

Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x4 schedule.

Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB et al.: Blood 2004; 103: 4416-4423.

Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL).

Hochster HS, Weller E, Ryan T et al.: J Clin Oncol 2004; 22 (Suppl): 6502.

Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Group B.

Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD et al.: Blood 2005; 106: 106a

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.

Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW et al.: J Clin Oncol 2005; 23: 1088-1095.

Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial.

Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al.: Blood 2006; 108: 3295-3301.

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 relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas – results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).

Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M et al.: Blood 2006; 108: 4003-4008.

Úvod:

Folikulární lymfom je až na výjimky nevyléčitelné onemocnění charakterizované dobrou chemosenzitivitou, ale opakovanými relapsy a tendencí časem transformovat do agresivního lymfomu. Koncept udržovací léčby folikulárního lymfomu směřuje k udržení remise, oddálení relapsu a následné léčby s prodloužením celkového přežití. V mnoha studiích s různými typy udržovací léčby (BCVP, chlorambucil, IFN-2 α) byl sice prokázán její efekt na prodloužení doby do relapsu, ale pro značnou toxicitu bez jednoznačného vlivu na celkové přežití. Monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab) má řadu vlastností, které z něj činí atraktivní lék udržovací terapie: malý toxický potenciál z hlediska akutní i dlouhodobé toxicity, dlouhý poločas účinku a opakovanou účinnost díky konstantní expresi CD20 antigenu.

Metodika: Význam udržovací léčby rituximabem u folikulárního lymfomu hodnotilo několik větších prospektivních randomizovaných studií. Zařazováni byli pacienti s nově diagnostikovanými nebo relabovanými indolentními lymfomy (s naprostou převahou folikulárních lymfomů). Po indukční léčbě (ve 2 studiích pouze po rituximabu, ve zbývajících studiích po R \pm chemoterapii) byli pacienti, kteří dosáhli alespoň stabilní nemoci, randomizováni pro udržovací léčbu rituximabem nebo pro sledování bez léčby. Dávkovací

schémata udržovací terapie rituximabem byla různá v různých studiích: od jednotlivé dávky 375mg/m² podávané á 2 měsíce až po dávku 4x375mg/m² podávané á 6 měsíců po dobu 2 let.

Zásadní výsledky: ve všech uvedených klíčových studiích byl patrný významný přínos udržovací léčby rituximabem (měřené parametry PFS, EFS a trvání odpovědi), bez ohledu na předlěčenost, typ podané indukce a dávkovací schéma udržovací léčby. Ve dvou studiích byl mimo jiné prokázán i pozitivní vliv léčby na celkové přežití. Přehled výsledků jednotlivých studií a jejich stručnou charakteristiku uvádí tabulka.

Reference	Léčba (Délka sledování)	Typ studie	Schéma podání maintenance	Soubor nemocných	Zlepšení parametrů po maintenance
Ghielmini (2004)	Indukce: rituximab 4x375mg/m ² 36 měsíců	Fáze III	4 dávky á 375mg/m ² á 2 měsíce	Předlěčení a nepředlěčení n=202 (FL)	EFS=Event free survival
Hochster (2004, 2005)	Indukce: chemoterapie 36 měsíců	Fáze III	4x375mg/m ² á 6 měsíců po 2 roky	Nepředlěčení n=305 (78%FL)	PFS= Progression free survival OS= Overall survival
Van Oers (2006)	Indukce: R±chemoterapie 33 měsíců	Fáze III	1x375mg/m ² á 3 měsíce po 2 roky	Předlěčení n=465 (FL)	PFS= Progression free survival OS= Overall survival
Forstpointer (2006)	Indukce: R±chemoterapie 26 měsíců	Fáze III	4x375mg/m ² za 3 a 9 měsíců po ukončení indukce	Předlěčení n=244 (FL, MCL)	Response duration
Hainsworth (2005)	Indukce: rituximab 4x375mg/m ² 41 měsíců	Fáze II	4x375mg/m ² á 6 měsíců po 2 roky	Nepředlěčení n=114 (70% FL, 30% SLL)	PFS=Progression free survival

Legenda: FL- folikulární lymfom, MCL- mantle cell lymfom, R-rituximab

Interpretace:

Udržovací léčba rituximabem („rituximab-maintenance“) přinesla v léčbě relabujících i nepředlěčených pacientů s folikulárním lymfomem významný klinický benefit bez ohledu na indukční terapii. Nicméně optimální dávka, algoritmus podání a délka udržovací léčby není dosud stanovena. Předmětem aktuálních studií je rovněž srovnání účinnosti udržovací léčby oproti opakovanému podání při relapsu. Současná data ukazují, že rituximab-maintenance může být vcelku bezpečně podávána po dobu 2 let.

Zpracovala: MUDr.Andrea Janíková, Interní hematoonkologické klinika FN Brno