

Rituximab (antiCD20 monoklonální protilátka) a molekulárně biologická negativita po léčbě nemocných s folikulárním lymfomem – cesta k vyléčení? – editorial

M. Trněný

I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Belada D et al. Dosažení Bcl-2/IgH negativity v periferní krvi/kostní dřeni po léčbě je u nemocných s folikulárním lymfomem spojeno s lepší prognózou onemocnění. Vnitř Lék 2007; 53(10): 1057–1063.

Folikulární lymfom (FL) je onemocnění, které je „učebnicově“ považováno za nevyléčitelné, byť s indolentním průběhem. Nadto se na základě práce Horningové [11] ukazovalo, že ve 3 po sobě jdoucích dekádách nenastal žádný posun v přežití nemocných. Nicméně z některých prací publikovaných v 90. letech minulého století vyplývá, že u nemocných léčených pro lokalizovaná stadia FL lze dosáhnout dlouhodobé remise a snad i vyléčení u části nemocných [2,14]. U nemocných s pokročilým onemocněním byla taková pozorování publikována ojediněle a jednalo se o limitované skupiny nemocných. Kvalita dosažené klinické odpovědi (kompletní nebo parciální remise) byl stále považována za druhotnou vzhledem k předpokládanému relapsu u většiny nemocných.

Koncem 90. let minulého století byl do léčebné strategie nemocných s FL, ale i s dalšími lymfoproliferacemi vycházejícími z B-lymfocytů, zaveden rituximab, monoklonální chimerická protilátka antiCD20 [16]. Postupně se

ukázalo, že léčba FL v rámci primoterapie kombinací imunoterapie (rituximab) a chemoterapie (COP, CHOP, ev. další) signifikantně zlepšuje dobu do progresu a poprvé v historii léčby FL bylo také konzistentně ve všech randomizovaných klinických studiích prokázáno, že volba první linie léčby (imunochemoterapie vs chemoterapie) signifikantně ovlivňuje celkové přežití [7,9,10,15]. Celkové přežití je rovněž zlepšeno, pokud je rituximab aplikován jako udržovací terapie po dobu 2 let u nemocných s FL [17].

Je možné tedy v dnešní době hovořit o folikulárním lymfomu jako o kurabilním, nebo alespoň potenciálně kurabilním onemocnění? Obecně je základním předpokladem vyléčení tak výrazná eliminace nádorových buněk, že pravděpodobnost klinického relapsu je minimalizována. Tento koncept je možné dokumentovat u nemocných s chronickou myeloidní leukemií, u nichž dosažení eradikace leukemických buněk pod úroveň monitorovatelnou molekulárně biologicky

je terapeutickým cílem, neboť je spojena se signifikantně nižším rizikem klinického relapsu. Je však tento koncept aplikovatelný na další nádory, jako je například folikulární lymfom?

V původní práci autorů Belada et al, publikované v tomto čísle časopisu [1], se autoři zaměřili právě na tuto otázku. Jakkoli je počet nemocných je relativně malý, byli schopni na souboru konsekutivních nemocných léčených chemoterapií samotnou a chemoterapií v kombinaci s imunoterapií (rituximab) demonstrovat signifikantně lepší odpověď u nemocných léčených imunochemoterapií. Autoři se zaměřili i možnost monitorovat odpověď molekulárně biologicky v krvi a/nebo v kostní dřeni, a to kvalitativní metodou. Demonstrovali signifikantně vyšší procento dosažených molekulárně biologických remisí a zároveň i signifikantně lepší přežití u těch nemocných, kteří dosáhli této molekulárně biologické remise u nemocných léčených rituximabem (a to navzdory limitovanému počtu pacientů). Toto pozorování

je ve shodě s již publikovanými pozorováními o schopnosti rituximabu „vyčistit“ periferní krev i kostní dřeň od lymfomových buněk [3,4]. Částečně kontroverzní otázkou stále zůstává význam dosažení molekulárně biologické remise (měřeno v periferní krvi a/nebo v kostní dřeni). Řada prací včetně prezentované práce potvrzuje, že dosažení molekulárně biologické remise je spojeno s výrazně lepším přežitím [1,8]. Na druhou stranu autoři sami uvádějí práce, které nevyznívají tak jednoznačně ve smyslu nezbytnosti dosažení molekulárně biologické remise pro dlouhodobou klinickou remisi [5,6,12]. Svou roli jistě sehrává skutečnost, že molekulárně biologické monitorování nepokrývá uzlinový kompartment. Zde si lze představit, že nově zaváděné monitorování léčebné odezvy pomocí celotělové pozitronové emisní tomografie může významněji přispět k hodnocení kvality léčebné odpovědi [13]. A kombinace negativního nálezu v uzlinovém kompartmentu pomocí PET a negativního nálezu v kompartmentu kostní dřene a/nebo periferní krve může být léčebným cílem, na jehož konci stojí vyčlenění nemocného. Tento cíl je však zatím stále předmětem klinických studií, a nelze ho považovat za standardní v každodenní klinické praxi. Na rozdíl od toho i autoři demonstrováný zásadní přínos použití kombinované imunochemoterapie (rituximab + chemoterapie) v léčbě folikulárního lymfomu vytvořil nové léčebné paradigma, které je nutné považovat za naprosto standardní.

Literatura

1. Belada D et al. Dosažení Bcl-2/IgH negativity v periferní krvi/kostní dřeni po léčbě je u nemocných s folikulárním lymfomem spojeno s lepší prognózou onemocnění. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1057–1063.
2. Besa PC, McLaughlin PW, Cox JD et al. Long term assessment of patterns of treatment failure and survival in patients with stage I or II follicular lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 2361–2367.
3. Colombat P, Salles G, Brousse N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97:101–106.
4. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, McLaughlin P et al. Clearing of cells bearing the bcl-2 [t(14;18)] translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2001; 12: 109–114.
5. Finke J, Slanina J, Lange W et al. Persistence of circulating t(14;18)-positive cells in long-term remission after radiation therapy for localized-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1668–1673.
6. Foran JM, Gupta RK, Cunningham D et al. A UK multicentre phase II study of rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response. *Br J Haematol* 2000; 109: 81–88.
7. Foussard C, Mounier N, Van Hoof A et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 7508.
8. Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS et al. Detection by Polymerase Chain Reaction of Residual Cells with the bcl-2 Translocation Is Associated with Increased Risk of Relapse After Autologous Bone Marrow Transplantation for B-Cell Lymphoma. *Blood* 1993; 81: 3449–3457.
9. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 584.
10. 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.
11. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20: 75–88.
12. Janikova-Oborilova A, Mayer J, Dvorakova D et al. Praktické aspekty a reálný klinický význam sledování t(14,18) v periferní krvi pacientů s folikulárním lymfomem. *Čas Lék Česk* 2007; 146: 374–381.
13. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571–578.
14. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282–1290.
15. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
16. McLaughlin P, Grillo L, 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.
17. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE 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.

doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: trneny@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 20. 7. 2007