6
R-COP	8	2,4
R + drugo	20	5,9
R-FC	14	4,1
R-FM	3	0,9
R-VIM	2	0,6
Skupaj	340	100
Zevalin + R	3	

Tabela 6. Število in delež bolnikov, zdravljenih s posameznimi kombinacijami kemoterapije in rituksimaba.

Celotni odgovor na zdravljenje z rituksimabom ali z rituksimabom in kemoterapijo pri vseh bolnikih ne glede na histološki podtip limfoma je bil 78,8-odstoten (62,4 % popolnih odgovorov, 2,6 % nepotrjenih popolnih odgovorov, 13,8 % delnih odgovorov). Odgovor na zdravljenje z rituksimabom in kemoterapijo pri bolnikih z difuznimi velikoceličnimi B-limfomi je prikazan na diagramu 1, odgovor na zdravljenje pri bolnikih s folikularnimi limfomi na diagramih 2 in 3, odgovor pri bolnikih z limfomi plaščnih celic pa na diagramu 4. Podatki so združeni za vsa tri leta. Posebej navajamo odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri najpogostejših histoloških podtipih.

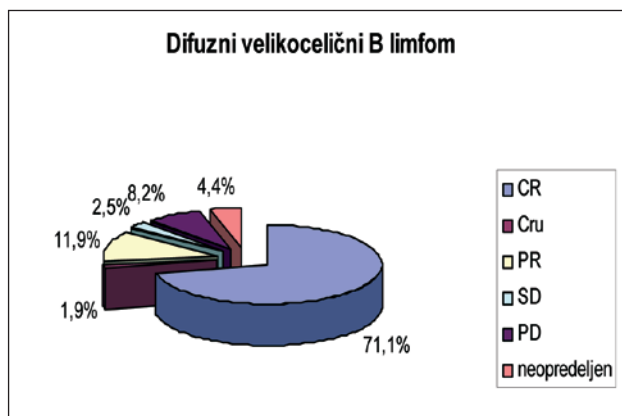


Diagram 1. Odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo pri DVCB NHL. Celotni odgovor na zdravljenje je bil 84,9-odstoten. CR – popolni odgovor; CRu – nepotrjen popolni odgovor; PR – delni odgovor; SD – stagnacija bolezni; PD – napredovanje bolezni.

	Število	Odstotek
CR	113	71,1 %
Cru	3	1,9 %
PR	19	11,9 %
SD	4	2,5 %
PD	13	8,2 %
neopredeljen	7	4,4 %
	159	100,0 %

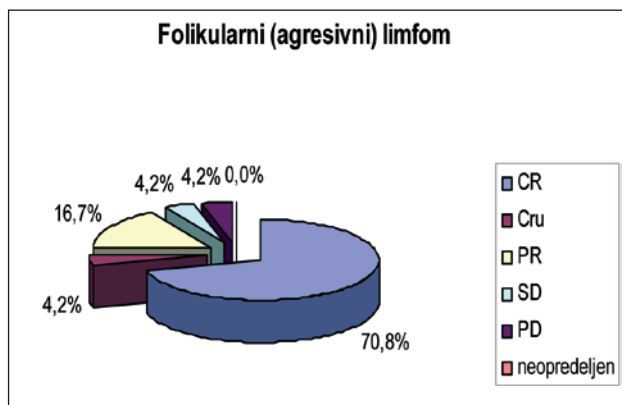


Diagram 2. Odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo pri agresivnem folikularnem limfomu. Celotni odgovor na zdravljenje je bil 91,7-odstoten. CR – popolni odgovor; CRu – nepotrjen popolni odgovor; PR – delni odgovor; SD – stagnacija bolezni; PD – napredovanje bolezni.

	Število	Odstotek
CR	17	70,8 %
Cru	1	4,2 %
PR	4	16,7 %
SD	1	4,2 %
PD	1	4,2 %
neopredeljen	0	0,0 %
	24	100,0 %

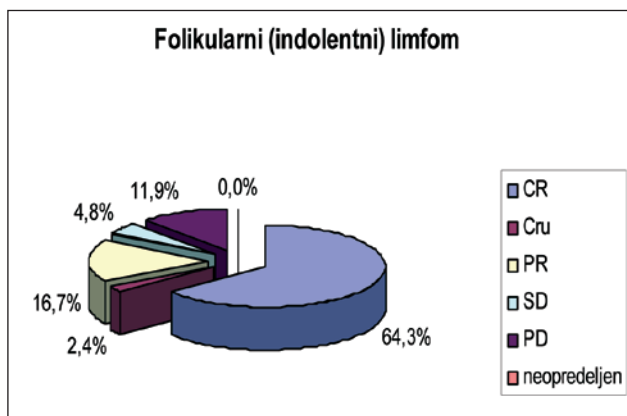


Diagram 3. Odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo pri indolentnem folikularnem limfomu. Celotni odgovor na zdravljenje je bil 83,4-odstoten. CR – popolni odgovor; CRu – nepotrjen popolni odgovor; PR – delni odgovor; SD – stagnacija bolezni; PD – napredovanje bolezni.

	Število	Odstotek
CR	27	64,3 %
Cru	1	2,4 %
PR	7	16,7 %
SD	2	4,8 %
PD	5	11,9 %
neopredeljen	0	0,0 %
	42	100,0 %

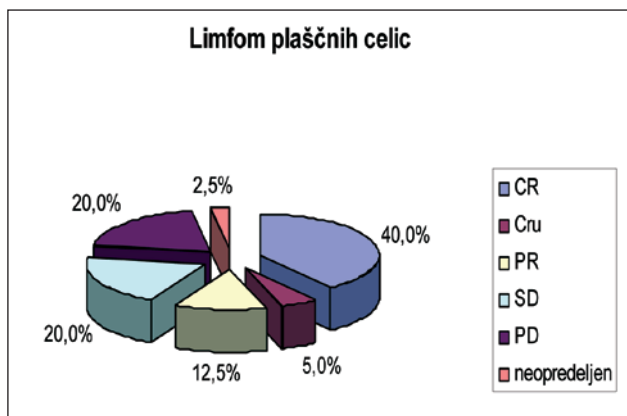


Diagram 4. Odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo pri limfomu plaščnih celic. Celotni odgovor na zdravljenje je bil 57,5-odstoten. CR – popolni odgovor; CRu – nepotrjen popolni odgovor; PR – delni odgovor; SD – stagnacija bolezni; PD – napredovanje bolezni.

	Število	Odstotek
CR	16	40,0 %
Cru	2	5,0 %
PR	5	12,5 %
SD	8	20,0 %
PD	8	20,0 %
neopredeljen	1	2,5 %
	40	100,0 %

Odgovor na zdravljenje je bil pri vseh histološki tipih najboljši v primeru zdravljenja s kombinacijo R-CHOP. Celotni odgovor na zdravljenje je bil 87,1-odstoten pri DVCB NHL, 94,5-odstoten pri folikularnem agresivnem limfomu, 83,8-odstoten pri folikularnem indolentnem limfomu in 61,3-odstoten pri limfomu plaščnih celic.

Trajanje odgovora smo ocenjevali s preživetjem brez ponovitve bolezni od konca zdravljenja po Kaplan-Meierjevi metodi. Upoštevali smo vse bolnike, ki so dosegli popolni odgovor, nepotrjen popolni odgovor ali delni odgovor na zdravljenje z rituksimabom ali z rituksimabom in kemoterapijo (tj. z vsemi kombinacijami, ki so navedene v tabeli 6). Diagram 5 prikazuje preživetje brez ponovitve bolezni pri vseh podtipih limfoma skupaj. Pri 75 % bolnikov je odgovor trajal več kot 12 mesecev, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo.

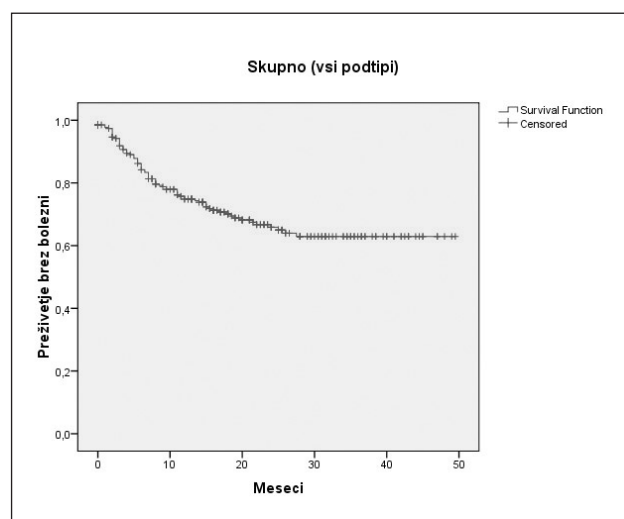


Diagram 5. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kemoimunoterapijo pri vseh podtipih limfoma skupaj.

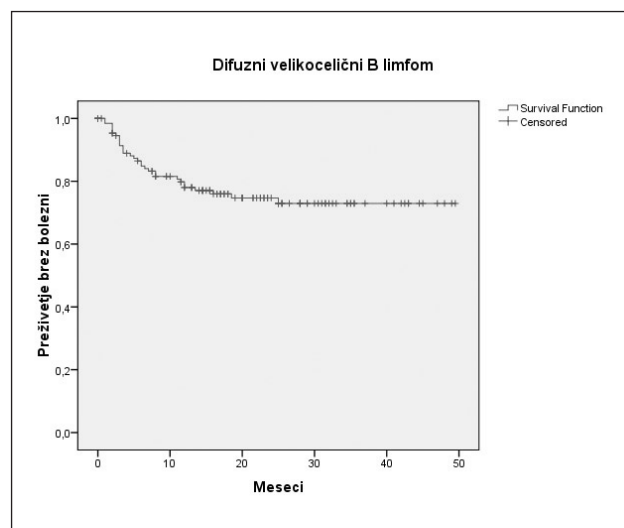


Diagram 6. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kemoimunoterapijo pri bolnikih z DVCB NHL. Pri 75 % bolnikov je odgovor trajal več kot 18,5 meseca, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo.

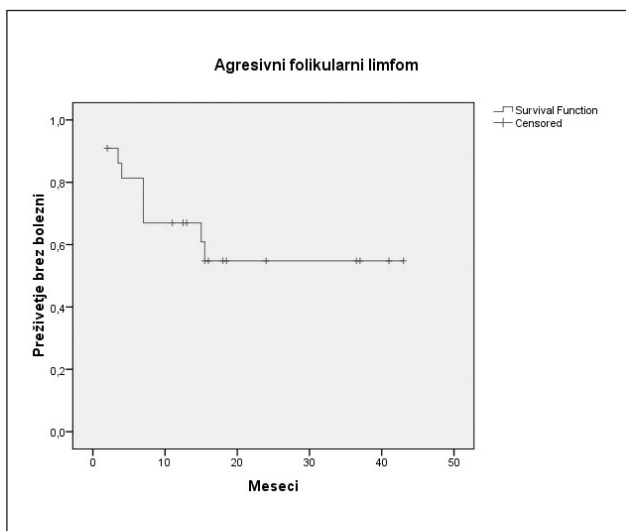


Diagram 7. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kemoimunoterapijo pri bolnikih s folikularnim agresivnim limfomom. Pri 75 % bolnikov je odgovor trajal več kot 7 mesecev, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo.

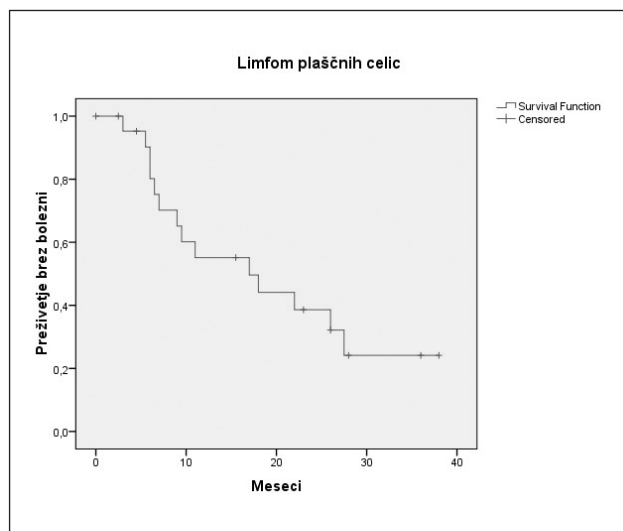


Diagram 9. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kemoimunoterapijo pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Mediano trajanje odgovora je bilo 17 mesecev.

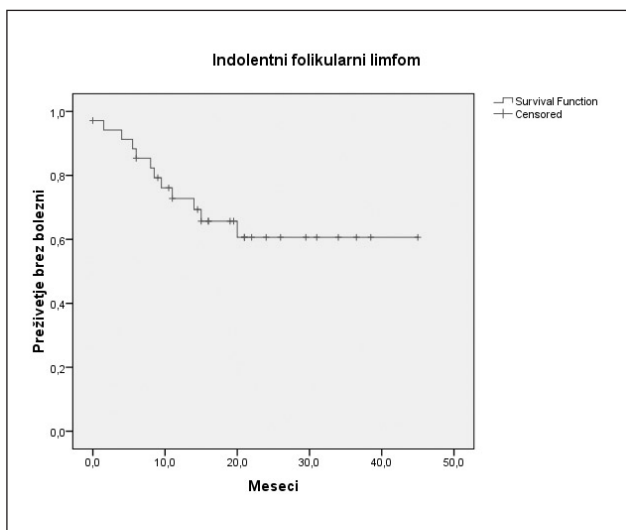


Diagram 8. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kemoimunoterapijo pri bolnikih s folikularnim indolentnim limfomom. Pri 75 % bolnikov je odgovor trajal več kot 11 mesecev, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo.

Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju z rituksimabom in kemoterapijo pri bolnikih z difuznimi velikoceličnimi B-limfomi je prikazano na diagramu 6, pri bolnikih s folikularnimi limfomi na diagramih 7 in 8, pri bolnikih z limfomi plaščnih celic pa na diagramu 9.

Preživetje brez ponovitve bolezni smo določili tudi za skupino bolnikov, ki je prejela kombinacijo R-CHOP. Pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom, folikularnim agresivnim limfomom in limfomom plaščnih celic je bilo preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju z R-CHOP enako kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije, saj je večina bolnikov s temi podtipi NHL prejela R-CHOP. Preživetje

brez bolezni po zdravljenju z R-CHOP pa je bilo boljše kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije v skupini bolnikov s folikularnimi indolentnimi limfomi, kjer je pri 75 % bolnikov odgovor trajal več kot 14 mesecev. Nadaljnjih analiz nismo opravili zaradi razmeroma majhnega števila bolnikov s posameznimi histološkimi podtipi NHL.

Celokupno preživetje smo določali s Kaplan-Meierjevimi preživetvenimi krivuljami od začetka zdravljenja. Diagram 10 prikazuje celokupno preživetje pri vseh podtipih limfoma skupaj. Po 26 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo.

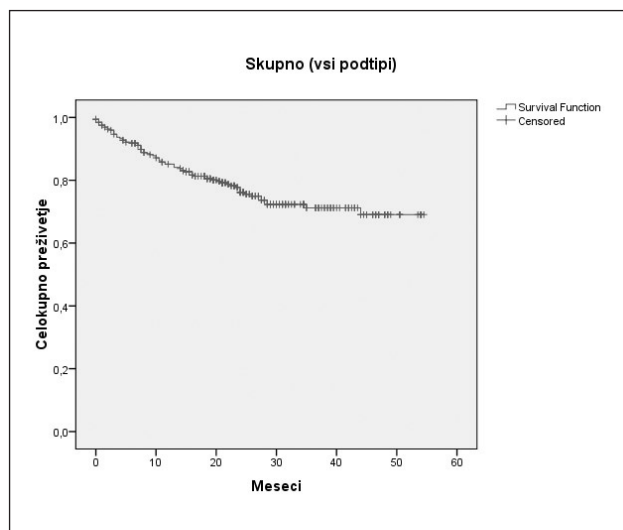


Diagram 10. Celokupno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni s kemoimunoterapijo, pri vseh podtipih limfoma skupaj.

Celokupno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z rituksimabom in kemoterapijo, je za bolnike z difuznimi veliko-

celičnimi B-limfomi prikazano na diagramu 11, za bolnike s folikularnimi limfomi na diagramih 12 in 13, za bolnike z limfomi plaščnih celic pa na diagramu 14.

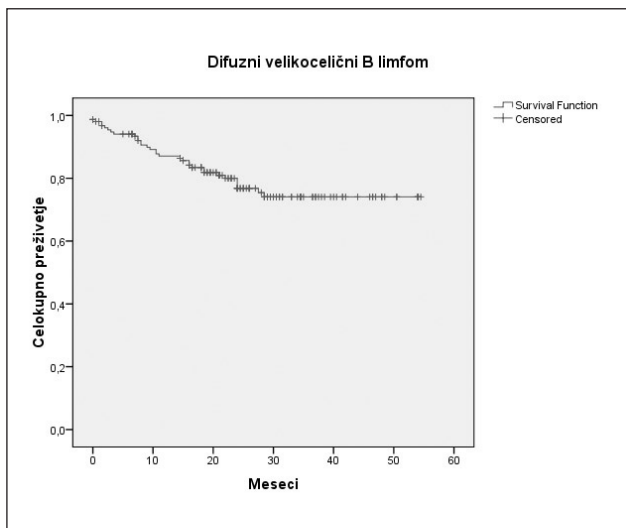


Diagram 11. Celokupno preživetje bolnikov z DVCB NHL. Po 28,5 meseca od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo.

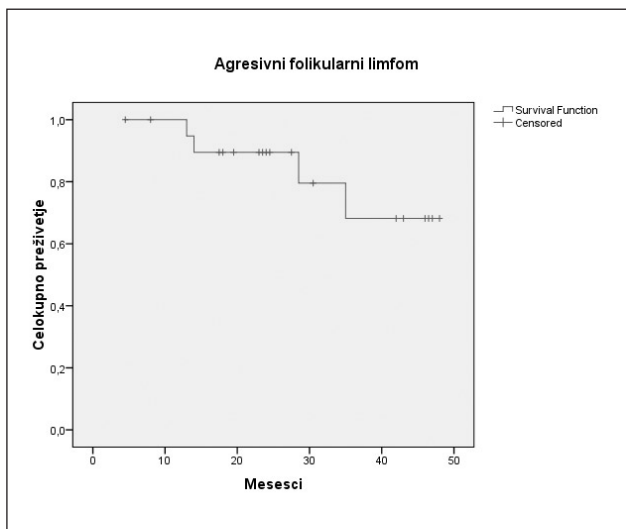


Diagram 12. Celokupno preživetje bolnikov s folikularnim agresivnim limfomom. Po 35 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo.

Celokupno preživetje smo določili tudi za skupino bolnikov, ki je prejela kombinacijo R-CHOP. Pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-limfomom, folikularnim agresivnim limfomom in limfomom plaščnih celic je bilo celokupno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z R-CHOP, enako kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije, saj je večina bolnikov s temi podtipi NHL prejela R-CHOP. Celokupno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z R-CHOP, pa je bilo boljše kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije

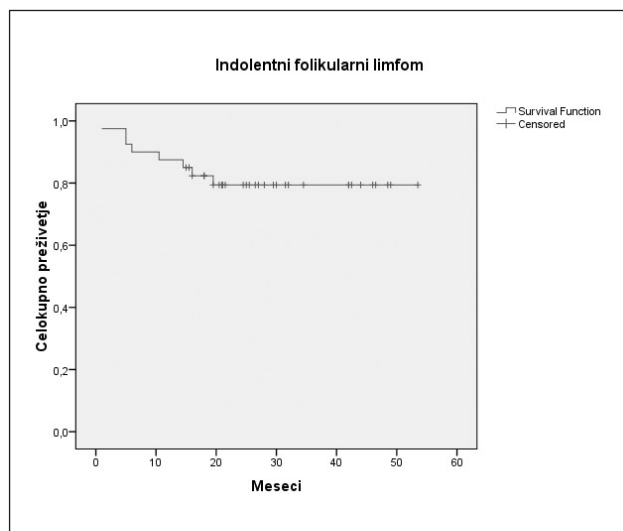


Diagram 13. Celokupno preživetje bolnikov s folikularnim indolentnim limfomom. Po 20 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 79,4-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo.

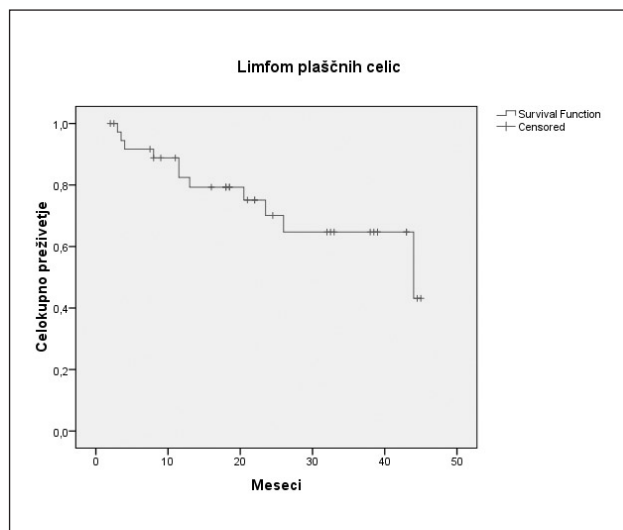


Diagram 14. Celokupno preživetje bolnikov z limfomom plaščnih celic. Po 23,5 meseca je bilo celokupno preživetje 75-odstotno, mediano celokupno preživetje pa je bilo 44 mesecev.

v skupini bolnikov s folikularnimi indolentnimi limfomi, kjer je bilo po 20 mesecih od začetka zdravljenja celokupno preživetje 83,6-odstotno. Nadaljnjih analiz nismo opravili zaradi razmeroma majhnega števila bolnikov s posameznimi histološkimi podtipi NHL.

Razprava

Pri bolnikih s folikularnimi indolentnimi limfomi smo z zdravljenjem s kemoimunoterapijo dosegli 83,4-odstotni celotni odgovor na zdravljenje (83,8 % pri bolnikih, ki so prejeli R-CHOP). Pri 75 % bolnikov je odgovor trajal več kot 11 mesecev, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo. Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju z

R-CHOP pa je bilo boljše kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije, saj je pri 75 % bolnikov odgovor trajal več kot 14 mesecev. Po 20 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 79,4-odstotno, mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo. Celokupno preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z R-CHOP, pa je bilo boljše kot po zdravljenju z vsemi vrstami kemoimunoterapije, saj je bilo po 20 mesecih od začetka zdravljenja 83,6-odstotno.

Primerjava s podatki iz literature je nekoliko otežena, ker je naša skupina bolnikov s folikularnimi indolentnimi limfomi zaradi majhnega števila bolnikov ($n = 42$) vključevala tiste, ki so kemoimunoterapijo prejeli v sklopu prvega zdravljenja ($n = 6$), in tiste, ki so jo prejeli v sklopu poznejših zdravljenj ($n = 36$). Celotni odgovor na zdravljenje v tej skupini je primerljiv z rezultati Marcusa s sodelavci (R-CVP v prvi liniji zdravljenja) (10) in Foussarda s sodelavci (R-CHVP- α IFN v prvi liniji zdravljenja) (13). Rezultat za R-CHOP pa je slabši, kot ga navaja Hiddeman s sodelavci (96-odstotni celotni odgovor po R-CHOP v prvi liniji zdravljenja) (11), vendar je to razumljivo, saj je pri večini naših bolnikov R-CHOP predstavljal drugo ali celo poznejšo linijo zdravljenja. Zaradi razmeroma kratkega opazovanja (mediana 19,5 meseca) je otežena tudi primerjava trajanja odgovora s podatki iz literature; vsekakor mediano trajanje odgovora v naši skupini bolnikov še ni bilo doseženo. Delež preživelih brez ponovitve bolezni je bil po 12 mesecih 72,8-odstoten, po 24 mesecih pa 60,6-odstoten. Herold s sodelavci pa poroča o 71-odstotnem deležu preživelih brez ponovitve bolezni po štirih letih (mediana opazovanja 47 mesecev), vendar po prvolinijskem zdravljenju z R-MCP (12). Izračunani delež preživelih po dveh letih od začetka zdravljenja v naši skupini bolnikov je bil 79,4-odstoten (83,6 % pri bolnikih, zdravljenih z R-CHOP), pri medianem času opazovanja 23 mesecev. Marcus s sodelavci navaja 83-odstotni (10), Herold s sodelavci pa 87-odstotni (12) izračunani delež preživelih po štirih letih, vendar sta obe skupini vključevali samo prej nezdravljene bolnike.

Pri bolnikih z DVCB NHL je bil celotni odgovor na zdravljenje s kemoimunoterapijo 84,9-odstoten (87,1 % pri bolnikih, ki so dobivali R-CHOP), pri agresivnem folikularnem limfomu pa 91,7-odstoten (94,5 % pri bolnikih po R-CHOP). Pri 75 % bolnikov z DVCB NHL je odgovor trajal več kot 18,5 meseca, mediano trajanje odgovora še ni bilo doseženo. Pri 75 % bolnikov z agresivnimi folikularnimi limfomi je odgovor trajal več kot 7 mesecev, mediano trajanje odgovora pa tudi še ni bilo doseženo. Po 28,5 meseca od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje bolnikov z DVCB NHL 75-odstotno, celokupno preživetje bolnikov s folikularnim agresivnim limfomom pa je bilo po 35 mesecih 75-odstotno. V nobenem primeru mediano celokupno preživetje še ni bilo doseženo.

Celotni odgovor na zdravljenje z R-CHOP pri bolnikih z DVCB NHL je bil v raziskavi Feugiera s sodelavci 82-odstoten (20) in v raziskavi Habermanna s sodelavci 77-odstoten (21). Rezultati so primerljivi oziroma nekoliko slabši od naših (zlasti če upoštevamo še delež celotnih odgovorov pri bolnikih s folikularnimi agresivnimi limfomi). Pfreundschuh s sodelavci (22) pa poroča o 86 % bolnikov, ki so po zdravljenju z R-CHOP (ali podobnimi shemami) dosegli popolni ali nepotrjen popolni odgovor – v naši skupini je bilo teh bolnikov le 75 % (pri folikularnih agresivnih limfomih pa 83,4 %). Z medianim časom opazovanja 18 mesecev je bil

izračunani delež bolnikov brez ponovitve bolezni po dveh letih 74,7-odstoten v skupini z DVCB NHL (54,8 % v skupini s folikularnim agresivnim limfomom z medianim časom opazovanja 18,3 meseca). Habermann s sodelavci navaja po treh letih 53-odstotni izračunani delež bolnikov brez ponovitve bolezni v populaciji nad 60 let (21), Pfreundschuh s sodelavci pa tudi po treh letih 85-odstotni izračunani delež bolnikov brez ponovitve bolezni v populaciji, mlajši od 60 let in z dobro prognozo (22). Tudi tu je bilo trajanje odgovora v celoti primerljivo s podatki iz literature, saj je naša skupina bolnikov vključevala mlajše in starejše (od 60 let) bolnike ne glede na prognozo. Izračunani delež preživelih po dveh letih od začetka zdravljenja v skupini DVCB NHL je bil 76,8-odstoten (89,5 % pri bolnikih s folikularnim agresivnim limfomom) pri medianem času opazovanja 23 mesecev (24,5 meseca). Habermann s sodelavci navaja 67-odstotni izračunani delež preživelih po treh letih v populaciji nad 60 let (21), Pfreundschuh s sodelavci pa 93-odstotni izračunani delež preživelih po treh letih v populaciji pod 60 let z dobro prognozo (22).

Rezultati zdravljenja bolnikov z NHL na Onkološkem inštitutu so primerljivi z rezultati večjih randomiziranih raziskav. Uvedba rituksimaba v zdravljenje bolnikov z NHL je spremenila dolgoročno prognozo bolnikov s folikularnimi in difuznimi velikoceličnimi B-limfomi in predstavlja standard v obravnavi teh bolnikov.

Viri:

1. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. The lymphomas. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006.
2. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T, eds. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
3. Molina A. A decade of rituximab: Improving survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 237–50.
4. Lucas BJ, Horning SJ. Monoclonal antibodies have finally arrived. In: Cavalli F, Armitage JO, Longo DL, editors. *Annual of Lymphoid Malignancies*. London: Martin Dunitz Ltd; 2001. p. 153–67.
5. Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24: 2121–43.
6. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457–66.
7. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann of Oncol* 2003; 14: 520–35.
8. Maloney DG. Mechanisms of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2001; 12 Suppl 2: S1–S4.
9. Cvetkovic RS, Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Drugs* 2006; 66: 791–820.
10. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–23.

11. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, 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: 3725–32.
12. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, 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; 25:1986–92.
13. Foussard C, Mounier N, Van Hoof A. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-interferon in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc* 2006; 24: 7508 (Abstr).
14. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003805. Review.
15. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert C, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–23.
16. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. 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: 1088–95.
17. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma: results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood ASH Annu Meet Abstr* 2005;106: Abstract 349.
18. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295–301.
19. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, 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 recurring 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: 4003–8.
20. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117–26.
21. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, 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: 3121–7.
22. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–91.
23. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–61.
24. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN clinical practice guidelines in oncology-Version 1.2007. Non-Hodgkin's lymphomas. <http://www.nccn.org/professionals/physician.gls/PDF/nhl.pdf>