

Liečba indolentných B-bunkových lymfómov

MUDr. Veronika Ballová

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Indolentné B-bunkové lymfómy tvoria heterogénnu skupinu ochorení. U pacientov s lokalizovaným ochorením je liečbou voľby rádioterapia. Sledovanie bez liečby je odporúčaný postup u asymptomatických pacientov s diseminovaným ochorením. Štandardnou prvou liečbou u pacientov so symptomatickým ochorením je chemoimunoterapia. Nedávne znovuobjavenie „starého“ cytostatika bendamustínu rozšírilo liečebné možnosti pri indolentných lymfómoch. Vďaka priaznivému toxickému profilu a efektívnosti získal bendamustín popularitu v iniciálnej liečbe aj v liečbe relapsu indolentných lymfómov. A to aj u starších pacientov. Pri folikulovom lymfóme je štandardom udržiavacia liečba rituximabom po účinnej chemoimunoterapii. Skôr či neskôr dochádza pri indolentných lymfómoch k relapsu ochorenia. Preto je dobré mať čo najširšiu paletu liečebných možností. V posledných rokoch sme svedkami zreteľného pokroku vo vývoji nových liekov. Medzi nádejné nové lieky patria nové monoklonové protilátky, inhibítory proteazómu, nové molekuly, ktoré zasahujú cielene v určitých bodoch signálnych dráh B-buniek alebo inhibujú bcl-2, prípadne imunomodulačné látky. Nové lieky môžu v budúcnosti prispieť k významným zmenám v liečebnej stratégii indolentných B-lymfómov.

Kľúčové slová: indolentné lymfómy, liečba, rituximab, bendamustín.

Treatment of indolent B-cell lymphomas

Indolent B-cell lymphomas comprise a heterogeneous group of diseases. For patients with limited disease is local radioterapy the treatment of choice. Watch and wait is the standard of care for patients with asymptomatic advanced stage disease. Standard first line treatment for symptomatic patients is chemoimmunotherapy. The recent rediscovery of the „old“ chemotherapeutic agent bendamustine enhanced therapeutic options in indolent B-cell lymphomas. Thanks its favourable therapeutic index and effectiveness it is increasingly used in the in the first line and relapse setting as well. In patients with follicular lymphoma, the maintenance with rituximab after effective chemoimmunotherapy is indicated. Earlier or later the relapse occurs in indolent lymphomas. It is the reason to have a wide variety of treatment options. In the last years we witness marked progress in the new drugs development. The new promising drugs are novel monoclonal antibodies, proteasome inhibitors, novel agents targeting a certain level of B-cell receptor signaling pathways, bcl-2 inhibitors or immunomodulatory agents. Novel agents may change our treatment approach to indolent lymphomas in the near future.

Key words: indolent lymphomas, therapy, rituximab, bendamustine.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 80–84

Úvod

Indolentné lymfómy predstavujú heterogénnu skupinu malígnych lymfoproliferatívnych ochorení, ktoré sa vyznačujú pomalým rastom, tendenciou ku generalizácii už vo včasných fázach ochorenia a nezriedka len minimálnymi príznakmi v priebehu dlhšieho obdobia.

Indolentné B-bunkové non-Hodgkinove lymfómy (iB-NHL) tvoria asi 40 % všetkých NHL (1). Medzi iB-NHL patrí **folikulový lymfóm (FL) GI-IIIa**, ktorý sa vyskytuje najčastejšie, **lymfóm z B-buniek marginálnej zóny (MZBL)**, ktorý môže byť **splenický (SMZL)**, primárne **nodálny (NZML)** alebo primárne **extranodálny MZBL typu MALT**, **lymfoplazmocytový lymfóm (LPL)**, ktorý, ak je spojený s monoklonovou IgM gamapatiou, sa označuje ako **Waldenströmová makroglobulinémia (WM)**, **malobunkový lymfocytový lymfóm (SLL)**, ktorý predstavuje aleukemickú formu chronickej B-lymfocytovej leukémie (B-CLL), keď sú postihnuté len lymfatické tkanivá bez postihnutia kostnej drene a vyplavovania nádorových buniek do periférnej krvi. Medzi iB-NHL patrí aj **vlasatobunková leukémia (HCL)**, čo je ochorenie, ktoré sa svojím

priebehom, klinickými prejavmi aj liečebným postupom odlišuje od ostatných indolentných lymfómov. Liečba HCL nie je predmetom tohto článku. **Lymfóm z plášťových buniek (MCL)** je na pomedzí medzi agresívnymi a indolentnými lymfómami. Z hľadiska klinických prejavov a priebehu ochorenia sa radí medzi agresívne lymfómy. Čo sa týka morfologickej a najmä imunologickej diagnostiky MCL, zvažujeme v rámci diferenciálnej diagnostiky práve skupinu indolentných B-NHL. Z pohľadu liečby je liečba mladších pacientov v iniciálnej fáze podobná liečbe agresívnych lymfómov, naopak, u starších pacientov a pri liečbe relapsu a refraktérneho (R/R) ochorenia sú pacienti liečení podobne ako pri iB-NHL. Aj v rámci klinických štúdií sa starší pacienti a pacienti s R/R MCL často zaraďujú do klinických štúdií pre iB-NHL.

Základným pilierom v liečbe iB-NHL je chemoimunoterapia (CHIT), t. j. kombinácia anti-CD20 protilátky rituximabu s alkylačnými látkami, antracyklínmi, antimetabolitmi alebo s purínovými analógmi. Liečba CHIT je účinná, ale v prípade iB-NHL nie kuratívna. Väčšina pacientov dobre odpovedá na iniciálnu liečbu. Skôr

či neskôr nastáva u pacientov s iB-NHL relaps, pričom chemosenzitivita sa znižuje a trvanie remisii sa postupne skraca. Nezanedbateľná je akútna a chronická toxicita pri liečbe klasickými cytostatikami (kumulatívna myelosupresia, imunosupresia, periférna neuropatia, kardiotoxicita a aj sekundárne malignity).

Medián prežívania pacientov s FL sa v ére rituximabu predĺžil z 8 – 10 (2) na 12 – 14 rokov (3). S predĺžením prežívania narastá aj pravdepodobnosť, že pacienti budú opakovane liečení vo viacerých liečebných líniiach. Hlavným **cieľom liečby iB-NHL** je dosiahnutie dlhotrvajúcej remisie, čo najdlhšieho intervalu bez potreby liečby pri súčasnom zachovaní dobrej kvality života. Neuspokojivé výsledky liečby chemoterapiou pri R/R iB-NHL, nezanedbateľná akútna a chronická toxicita chemoterapie a najmä nové poznatky z oblasti molekulárnych mechanizmov podieľajúcich sa na patogeneze B-NHL viedli k objaveniu viacerých nových molekúl s cieľovým účinkom na úrovni dysregulovaných signálnych dráh.

Prognostický index. S cieľom definovať rizikové skupiny u pacientov s FL bol vytvorený

Tabuľka 1. Faktory prognostického indexu FLIPI a FLIPI 2

i-NHL, Prognostické faktory	
FLIPI	FLIPI 2
Vek > 60 rokov	Vek > 60 rokov
Štádium III, IV	LDH > norma
LDH > norma	Veľkosť LU > 6 cm
Hgb < 120 g/l	B2M > N
Postihnuté oblasti ≥ 5	Postihnutie KD

medzinárodný prognostický index **FLIPI** ako výsledok retrospektívnej analýzy 4 167 pacientov liečených v ére pred zavedením rituximabu (4). Pre výpočet FLIPI sa používajú parametre uvedené v tabuľke 1. FLIPI umožňuje identifikovať v čase diagnózy pacientov s odlišnou prognózou (tabuľka 2). Podľa výsledkov britskej retrospektívnej analýzy mali pacienti s vysokým FLIPI aj vyššie riziko transformácie do difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL) (5). FLIPI je dôležitý aj pri interpretácii a porovnávaní výsledkov klinických štúdií. Neskôr sa zaviedol modifikovaný prognostický index tzv. FLIPI 2 (tabuľka 1). **FLIPI 2** je výsledkom projektu F2, pričom išlo o prospektívnu analýzu údajov 1 093 pacientov s novodiagnostikovaným FL liečených CHIT, teda v postrituximabovej ére (6). FLIPI, ako aj FLIPI 2 sú aplikovateľné aj pri iných typoch iB-NHL. V súčasnosti ich však nemožno používať ako pomôcku pri rozhodovaní, či a ako liečiť pacienta s iB-NHL.

Iniciálna liečba indolentných B-NHL

Sledovanie bez liečby. U väčšiny pacientov s iB-NHL sa ochorenie diagnostikuje v pokročilom štádiu a nezriedka bez príznakov ochorenia. **Asymptomatických** pacientov je možné sledovať v 3- až 4-mesačných intervaloch (7). Dosať nebolo dokázané, že by včasné začatie CHIT u asymptomatických pacientov s iB-NHL malo vplyv na celkové prežítie alebo na riziko histologickej transformácie. Výsledky randomizovanej britskej BNLI štúdie ukázali, že u sledovaných pacientov bol medián času do začatia liečby chemoterapiou 31 mesiacov a po 10 rokoch, 19 % sledovaných pacientov nedostalo žiadnu liečbu (8).

Pri rozhodovaní, **kedy a ktorého pacienta začať liečiť**, používame **GELF kritériá**, ktoré sú uvedené v tabuľke 3 (9). GELF kritériá umožňujú posúdiť rozsah celkovej nádorovej masy. Pacienti, ktorí nespĺňajú ani jedno z uvedených kritérií, majú malú nádorovú masu a odporúča sa u nich len sledovanie až do jednoznačnej progresie ochorenia alebo objavenia sa príznakov. Ďalšie faktory, ktoré zohľadňujeme pri

Tabuľka 2. Prognostický index FLIPI, FLIPI 2

Riziková skupina	Počet faktorov	% pacientov		5-ročné celkové prežítie v %	
		FLIPI	FLIPI 2	FLIPI	FLIPI 2
Nízke riziko	0 – 1	36	20	91	98
Intermediárne riziko	2	37	53	78	88
Vysoké riziko	3 – 5	27	27	52	77

rozhodovaní o začatí liečby, sú vek, sprievodné ochorenia a preferencie pacienta.

Lokálna rádioterapia. U pacientov s lokalizovaným asymptomatickým ochorením (št. I, IIA), ak nie je prítomné žiadne z GELF kritérií, sa odporúča **lokálna rádioterapia na postihnutú oblasť (RT IF)** (7). Je to všeobecné odporúčanie, ktoré však vychádza prevažne z retrospektívnych analýz z predrituximabovej éry. Pre lokálnu RT sa možno rozhodnúť len za podmienky, že sa vykonal dôkladný staging. Rozpor medzi odporúčaniami a reálnou praxou ukazujú nedávno publikované výsledky analýzy National LymphoCare Study (10). Zo 471 pacientov s FL št. I, len 27 % dostalo RT IF, ako sa odporúča, ostatní pacienti boli len observovaní (17 %), dostali rituximab v monoterapii (12 %), chemoimunoterapiu (28 %) alebo inú liečbu (3 %) Tieto výsledky len potvrdzujú naliehavosť potreby randomizovanej klinickej štúdie, ktorá by porovnávala účinnosť viacerých liečebných postupov vrátane len sledovania u pacientov s lokalizovaným iB-NHL v ére rituximabu.

Monoterapia rituximabom. Efektivita monoterapie rituximabom u predliečených pacientov s R/R iB-NHL, u ktorých boli dosiahnuté celkové odpovede na úrovni 48 %, viedla k myšlienke použiť sólo rituximab aj u dosiaľ neliečených pacientov (11). Pri liečbe rituximabom v monoterapii sa podáva rituximab v štandardnej dávke 375 mg/m² 1-krát týždenne počas obdobia 4 týždňov. V menších štúdiách fázy II dosiahli pacienti celkové odpovede na úrovni 47 % – 74 %. Neskôr prebehla randomizovaná štúdia pre pacientov s pokročilým štádiom FL s malou nádorovou masou, ktorí nespĺňali žiadne z kritérií GELF na začatie liečby (12). Pacienti boli randomizovaní na rameno A bez liečby, rameno B s indukčnou liečbou 1-krát týždenne počas obdobia 4 týždňov a na rameno C s indukčnou liečbou a následnou udržiavacou liečbou rituximabom à 2 mesiace. Iba u sledovaných pacientov boli pozorované spontánne remisie na úrovni 2 – 4 %. U pacientov liečených 4 dávkami rituximabu bolo zaznamenaných 71 % celkových odpovedí (RR), z toho 44 % kompletných remisíí (KR). Pacienti na ramene C, ktorí po indukčnej liečbe pokračovali v udržiavacej liečbe, dosiahli

Tabuľka 3. GELF* kritériá na posúdenie veľkosti nádorovej masy

Akákoľvek nodálna alebo extranodálna lézia > 7 cm
Postihnutie uzlín v ≥ 3 oblastiach, veľkosť každej z nich > 3 cm
B-príznaky
Splenomegália, ak zasahuje slezina pod umbilikus
Útlakový syndróm (močové cesty, orbita, miecha, žľazové cesty)
Prítomnosť seróznych výpotkov
Leukemizácia (> 5,0 x 10 ⁹ /l malígnych buniek v PK
Cytopenia (granulocyty < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo trombocyty < 100 x 10 ⁹ /l)
GELF – Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

RR 87 %, z toho KR 67 %. Trojročné prežítie bez progresie (3-PFS) bolo 33 % verus 60 % verus 81 % na ramene A verus B verus C, bez rozdielu v celkovom prežívaní (3-OS 95 %) (12). Preliminárne výsledky štúdie ukázali, že liečba rituximabom u doteraz neliečených asymptomatických pacientov s FL s malou nádorovou masou môže predĺžiť čas do začatia liečby chemoterapiou, je dobre tolerovaná a neovplyvňuje kvalitu života. Nebolo zatiaľ dokázané predĺženie OS a ťažko predpovedať, ako ovplyvní iniciálna monoterapia rituximabom účinnosť chemoterapie, eventuálne CHIT pri relapse.

Monoterapiu rituximabom v prvej línii možno považovať za vhodnú liečbu u asymptomatických pacientov s iB-NHL, ktorí majú odmietavý postoj k sledovaniu bez liečby, ako aj u symptomatických veľmi starých pacientov a pacientov nevhodných na liečbu chemoterapiou.

Kombinovaná chemoimunoterapia (CHIT). Vo viacerých randomizovaných klinických štúdiách bol dokázaný priaznivý efekt pridania rituximabu ku kombinovanej chemoterapii (13 – 16). Všetky tieto štúdie ukázali, že pridanie rituximabu viedlo k zvýšeniu dosiahnutých odpovedí, k predĺženiu PFS a aj OS. Porovnanie výsledkov kľúčových štúdií pre FL uvádza tabuľka 4. Nezodpovedanou zostáva otázka, ktorý režim je pre iniciálnu liečbu v kombinácii s rituximabom najlepší. V iniciálnej liečbe iB-NHL sa používa CHOP, CVP a fludarabínové režimy ako FM (fludarabín, mitoxan-

Tabuľka 4. Vybrané randomizované štúdie porovnávajúce chemoterapiu bez a s pridaním rituximabu v iniciálnej liečbe pacientov s folikulovým lymfómom

Štúdia	Režimy	OS kontrolné rameno	OS R-chemoterapia
Hiddeman s spol.	CHOP vs R-CHOP	2 r. – OS 90 %	2 r. – OS 95 %
Herold a spol.	MCP vs R-MCP	4 r. – OS 74 %	4 r. – OS 87 %
Marcus a spol.	CVP vs R-CVP	4 r. – OS 77 %	4 r. – OS 83 %
Salles a spol.	CHVP-I vs R-CHVP-I	5 r. – OS 79 %	5 r. – OS 84 %

Vysvetlivky: OS – celkové prežítie; CVP – cyklofosfamid, vinkristín, prednizón; CHOP – cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón; MCP – mitoxantron, chlorambucil, prednizón; CHVP-I – cyklofosfamid, adriamycín, etopozid, prednizón plus interferón- α 2a; R – rituximab

Tabuľka 5. Porovnanie účinnosti režimov použitých v rámci randomizovanej štúdie FOLL05 a PRIMA

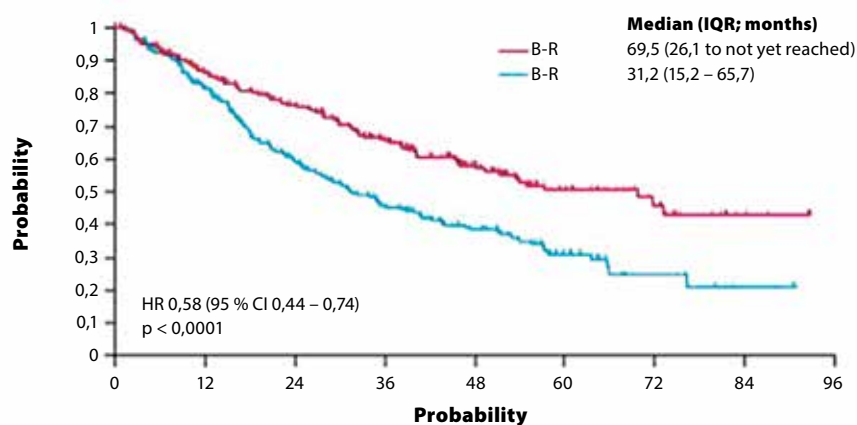
Štúdia		R-CHOP	R-Fludarabínový režim	R-CVP
FOLL05	3-roč. PFS	68 %	63 % (R-FM)	52 %
PRIMA	44-mes. PFS	66,5 %	58,9 % (R-FCM)	48,9 %

ton), FC (fludarabín, cyklofosfamid) alebo FCM. Nedávno boli publikované výsledky talianskej štúdie **FOLL05**, do ktorej bolo zaradených 534 pacientov so symptomatickým novodiagnostikovaným FL (17). V rámci štúdie sa porovnávali režimy R-CHOP, R-FM a R-CVP. Výsledky štúdie FOLL05 pri mediáne sledovania 34 mesiacov svedčia v prospech režimu R-CHOP (tabuľka 5). Účinnosť R-CHOP a R-FM bola porovnateľná, avšak liečba R-FM bola spojená so signifikantne väčšou toxicitou, najmä hematologickou. Tieto výsledky sú v súlade s výsledkami randomizovanej štúdie **PRIMA** (18). Primárnym cieľom štúdie

Tabuľka 6. Výsledky štúdie Stil NHL 1 porovnávajúcej BR verzus R-CHOP u doteraz neliečených pacientov s iB-NHL a MCL

	BR n = 261	R-CHOP N = 254
Celkové odpovede (ORR)	93 %	91 %
Kompletné remisie (KR)	40 %	30 %
Medián PFS	69,5 mes.	31,2 mes.
3 r. OS	85,6 %	86,7 %
Medián sledovania 45 mesiacov		

PRIMA bolo dokázať prínos udržiavacej liečby rituximabom u pacientov odpovedajúcich na indukčnú CHIT. Do štúdie PRIMA bolo zaradených 1 202 pacientov, ktorí dostali v rámci indukčnej liečby R-CHOP, R-CVP alebo R-FCM, podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára. Absolútna väčšina pacientov bola liečená režimom R-CHOP – 73 %, R-CVP dostalo 23 % a len u 4 % pacientov sa lekár rozhodol pre R-FCM. Preferencia R-CHOP a R-CVP v bežnej praxi súvisí s významne vyššou hematologickou a infekčnou toxicitou fludarabínových režimov, ako aj so známym negatívnym vplyvom na zber krvotvorných kmeňových buniek v prípade potreby autológnej transplantácie. Pri posudzovaní výsledkov štúdie FOLL05 musíme brať do úvahy krátky čas sledovania pacientov (medián sledovania 34 mesiacov) a fakt, že zatiaľ žiadna štúdia nepriniesla dôkaz o tom, že vyššia efektívnosť antracyklínového režimu v iniciálnej liečbe vedie aj k predĺženiu OS. Nezanedbateľné je riziko kardiotoxicity, ktorá sa zvyčajne prejaví až po niekoľkých rokoch. Najmä u starších pacientov, u pacientov s kardiálnou komorbiditou, s pomalou progresiou ochorenia

Graf. Stil NHL 1 štúdia, prežívanie bez progresie (PFS)

Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
B-R	207	169	125	71	35	19			
R-CHOP	185	123	83	54	24	9			

a nízkym FLIPI je režim R-CVP vhodnou voľbou na iniciálnu liečbu. U veľmi starých pacientov možno použiť aj monoterapiu chlorambucilom.

Bendamustín. Po zavedení rituximabu ďalšiu, takmer revolučnú zmenu v manažmente iB-NHL znamená zavedenie **bendamustínu** v iniciálnej liečbe. Bendamustín je pomerne stará látka, vyvinutá ešte v Nemeckej demokratickej republike. Vyznačuje sa tým, že má vlastnosti alkylačnej látky (nitrogen mustard) aj purínového analógu (benzimidazolový kruh).

Nedávno boli publikované výsledky dvoch veľkých randomizovaných štúdií (Stil NHL-1 a BRIGTH), ktoré porovnávali účinnosť R-CHOP a BR (bendamustín, rituximab) u dosiaľ neliečených pacientov so symptomatickým iB-NHL a MCL (19, 20). V oboch štúdiách sa potvrdila veľmi dobrá efektívnosť kombinácie BR. Režim BR viedol k vyššiemu počtu kompletných remisí, dlhšiemu PFS, ako aj času do ďalšej liečby, bol spojený s nižšou toxicitou a lepšou toleranciou (tabuľka 6, graf), nezávisle od histologického typu iB-NHL, veku a FLIPI. Ako ukázali prieskumy, už zverejnenie prvých výsledkov oboch štúdií malo veľký vplyv na zmeny v bežnej praxi. Režim BR je v krajinách západnej Európy a Severnej Ameriky čoraz viac preferovaný v iniciálnej liečbe iB-NHL. Výhodou BR je, že nespôsobuje neurotoxicitu, kardiotoxicitu, alopeciu a neobsahuje kortikoid, čo sú výhody najmä pre starších pacientov. Častejšie sa pri jeho použití vyskytuje kožná toxicita a nauzea. Aj v prípade štúdií s bendamustínom v iniciálnej liečbe je medián sledovania pacientov pomerne krátky, nebol dokázaný rozdiel v celkovom prežívaní (R-CHOP verzus BR), nie sú k dispozícii dlhodobé výsledky a nie je ani známy jeho vplyv na účinnosť liečby v nasledujúcich líniiach. Tieto fakty treba brať do úvahy pri rozhodovaní sa o liečbe u individuálneho pacienta.

Udržiavacia liečba rituximabom.

Rituximab predstavuje takmer ideálny liek na udržiavaciu liečbu. Je účinný, má minimálnu toxicitu, možno ho podávať dlhodobo a nemá negatívny vplyv na kvalitu života. Výsledky štúdie PRIMA, v rámci ktorej bolo 1 019 pacientov s **novodiagnostikovaným** symptomatickým FL po iniciálnej CHIT randomizovaných na rameno s udržiavacou liečbou rituximabom v dávke 375 mg/m² à 2 mesiace počas obdobia 2 rokov a observačné rameno, ukázali, že udržiavacia liečba viedla k signifikantnému predĺženiu PFS (74,9 % verzus 57,6 %), zatiaľ bez vplyvu na OS (18). Prínos udržiavacej liečby rituximabom sa zreteľnejšie preukazuje u pacientov s **relapsom a refraktérnym** (R/R) FL. Výsledky randomizovanej EORCT

štúdie ukázali signifikantné predĺženie PFS aj OS (85 % verus 77 %) u pacientov s R/R FL, ktorí odpovedali na liečbu CHOP alebo R-CHOP a následne dostávali udržiavaciu liečbu rituximabom v standardnej dávke à 3 mesiace počas obdobia 2 rokov v porovnaní s observačným ramenom (21). U pacientov na udržiavacej liečbe rituximabom sa vyskytovali častejšie infekcie, najmä dýchacích ciest, čomu treba venovať dostatočnú pozornosť a pacientov náležite poučiť.

Na základe publikovaných údajov **sa v súčasnosti odporúča udržiavacia liečba rituximabom:**

- u **doteraz** neliečených pacientov s FL, ktorí odpovedali na indukčnú CHIT (R-CHOP, R-CVP, R-fludarabínový režim), a to à 2 mesiace počas obdobia 2 rokov;
- u pacientov s relapsom alebo refraktérnym FL, ak odpovedali na CHIT, a to à 3 mesiace počas obdobia 2 rokov.

Zatiaľ nie sú údaje pre udržiavaciu liečbu rituximabom u doteraz neliečených pacientov s FL po iniciálnej liečbe BR ani pre pacientov s inými typmi iB-NHL.

Liečba relapsu a refraktérneho iB-NHL

Pri relapse sa vždy odporúča **bioptizácia** zväčšenej uzliny, masy alebo patologického infiltrátu. Cieľom bioptizácie je v prvom rade vylúčenie histologickej transformácie, overenie CD20 pozitivity a napokon aj vylúčenie iného lymfoproliferatívneho či iného malígneho ochorenia.

Liečebné možnosti pri relapse iB-NHL, uvedené v tabuľke 7, sú podobné ako pri iniciálnej liečbe. Nie je dokázané, že včasná liečba pri relapse u **asymptomatického pacienta** s malou nádorovou masou (podľa GELF kritérií), má vplyv na celkové prežívanie, preto by asymptomatickí pacienti mali byť iba sledovaní (22, 23).

U **symptomatických pacientov** zohľadňujeme individuálne pri rozhodovaní o liečbe nasledujúce faktory: cieľ liečby (paliatívna alebo liečba potenciálne kuratívna), vek pacienta, celkový stav, sprievodné ochorenia, prítomnosť neuropatie alebo inej chronickej toxicity po liečbe v minulosti, typ predchádzajúcej liečby, trvanie odpovede, charakter ochorenia pri relapse a napokon aj preferencie pacienta.

Ak remisia po iniciálnej liečbe trvala niekoľko rokov, možno pri relapse použiť ten istý režim. V prípade antracyklínových režimov treba brať do úvahy kumulatívnu dávku antracyklínu. Aj pri relapse sa podáva chemoterapia v kombinácii s rituximabom s výnimkou pacientov refraktérnych na rituximab (ak pacient na predchádzajúcu

CHIT neodpovedal alebo remisia po nej trvala < 6 mesiacov).

Na základe výsledkov randomizovaných štúdií a nedávno publikovanej metaanalýzy je u pacientov s R/R FL, ktorí odpovedali pri relapse na CHIT, indikovaná **udržiavacia liečba rituximabom** každé 3 mesiace počas obdobia 2 rokov (21).

Liečbou voľby u pacientov s iB-NHL **refraktérnych na rituximab** je v súčasnosti monoterapia bendamustínom. Pri tejto liečbe dosiahlo odpoveď 77 % pacientov, z toho 42 % boli parciálne remisie a medián trvania odpovede predstavoval 9 mesiacov (24).

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKB). TKB má v liečbe FL a do istej miery aj ostatných iB-NHL dôležité miesto aj v ére CHIT.

Nedávno publikované dlhodobé výsledky troch transplantačných štúdií ukazujú, že približne 30 % pacientov s FL po autológnej transplantácii krvotvorných buniek (ATKB) preživa vyše 10 rokov v dlhodobej remisii. EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) uskutočnila systematickú revíziu údajov podporujúcich úlohu TKB v liečbe FL. Výsledkom tohto projektu je konsenzus Lymfómovej pracovnej skupiny EBMT týkajúci sa indikácií na TKB u pacientov s FL (25).

Hlavné body konsenzu EBMT:

1. ATKB sa neodporúča u pacientov s FL v rámci konsolidácie po CHIT v 1. línii, ani v prípade, že dosiahli po liečbe < KR;
2. ATKB sa odporúča v rámci konsolidácie u pacientov s 1. relapsom FL po CHIT, ak 1. remisia trvala krátko (2 – 3 roky), ak mali v čase relapsu vysoké riziko podľa FLIPI a ak v rámci 1. línie boli už liečení rituximabom;
3. ATKB je možné zvážiť v rámci konsolidácie aj u pacientov pri ≥ 2 relapse;
4. Alogénna TKB s nemyeloablatívnym prípravným režimom je vhodná u pacientov s relapsom po ATKB.

Vzhľadom na uvedené je vhodné najmä u mladších pacientov v iniciálnej liečbe ako aj pri relapse voľiť liečebný režim, ktorý neovplyvní negatívne prípadný zber KB v budúcnosti a u pacientov s nepriaznivým priebehom ochorenia včas uskutočniť HLA typizáciu súrodencov.

Nové lieky do budúcnosti

Monoklonové protilátky. Ofatumumab je plne humanizovaná anti-CD20 protilátka, v porovnaní s rituximabom sa vyznačuje silnejšou komplement-dependentnou cytotoxicitou.

Tabuľka 7. Štandardne dostupné liečebné možnosti pri relapse iB-NHL

Sledovanie bez liečby
Alkylačné látky (R-CHOP, R-CVP, Clb, Cy)
Bendamustín +R
Purínové analógy (FC, FCM +/- R)
Monoterapia monoklonovými protilátkami (R, O)
Autológna transplantácia
Alogénna transplantácia
RT (IF pri lokalizovanom relapse, paliatívna)
<i>Vysvetlivky: Clb – chlorambucil; Cy – cyklofosfamid; R – rituximab; O – ofatumumab</i>

Monoterapia dokázala jeho účinnosť u pacientov s R/R FL (ORR 43 %), avšak u pacientov refraktérnych na rituximab nebol dostatočne účinný (ORR 13 %). Jeho miesto sa predpokladá skôr v iniciálnej liečbe FL v kombinácii s režimom CHOP (O-CHOP) (26, 27).

Obinutuzumab (GA-101) je 3-generačná, plne humanizovaná anti-CD20 protilátka. V porovnaní s rituximabom má výraznejšiu, bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu, závislú od protilátok. Obinutuzumab je účinný pri R/R FL v monoterapii (ORR 44 %) aj v kombinácii G-CHOP (ORR 96 %). Momentálne prebiehajú randomizované štúdie kombinácie obinutuzumabu so štandardnými režimami v 1. línii u pacientov s iNHL (26, 27).

Epratuzumab je humanizovaná anti-CD22 protilátka. Kombinácia epratuzumab + rituximab u R/R FL sa ukázala ako účinná s ORR 54 %. Táto kombinácia sa testuje aj v iniciálnej liečbe FL (26, 27).

Galiximab je chimérická humánna anti-CD80 protilátka s dokázanou účinnosťou v monoterapii u pacientov s R/R FL (ORR 66 %), ako aj u doteraz neliečených pacientov s FL (ORR 72 %) (26, 27).

Inhibitory proteazómu. Bortezomib je inhibítor proteazómu 1. generácie. Bortezomib v monoterapii pri iNHL nebol dostatočne účinný, preto sa skúšal v kombináciách. Na kombináciu s rituximabom odpovedalo celkovo 53 % pacientov s R/R FL. Limitujúcim faktorom pri podávaní 2-krát do týždňa a pri kombinácii s R-CHOP bola neurotoxicita, čo viedlo k redukcii dávok bortezomibu aj vinkristínu. Kombinácia VBR (bortezomib, bendamustín a rituximab) bola veľmi účinná u pacientov s R/R FL s ORR 88 %, z toho KR 53 % a s mediánom PFS 14,9 mesiaca. Kombinácia VDR (bortezomib, dexametazon a rituximab) sa zdá veľmi účinná u pacientov v iniciálnej liečbe WM. Pri tejto liečbe sa vyskytuje nezanedbateľná neurotoxicita (26, 27).

Imunomodulačné látky. Lenalidomid sa vyznačuje anti-inflamatorným, anti-angiogénnym

a cytotoxickým účinkom. V porovnaní s talidomidom má priaznivejší toxický profil (nespôsobuje somnolentnosť, má menšiu neurotoxicitu), je dokázaná jeho účinnosť v monoterapii a možno ho podávať aj dlhodobo. Pomerne častá je hematologická toxicita a treba myslieť na prevenciu tromboembolickej choroby. Pri lymfómoch sa testuje kombinácia lenalidomidu s rituximabom, tzv. R² režim, ktorý bol u pacientov s R/R FL účinnejší než monoterapia. R² bol testovaný aj u pacientov s doteraz neliečenými iNHL. U pacientov s MCL bol zaznamenaný ORR 87 %, z toho 57 % boli KR, u pacientov s FL odpovedalo na liečbu celkovo 94 % pacientov, z toho 74 % boli KR. V súčasnosti prebieha randomizovaná štúdia porovnávajúca nechemoterapeutický režim R² proti štandardnej CHIT v 1. línii u pacientov s FL (26, 27).

Molekuly s cieľným účinkom na signálnu dráhu. Ibrutinib je perorálny ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). BTK je kináza špecifická pre B-bunky a má význam v procese ich vývoja a diferenciácie. BTK signálna dráha je jednou z najviac dysregulovaných signálnych dráh pri B-bunkových lymfoproliferáciách. Inhibícia BTK vedie k apoptóze B-buniek a nemá vplyv na funkciu T-buniek. Ibrutinib sa ukázal ako veľmi účinný a dobre tolerovaný liek v monoterapii pri R/R MCL, iB-NHL a CLL. V súčasnosti prebiehajú štúdie s kombináciami ibrutinibu s CHIT (IR-CHOP, I-BR) pri relapse a aj v iniciálnej liečbe MCL a FL. Ibrutinib je liek, ktorý s veľkou pravdepodobnosťou v krátkej budúcnosti povedie k zásadným zmenám paradigmy v liečbe MCL a CLL, a to tak pri relapse, ako aj v iniciálnej liečbe (26, 27).

Idelalisib je perorálny inhibítor PI3K δ (fosfatidylinozitol 3-kináza). δ -izoforma PI3K zohráva, podobne ako BTK, dôležitú úlohu v procese vývoja, diferenciácie a fungovania B-buniek. PI3K δ signálna dráha býva často dysregulovaná a hyperaktívna pri B-bunkových lymfoproliferáciách. V klinickej štúdií fázy II idelalisib vykazoval v monoterapii u ťažko predliečených pacientov s iB-NHL porovnateľnú účinnosť s inými liekmi testovanými u tejto skupiny pacientov (RR 57 %, z toho KR 6 %) (26, 27).

Záver

Zavedenie rituximabu v liečbe, ako aj znovuobjavenie bendamustínu znamenalo zásadný pokrok v liečbe iB-NHL. V súčasnosti sa tieto lieky čoraz viac používajú vo včasných líniiach, a tak narastá potreba nových účinných a málo toxických liekov na liečbu relapsu a refraktérneho iB-NHL. V klinických štúdiách je testovaných veľa nových liekov. Niektoré z nich sa už v krátkom čase dostanú do

reálnej praxe a niektoré možno úplne zmenia náš prístup k liečbe pacientov s iB-NHL. Rozšírením liečebných možností sa liečba týchto ochorení stáva komplikovanejšou a pri rozhodovaní sa pre niektorú z nich je potrebné čoraz väčšmi zohľadňovať individuálne faktory pacienta, toxicitu, cieľ liečby u jednotlivého pacienta a v nemalej miere aj ekonomické aspekty. Napriek všetkému zostáva sledovanie bez liečby u asymptomatických pacientov stále jednou z možností, ktorá nezhoršuje dlhodobé prežívanie. Rovnako TKB u mladších pacientov je stále postupom, ktorý má svoje pevné miesto v liečbe iB-NHL.

Literatúra

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71–96.
- Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol.* 1993;20:75–88.
- Hiddeman W, Hoster E, Buske C, et al. Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma: a 10 year analysis of GLSG trials (abstract). *Blood.* 2006;108:147a. Abstract 483.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104(5):1258–1265.
- Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altés A, et al. Predictive value of follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in patients at first progression. *Annals of Oncology.* 2004;15:1484–1489.
- Frederico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555–4562.
- Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol.* 2013;24:561–576.
- Ardeshta KM, Smith P, Norton, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:516–522.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low tumour-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol.* 1997;15:1110–1117.
- Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:3368–3375.
- McLaughlin P, Gilro-Lopez AJ, Link BK, 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.
- Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Results of the Eastern Cooperative Oncology Group protocol E 4402 (RESORT): A randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. *Blood.* 2011;118:LBA6.
- 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.

- 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: 1986–1992.
- Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood.* 2008;112:4824–4831.
- Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4579–4586.
- Frederico M, Luminari S, Dondi A, Sacchi S, Tucci A, Vitolo U, et al. R-CVP versus RCHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *J Clin Oncol.* 2013;31:1506–1513.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42–51.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203–1210.
- Flinn IW, Van der Jagt RH, Kahl BS, et al. An open-label, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (RCHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright study. *Blood.* 2012;120:a902.
- 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;108:3295–3301.
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood.* 2007;109:4617–4626.
- McNamara Ch, Davies J, Dyer M, et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2011;156:446–467.
- Kahl BS, Bartlett NI, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. *Cancer.* 2010;116:106–114.
- Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica.* 2013;98(7):1014–1021.
- Merli M, Ferrario A, Basilico C, et al. Novel agents in indolent lymphomas. 2013;4(2):133–148.
- Lunning M, Vose JM. Management of indolent lymphoma: Where are we now and where are we going. *Blood Rev.* 2012;26(6):279–288.

MUDr. Veronika Ballová
Klinika klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
ballova@nou.sk

