TRANSFUZE 5.4.2005 11:34 Stránka 10
proLékaře.cz | 1.1.2026

Efektivita rituximabu v rámci konsolidační léčby po chemoterapii CHOP u nemocných s folikulárním lymfomem

Belada D.[1], Pytlík R.[2], Trněný M.[2], Malý J.[1]
[1]II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, oddělení klinické hematologie, [2]I. interní klinika VFN Praha

Souhrn
Folikulární B-nehodgkinský lymfom (NHL) je druhým nejčastějším NHL (1, 2). Po iniciální chemoterapii je dosaženo u části nemocných kompletní remise (CR) onemocnění, u zbývající části zůstávají reziduální známky postižení lymfomem (3). Cílem naší práce bylo zhodnocení efektivity chimerické monoklonální protilátky anti CD20 – rituximabu – v rámci konsolidační léčby po chemoterapii CHOP u nemocných s nově diagnostikovaným folikulárním NHL. Do souboru bylo zařazeno 40 nemocných, u kterých nebylo dosaženo kompletní remise po chemoterapii CHOP a kteří následně podstoupili léčbu rituximabem, část z nich v monoterapii, část v kombinaci se záchrannou chemoterapií s následnou vysokodávkovanou chemoterapií s podporou periferních kmenových buněk. Cílem bylo zhodnotit efektivitu léčby a její toleranci. Celkem u 28 ze souboru 40 nemocných (70 %) bylo dosaženo kompletní remise onemocnění, u žádného z nich nedošlo během léčby k progresi během léčby. Toxicita léčby byla minimální. Pravděpodobnost dosažení kompletní remise byla stejná u pacientů léčených rituximabem v monoterapii i u pacientů léčených kombinovanou imunochemoterapií s následnou vysokodávkovanou léčbou. Tyto výsledky představují velice slibnou možnost léčby u části nemocných, kteří nedosáhnou úvodní léčbou CHOP remise onemocnění, k prodloužení období bez aktivity lymfomu a tím ke zlepšení kvality života. Od září roku 2004 je však rituximab v České republice již schválen pro léčbu nemocných s folikulárním lymfomem v rámci 1. linie.
Klíčová slova: folikulární lymfom, rituximab, reziduální nemoc

Summary
Belada D., Pytlík R., Trněný M., Malý J.: Efficacy of rituximab as consolidation of first – line CHOP regimen in patients with follicular lymphomas

Follicular lymphoma is the second most common type of lymphoma. First line treatment with chemotherapy can lead to the clinical remission in part of patients but other patients have residual disease. The aim was to evaluate the efficacy of monoclonal antibody anti CD20 – rituximab – as a consolidation therapy after induction treatment of CHOP in patients with newly diagnosed follicular NHL. 40 patients with residual lymphoma after CHOP regimen were treated with rituximab, either in monotherapy or in combination with salvage chemotherapy followed by high dose therapy with stem cell support. We assessed efficacy and tolerance of the treatment. In 28 patients (70 %) complete remission was achieved and no progression during treatment of rituximab was noticed. Toxicity of the treatment was minimal. These results are encouraging for patients who not achieve CR after initial treatment of CHOP regimen alone to extend lymphoma free period and improve their quality of life. But in September 2004 rituximab was approved for the first line treatment of patients with follicular lymphoma in the Czech republic.
Key words: follicular lymphoma, rituximab, residual disease

Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 4, p. 10–13.

Úvod

Folikulární lymfom (FL) je druhý nejčastější nehodgkinský lymfom (NHL) v západní populaci. V Evropě tvoří asi 20–25 % NHL u dospělé populace (4). Onemocnění je podstatně vzácnější v oblasti Asie, Afriky a rozvojových zemích (5). Jedná se o maligní klonální zvrat periferních B lymfocytů ve folikulárním centru mízní uzliny (4). Většinou se objevuje u pacientů staršího věku, medián věku v době prezentace je asi 60 let (6). Onemocnění je charakteristické svými morfologickými znaky – přítomností nádorové populace centrocytů a centroblastů, imunofenotypizačními (CD19, CD20, CD79a a v 60 % i CD10) a molekulárně genetickými znaky – přítomností translokace t(14,18) (q32,q21). Tato translokace vzniká v místě bcl-2 protoonkogenu na 18. chromozomu a v místě genu pro těžký řetězec imunoglobulinu na 14. chromozomu (7, 8). Výsledkem je nadprodukce proteinu bcl-2, inhibitoru apoptózy nádorových lymfomových buněk. Fúzní gen IgH-bcl-2 lze prokázat pomocí polymerázové řetězové reakce, včetně kvantifikačního stanovení (9). Zajímavostí je, že translokace t(14,18) je přítomna i u části zdravých jedinců, a to v 8–54 % - podle citlivosti použité metodiky PCR (10, 11, 12). Histologicky rozlišujeme u folikulárních lymfomů stupeň malignizace (grade) 1–3 podle procentuálního zastoupení centroblastů. Zatímco FL grade 1, 2 a 3a patří svým klinickým průběhem mezi indolentní lymfomy, FL grade 3b je řazen mezi agresivní NHL, a tomu je přizpůsobena léčba. Obecnou vlastností FL grade 1 a 2 je indolentní průběh, relativně vysoký počet odpovědí na úvodní léčbu, ale také velké riziko relapsu onemocnění, event. transformace do NHL vyššího stupně malignity (13). Transformace je spojena s cytogenetickými změnami, mutací genu p53, delecí chromozomu 9p21 nebo delecí

proLékaře.cz | 1.1.2026

chromozomu 6p21 (14–16). Onemocnění je často diagnostikováno až v pokročilém stadiu, s postižením kostní dřeně (u více než 50 % pacientů). U většiny nemocných lze dosáhnout léčbou 1. linie klinické remise, onemocnění ale často relabuje (2, 17). S počtem relapsů klesá procento dosažených remisí a zkracuje se i délka trvání remise. Monoklonální protilátka anti-CD20 – rituximab (preparát MabThera) – byla zavedena do léčby NHL koncem 90. let (18). Jelikož antigen CD20 není exprimován na povrchu kmenových buněk kostní dřeně, představuje ideální cíl pro léčbu monoklonálními protilátkami (19, 20). Navíc bylo prokázáno, že rituximab zvyšuje citlivost nádorových buněk na chemoterapii, čehož se využívá při jeho kombinaci s chemoterapií – při imunochemoterapii (21). Cílem této práce je prezentovat výsledky léčby souboru 40 nemocných s FL pomocí rituximabu se zaměřením na použití imunoterapie tímto lékem jako konsolidační léčby po předchozí chemoterapii a porovnat výsledky s literárními daty.

Pacienti a výsledky

Od 2/2000 do 7/2003 bylo zařazeno celkem 40 nemocných v rámci II. interní kliniky FN Hradec Králové a I. interní kliniky VFN Praha. Věkový medián byl 57 let (23–77). Vstupní klinické stadium I/II/III/IV bylo u 1/6/2/31 nemocných – většina tedy byla diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění. Histologicky prokázán v lymfatické uzlině folikulární NHL o gradingu 1/2/3 u 17/17/4 nemocných, ve 2 případech nebyl grade určen. Vstupní IPI 0/1/2/3 byl hodnocen u 3/9/21/7 nemocných, 25 % pacientů mělo v době diagnózy „bulky disease“ >5cm. Zvýšená hodnota LDH byla zaznamenána u 57 % pacientů. Všichni nemocní byli léčeni v 1. linii chemoterapií CHOP s mediánem 6 cyklů (4–8), po kterých bylo u 38 z nich (95 %) dosaženo parciální remise (PR), 2 nemocní (5 %) měli stabilní onemocnění před podáním rituximabu. Nedosažení kompletní remise (CR) onemocnění bylo důvodem k podání rituximabu v rámci konsolidační léčby s cílem odstranění reziduální nemoci. Celkem 29 pacientům (73 %) byl podán rituximab v monoterapii, zbývajícím 11 pacientům (27 %) v kombinaci se záchrannou chemoterapií (ESAP, ICE, IVE) s následnou vysokodávkovanou chemoterapií s podporou periferních kmenových buněk po režimu BEAM. Medián počtu podaných cyklů rituximabu byl 4 (2–4), a to ve standardním dávkování 375 mg/m^2 u pacientů léčených monoterapií nebo u pacientů léčených záchrannou léčbou před zahájením této léčby. Byly podávány 4 standardní dávky po 375 mg/m^2 v intervalu 1 týdne. Jeden nemocný musel léčbu přerušit pro závažnou alergickou toxicitu (WHO 3. st.) po 1. dávce. Ostatní nemocní absolvovali podání rituximabu bez závažnějších komplikací, výjimečně byly pozorovány nežádoucí účinky – a to zpravidla při podání 1. dávky – zimnice, teploty, nauzea, hypotenze – vše WHO I.–II. st. U 28 nemocných (70 %) bylo konsolidační léčbou rituximabem dosaženo CR nebo uCR, stejné procento nemocných dosáhlo CR jak v rámci monoterapie rituximabem, tak při kombinaci s chemoterapií. Při podrobnější statistické analýze souboru pomocí Fischerova přesného testu nebyla zjištěna statisticky žádná významná korelace mezi vstupními kriterii onemocnění a pravděpodobností dosažení CR po léčbě rituximabem (tab. 5). K 8/2004 došlo k progresi u 12 nemocných (30 %), 6 z nich zemřelo (15 %). Medián času do progrese nebyl dosažen (graf 1). V současné době žije 25 pacientů v CR nebo uCR (74 %), 7 v PR (20 %), 2 v progresi onemocnění(6 %). Medián sledování souboru je 29 měsíců. Výsledky léčby jsou znázorněny v tabulce 1.

Diskuse

Účinnost podávání rituximabu jako konsolidační imunoterapie po chemoterapii CHOP byla sledována rakouskými autory (22). Pacientům bylo podáno 3–6 cyklů CHOP a následně po 3týdenní pauze byla léčba doplněna o 4 dávky rituximabu ve standardním dávkování (375 mg/m^2). Zatímco po samotné chemoterapii bylo pozorováno 41 % CR, po podání rituximabu se počet kompletních remisí zvýšil na 86 %. Velké množství nemocných,

Tab. 1. Charakteristika souboru.

Počet nemocných	40	Podání rituximabu	
medián věku (roky)	57	v monoterapii	29
rozpětí (roky)	(23–77)	v kombinaci s chemoterapií	11
Histologický grade lymfomu		Bulky disease	
1	17	ano	25 %
2	17	ne	75 %
3	4	normální LDH	43 %
neznámý	2	LDH > norma	57 %
Stadium		Vstupní IPI	
I	1	0	3
II	6	1	9
III	2	2	21
IV	31	3	7

Tab. 2. Univariantní analýza pravděpodobnosti dosažení CR v závislosti na vstupních parametrech.

parametr		%		%	stat. významnost
věk	< 60 let	80,8	> 60 let	69,7	N.S.
grade	1	58,8	2+3	88,2	P = 0,11
difuzní růst	ano	78,9	ne	61,9	N.S.
stadium	I, II	85,0	III, IV	66,0	N.S.
LDH	N	71,0	>N	69,0	N.S.
IPI	0+1	75,0	2+3	67,0	N.S.

proLékaře.cz | 1.1.2026

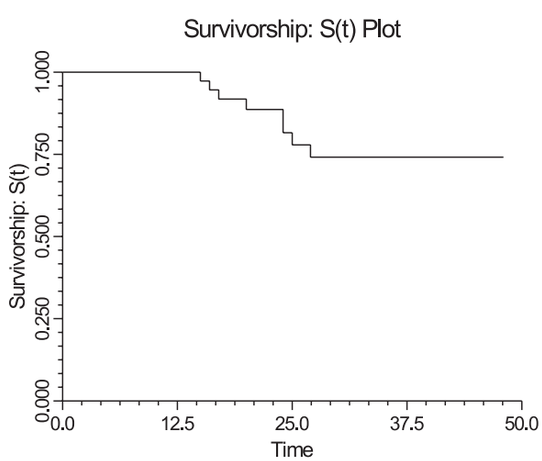
kteří byli po chemoterapii v parciální remisi, se po aplikaci rituximabu dostali do kompletní remise. 9 z 10 v úvodu bcl-2 pozitivních pacientů mělo po léčbě rituximabem bcl-2 negativní štěp pro autologní transplantaci. Tato data ukazují, že podání rituximabu jako konsolidační terapie po chemoterapii CHOP vede ke zvýšení celkového počtu kompletních remisí. Tento efekt se prokázal u všech histologických typů folikulárních lymfomů (grade 1, 2 i 3). Podobných výsledků dosáhli i jiní autoři (23). V našem souboru jsme dosáhli 70 % CR u nemocných, kde po iniciální léčbě CHOP nebylo CR dosaženo. Díky relativně malému počtu nemocných v souboru nebyla prokázána statistická významnost dosažení CR po léčbě rituximabem mezi nemocnými s rozdílnými klinickými charakteristikami před zahájením léčby rituximabem. V našem souboru nebyl zjištěn rozdíl v osudu nemocných léčených samostatnou imunoterapií vs. kombinací rituximabu se záchranným režimem a následnou autologní transplantací. Tuto skutečnost si vysvětlujeme rovněž malým počtem nemocných léčených intenzivní záchrannou chemoterapií s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Medián času do progrese zatím nebyl dosažen (graf 1), pravděpodobnost dvouletého přežití bez progrese je 68 %. Rovněž medián celkového přežití nebyl dosažen, pravděpodobnost dvouletého přežití je 78 %. Tyto výsledky jsou velmi nadějné pro skupinu nemocných, u kterých nebylo dosaženo samotnou chemoterapií CHOP remise onemocnění. V blízké budoucnosti bude nejspíše tato indikace nahrazena posunutím rituximabu do 1. linie léčby, což dle dosud prezentovaných studií vede ke statisticky významně vyššímu procentu CR po léčbě kombinací rituximabu a chemoterapie (COP nebo CHOP) v 1. linii (24, 25), tak i k statisticky významnému prodloužení celkového přežití (24).

Závěr

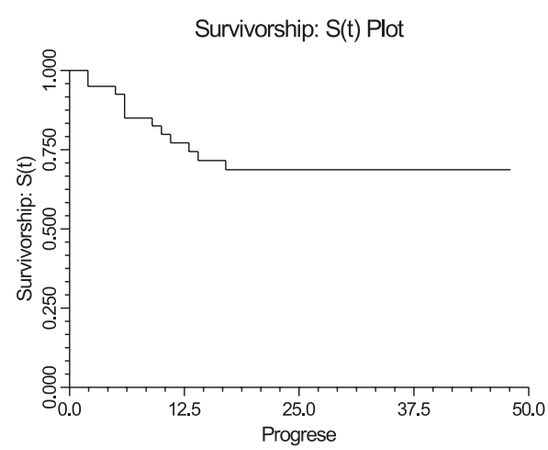
Podání rituximabu v rámci konsolidační léčby po chemoterapii CHOP je velmi efektivní. 70 % nemocných, u kterých bylo samotnou chemoterapií dosaženo pouze PR, dosáhlo po podání rituximabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií CR nebo uCR onemocnění. Při velmi dobré toleranci se jeví tento postup jako velmi výhodný k odstranění reziduální aktivity lymfomu, a tím pádem k prodloužení remise onemocnění. Ke zodpovězení otázky, zda tato léčba povede i k prodloužení celkového přežití nemocných, je třeba ověření v rámci kontrolovaných klinických studií. První výsledky ale již tuto skutečnost potvrzují (24). Současným trendem je posun imunoterapie rituximabem do 1. linie léčby. Studie britských autorů (24) prokázala benefit kombinace 8 cyklů R-COP vs. 8x COP v 1. linii – rozdíl byl zaznamenán jak v procentu dosažených kompletních remisí (41 % vs. 10 %), tak i v prodloužení období do progrese ve větvi R-COP (24 měs. vs. 9 měs.), vše statisticky významné (25). Obdobných výsledků bylo dosaženo i ve studii německých autorů, kteří porovnávali 6 cyklů R-CHOP vs.6 cyklů CHOP (24.) Zda se prokáže i prodloužení celkového přežití ukáží výsledky probíhajících světových studií při delším mediánu sledování (24) – první výsledky již tuto skutečnost naznačují (25). Kombinace rituximabu a chemoterapie se tak stává v současné době již standardní léčbou pro nemocné s nově diagnostikovaným folikulárním lymfomem.

Literatura

1. **Glass AG, Karnell LH, Menck HR.** The national Cancer Data Base report on non-Hodgkinęs lymphoma. Cancer 1997; 80: 2311–2320.
2. **Harris NL, Jaffe ES, et al.** WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the clinical advisory committee meeting – Airle House, Virginia, November 1997; J Clin Oncol 17*;* 1999: 3835-3849.
3. **Horning SJ.** Treatment approaches to the low grade lymphomas. Blood 1994; 881–888.
4. **Armitage JO.** Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. New Engl J Med 1993; 328: 1023– 30.
5. **Groves FD, Linet MS, et al.** Cancer surveillance series: non-



Graf 1. Období do progrese.



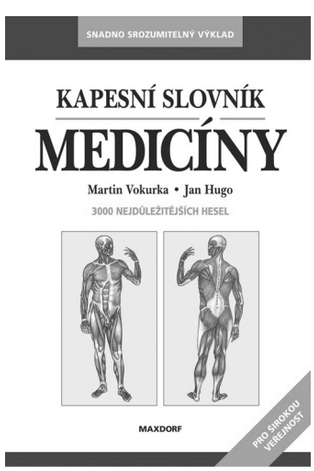
Graf 2. Celkové přežití.

TRANSFUZE 5.4.2005 11:34 Stránka 13
proLékaře.cz | 1.1.2026

Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Nat Cancer Inst. 2000; 92: 1240–1251.
6. **Armitage J, Wiesenburger D.** New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas. Clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol 1998; 16: 2780–2795.
7. **Czuczman MS.** Immunochemotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2002; 29(2 Suppl 6): 11–7. Review.
8. **Vose JM, Sharp G, Chan WC, et al.** Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial evaluating graft source and minimal residual disease. J Clin Oncol 2002; 20(9): 2344–52.
9. **Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, Mc Laughlin P, et al.** The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. Blood 91; 1998: 2955–2960.
10. **Liu Y, Hernandez A, et al.** BCL-2 translocation frequency rises with age in humans. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 8910–8914.
11. **Summers KE, Goff LK, Wilson AG, et al.** Frequency of the bcl-2/IgH rearrangement in normal individuals. Implications for the monitoring of disease in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19: 420–424.
12. **Ji W, Qu GZ, et al.** Frequent detection of the bcl-2/IgH translocations in human blood and organ samples by a quantitative polymerase chain reaction assay. Cancer Res 1995; 55: 2876–2882.
13. **Gallanger CJ, Gregory WM, Jones AE, et al.** Follicular lymphoma, prognostic factors for response and survival. J Clin Oncol 1986; 269–306.
14. **Schein PS, et al.** Non-Hodgkin's lymphoma: pattern of relapse from complete remission after combination chemotherapy. Cancer 35; 1975: 354–357.
15. **Zelenetz AD, et al.** Pathogenesis of the low-.grade B-cell lymphomas. The non-Hodgkin's lymphomas. Arnold, London; 1997: 353–375.
16. **Sander CA, Yano T, Clark HM, et al.** p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. Blood 1993; 82: 1994–2004.
17. **Vose JM.** Current approaches to the management of non Hodgkin's lymphoma Semin Oncol 1998; 25: 483–91.
18. **Multani P, Grossbard M.** Monoclonal antibody-based therapies for hematologic malignancies. J Clin Oncol 1998; 16: 3691–3710.
19. **Anderson KC, Bates MP, et al.** A monoclonal antibody with reactivity restricted to normal and neoplastic plasma cells. J Immunol 1984; 132(6): 3172–9.
20. **Maloney DG, Smith B, et al.** Rituximab: mechanism of action and resistance. Semin Oncol 2002; 29(Suppl 2): 2-9.
21. **Anderson KC, et al.** Expression of human B–cell associated antigens on leukemias and lymphomas Blood 1984; 63: 1424–1428.l
22. **Jager G, Neumeister P, Linkesch W.** Division of Hematology, University of Graz, Austria. Rituximab as consolidation of first-line CHOP chemotherapy in follicular lymphoma - MabThera - present and future. Montreux, Switzerland, 2001.
23. **Maloney D, Press O, Braizel R, et al.** A phase II trial of CHOP following by rituximab chimeric monoclonal antibody anti-CD20 for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphoma. SWOG 9800. Blood 2001; 98: 843 (abstract).
24. **Hiddeman W, et al.** Rituximab plus chemotherapy in follicular and mantle cell lymphomas. Semin Oncol. 2003; 30(1 Suppl 2): 16-20. Review - updated - The role of immunotherapy in NHL: optimising treatment outcomes, Prague, Czech republic, 2004 – abstract.
25. **Marcus R, et al.** An international multi-.centre, randomised, open-label, phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-Hodgkin @s lymphoma. Blood 102; 2003: 271–277.

MUDr. D. Belada
II. interní klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Oddělení klinické hematologie
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 27. 10. 2004
Přijato: 15. 12. 2004



KAPESNÍ SLOVNÍK MEDICÍNY

Martin Vokurka, Jan Hugo

Kapesní verze lékařského slovníku, do které jsme vybrali – obohaceni o 11 let zkušeností – přibližně 3000 nejdůležitějších lékařských termínů, je zdrojem základních informací o zdraví a nemocech skutečně pro nejširší čtenářskou obec.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-053-4, formát A6, brož., 176 str., cena 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz