

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA BENIGAR

**VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI RITUKSIMABA PRI BOLNIKI Z NE-
HODGKINOVIM LIMFOMOM**

**EVALUATION OF THERAPEUTIC RESULTS OF RITUXIMAB IN PATIENTS
WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2008

Diplomsko delo sem opravljala na Onkološkem inštitutu Ljubljana pod mentorstvom prof.dr. Aleša Mrhar, mag.farm in somentorstvom doc.dr. Barbare Jezeršek Novakovič, dr.med.

Zahvala

Zahvaljujem se vsem, ki so kakorkoli pripomogli k nastajanju te diplomske naloge. Predvsem pa bi se rada zahvalila mentorju prof. dr. Alešu Mrharju in somentorici doc. dr. Barbari Jezeršek Novakovič za vso strokovno pomoč in podporo ter za številne odgovore. Zahvaljujem se tudi mojim domačim, sorodnikom in prijateljem, ki so me kakorkoli podpirali pri študiju.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof.dr. Aleša Mrhar, mag.farm in somentorice doc.dr. Barbare Jezeršek Novakovič, dr.med.

Ana Benigar

Ljubljana, april 2008

Predsednica diplomske komisije: prof.dr. Jana Lukač Bajalo, univ.dipl.kem.,spec.
med.biokem.

Član diplomske komisije: doc.dr. Marko Anderluh, mag.farm.

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	II
ABSTRACT	III
SEZNAM OKRAJŠAV	IV
1. UVOD	1
1.1. MALIGNI LIMFOMI	1
1.1.1 Ne-Hodgkinov limfom	5
1.1.2 Farmakološko zdravljenje Ne-Hodgkinovega limfoma	6
1.1.2.1 Prvo zdravljenje	6
1.1.2.2 Ponovitve bolezni	7
1.1.3 Farmakodinamika učinkovin za zdravljenje Ne-Hodgkinovega limfoma	10
1.2 RITUKSIMAB	12
1.2.1 Splošne značilnosti	12
1.2.2 Farmakodinamika	14
1.2.3 Farmakokinetika	15
1.2.4 Neželeni učinki	17
2. NAMEN DELA	19
3. MATERIALI IN METODE DE LA	20
3.1 BAZA PODATKOV	20
3.2 OBDELAVA PODATKOV	22
4. REZULTATI	24
4.1 SPLOŠNO	24
4.2 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE	26
4.3 PREŽIVETJE BREZ PONOVI TVE BOLEZNI (PFS)	31
4.3 CELOKUPNO PREŽIVETJE (OS)	37
5. RAZPRAVA	43
6. SKLEP	47
7. LITERATURA	49

POVZETEK

Rituksimab je himerno mišje/humano monoklonsko protitelo, ki se uporablja za prvo ali ponovno zdravljenje razširjenih folikularnih in drugih indolentnih CD20 pozitivnih limfomov, CD20 pozitivnih difuznih velikoceličnih B limfomov ter za vzdrževalno zdravljenje folikularnih limfomov. Dokazano je učinkovit tudi v terapiji drugih B-celičnih limfomov in nekaterih avtoimunih boleznih. Specifično in z visoko afiniteto se veže na transmembranski antigen limfocitov B CD20, izražen pri več kot 95% vseh B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov (NHL).

Namen naše raziskave je bil vrednotiti učinkovitost rituksimaba pri bolnikih z NHL, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letih 2004 do 2006. Na osnovi predhodno pripravljene baze podatkov teh bolnikov smo vrednotili učinkovitost zdravljenja z opredelitvijo celotnega odgovora (vključuje popolni odgovor, nepotrjen popolni odgovor in delni odgovor), preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja. Krivulje preživetja smo izdelali po metodi Kaplan Maier. Dobljeni rezultati so primerljivi z rezultati večjih objavljenih študij. Zdravljenje s kombinacijo rituksimaba in kemoterapije CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, kortikosteroid) je pokazalo boljši celotni odgovor v primerjavi z vsemi uporabljenimi kombinacijami pri difuznem velikoceličnem B limfomu, folikularnem limfomu (indolentnem in agresivnem) ter limfomu plaščnih celic. V primeru preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja pa nismo zasledili razlik v učinkovitosti kombinacije R-CHOP glede na vse uporabljene kombinacije.

ABSTRACT

Rituximab, a chimeric mouse/human monoclonal antibody, is indicated for the treatment of previously untreated or relapsed advanced-stage follicular or other low-grade CD20 positive lymphoma, CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma and for maintenance therapy of follicular lymphoma. It was also shown to be effective in the therapy of other B-cell malignancies and some autoimmune diseases. Specifically and with high affinity it binds to the transmembrane antigen CD20, which is expressed on the surface of more than 95% of all B-cell non-Hodgkin`s lymphoma (NHL).

The aim of our study was to evaluate the therapeutic results of rituximab in patients with NHL, treated in the Institute of Oncology Ljubljana between 2004 and 2006. The outcome of the treatment was evaluated as overall response (complete response, unconfirmed complete response and partial response), progression-free survival and overall survival, based on previously prepared database of patients treated with rituximab. For the survival curves we used the Kaplan Maier estimator. The results were comparable with other studies. The overall response was better when the combination of rituximab and chemotherapy regimen CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) was used, in comparison to all combinations applied in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma (low-grade and aggressive) and mantle cell lymphoma. In case of progression-free survival and overall survival no difference in effectiveness was observed between R-CHOP and all applied combinations.

SEZNAM OKRAJŠAV

- ◆ **ACVBP**....doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, bleomicin, kortikosteroid
- ◆ **ADCC**....od protiteles odvisna celično posredovana citotoksičnost (angl. antibody-dependent cellular cytotoxicity)
- ◆ **BEAM**....karmustin, etopozid, citarabin, melfalan
- ◆ **BFM**....različne sheme, ki vključujejo številne različne citostatike
- ◆ **CBVPP**....ciklofosamid, karmustin, etopozid, prokarbazin, kortikosteroid
- ◆ **CDC**....od komplementa odvisna citotoksičnost (angl. complement-dependent cytotoxicity)
- ◆ **CHOP**....ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, kortikosteroid
- ◆ **COP**....ciklofosamid, vinkristin, kortikosteroid
- ◆ **CR**....popolni odgovor (angl. complete response)
- ◆ **CRu**....nepotrjen popolni odgovor (angl. unconfirmed complete response)
- ◆ **CŽS**....centralni živčni sistem
- ◆ **DHAP**....citarabin, cisplatin, kortikosteroid
- ◆ **DICEP**....ciklofosamid, etopozid, cisplatin
- ◆ **DNA**....deoksiribonukleinska kislina
- ◆ **DVCB limfom**....difuzni velikocelični B limfom
- ◆ **EMEA**....Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency)
- ◆ **FC**....fludarabin, ciklofosamid
- ◆ **FDA**....Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration)
- ◆ **FLIPI**....mednarodni prognostični indeks za folikularni limfom (angl. Follicular Lymphoma Prognostic Index)
- ◆ **FM**....fludarabin, mitoksantron
- ◆ **HL**....Hodgkinov limfom
- ◆ **HTLV-1**....humani T limfocitotropni virus 1
- ◆ **IFN α**interferon
- ◆ **IPI**....mednarodni prognostični indeks (angl. International Prognostic Index)
- ◆ **LDH**....laktatna dehidrogenaza
- ◆ **MAC**....kompleks končnih komponent komplementa, odgovoren za poškodbe na membrani tarčne celice (angl. membrane attack complex)

- ◆ **MALT**....s sluznico povezano limfatčno tkivo (angl. mucosa associated lymphatic tissue)
- ◆ **NHL**....Ne-Hodgkinov limfom
- ◆ **NK**....naravne celice ubijalke (angl. natural killer)
- ◆ **OS**....celokupno preživetje (angl. overall survival)
- ◆ **PD**....napredovanje bolezni (angl. progressive disease)
- ◆ **PFS**....preživetje brez ponovitve bolezni (angl. progression-free survival)
- ◆ **PKMC**....periferne krvotvorne matične celice
- ◆ **PR**....delni odgovor (angl. partial response)
- ◆ **RNA**....ribonukleinska kislina
- ◆ **SD**....stagnacija bolezni (angl. stable disease)
- ◆ **SZO**....Svetovna zdravstvena organizacija
- ◆ **TBI**....obsevanje celotnega telesa (angl. total body irradiation)
- ◆ **TNF**....tumor nekrotizirajoči faktor
- ◆ **VACPE**....vinkristin, doksorubicin, ciklofosfamid, etopozid, kortikosteroid
- ◆ **VIM**....etopozid, ifosfamid, metotreksat

1. UVOD

1.1. MALIGNI LIMFOMI

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi trajnega samostojnega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfocitne vrste B, T ali naravne celice ubijalke (NK). V grobem delimo maligne limfome na dve podskupini:

- Hodgkinovo bolezen oz. Hodgkinov limfom (HL)
- Ne-Hodgkinove limfome (NHL). (1, 2, 3)

Pogosto so prizadete bezgavke, vranica in kostni mozeg, lahko pa tudi drugi organi (npr. pljuča, jetra, ledvici, prebavila, centralni živčni sistem,..). Nekateri maligni limfomi se pojavljajo v omejeni (lokalizirani) obliki, drugi pa se hitro razširijo v kostni mozeg in kri ter dajo levkemično klinično sliko. (1)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2,5% do 5% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL varira od 3,7 do 15,5 na 100 000 prebivalcev, incidenca HL pa od 0,4 do 3,7 na 100 000 prebivalcev glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentialno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu. Letno obravnavamo v Sloveniji približno 390 (podatek iz Registra raka za leto 2004, vključuje bolnike s kronično limfatično levkemijo in plazmocitomom, ne pa z akutnimi limfoblastnimi levkemijami) bolnikov z novoodkritimi limfomi, incidenca zbolevanja narašča. (3)

Glede na morfološke značilnosti celic, imunološke ter molekularne označevalce in klinične značilnosti (mesto nastanka, gradus, agresivnost, prognoza) delimo maligne limfome na številne podskupine. (2)

Klasifikacija limfoidnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (2)

I. Nezreli limfomi B

- Limfoblastni limfom B / levkemija B

II. Periferni limfomi B

- Kronična limfatična levkemija B / drobnocelični limfocitni limfom
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfoplazmacitni limfom
- Dlakastocelična levkemija
- Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om
- Splenični limfom marginalne cone z/brez vilusnih limfocitov
- Nodalni limfom marginalne cone z/brez monocitoidnih celic
- Plazmocitom
- Folikularni limfom
- Limfom plaščnih celic
- Difuzni velikocelični limfom B (DVCB limfom)
- Burkittov limfom / levkemija

III. Nezreli limfomi T

- Limfoblastni limfom T / levkemija T

IV. Zreli (periferni) limfomi T / NK

➤ Levkemični

- Prolimfocitna levkemija T
- Granularnocelična levkemija T
- Agresivna levkemija celic NK
- Limfom T odraslih / levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)

➤ Ekstranodalni

- Ekstranodalni limfom NK / T, nazalni in nazalnega tipa
- Limfom T z enteropatijo
- Hepato-splenični gama delta limfom T
- Subkutani panikulitisu podoben limfom T
- Fungoidna mikoza / Sezary-jev sindrom
- Primarna kutana CD30 pozitivna limfoproliferativna bolezen:
 - Primarni kutani anaplastični velikocelični limfom
 - Limfomatoidna papuloza
 - Vmesne oblike

➤ Nodalni

- Periferni limfom T, brez drugih oznak

- Angioimunoblastni limfom T
- Sistemski anaplastični velikocelični limfom

V. Hodgkinov limfom / bolezen

- Nodularna oblika limfocitne predominance
- Klasični Hodgkinov limfom / bolezen
 - Z limfociti bogati tip
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

VI. Neklasificirani limfomi

Klasifikacija vključuje limfome in limfoidne levkemije, saj je pri številnih limfoidnih novotvorbah prisotna tako tumorozna tvorba kot tudi cirkulirajoče celice. Razlikovanje med njima zato ni možno. (4)

Etiologija ostaja neznan pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Epstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (AIDS, imunosupresivno zdravljenje) in pri nekaterih avtoimunskih boleznih. Pri bolnikih okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori* se tudi pogosteje pojavlja ena od oblik malignega limfoma. Nekateri študije omenjajo pogostejše pojavljanje malignih limfomov pri delavcih v kmetijstvu (morda je to zaradi večje izpostavljenosti pesticidom). Nastanek NHL povezujejo tudi z uporabo barv za lase (predvsem temnih barv, uporabljenih pred letom 1980), z organskimi topili in večjo vsebnostjo nitratov v pitni vodi. (1, 3, 4, 5)

Na splošno sta nastanek rakave bolezni in njeno napredovanje povezana z mutacijami genov, ki so odgovorni za kontrolo celične rasti. Pri malignih limfomih se pojavljajo specifične kromosomske translokacije, ki se izražajo kot aktivacija onkogenov ali inaktivacija tumor supresorskih genov. Tak primer so t(8;14) (q24;q32) pri Burkittovem limfomu, t(14;18) (q32;q32) pri folikularnem limfomu, t(11;14) (q13;q32) pri limfomu plaščnih celic in številne druge. Posledica teh translokacij je aktivacija onkogenov: cMYC, BCL2, BCL1/ciklin D1 in drugih. (1, 4)

Maligni limfomi imajo podobno klinično sliko, razlikujejo pa se v poteku in prognozi, predvsem pa v histoloških spremembah prizadetih organov. Najpogostejši prvi klinični znak so povečane bezgavke na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah. Prizadeti so lahko tudi vranica, kostni mozeg, želodec in tanko črevo. Včasih so prizadeti še drugi organi, ki niso del limfatičnega sistema (pljuča, jetra, centralni živčni sistem-CŽS, koža in kosti). Pri napredovali bolezni so pogoste okužbe (zaradi okrnjene imunske odzivnosti). Značilni so splošni znaki bolezni: nepojasnjena vročina (brez znakov okužbe), hujšanje, nočno potenje. Nekateri bolniki navajajo še srbenje kože in splošno utrujenost. (1, 5, 6)

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (tankoigelna punkcija) povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhu, spremembe v vranici...). Za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji SZO) pa je nujna histološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov ni (z izjemo že omenjene diagnostične tankoigelne punkcije povečanih bezgavk). Ko pri bolniku potrdimo in opredelimo limfom, moramo določiti tudi stadij bolezni. Pri tem se opravi še klinični pregled bolnika, krvne preiskave (celotna krvna slika, biokemične preiskave, hitrost sedimentacije eritrocitov), slikovne preiskave (rentgenske, ultrazvočne preiskave, računalniška tomografija, magnetnoresonančna preiskava), izotopne preiskave, citološke in histološke preiskave, pregled pri otorinolaringologu, endoskopske preiskave in nekatere mikrobiološke preiskave (za potrditev okužbe z virusi). (1, 5)

Na osnovi teh preiskav določimo klinični stadij bolezni: od omejene/lokalizirane (stopnja/stadij I) do razširjene (stopnja/stadij IV) (po Ann Arbor). (1) Doda se še oznako A (če bolnik nima splošnih simptomov bolezni) ali B (če ima te simptome). Dodatne oznake so še X (velika tumorska masa), E (prizadet nelimfatični organ) in S (prizadeta vranica). Poleg tega se oceni tudi bolnikovo stanje zmogljivosti (po SZO): od 0, kjer bolnik lahko opravlja vse običajne aktivnosti, do 4, kjer je bolnik popolnoma nesposoben skrbeti sam zase. Glede na vse te ugotovitve potem določijo ustrezno zdravljenje za vsakega bolnika individualno. (1, 3, 5)

Potek in prognoza bolezni sta odvisni od vrste malignega limfoma ter od razvojne stopnje/stadija bolezni. Pri oceni prognoze upoštevamo mesto nastanka, histološko obliko,

hitrost naravnega napredovanja in samo prognozo. Slednjo ocenimo npr. pri DVCB limfom s t.i. mednarodnim prognostičnim indeksom (IPI). Upošteva starost bolnika, aktivnost serumske LDH, bolnikovo stanje zmogljivosti (po SZO), klinični stadij bolezni in nodalno oziroma ektranodalno razširjenost limfoma. Pri bolnikih s folikularnim limfomom pa se uporablja prognostični indeks FLIPI. Ta se lahko uporablja tudi pri ostalih indolentnih limfomih. (1, 3, 6)

1.1.1 Ne-Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom je redkejša oblika limfoma, kjer najdemo posebne celice: Reed Sternbergove celice ali Hodgkinove celice. Vse ostale limfome lahko označimo kot Ne-Hodgkinove limfome (NHL). Obstaja okrog 30 različnih podtipov, ki jih v grobem razvrstimo (po klasifikaciji SZO) na novotvorbe celic B in na novotvorbe celic T ter NK. Protokoli zdravljenja so bolj kot posameznim bolezenskim enotam prirejeni skupinam limfomov iste stopnje malignosti, zato se v klinični praksi še vedno uporablja razdelitev v dve skupini (glede na hitrost rasti tumorja):

- **Indolentni:** tumorske celice se delijo in razmnožujejo počasi, zaradi česar bolezen v začetnih stadijih težko diagnosticiramo. Bolniki lahko z boleznijo preživijo več let, vendar bolezen zaenkrat s konvencionalnim zdravljenjem še ni ozdravljiva.
- **Agresivni:** tumorske celice se delijo in razmnožujejo hitro. Če bolezni ne zdravimo, poteka hitro in preživetje ni dolgo. V nasprotju z indolentnim limfomom pa je agresivni NHL ozdravljiv.

Med indolentne limfome uvrščamo npr.: kronično limfatično levkemijo/limfocitni limfom, limfoplazmatični limfom, limfom marginalne cone, folikularni limfom gradusa I in II. Med agresivne limfome pa uvrščamo npr.: Burkittov limfom, limfoblastni limfom, velikocelični anaplastični limfom, velikocelični B limfom, folikularni limfom gradusa III, limfom plaščnih celic (agresivna oblika limfoma, zdravi pa se na podoben način kot folikularni limfom gradusa I in II), periferni T- celični limfom. (1, 2, 7) Folikularni limfom razdelimo na ti dve podskupini zaradi različnih lastnosti. Folikularni limfom gradusa III ima molekularne in genetske lastnosti, ki se razlikujejo od indolentnega folikularnega limfoma (gradus I in II). Te lastnosti se pogosteje pojavljajo pri bolnikih z DVCB limfomom kot pri folikularnem limfomu. Nedavne študije so dokazale, da daje zdravljenje folikularnega limfoma gradusa III z antraciklini vsebujočimi shemami, podobne rezultate kot zdravljenje DVCB limfoma. (11)

1.1.2 Farmakološko zdravljenje Ne-Hodgkinovega limfoma

Pri vsakem bolniku se o zdravljenju odločamo individualno. Na izbor zdravljenja vplivajo histološki tip limfoma, stadij bolezni, prognostični dejavniki in bolnikovo stanje zmogljivosti. Pristop k zdravljenju je odvisen od stopnje malignosti tumorja. (1, 3)

1.1.2.1 Prvo zdravljenje

◆ Indolentni limfomi in kronične levkemije

Pri kliničnem stadiju I in II zdravimo s kirurškim posegom in/ali obsevanjem. Pri bolnikih z razširjenimi indolentnimi limfomi (stadij III ali IV) pa se je na osnovi izkušenj iz preteklosti izkazalo, da agresiven pristop k zdravljenju ne vpliva na bolnikovo preživetje oz. ga lahko celo poslabša. Zato takšnega bolnika le klinično spremljamo in ga ne zdravimo vse dokler je bolezen stabilna. V primeru poslabšanja bolezni, ko le-ta začne bolniku povzročati težave, začnemo s citostatskim zdravljenjem. Lahko se odločimo za en citostatik (klorambucil, fludarabin), lahko pa tudi za polikemoterapijo brez antraciklinov (COP, FC) ali z antraciklini (CHOP, FM). Če to ni učinkovito, ali če želimo doseči čimbolj dobro remisijo bolezni, se odločimo za kombinacijo kemoterapije in imunoterapije (rituksimab). Večje limfomske infiltrate pogosto še dodatno obsevamo z ionizirajočimi žarki. (1, 3)

◆ Agresivni limfomi

Agresivne limfome intenzivno zdravimo z več citostatiki in če imajo limfomske celice antigen CD20, še z rituksimabom. Če agresivni limfom ni preveč razširjen (stadij I) in bolnik dobi le manjše število ciklov kemoterapije, obsevamo po končani kemoterapiji prizadeto regijo; ostale bolnike s stadijem I ter tiste s stadijem II, III in IV, pa zdravimo z več krogi citostatikov (običajno 6 do 8) in obsevamo le predele ostanka bolezni.

Burkittov limfom, Burkittovemu limfomu podobni limfom in B ali T celični limfoblastni limfom/levkemijo zdravimo po BFM protokolu. Velikocelični anaplastični limfom, B celični velikocelični limfom s presežkom T limfocitov in primarni mediastinalni velikocelični limfom s sklerozo zdravimo po shemi ACVBP, pri nekaterih pa še dodatno z obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Ostale agresivne limfome (velikocelični B limfom, folikularni limfom gradus III, pa tudi limfom plaščnih celic) zdravimo s polikemoterapijo CHOP, nekaterim lahko priključimo še obsevanje. Pri limfomu plaščnih celic je lahko primarno zdravljenje tudi manj intenzivno (npr. COP, klorambucil, obsevanje...) in se šele v primeru neuspeha uporabi CHOP. (1, 3)

1.1.2.2 Ponovitve bolezni

Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

◆ Indolentni limfomi in kronične levkemije

Izbor sheme je odvisen od predhodnega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja. Uporabimo lahko klorambucil (v kombinaciji s kortikosteroidi ali brez), sheme CHOP, COP, FC, FM, VACPE, VIM, tem lahko dodamo tudi imunoterapijo (rituksimab). Po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje s presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali matičnih celic iz kostnega mozga.

◆ Agresivni limfomi

Tudi tu je izbor sheme odvisen od predhodnega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja. Primerne sheme so: VIM, CBVPP, VACPE, DHAP, DICEP, eventuelno reindukcija BFM protokola, gemcitabin, lahko dodamo tudi imunoterapijo (rituksimab). Po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo tudi tu prihaja v poštev visokodozno zdravljenje s presaditvijo PKMC ali matičnih celic iz kostnega mozga. (1, 3)

Primeri zdravljenja po nekaterih najpogostejših podtipih limfoma:

Folikularni limfom gradus I in II: bolnike mlajše od 60 let ali starejše v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni zdravimo s 6 ciklusi R-CHOP. Če je po tem dosežena popolna remisija ali vsaj delna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom. Dajemo ga vsake 3 mesece do skupno 2 let ali do napredovanja bolezni. V primeru večjega ostanka bolezni po zdravljenju z R-CHOP, le tega najprej obsevamo, nato sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom. Če bolnik želi manj agresivno zdravljenje začnemo s klorambucilom ali s shemo COP in v primeru nezadostnega odgovora preidemo na R-CHOP, kateremu sledi vzdrževalno zdravljenje. Če pa je dosežena molekularno popolna remisija bolezni po R-CHOP (opredeljena na osnovi translokacije 14/18), ne nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem, ampak bolnika le spremljamo.

Pri bolnikih starejših od 60 let, s stadijem bolezni III ali IV, ki potrebujejo zdravljenje, se odločimo za klorambucil ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, kateremu sledi vzdrževalno zdravljenje.

Pri bolnikih s stadijem I ali II se odločimo za kirurško zdravljenje ali obsevanje prizadetega območja.

Ponovitev bolezni pri bolnikih starih do 60 let (oziroma pri starejših v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni) zdravimo po shemi R-CHOP do izpolnjenega odmerka antraciklinov, temu sledi R-FC (skupno 6 do 8 ciklusov) in visokodozna terapija, kateri sledi presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC). Zbiranje PKMC opravimo že pred uvedbo FC, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20%. Visokodozna terapija je v tem primeru kondicioniranje z visokimi odmerki ciklofosfamida in obsevanje celotnega telesa (TBI).

Ponovitev bolezni pri starejših od 60 let zdravimo s shemo R-CHOP (ali drugo kombinacijo kemoimunoterapije), kateri sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, če le tega še niso prejeli. V primeru da je bolnik že prejel kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila, se odločimo o kemoterapiji na podlagi predhodnih zdravljenj. Če pri tem doseže dobro delno ali popolno remisijo bolezni nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z rituksimabom.

Če se bolezen po R-CHOP ponovi (druga ponovitev) in bolnik izpolnjuje kriterije, ga lahko zdravimo tudi z zevalinom.

Limfom plaščnih celic: bolnike s stadijem III ali IV mlajše od 60 let ali starejše v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni, zdravimo z 8 ciklusi R-CHOP. Če pri tem ne dosežemo popolne remisije, lahko nadaljujemo z obsevanjem ostanka in nato z visokodozno terapijo. Lahko pa že pred obsevanjem nadaljujemo kar z visokodozno terapijo, če bolnik ustreza kriterijem za visokodozno terapijo. Če dosežemo popolno remisijo, a ne moremo spremljati molekularne remisije, se individualno odločimo o visokodozni terapiji ob upoštevanju rizičnih dejavnikov. V primeru molekularne popolne remisije (opredeljene na osnovi translokacije 11/14) pa bolnika le spremljamo. Če se bolnik ne odloči za visokodozno zdravljenje, ga v primeru nezadostnega odgovora na klorambucil ali COP zdravimo z R-CHOP.

Bolnike s stadijem III ali IV starejše od 60 let zdravimo s klorambucilom ali COP in v primeru nezadostnega odgovora z R-CHOP.

Pri bolnikih s stadijem I ali II se odločimo za kirurško zdravljenje in/ali obsevanje prizadetega območja.

Ponovitve bolezni pri bolnikih mlajših od 60 let ali starejše v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni zdravimo s kemoterapijo glede na predhodna zdravljenja, temu sledi

vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, če je dosežena dobra delna remisija ali popolna remisija bolezni.

Ponovitve bolezni pri bolnikih starejših od 60 let zdravimo po shemi R-CHOP ali z drugo kombinacijo kemoimunoterapije, če še niso prejeli rituksimaba. Če je dosežena dobra delna remisija ali popolna remisija bolezni, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom. Pri bolnikih, ki so že prejeli kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila, izberemo ustrezno kemoterapijo. Če dosežemo dobro delno remisijo ali popolno remisijo sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.

Difuzni velikocelični B limfom in folikularni limfom gradus III (CD20 pozitivni): bolnike s stadijem bolezni III ali IV zdravimo z 8 ciklusi R-CHOP in nato obsevamo morebitni ostanek. Bolnike s stadijem II zdravimo s 6 ciklusi R-CHOP in nato obsevamo ostanek bolezni. Bolnike s stadijem II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) zdravimo s 6 do 8 ciklusi R-CHOP in obsevanjem ostanka bolezni. Pri stadiju I zdravimo s 6 ciklusi CHOP in obsevanjem ostanka. Če že pri 3 ciklusih dosežemo popolno remisijo bolezni, pa le s 3 ciklusi CHOP in obsevanjem.

Pri ponovitvi bolezni zdravimo s kemoimunoterapijo (če bolnik v prvem zdravljenju ni dobil rituksimaba) R-CHOP ali drugimi kemoimunoterapijami (R-VIM, R-CBVPP), odvisno od predhodnega zdravljenja. Po doseženem popolnem odgovoru ali dobrem delnem odgovoru sledi visokodozno zdravljenje (kondicioniranje z BEAM). (3)

Sheme zdravljenja NHL:

- ◆ ACVBP: doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, bleomicin, kortikosteroid
- ◆ BEAM: karmustin, etopozid, citarabin, melfalan
- ◆ BFM: različne sheme, ki vključujejo številne različne citostatike
- ◆ CBVPP: ciklofosfamid, karmustin, etopozid, prokarbazin, kortikosteroid
- ◆ CHOP: ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, kortikosteroid
- ◆ COP: ciklofosfamid, vinkristin, kortikosteroid
- ◆ DHAP: citarabin, cisplatin, kortikosteroid
- ◆ DICEP: ciklofosfamid, etopozid, cisplatin
- ◆ FC: fludarabin, ciklofosfamid
- ◆ FM: fludarabin, mitoksantron
- ◆ VACPE: vinkristin, doksorubicin, ciklofosfamid, etopozid, kortikosteroid

- ♦ VIM: etopozid, ifosfamid, metotreksat (3, 4)

1.1.3 Farmakodinamika učinkovin za zdravljenje *Ne-Hodgkinovega limfoma*

Učinkovine, ki jih uporabljamo pri zdravljenju NHL, in njihov mehanizem delovanja so prikazane v Preglednici I. (8, 9, 10)

Preglednica I: Učinkovine za zdravljenje NHL:

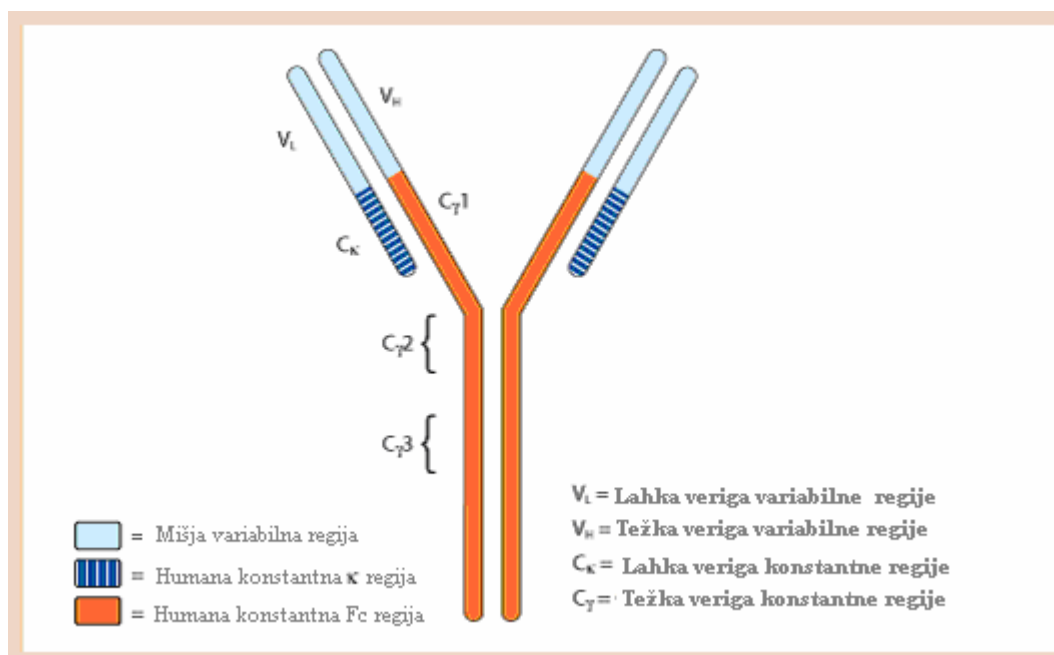
SKUPINA UČINKOVIN	UČINKOVINA	MEHANIZEM DELOVANJA
Derivati podofilotoksina	etopozid	Vpliva na delovanje topoizomeraze II (s tem zavira sintezo DNA) in tvori proste radikale.
Platinove spojine	cisplatin	Nastanek križnih vezi v posamezni vijačnici DNA ali med vijačnicami DNA (podobne lastnosti kot alkilirajoče učinkovine)
Alkilirajoči citostatiki/derivati nitrozo-sečnine	karmustin	Alkilirajoči presnovki povzročijo zlome in križne povezave med verigami DNA ter med DNA in proteini
Alkilirajoči citostatiki/ analog dušikovih iperitov	ciklofosfamid (predzdravilo), ifosfamid (predzdravilo), klorambucil, melfalan	Alkilirajoči presnovki povzročijo zlome in križne povezave med verigami DNA ter med DNA in proteini
Vinka alkaloidi	vinkristin	Zaviranje mitoze z depolimerizacijo mikrotubulov
Antimetaboliti/pirimidinski analog	gemcitabin, citarabin (citozin arabinozid)	Zavira sintezo DNA preko zaviranja ribonukleotidne reduktaze in tekmovanja z dCTP za vgrajevanje v DNA

Antimetaboliti/purinski analog	fludarabin (predzdravilo)	Zavira sintezo DNA preko zaviranja ribonukleotidne reduktaze, DNA-polimeraze, DNA-primaze in DNA-ligaze; zmanjša sintezo beljakovin preko delne inhibicije RNA-polimeraze
Antimetaboliti/analog folne kisline	metotreksat	Zavira sintezo DNA preko zaviranja dihidrofolat reduktaze
Glukokortikoidi	prednizolon, metilprednizolon	Zavira proliferacijo limfocitov preko zaviranja transkripcije genov za IL-2 in njegov receptor, direkten citotoksični učinek na maligno spremenjene limfoidne celice
Antraciklinski antibiotiki	doksorubicin	Zavira sintezo nukleinskih kislin in veže se na DNA
Antraciklinski antibiotiki	mitoksantron	Neznani mehanizem delovanja, ugotovljeno je, da reagira z DNA
Glikopeptidni antibiotiki	bleomicin	Preko hidroksilnih in/ali superoksidnih radikalov povzročajo poškodbe na DNA verigi (fragmentacijo verige in odpuščanje baz)
Citotoksični antibiotiki/Metilhidrazini	prokarbazin	Zavira sintezo DNA in RNA preko aktivnih metabolitov
Monoklonsko protitelo	rituksimab	Veže se na CD20 antigen na limfocitih B in povzroči celično smrt z apoptozo, poleg tega še dva imunska mehanizma CDC in ADCC
Radioimunoterapevtik	ibritumomab tiuksetan (zevalin) označen z itrijem-90 (^{90}Y)	Monoklonsko protitelo (ibritumomab) se veže na CD20 antigen na limfocitih B, izotop itrij-90 je β sevalec, uniči ciljne celice (limfocite B) in sosednje (domet okrog 5mm)

1.2 RITUKSIMAB

1.2.1 Splošne značilnosti

Rituksimab je z genskim inženiringom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protitelo, s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko in težko verigo v variabilnem delu. Je glikozilirani protein sestavljen iz 1328 aminokislin. Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarija kitajskega hrčka) in očiščeno z afinitetno kromatografijo ter ionsko izmenjavo, vključno s specifičnimi postopki odstranjevanja in inaktivacije virusov. (12, 13)



Slika 1: Zgradba rituksimaba

Rituksimab je v ZDA, na Japonskem in v Kanadi poznan pod zaščitenim imenom Rituxan[®] (Genentech, FDA 1997), drugod po svetu pa kot MabThera[®] (Roche, EMEA 1998). Je prvo monoklonsko protitelo odobreno s strani FDA za zdravljenje rakavih obolenj. (14, 15)



Slika 2: Rituksimab pod zaščitnim imenom Mabthera

Indicirano je za zdravljenje folikularnih limfomov stadija III ali IV, ki so neodzivni na kemoterapijo in pri katerih se je bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila. V kombinaciji s kemoterapijo COP pa je indicirano tudi za predhodno nezdravljene bolnike s folikularnim limfomom (prav tako stadij III ali IV). Pri bolnikih, ki so bili odzivni na indukcijsko zdravljenje s kemoterapijo in rituksimabom ali brez njega, se pa na predhodno zdravljenje niso odzvali ali se je bolezen ponovila, je indicirano vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom. Poleg tega je rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo CHOP indiciran tudi za zdravljenje bolnikov s CD20 pozitivnim DVCB limfomom. Druga indikacija (poleg NHL) pa je revmatoidni artritis (v kombinaciji z metotreksatom). (12)

Rituksimab je dokazano učinkovit tudi pri zdravljenju drugih NHL (npr. pri kronični limfatični levkemiji, limfomu plaščnih celic, Burkittovem limfomu in drugih), ki so CD20 pozitivni, ter pri avtoimunih boleznih (npr. avtoimuni hemolitični anemiji, idiopatski trombocitopenični purpuri). (16, 17, 18)

Na voljo je v obliki bistre in brezbarvne tekočine brez konzervansov v sterilnih vialah za enkratno uporabo v koncentraciji 10 mg/ml. Raztopina za intravensko infundiranje se pripravi tako, da se koncentrirana raztopina redči z ustrežno količino sterilne in apirogene 0,9% vodne raztopine natrijevega klorida ali 5% vodno raztopino glukoze, da dobimo koncentracijo od 1 do 4 mg/ml rituksimaba. Tako razredčena raztopina je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri temperaturi med 2°C in 8°C in nato še 12 ur pri sobni temperaturi. Raztopino je potrebno pripraviti v aseptičnih pogojih in jo uporabiti takoj po pripravi. Namenjena je za dolgotrajno intravensko infuzijo in se ne sme dati v obliki hitre

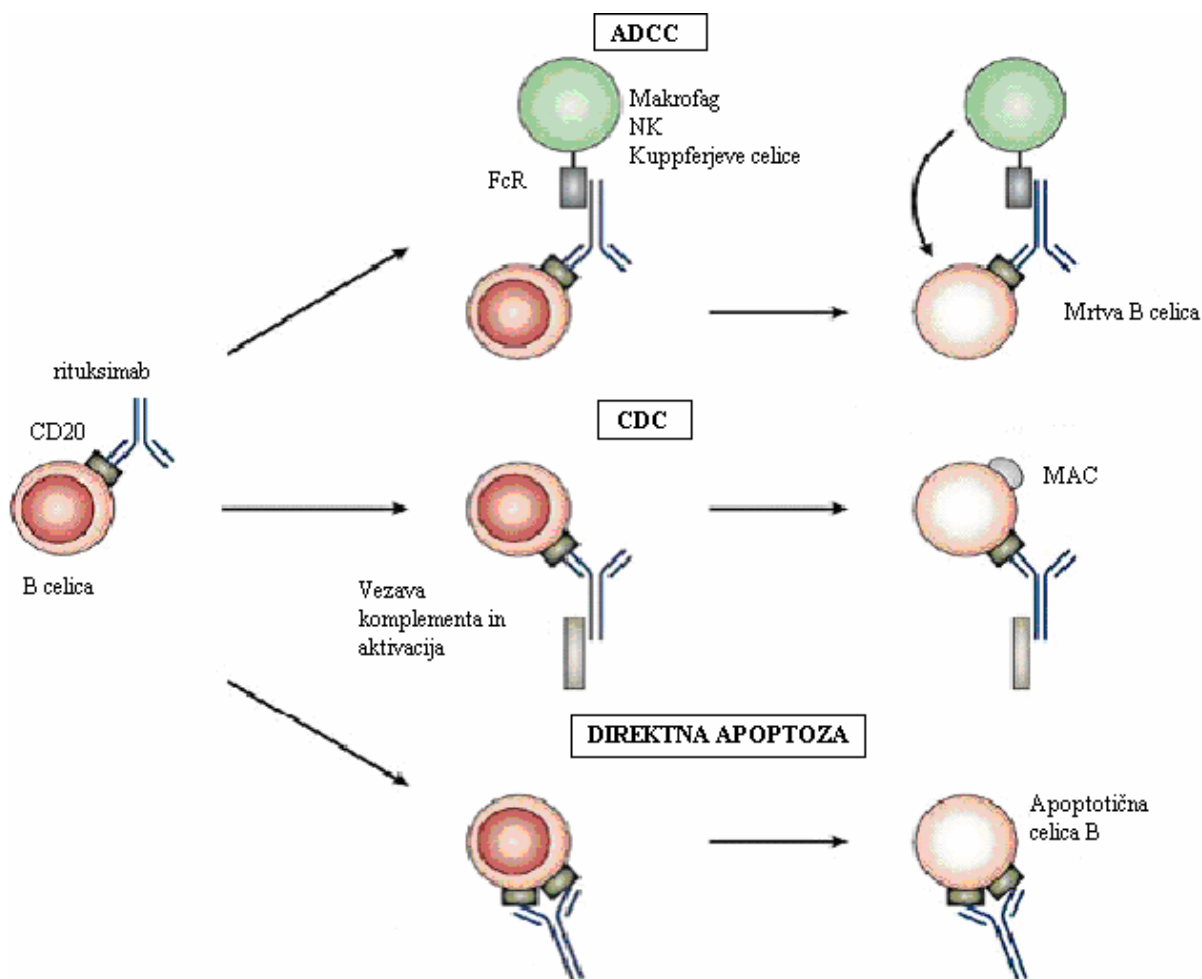
intravenske infuzije ali bolusa. Pri prvi infuziji je priporočena začetna hitrost infundiranja 50 mg/h in se jo nato lahko povečuje na vsakih 30 minut po 50 mg/h, do največje hitrosti infundiranja 400 mg/h. Nadaljnje infuzije rituksimaba lahko dajemo z začetno hitrostjo 100 mg/h, katero lahko vsakih 30 minut povečujemo do največje hitrosti infundiranja 400 mg/h. Običajni odmerek pri odraslih je 375 mg/m² telesne površine. Pri kombinaciji s kemoterapijo se daje rituksimab prvi dan vsakega cikla po intravenskem dajanju glukokortikoidne komponente uporabljene sheme. Pri vzdrževalnem zdravljenju se daje enkrat na 3 mesece do napredovanja bolezni oziroma največ 2 leti. (12)

1.2.2 Farmakodinamika

Rituksimab se specifično in z visoko afiniteto veže na transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein, ki se nahaja na pre-B limfocitih in dozorelih limfocitih B (običajnih in malignih), ne pa na matičnih hematopoetskih celicah (pro-B celicah) in plazmatkah. Antigen je izražen na več kot 95% vseh B-celičnih NHL. Domena Fab rituksimaba se veže na antigen CD20 in prek domene Fc sproži imunska dogajanja, ki privedejo do razgradnje celic B. Mehanizem delovanja je kompleksen in še vedno nepojasnen. Možna mehanizma celične razgradnje vsebujeta od komplemента odvisno citotoksičnost (CDC) in od protitelesa odvisno celično citotoksičnost (ADCC). Poleg tega izkazuje tudi vpliv na proliferacijo in diferenciacijo limfocitov B ter na regulacijo celičnega cikla. Dokazano je, da rituksimab inducira apoptozo. Ena od predpostavljenih signalnih poti, ki privedejo do apoptoze, je aktivacija kalcijevih kanalov. (12, 18, 19)

Od komplemента odvisno citotoksičnost sproži na površini tarčne celice (limfocita B) vezano protitelo (rituksimab), ki aktivira začetno komponento enega izmed aktivacijskih mehanizmov komplemენტnega sistema (C1q). Posledica aktivacije komplemента je nastanek kompleksa (MAC), ki poškoduje membrano tarčne celice. V njej napravi pore, skozi katere se nato sprosti celična vsebina in tarčna celica lizira. (21, 22)

Specifičnost od protiteles odvisne celične citotoksičnosti je odvisna od prepoznavne tarčne celice (limfocita B). Na površinski antigen (CD20) tarčne celice (limfocita B) vezano protitelo (rituksimab) se s svojim Fc delom veže na receptor nespecifične citotoksične celice (NK celice, makrofaga, nevtrofilca ali eozinofilca). Nespecifične citotoksične celice nato izločijo molekule (npr. litične encime, perforin, TNF), ki povzročijo smrt in razkroj tarčne celice. (21, 22)



Slika 3: Predvideni mehanizmi delovanja rituksimaba

1.2.3 Farmakokinetika

Izsledki raziskav v okviru klinične faze I so pokazali, da so serumske koncentracije in razpolovni čas rituksimaba sorazmerni z odmerkom. Bolniki v fazi III kliničnega preizkušanja so prejeli rituksimab v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine v obliki intravenske infuzije enkrat na teden v obdobju 4 tednov. Povprečna razpolovna doba rituksimaba v serumu po prvi infuziji je znašala 76,3 ure, po četrti infuziji pa 205,8 ure. Povprečna maksimalna koncentracija v serumu (c_{\max}) po prvi infuziji je bila $205,6 \pm 59,9 \text{ } \mu\text{g/ml}$, po četrti infuziji pa $464,7 \pm 119,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Povprečni serumski očistek po prvi infuziji je znašal $0,0382 \pm 0,0182 \text{ l/h}$, po četrti infuziji pa $0,0092 \pm 0,0033 \text{ l/h}$. Vrednosti v serumu so se precej spreminjale. (12)

Koncentracije rituksimaba v serumu so bile statistično značilno večje pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, v primerjavi z bolniki, ki se na zdravljenje niso odzvali.

Koncentracije rituksimaba so bile v negativni korelaciji s tumorsko maso in izhodiščnim številom krožečih celic B. Rituksimab je bilo mogoče v serumu zaznati 3 do 6 mesecev po jemanju. (12)

Nadaljnje študije so pokazale, da farmakokinetiko rituksimaba najbolje opišemo z dvo-prostornim modelom. Farmakokinetični parametri se med posamezniki zelo razlikujejo. Delno so vzrok temu etnične razlike v farmakokinetiki (npr. Japonski bolniki z indolentnim B-celičnim NHL imajo nižje serumske koncentracije rituksimaba kot bolniki v zahodnih državah). Drugi vzroki, ki vplivajo na farmakokinetiko rituksimaba, so še distribucija, število vseh tumorskih antigenov, kot tudi prisotnost cirkulirajočih tumorskih antigenov. Nekateri avtorji namreč poročajo o prisotnosti cirkulirajočih CD20 (cCD20) v serumu, ki bi lahko tvorili imunske komplekse z rituksimabom. (35, 36)

Rituksimab difundira v večino glavnih preučevanih organov (ledvica, pljuča, jetra in vranico). Pri intravenski aplikaciji rituksimab le v omejeni količini prehaja v centralni živčni sistem (CŽS), kar je pričakovano glede na veliko molekulsko maso. Sistemska aplikacija zato ne zmanjša nevarnosti napredovanja limfoma v CŽS ali razširjenosti bolezni v CŽS. V ta namen se izvajajo študije intratekalne aplikacije rituksimaba (trenutno v prvi fazi kliničnega preizkušanja). (23, 35)

O metabolizmu in eliminaciji rituksimaba je le malo znanega. Razgradnja protiteles poteka z nespecifičnim katabolizmom proteinov v jetrih ali drugih organih. Produkti proteolitične razgradnje se izločijo skozi ledvica. Pri bolnikih z insuficienco določenih organov ni na voljo specifičnih priporočil o prilagoditvi odmerka. Narejenih je bilo nekaj študij pri bolnikih z ledvično ali jetrno odpovedjo, pri katerih so ugotovili, da prilagajanje odmerka rituksimaba ni potrebno. (35)

Rituksimab je učinkovito in varno zdravilo, zaradi tega je bilo premalo študij namenjeno optimiziranju sheme odmerjanja. Opravljenih je bilo le nekaj randomiziranih študij, ki so preučevale različne odmerke in intervale odmerjanja. Različne odmerke, število infuzij, intervale med posameznimi odmerki in trajanje zdravljenja so večinoma testirali le empirično. Tako ostaja priporočeni odmerek za zdravljenje bolnikov z NHL 375 mg/m^2 . V

kombinaciji s kemoterapijo se daje vsake 3 tedne, ponavadi prvi dan vsakega cikla kemoterapije, skupno 5 do 8 ciklov. (35)

Prav tako so pomanjkljivi podatki o optimalni shemi odmerjanja rituksimaba pri vzdrževalnem zdravljenju. Randomizirane študije s tega področja bi bile vsekakor potrebne, saj rituksimab zmanjšuje koncentracijo normalnih limfocitov B in imunoglobulinov v organizmu. Dolgoročen vpliv rituksimaba na imunski sistem in incidenca infekcij po zdravljenju tako ostajajo neznani. (35)

1.2.4 Neželeni učinki

Pri bolnikih z veliko tumorsko maso ali velikim številom krožečih malignih celic obstaja večje tveganje izjemno hudega sindroma sproščanja citokinov. Te bolnike je potrebno zdraviti izredno pazljivo in le, če so bile vse druge možnosti zdravljenja izčrpane. Za hud sindrom sproščanja citokinov je značilna huda dispneja, ki jo pogosto spremlja bronhospazem in hipoksija skupaj z zvišano telesno temperaturo, mrazenjem, okorelostjo, urtikarijo in angioedemom. Ta sindrom je lahko povezan z nekaterimi pojavnimi značilnostmi sindroma razpada tumorja, kot so na primer hiperurikemija, hiperkaliemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, akutna odpoved ledvic, zvišana koncentracija LDH, in akutno odpovedjo dihal ter smrtjo. Sindrom se najpogosteje pojavi v eni ali dveh urah po začetku prve infuzije. V takem primeru je potrebno infuzijo takoj prekiniti in bolnika agresivno simptomatično zdraviti. Z infuzijo povezane neželene reakcije, vključno s sindromom sproščanja citokinov, ki sta jih spremljala hipotenzija in bronhospazem, so opazili pri 10% bolnikov. V spremljanju varnosti rituksimaba pri trženju so se reakcije povezane z infuzijo pojavljale občasno, kar pomeni pri več kot 1/1000, a manj kot 1/100 bolnikov. Med temi so se nekateri neželeni učinki (bronhospazem, hudi dogodki povezani s srcem) pojavljali redko, to je pri več kot 1/10000, a manj kot pri 1/1000 bolnikov. Nekateri neželeni učinki (več-organska odpoved, ledvična odpoved, odpoved dihal, srčno popuščanje, miokardni infarkt in že omenjena sindrom razpada tumorja ter sindrom sproščanja citokinov), pa so se pojavljali zelo redko, kar pomeni pri manj kot 1/10000 bolnikov. Drugi neželeni učinki povezani z infuzijo, ki so jih med kliničnimi študijami opazili, so še: rdečica, navzea, utrujenost, glavobol, vnetje žrela, rinitis, bruhanje, aritmija in tumorska bolečina. (12)

Po intravenskem dajanju beljakovin bolnikom so poročali tudi o anafilaktičnih in drugih reakcijah preobčutljivosti. Za razliko od sindroma sproščanja citokinov se prave reakcije preobčutljivosti tipično pojavljajo že v nekaj minutah po začetku infuzije. Klinična manifestacija anafilaksije je lahko podobna manifestaciji sindroma sproščanja citokinov. O reakcijah zaradi preobčutljivosti so poročali redko (pri več kot 1/10000 a manj kot 1/1000 bolnikov). (12)

Znani neželeni učinki pri zdravljenju z rituksimabom so tudi hematološke nepravilnosti. Redko (pri več kot 1/10000 a manj kot 1/1000 bolnikov) se pojavlja nevtropenija (lahko tudi febrilna nevtropenija). Zelo redko (pri manj kot 1/10000 bolnikov) pa pancitopenija, aplastična anemija in prehodno zvišanje koncentracije IgM v serumu. Poleg teh so v kliničnih študijah opazili tudi levkopenijo, trombocitopenijo in hudo anemijo. V monoterapiji z rituksimabom so poročali o okužbah, vključno s hudimi okužbami (sepsa). V nadaljnjih študijah s kombinacijo kemoterapije in rituksimba, pa so se okužbe pojavljale v približno enakem deležu pri opazovani skupini in pri primerjalni (ki je prejela samo kemoterapijo). Pri vzdrževalnem zdravljenju z rituksimabom, so se okužbe dihal pojavljale pogosteje kot v primerjalni skupini. (12)

V kliničnih študijah so poročali še o alopeciji (izpadanje las) in zaprtju, v posameznih primerih pa tudi o atrijski fibrilaciji in pljučnem edemu. V spremljanju varnosti rituksimaba pri trženju so poročali še o ostalih neželenih učinkih, ki se pojavljajo zelo redko (pri manj kot 1/10000 bolnikov): serumska bolezen, reaktivacija virusa hepatitisa B, pljučni infiltrati, intersticijska pljučnica, perforacija prebavil, vaskulitis, hude kožne reakcije, toksična epidermalna nekroliza (tudi smrtni primeri) in periferna nevropatija. Zelo redko se pojavlja tudi kranialna nevropatija, ki se izkazuje kot izguba sluha in vida, paraliza obraznega živca ali izguba drugih čutil. (12)

2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je izdelava baze podatkov o bolnikih z NHL, ki so se v letih 2004, 2005 in 2006 zdravili z rituksimabom. S tem bomo dobili pregled vseh bolnikov, ki so bili v omenjenem obdobju zdravljeni z rituksimabom v izbrani indikaciji.

Na podlagi dobljenih podatkov bomo ocenjevali učinkovitost rituksimaba in jo primerjali z objavljenimi študijami. S tem želimo ugotoviti ali so rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana primerljivi z objavljenimi rezultati večjih študij.

3. MATERIALI IN METODE DE LA

3.1 BAZA PODATKOV

V bazo podatkov smo vključili vse bolnike z NHL zdravljene z rituksimabom na Onkološkem inštitutu Ljubljana, v letih 2004, 2005 in 2006. V letu 2004 jih je bilo 104, v letu 2005 108 in v letu 2006 135. V vseh treh letih skupaj smo obravnavali 347 bolnikov.

Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnišnične dokumentacije. Večino podatkov o bolezni in zdravljenju smo pridobili iz Web Doctorja (bolnišnični informacijski sistem), nekaj pa tudi iz arhiviranih popisov bolnikov. Beležili smo naslednje podatke: šifra bolnika, starost, histološki tip NHL, stadij bolezni, razne dodatne oznake, podatke o predhodnih zdravljenjih (število predhodnih zdravljenj, uporabljene sheme, datum začetka in konca zadnjega zdravljenja, število ciklov in odgovor na zadnje zdravljenje) in podatke o zdravljenju z rituksimabom. Pri tem smo vnašali datum začetka in konca zdravljenja, shemo zdravljenja, dodatno zdravljenje (obsevanje z ionizirajočimi žarki, visokodozno zdravljenje s presaditvijo PKMC, uporaba rituksimaba v druge namene, vzdrževalno zdravljenje), število ciklov, odmerki rituksimaba, neželene učinke zdravljenja, ukrepe zaradi neželenih učinkov zdravljenja, odgovor na zdravljenje, datum progressa, datum smrti, trajanje odgovora. Za ocenjevanje učinkovitosti rituksimaba smo rabili podatke o histološkem podtipu NHL (ker smo opredelili učinkovitost po posameznih podtipih), datum začetka in konca zdravljenja z rituksimabom (za izračun preživetja brez ponovitve bolezni oziroma celokupnega preživetja), shemo zdravljenja (najpogostejšo shemo – R-CHOP smo posebej ocenjevali in primerjali z objavljenimi vrednostmi), odgovor na zdravljenje z rituksimabom, datum progressa (za izračun preživetja brez ponovitve bolezni), datum smrti (za izračun trajanja celokupnega preživetja) in trajanje odgovora.

Podatke smo vnašali v program Microsoft Office Access 2003, kateremu smo predhodno pripravili ustrezno obliko.

ID	<input type="text" value="138"/>		
Bolnik	<input type="text"/>		
Starost	<input type="text"/>		
Indikacij	<input type="text"/>	Posebne oznake:	<input type="checkbox"/> A
Histološki tip	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> B
Stadij	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> X
Linja zdravljenj	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> E
			<input type="checkbox"/> S

PREDHODNA ZDRAVLJENJA		OPIS ZDRAVLJENJA	
Število predhodnih zdravljenj	<input type="text"/>	Začetek zdravljenj	<input type="text"/>
Uporabljene sheme zdravljenja		Konec zdravljenja	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 1. zdravljenje	<input type="checkbox"/> RT	Shema zdravljenj	<input type="text"/>
Shema	<input type="text"/>	Odmerek Mabthera	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 1. relaps	<input type="checkbox"/> RT	Število ciklov	<input type="text"/>
Shema	<input type="text"/>	Neželeni učinki zdravljenja	
<input type="checkbox"/> 2. relaps	<input type="checkbox"/> RT	<input type="checkbox"/> zvišana telesna temperatura	
Shema	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mrznenje	
Ostale sheme:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> splošna oslabelost	
		<input type="checkbox"/> glavobol	
		<input type="checkbox"/> drugo	
Zadnje zdravljenje		Ukrepi zaradi NUŽ	
Začetek zdravljenj	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> zmanjšanje odmerka kemoterapij	
Konec zdravljenja	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> podaljšanje cild	
Shema	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> prenehanje zdravljenja s kemoterapij	
<input type="checkbox"/> RT		<input type="checkbox"/> prenehanje zdravljenja z Mabthero	
<input type="checkbox"/> Visokodozno zdravljenje		<input type="checkbox"/> drugo	
Število ciklov	<input type="text"/>	Odgovor	<input type="text"/>
Odgovor	<input type="text"/>	Datum relapsa/progressa	<input type="text"/>
		Trajanje odgovora (od zaključka zdravljenja)	<input type="text"/>
		Datum smrti	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Ni podatkov	

Slika 4: Obrazec za vnašanje podatkov v Accessu

Limfom plaščnih celic smo uvrstili med indolentne limfome, čeprav ga uvrščajo med agresivne. Razlog je v tem, da se obnaša kot agresivni limfomi, zdravi pa se ga kot indolentne limfome. Pogosto je tudi slabo odziven na zdravljenje in ima slabo prognozo. Folikularne limfome smo razdelili na dve podskupini: indolentni folikularni (gradus I in II) ter agresivni folikularni (gradus III) limfom. Pri DVCB limfomu obstajata še podvrsti DVCB mediastinalni/timični in DVCB intravaskularni limfom. Ti dve podskupini smo v bazi ločili, pri vrednotenju podatkov pa smo vse tri upoštevali skupaj.

3.2 OBDELAVA PODATKOV

Podatke smo iz Accessa prenesli v Microsoft Office Excel 2002, kjer smo jih uredili. Prenos podatkov smo izvedli z ukazom v Accessu: Orodja/Officeove povezave/Analiziraj z Microsoft Office Excelom.

V obravnavo učinkovitosti zdravljenja smo vključili le tiste bolnike, ki so dejansko dobili rituksimab v okviru zdravljenja. Izločili smo 7 bolnikov, ki so prejeli rituksimab le v druge namene. Trije od teh v sklopu zdravljenja z itrium ibritumomab tiuksetanom (zevalin), dva bolnika za avtoimuno trombocitopenijo/anemijo, dva v sklopu visokodoznega zdravljenja (pred kolekcijo PKMC in kot konsolidacijo po visokodoznem zdravljenju). Obdelovali smo podatke preostalih 340 bolnikov.

Najprej smo ocenili skupni odgovor na zdravljenje. Tu smo računali deleže posameznih odgovorov: popolni odgovor (CR), nepotrjen popolni odgovor (CRu), delni odgovor (PR), stagnacija bolezni (SD) in napredovanje bolezni (PD). Enako smo ocenili še odgovore za najpogostejše podtipa NHL: DVCB limfom, folikularni limfom (tega smo razdelili na agresivni in indolentni) in limfom plaščnih celic. Za te podtipa smo ocenjevali tudi odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP. Preostale podtipa smo zaradi majhnega števila ločili le na agresivne in indolentne.

Trajanje odgovora na zdravljenje oziroma preživetje brez ponovitve bolezni (progression free survival-PFS) in celokupno preživetje (overall survival-OS) smo ocenjevali po metodi Kaplan Maier. Gre za metodo, ki upošteva vse bolnike, ne glede na to ali je pri njih prišlo do nekega dogodka ali ne. S pojmom dogodek v našem primeru mislimo na napredovanje bolezni (v primeru PFS) oziroma smrt (v primeru OS). Bolnike, pri katerih je prišlo do dogodka smo označili z 1. Vse ostale bolnike upoštevamo kot krnjene podatke in jih označimo z 0. Po metodi Kaplan Maier razdelimo celotno opazovano obdobje na podobdobja, za katere lahko ocenimo preživetje (delež med številom preživelih/zdravih in umrlih bolnikov/bolnikov pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni) in te ocene med seboj množimo. Začetke in konce podobdobja določajo dnevi, ko je prišlo do smrti ali krnjenja. Pomembno pri tem je, da se bolniki, katerih podatki so okrnjeni, pojavljajo v izračunih (preko dejstva, da so med izpostavljenimi tveganju) vse do časa krnjenja. (24, 25)

Za ocenjevanje PFS smo upoštevali vse bolnike, ki so dosegli popolni odgovor, nepotrjen popolni odgovor ali delni odgovor na zdravljenje. Pri ocenjevanju OS smo izločili tiste bolnike, ki so bili predhodno že zajeti v bazo podatkov (npr. bolnik, ki smo ga obravnavali v letu 2004 in je bil leta 2006 ponovno zdravljen, smo ga v letu 2006 izločili).

Trajanje preživetja (brez ponovitve bolezni in celokupnega) smo ocenjevali v programu SPSS 16.0. Najprej smo za vsakega bolnika izračunali obdobje trajanja PFS (od konca zdravljenja do napredovanja bolezni, smrti, zadnjega podatka o bolniku ali do konca februarja 2008 – v primeru da odgovor še traja) in OS (od začetka zdravljenja do smrti, zadnjega podatka ali do konca februarja 2008 – v primeru da je bolnik še živ). Pri ocenjevanju PFS smo za dogodek upoštevali samo napredovanje bolezni, vse ostalo so bile krnjene vrednosti. Pri ocenjevanju OS smo kot dogodek upoštevali smrt, vse ostalo so bile krnjene vrednosti. Vsak dogodek smo označili z 1, krnjeno vrednost z 0 in te podatke vnesli v SPSS. Analizirali smo s funkcijo: Analyze/Survival/Kaplan-Meier. Dobljene krivulje preživetja predstavljajo krivuljo (Survival Function), ki ponazarja delež PFS oziroma OS v odvisnosti od časa. Na krivulji so s črticami označeni krnji podatki (Censored) v določenem času.

PFS in OS smo ocenjevali za celotno skupino, nato po glavnih štirih podtipih NHL in posebej še za zdravljenje glavnih podtipov NHL z R-CHOP. Preostale podtipe NHL smo zaradi majhnega števila združili v skupini: ostali agresivni in ostali indolentni limfomi.

4. REZULTATI

4.1 SPLOŠNO

Rituksimab je v sklopu zdravljenja v letih 2004 do 2006 prejelo 340 bolnikov. Število in delež teh bolnikov glede na histološki podtip NHL, je prikazan v Preglednici II.

Preglednica II: Razporeditev bolnikov zdravljenih z rituksimabom po histoloških podtipih NHL

Histološki tip	Število bolnikov	Odstotek
DVCB limfom	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%
Ostali indolentni CD20 pozitivni limfomi	31	9.1%
Ostali agresivni CD20 pozitivni limfomi	29	8.5%
Neopredeljeni CD20 pozitivni limfomi	15	4.4%
Skupaj	340	100%

Rituksimab je prejelo 17 bolnikov v sklopu prvega zdravljenja indolentnih limfomov (med te smo uvrstili tudi bolnike z limfomom plaščnih celic), 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.

Poleg indukcijskega zdravljenja NHL so bolniki prejeli rituksimab tudi za zdravljenje avtoimune trombocitopenije/anemije (3 bolnikov) in v sklopu visokodoznega zdravljenja (17 bolnikov). Z vzdrževalnim zdravljenjem z rituksimabom je v omenjenem obdobju pričelo 15 bolnikov.

Večina bolnikov je bila zdravljena s kombinacijo kemoimunoterapije, le 3 bolniki so prejeli samo rituksimab. V Preglednici 3 prikazujemo število in deleže bolnikov zdravljenih s posameznimi kombinacijami. Največ bolnikov je prejelo R-CHOP.

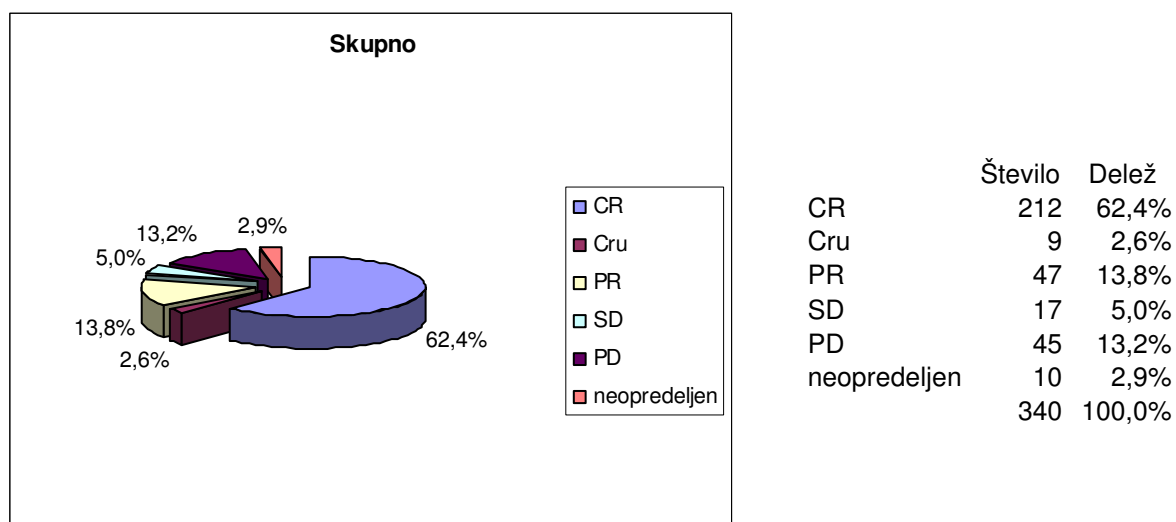
Preglednica III: Število in delež bolnikov zdravljenih s posameznimi kombinacijami kemoterapije in rituksimaba.

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%

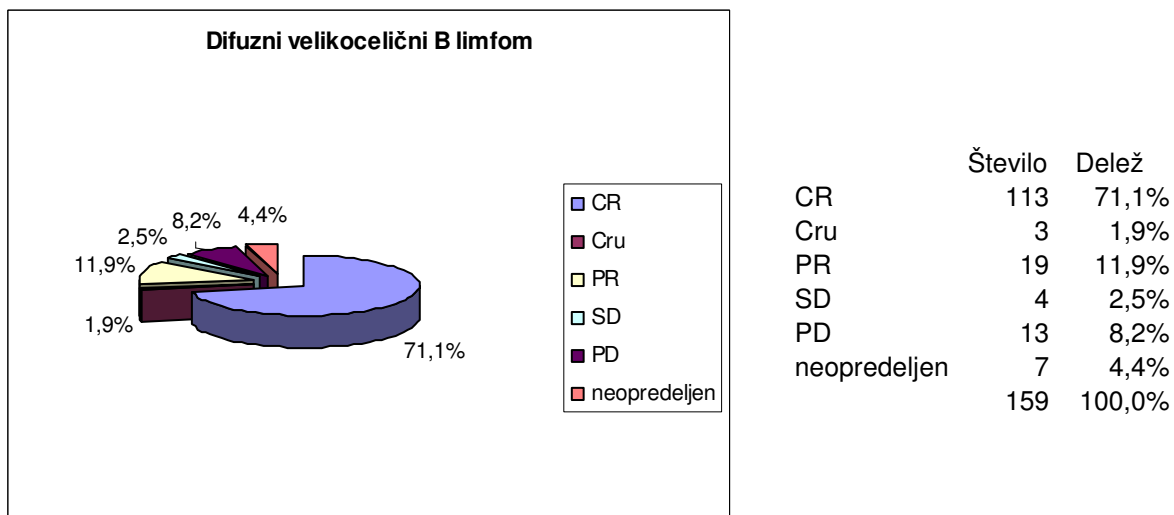
4.2 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

Odgovor na zdravljenje z rituksimabom ali rituksimabom in kemoterapijo smo ocenjevali z deležem posameznih odgovorov (CR, CRu, PR, SD, PD in neopredeljen). Kot celoten odgovor na zdravljenje smo upoštevali vsoto CR, CRu in PR.

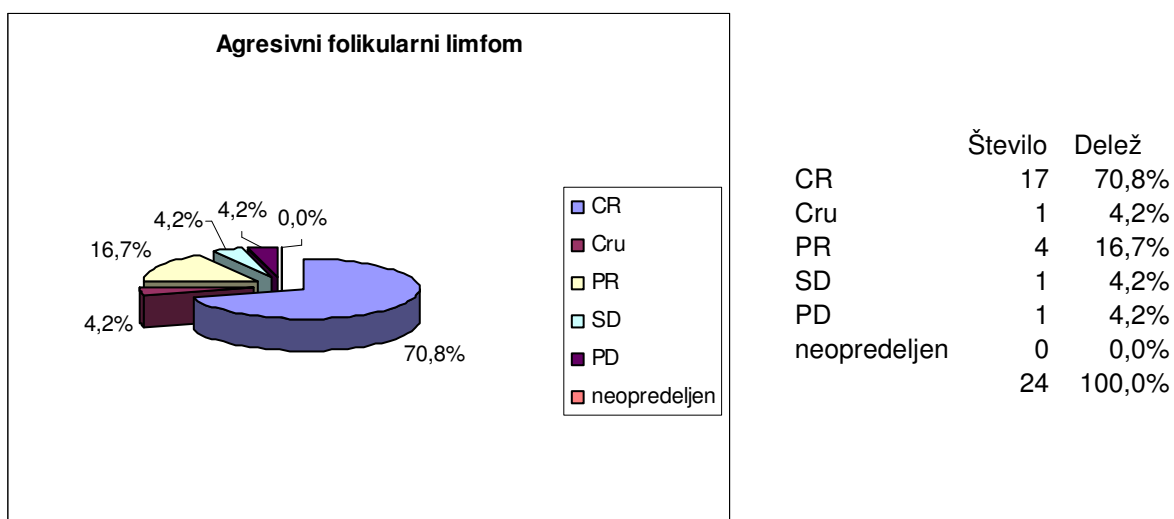
Celoten odgovor na zdravljenje pri vseh bolnikih, ne glede na histološki podtip NHL, je bil 78,8%. Razporeditev je prikazana na Sliki 5. Odgovori na zdravljenje po najpogostejših podtipih NHL (DVCB limfom, agresivni in indolentni folikularni limfom ter limfom plaščnih celic) so predstavljeni na slikah 6 do 9. Odgovori na zdravljenje za ostale agresivne in indolentne limfome so predstavljeni na slikah 10 in 11.



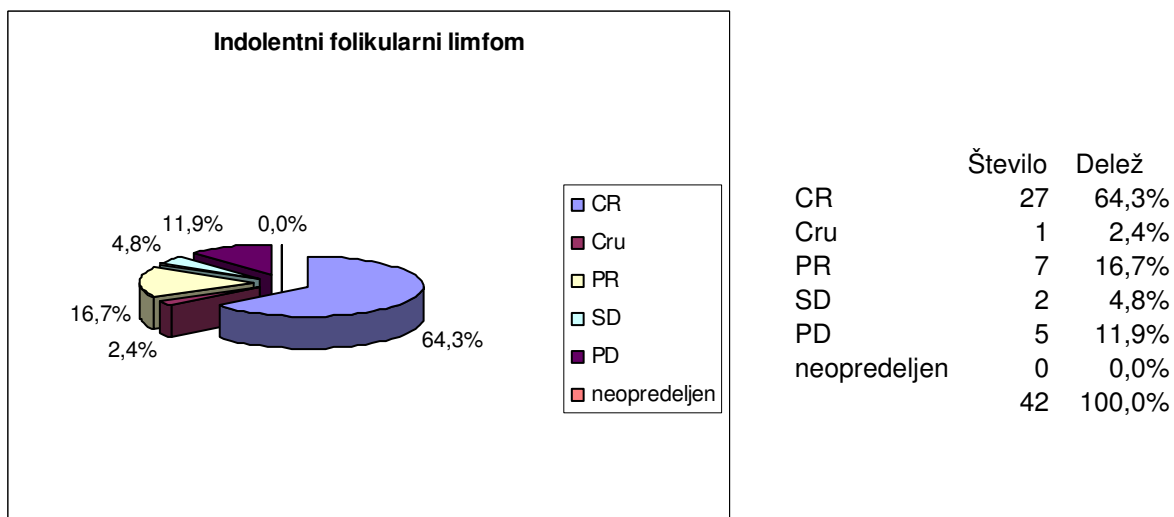
Slika 5: Odgovor na zdravljenje pri vseh bolnikih, ne glede na histološki podtip NHL.



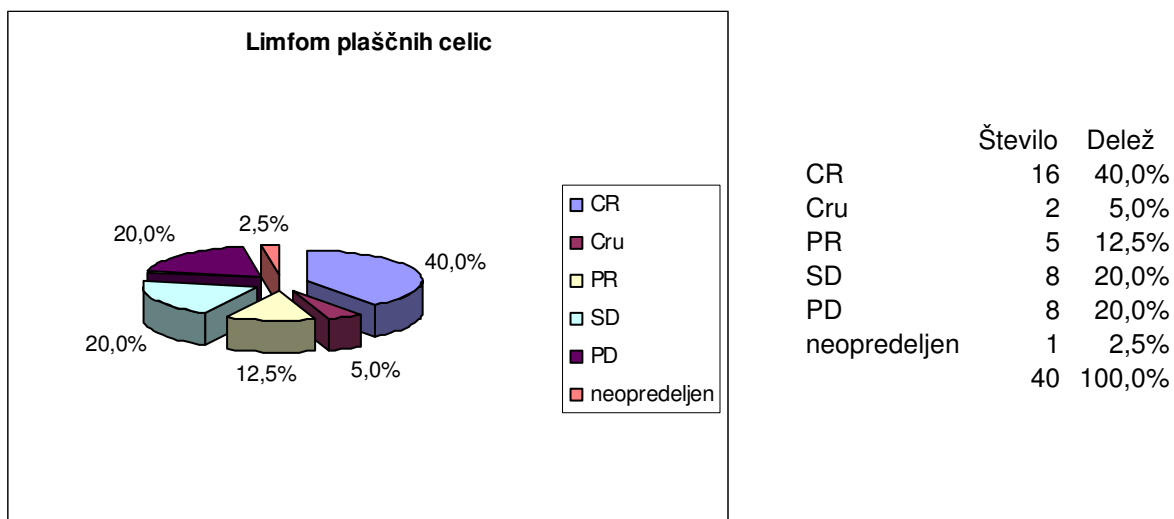
Slika 6: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z DVCB limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 84,9%.



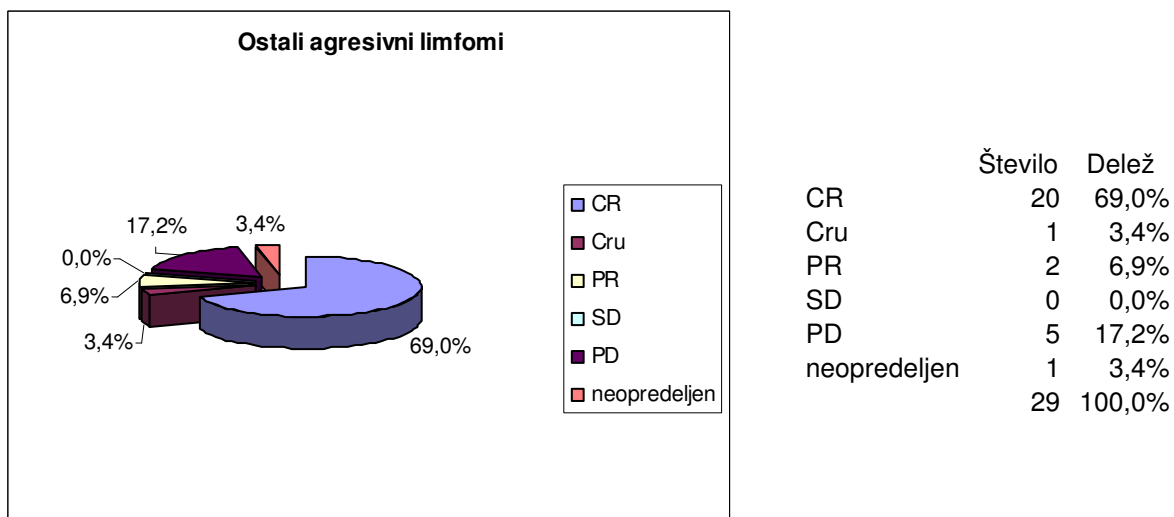
Slika 7: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 91,7%.



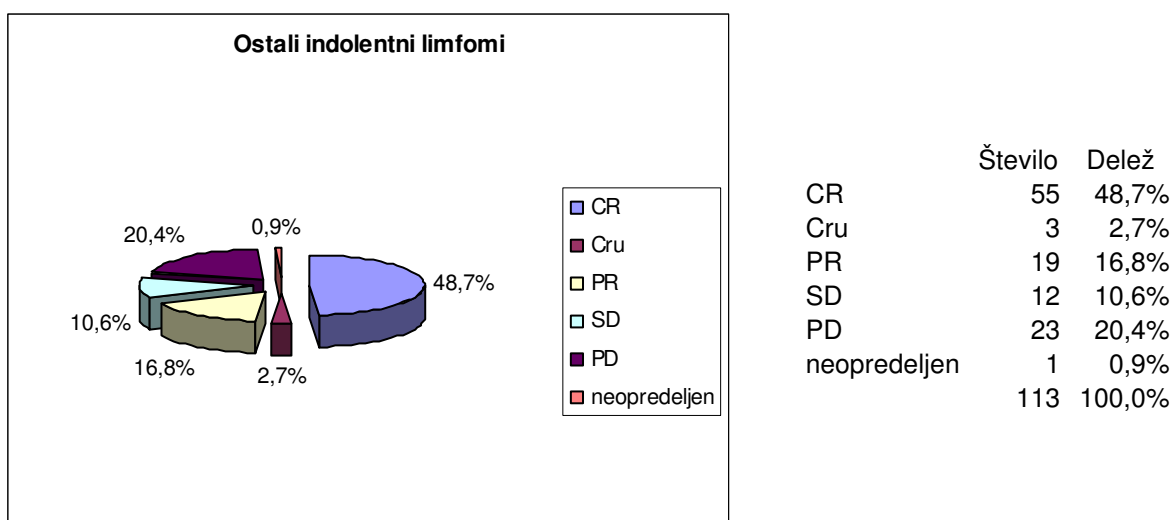
Slika 8: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 83,4%.



Slika 9: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 57,5%.

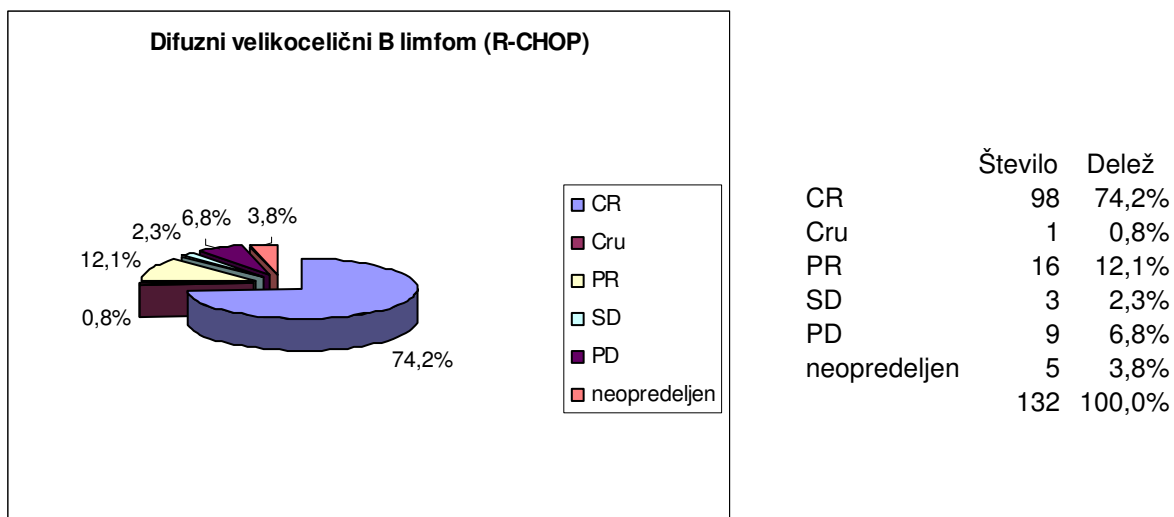


Slika 10: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z ostalimi agresivnimi limfomi. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 79,3%.

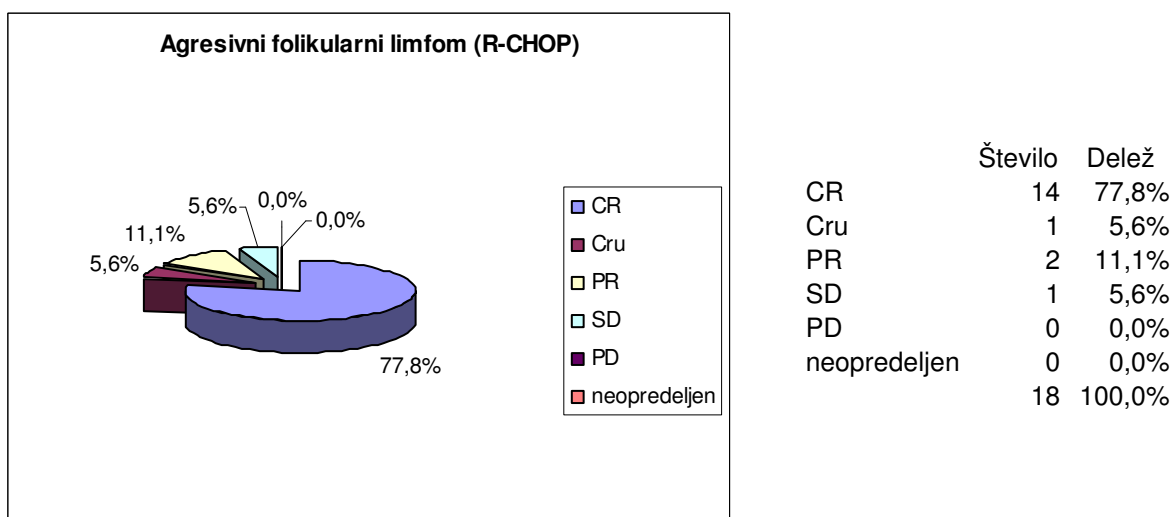


Slika 11: Odgovor na zdravljenje pri bolnikih z ostalimi indolentnimi limfomi. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 68,2%.

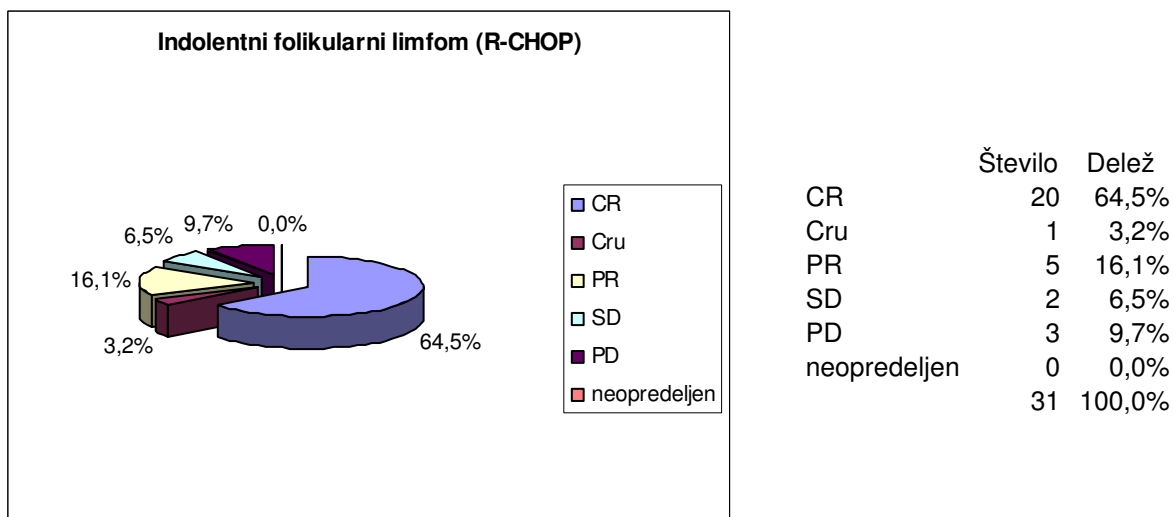
Pri zdravljenju s kombinacijo R-CHOP smo pri posameznih histoloških podtipih NHL dobili boljše odgovore na zdravljenje, v primerjavi z vsemi uporabljenimi shemami. Odgovori na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri glavnih štirih podtipih NHL so prikazani na slikah 12 do 15.



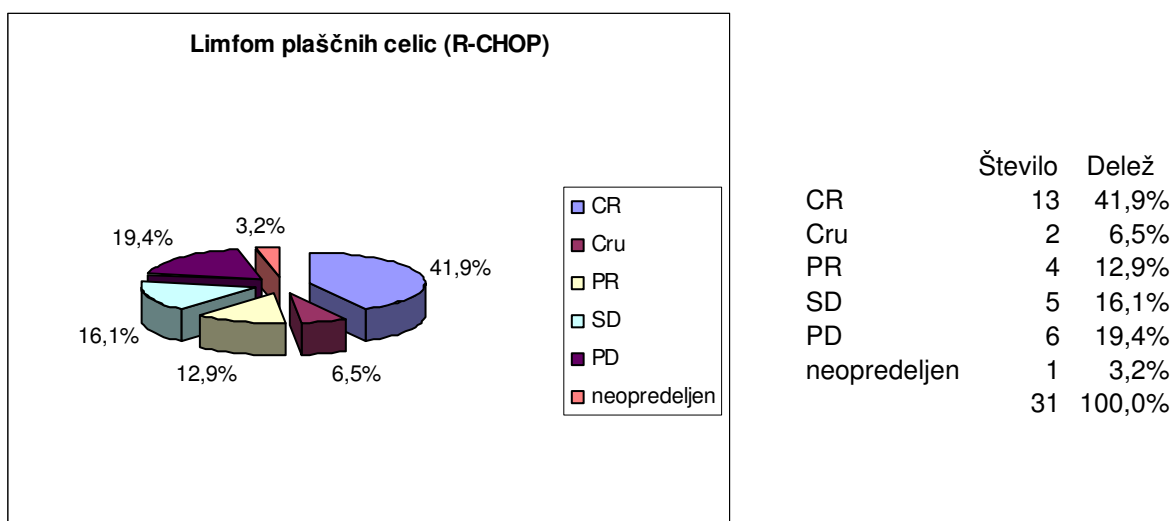
Slika 12: Odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z DVCB limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 87,1%.



Slika 13: Odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 94,5 %.



Slika 14: Odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 83,8%.

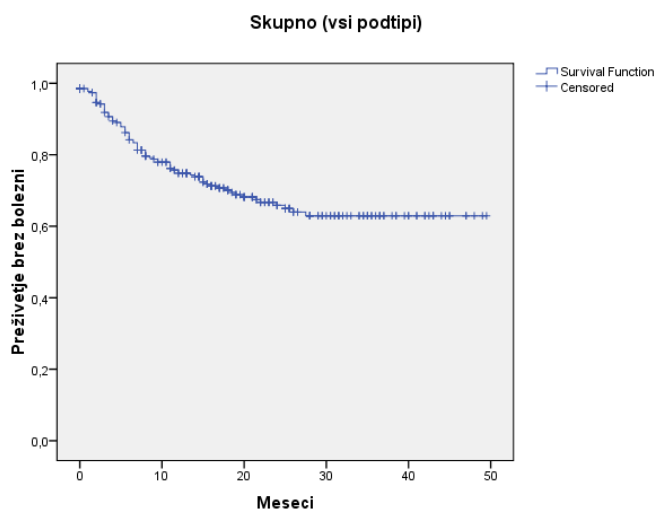


Slika 15: Odgovor na zdravljenje s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Celoten odgovor na zdravljenje je bil 61,3%.

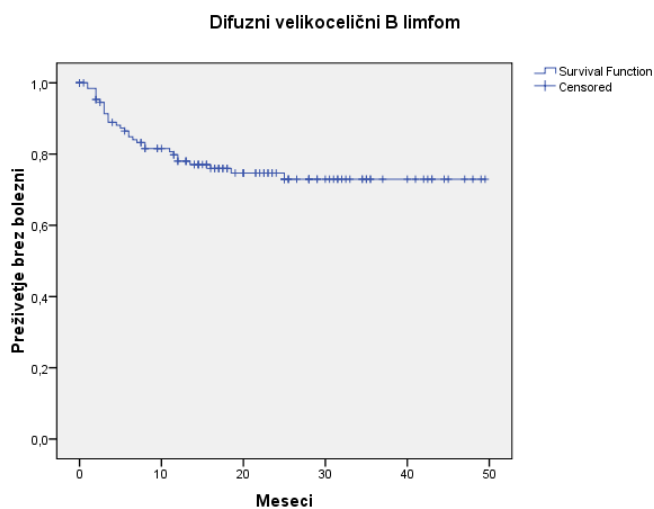
4.3 PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠČE BOLEZNI (PFS)

Trajanje odgovora oziroma preživetje brez ponovitve bolezni smo ocenjevali od zaključka zdravljenja po metodi Kaplan Maier. Upoštevali smo vse bolnike, ki so dosegli popoln odgovor, nepotrjen popoln odgovor ali delni odgovor na zdravljenje z rituksimabom ali

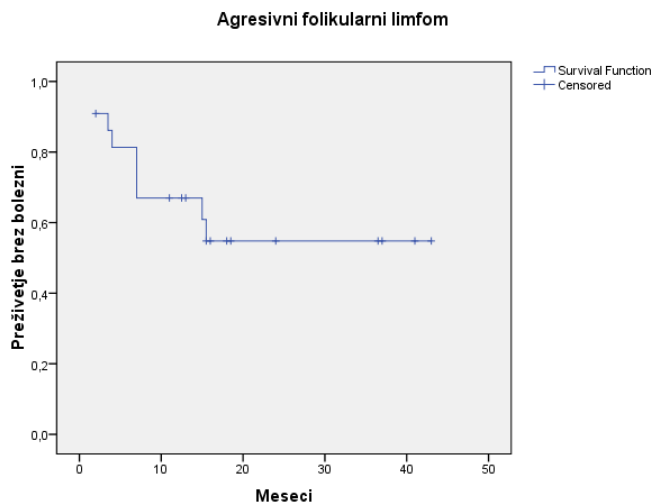
rituksimabom in kemoterapijo. Krivulje preživetja brez ponovitve bolezni so prikazane na slikah 16 do 22.



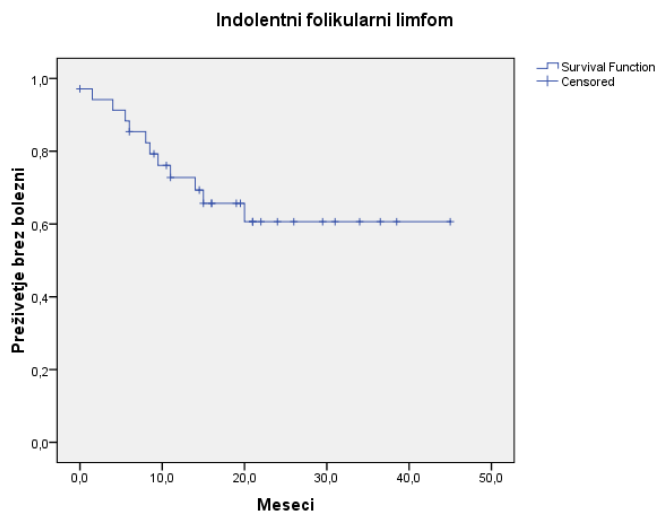
Slika 16: Preživetje brez ponovitve bolezni pri vseh bolnikih skupaj (ne glede na histološki podtip NHL). Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 12 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



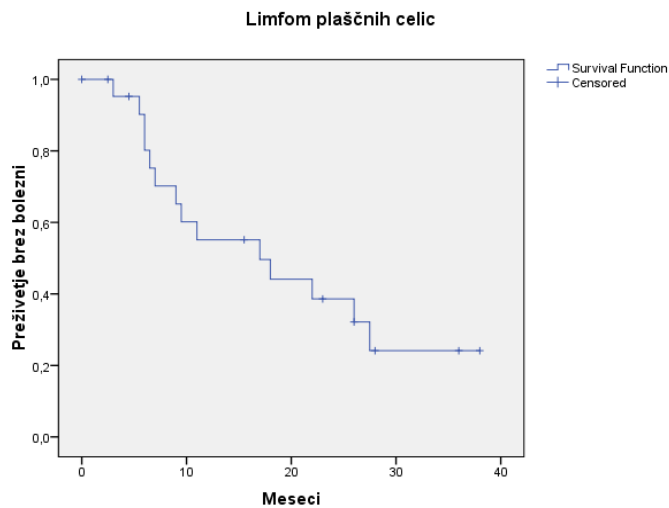
Slika 17: Preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z DVCB limfomom. Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 18,5 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



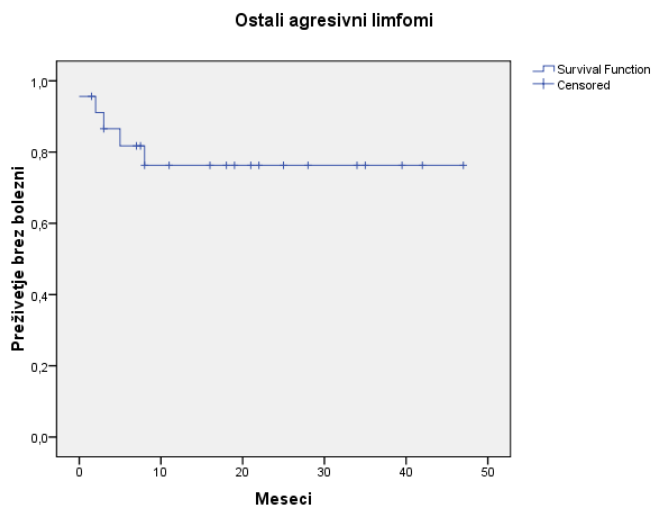
Slika 18: Preživetje brez bolezni pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom. Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 7 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



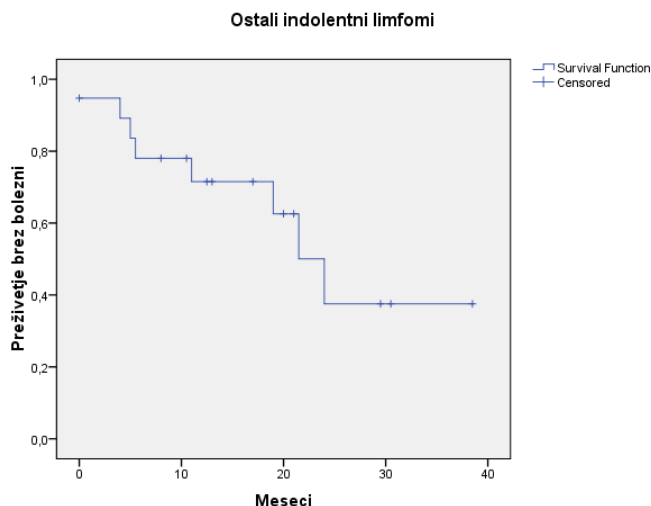
Slika 19: Preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom. Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 11 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



Slika 20: Preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 7 mesecev. Mediano trajanje odgovora je bilo 17 mesecev.

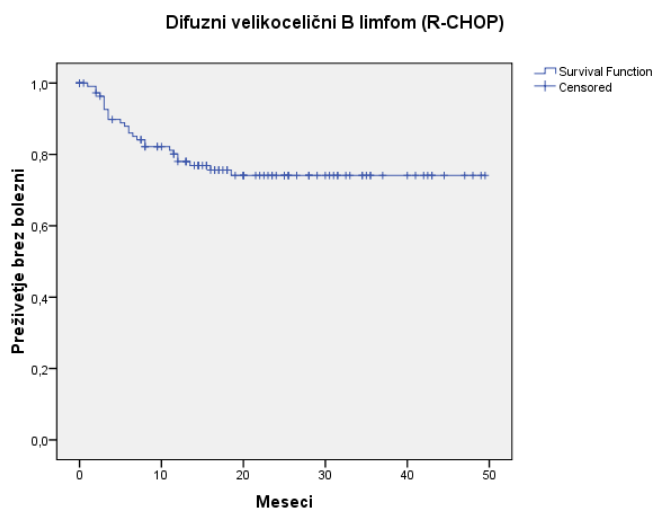


Slika 21: Preživetje brez ponovitve bolezni pri ostalih agresivnih limfomih. Pri 8 mesecih je bilo ocenjeno preživetje brez bolezni 76,3%, ki se nato ni več spreminjalo. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo.

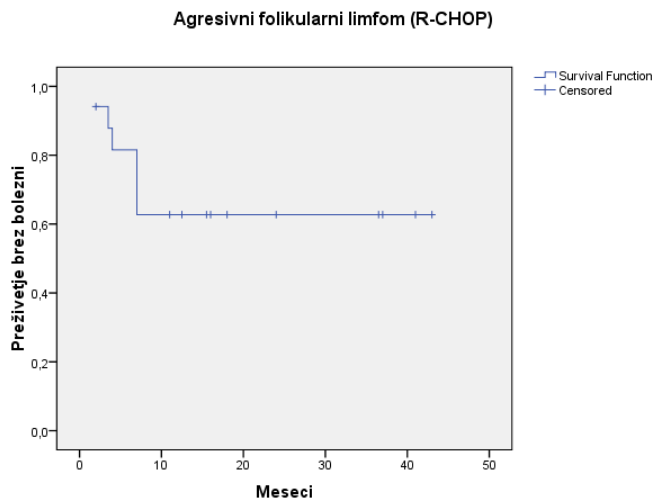


Slika 22: Preživetje brez ponovitve bolezni pri ostalih indolentnih limfomih. Pri 75% bolnikov je odgovor trajal več kot 11 mesecev. Mediano trajanje odgovora je bilo 24 mesecev.

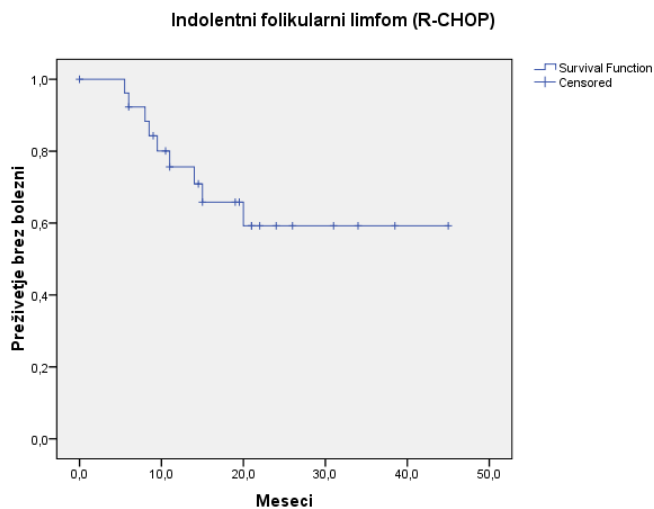
Ocenjevali smo tudi trajanje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, za glavne štiri histološke podtipе NHL (DVCB limfom, agresivni in indolentni folikularni limfom in limfom plaščnih celic). Slike 23 do 26 prikazujejo omenjene krivulje.



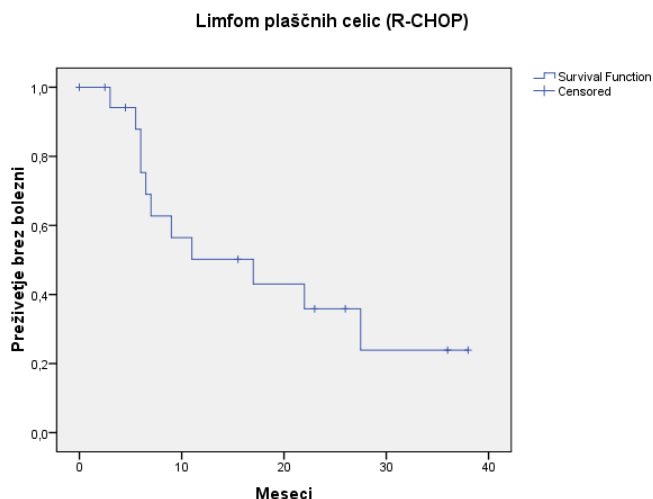
Slika 23: Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z DVCB limfomom. Pri 75% bolnikov je trajal odgovor več kot 18,5 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



Slika 24: Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom. Pri 75% bolnikov je trajal odgovor več kot 7 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



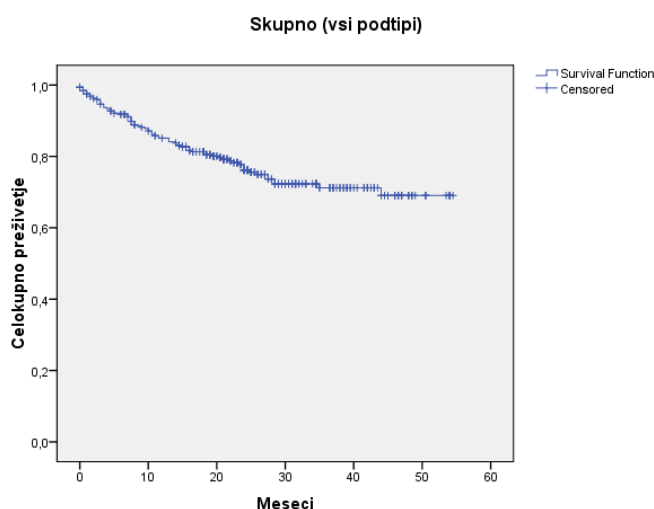
Slika 25: Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom. Pri 75% bolnikov je trajal odgovor več kot 14 mesecev, mediano trajanje odgovora pa še ni bilo doseženo.



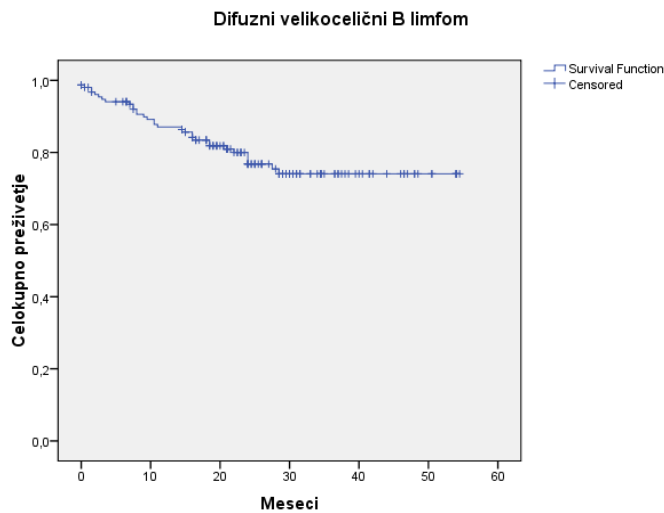
Slika 26: Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Pri 75% bolnikov je trajal odgovor več kot 6,5 mesecev. Mediano trajanje odgovora je bilo 17 mesecev.

4.3 CELOKUPNO PREŽIVETJE (OS)

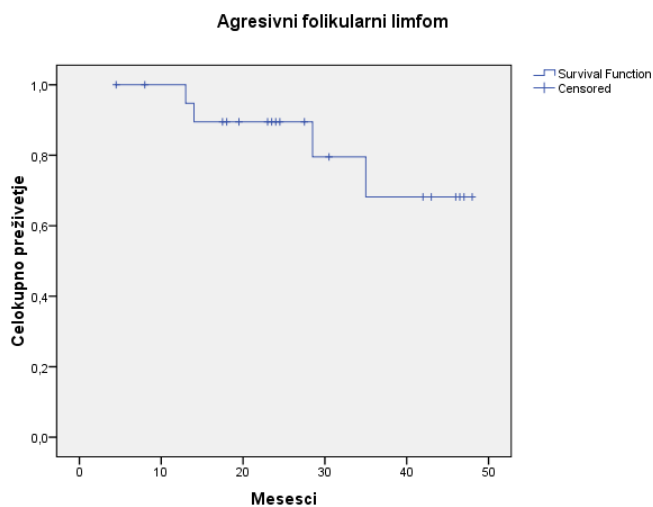
Celokupno preživetje smo ocenjevali od začetka zdravljenja po metodi Kaplan Maier. Upoštevali smo vse bolnike, ne glede na odgovor zdravljenja. Če se je bolnik ponovno zdravil (v istem letu ali v naslednjih letih) z rituksimabom, smo ga upoštevali le enkrat. Krivulje celokupnega preživetja so prikazane na slikah 27 do 33.



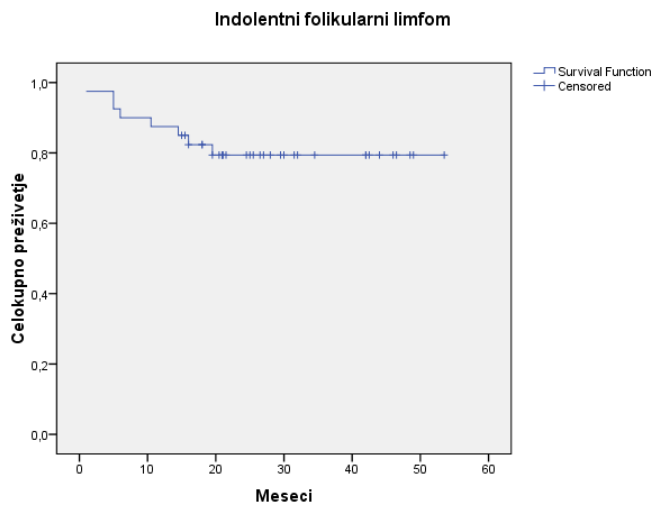
Slika 27: Celokupno preživetje pri vseh bolnikih (ne glede na histološki podtip NHL). Po 26 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



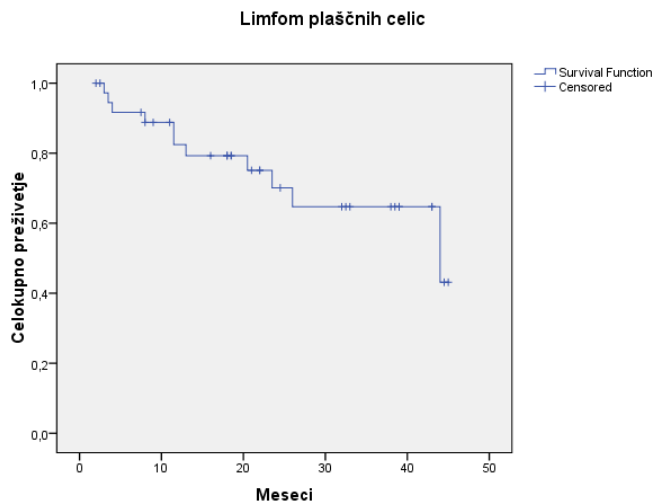
Slika 28: Celokupno preživetje bolnikov z DVCB limfomom. Po 28,5 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



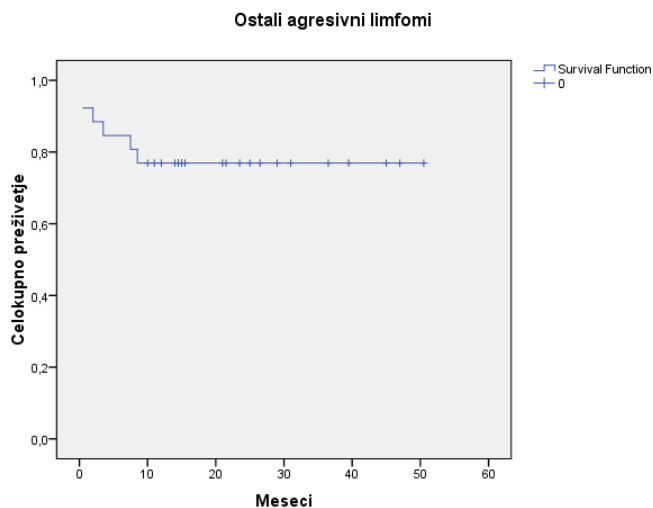
Slika 29: Celokupno preživetje bolnikov z agresivnim folikularnim limfomom. Po 35 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



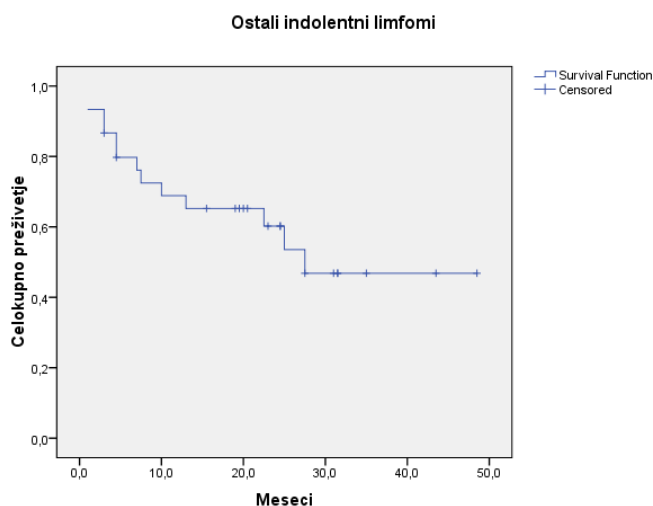
Slika 30: Celokupno preživetje bolnikov z indolentnim folikularnim limfomom. Po 16 mesecih je bilo celokupno preživetje 82,3%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



Slika 31: Celokupno preživetje bolnikov z limfomom plaščnih celic. Po 23,5 mesecih je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa je bilo 44 mesecev.

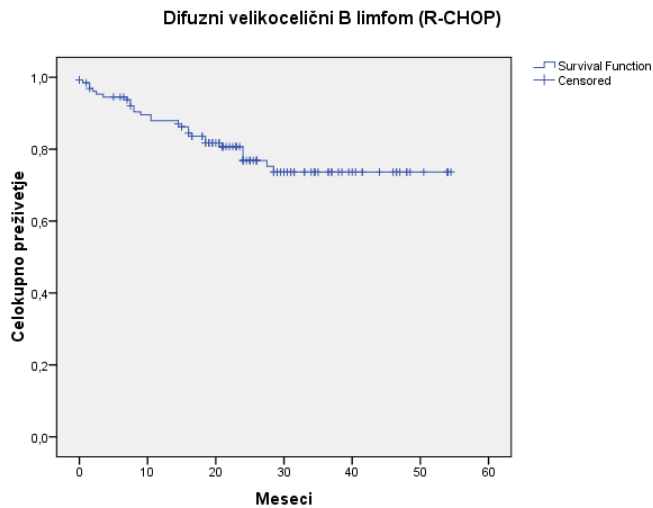


Slika 32: Celokupno preživetje bolnikov z ostalimi agresivnimi limfomi. Po 8,5 mesecev je bilo celokupno preživetje 76,9%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.

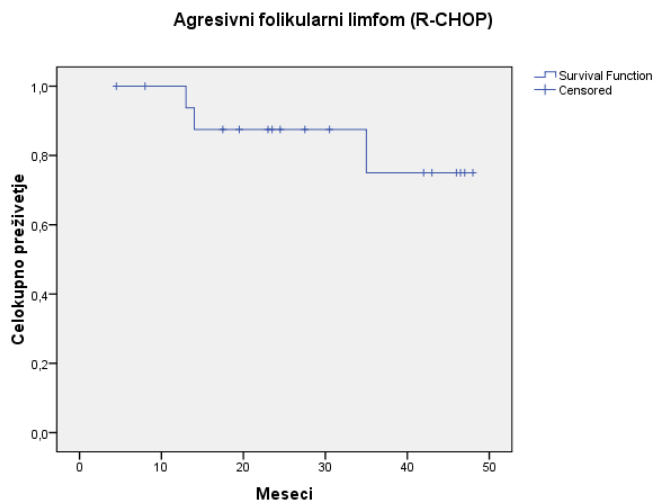


Slika 33: Celokupno preživetje bolnikov z ostalimi indolentnimi limfomi. Po 7,5 mesecev je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa je bilo 27,5 mesecev.

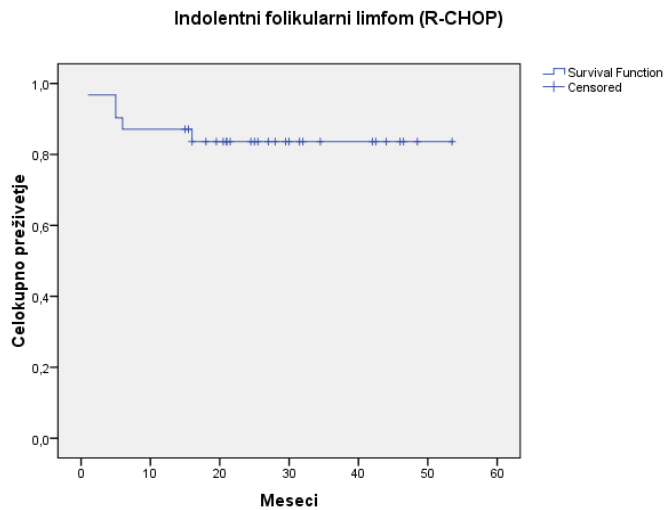
Ocenjevali smo tudi celokupno preživetje bolnikov po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, pri štirih glavnih histoloških podtipih NHL (DVCB limfom, agresivni in indolentni folikularni limfom ter limfom plaščnih celic). Omenjene krivulje celokupnega preživetja prikazujejo slike 34 do 37.



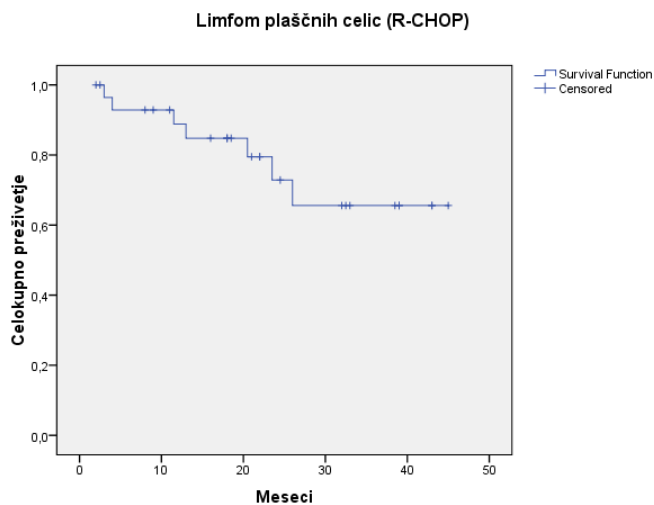
Slika 34: Celokupno preživetje po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, pri bolnikih z DVCB limfomom. Po 28,5 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



Slika 35: Celokupno preživetje po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom. Po 35 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



Slika 36: Celokupno preživetje po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom. Po 16 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 83,6%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.



Slika 37: Celokupno preživetje po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP, pri bolnikih z limfomom plaščnih celic. Po 23,5 mesecih od začetka zdravljenja je bilo celokupno preživetje 75%, mediano celokupno preživetje pa še ni bilo doseženo.

5. RAZPRAVA

Odgovor na zdravljenje je bil v skladu s pričakovanji. Pri agresivnih oblikah NHL (DVCB, agresivni folikularni in ostali agresivni limfomi) je bil odgovor v povprečju boljši, kot pri indolentnih oblikah NHL (indolentni folikularni, ostali indolentni in limfom plaščnih celic – dejansko je agresivni, vendar ima slabo prognozo in se ga zdravi kot indolentne limfome, zato smo ga upoštevali mednje). Pri indolentnem folikularnem limfomu smo dobili nekoliko boljše rezultate kot pri skupini Ostali agresivni limfomi (83,4% v primerjavi z 79,3%). Vzrok temu bi lahko bila relativno majhna skupina bolnikov, ki ni najbolj reprezentativna. Poleg tega so v skupini Ostali agresivni limfomi zajeti različni histološki podtipi agresivnih NHL.

Odgovor na zdravljenje je bil pri glavnih histoloških podtipih najboljši v primeru zdravljenja s kombinacijo R-CHOP.

Preživetje brez ponovitve bolezni smo dobili precej različno. Najboljše je bilo pri DVCB limfomu, kjer je 75% bolnikov preživel brez ponovitve bolezni več kot 18,5 mesecev. Približno enako dober rezultat smo dobili tudi pri ostalih agresivnih limfomih, kjer je 76,3% bolnikov preživel brez ponovitve bolezni v opazovanem obdobju (mediana 16 mesecev). Precej slabše rezultate smo dobili pri agresivnem folikularnem limfomu, kjer je preživetje brez ponovitve bolezni pri 75% bolnikov trajalo več kot 7 mesecev. Vzrok temu je najbrž majhno število preiskovancev (N=24), ki ne daje primerljivih rezultatov. Potrditev temu nam daje podatek, da je pri indolentnem folikularnem limfomu PFS trajal dlje (75% bolnikov je preživel brez ponovitve bolezni več kot 11 mesecev), čeprav bi pričakovali da bo ravno nasprotno. Pri limfomu plaščnih celic smo dobili najslabše preživetje brez ponovitve bolezni (pri 75% bolnikov je trajal PFS več kot 7 mesecev in mediano trajanje odgovora je bilo 17 mesecev), kar je bilo pričakovano.

Preživetje brez ponovitve bolezni po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pri glavnih histoloških podtipih NHL, je bilo (pri DVCB limfomu, agresivnem folikularnem limfomu in limfomu plaščnih celic) enako kot pri vseh kombinacijah zdravljenja skupaj. Manjša razlika v trajanju je bila le pri indolentnem folikularnem limfomu, kjer je bilo PFS pri zdravljenju z R-CHOP nekoliko daljše (pri 75% bolnikov je bilo trajanje odgovora po zdravljenju z R-CHOP več kot 14 mesecev, po skupnem zdravljenju pa več kot 11 mesecev).

Celokupno preživetje vseh bolnikov je bilo dobro, saj je 75% bolnikov živel več kot 26 mesecev. Pri DVCB limfomu in agresivnem folikularnem limfomu je 75% bolnikov živel še dlje (28,5 mesecev in 35 mesecev). Pri indolentnem folikularnem limfomu je v opazovanem obdobju (mediana 23 mesecev) preživel 79,7% bolnikov. Najslabše celokupno preživetje smo dobili pri ostalih indolentnih limfomih, saj je 75% bolnikov preživel več kot 7,5 mesecev, mediano trajanje preživetja pa je bilo doseženo pri 27,5 mesecih. Pri limfomu plaščnih celic je 75% bolnikov preživel več kot 23,5 mesecev, mediano trajanje preživetja pa je bilo 44 mesecev. Vzrok bi lahko bil v majhnem številu bolnikov pri ostalih indolentnih limfomih (N=24) in različnih histoloških podtipih NHL, ki smo jih zajeli v omenjeno skupino.

Celokupno preživetje po zdravljenju s kombinacijo R-CHOP je bilo pri DVCB limfomu in agresivnem folikularnem limfomu enako kot pri vseh kombinacijah zdravljenja skupaj. Pri limfomu plaščnih celic je 75% bolnikov preživel enako obdobje (več kot 23,5 mesecev) pri zdravljenju z R-CHOP in skupno z vsemi kombinacijami. Razlika pa je bila v tem, da smo pri vseh kombinacijah zdravljenja dosegli mediano trajanje preživetja (44 mesecev), pri zdravljenju s kombinacijo R-CHOP pa ga še nismo. Pri indolentnem folikularnem limfomu smo po zdravljenju z R-CHOP dobili nekoliko boljše celokupno preživetje kot po skupnem zdravljenju. Po zdravljenju z R-CHOP je 83,6% bolnikov živel več kot 16 mesecev, v primerjavi z vsemi kombinacijami, kjer je takih bolnikov 82,3%.

Primerjava z literaturnimi podatki je bila nekoliko otežena, ker smo v naši študiji obravnavali bolnike z določenim histološkim podtipom NHL skupaj, ne glede na to, ali je šlo za prvo zdravljenje ali zdravljenje ponovitve bolezni. Poleg tega so bili vključeni vsi zdravljeni bolniki, ne glede na stadij bolezni, morebitne neugodne prognostične dejavnike, pojavnost bolezni v centralnem živčevju ali razlike v številu ciklov dobljene kemoimunoterapije. Posebej smo vrednotili le učinke zdravljenja s kombinacijo R-CHOP, ker je bila ta najpogosteje uporabljena.

Celoten odgovor na zdravljenje z R-CHOP pri bolnikih z DVCB limfomom je v raziskavi Feugiera s sodelavci 82% (26) in v raziskavi Habermanna s sodelavci 77% (27). V naši študiji smo dobili nekoliko višji odstotek (celokupni odgovor na zdravljenje z R-CHOP je bil 87,1%). V obeh raziskavah so zajeli starejše bolnike (60 do 80 let, oziroma nad 60 let), s čimer bi lahko pojasnili nekoliko nižji odstotek celotnega odgovora v primerjavi z našim,

kjer smo imeli bolnike različne starosti. Upoštevali pa so samo predhodno nezdravljene bolnike, za razliko od nas, kjer smo imeli tako prvo zdravljenje kot zdravljenje ponovitve bolezni (prevladujejo pa tisti, ki so dobivali rituksimab v sklopu prvega zdravljenja – 79,2%). V primerjavi s tema študijama smo torej dobili zelo dobre rezultate. Pfreundschuh s sodelavci (28) pa poroča o 86% deležu bolnikov, ki so po zdravljenju z R-CHOP (ali R-CHOP-u podobnimi shemami) dosegli popoln ali nepotrjen popoln odgovor. V naši skupini je bilo teh bolnikov le 75%. Omenjena študija je zajemala mlajše bolnike z dobro prognozo, kar je lahko razlog za tako dober odgovor. Smo pa dobili nekoliko bolj primerljive rezultate po zdravljenju agresivnega folikularnega limfoma z R-CHOP (83,4% delež popolnih in nepotrjenih popolnih odgovorov). Tega bi lahko primerjali s študijami DVCB limfoma, saj se obnašata podobno.

Za bolnike z DVCB limfomom je bil izračunani delež bolnikov brez ponovitve bolezni po dveh letih 74,7% in po treh letih 72,9%, z medianim časom opazovanja 18 mesecev. Izračunani delež celokupnega preživetja po dveh letih pa 76,8% in po treh letih 74,1%, z medianim časom opazovanja 23 mesecev. Za bolnike z agresivnim folikularnim limfomom je bil izračunani delež bolnikov brez ponovitve bolezni po dveh in treh letih enak, in sicer 54,8%, z medianim časom opazovanja 18,25 mesecev. Izračunani delež celokupnega preživetja po dveh letih pa 89,5% in po treh letih 68,2%, z medianim časom opazovanja 24,5 mesecev. Pfreundschuh s sodelavci (28) poroča o 93% preživetju po treh letih (po zdravljenju z R-CHOP), kar je precej več kot celokupno preživetje v našem primeru. Vzrok je najbrž v tem, da je študija zajemala mlajše bolnike (pod 60 let) z dobro prognozo. Naši rezultati celokupnega preživetja po treh letih pa izkazujejo višji delež preživetja kot ga navaja Habermann s sodelavci (67%). (27) Vzrok je v tem, da so bili bolniki zajeti v študiji, starejši od 60 let. Posledično je bilo lahko več smrti tudi zaradi drugih zdravstvenih razlogov (pri celokupnem preživetju se upošteva vse smrti, ne samo smrti zaradi limfoma).

Pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom smo z zdravljenjem dosegli 83,4% celoten odgovor (83,8% pri bolnikih zdravljenih z R-CHOP). Odgovor je primerljiv z rezultatom študije Marcusa s sodelavci (R-COP v prvi liniji zdravljenja), kjer so dobili celoten odgovor na zdravljenje 81%. (29) Hiddemann s sodelavci (30) pa poroča o precej večjem odstotku (96% celoten odgovor po zdravljenju z R-CHOP v prvi liniji zdravljenja), kar bi lahko razložili s tem, da je pri večini naših bolnikov R-CHOP predstavljal drugo ali

kasnejšo linijo zdravljenja (6 bolnikov v sklopu prvega zdravljenja in 36 bolnikov v sklopu zdravljenja ponovitve bolezni).

Zaradi relativno kratkega obdobja opazovanja (mediana 19,5 mesecev) je bila otežena primerjava trajanja odgovora z literaturnimi podatki. Po dveh letih je bil delež preživetja brez bolezni pri vseh bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom 60,6%, enako tudi po treh letih, z medianim časom opazovanja 19,5 mesecev. Celokupno preživetje po dveh letih je bilo 79,4%, enako tudi po treh letih, z medianim časom opazovanja 23 mesecev. Hiddemann s sodelavci poroča o 95% celokupnem preživetju po dveh letih (30), kar bi ponovno lahko razložili z dejstvom, da so zajeli le prej nezdravljene bolnike. Weide s sodelavci pa poroča o 60% celokupnem preživetju po dveh letih (zdravljenje ponovitve bolezni s kombinacijo R-BM, pri bolnikih z indolentnim folikularnim limfomom in limfomom plaščnih celic). (31) Tu gre za nižji odstotek preživetja, ker so zdravili ponovitev bolezni, poleg tega pa so v študijo zajeti tudi bolniki z limfomom plaščnih celic, ki v splošnem daje slabše rezultate.

Pri limfomu plaščnih celic smo dobili najslabši odgovor na zdravljenje (57,7% oziroma 61,3% pri zdravljenju z R-CHOP). Primerljiv odgovor na zdravljenje opisuje Galimberti s sodelavci (62,5%), kjer so prvotno nezdravljene bolnike zdravili s kombinacijo rituksimaba in Hyper-CVAD (hiperfrakcionirani ciklofosamid/vinkristin/doksorubicin/deksametazon) kemoterapije. (32) Tudi Forstpointner s sodelavci opisuje primerljiv odgovor (58%), vendar ta študija zajema bolnike, ki se zdravijo zaradi relapsa bolezni s kombinacijo R-FCM (rituksimab/fludarabin/ciklofosamid/mitoksantron). (33) Lenz s sodelavci pa poroča o 94% celotnem odgovoru na zdravljenje z R-CHOP, pri prvotno nezdravljenih bolnikih. (34)

Po dveh letih je bil delež preživelih brez bolezni v naši raziskavi 35,9%, po treh letih pa 23,9%, pri medianem času opazovanja 23 mesecev. Celokupno preživetje po dveh letih pa je bilo 70,1% in po treh letih 64,7%, pri medianem času opazovanja 19,5 mesecev. Lenz s sodelavci (34) poroča o 76,6% celokupnem preživetju po dveh letih (po zdravljenju z R-CHOP). Tako visok odstotek preživelih bi lahko razložili s tem, da so bili bolniki prvič zdravljeni in da so nadaljevali indukcijsko zdravljenje z dodatnim vzdrževalnim zdravljenjem z IFN α , oziroma pri mlajših od 65 let s transplantacijo PKMC.

6. SKLEP

Na osnovi rezultatov pričujoče študije in na osnovi primerjave z dognanji drugih študij lahko napravimo naslednje zaključke:

- ◆ Pri agresivnih oblikah limfoma smo v povprečju dobili višji odstotek celotnega odgovora kot pri indolentnih oblikah. Enako bi lahko trdili tudi za PFS (pri DVCB in ostalih agresivnih limfomih). Od pričakovanih rezultatov je odstopal le agresivni folikularni limfom, pri katerem smo dobili nižji odstotek PFS v primerjavi z indolentnim folikularnim limfomom. Razlog pripisujemo majhni skupini bolnikov (N=24), lahko pa je vzrok tudi visokodozno zdravljenje s presaditvijo PKMC (ter temu sledeče konsolidacijsko zdravljenje z rituksimabom) in vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, ki se je pogosteje pojavljalo pri indolentnem folikularnem limfomu (vzdrževalno zdravljenje pri 21,4% bolnikov z indolentnim in 8,3% bolnikov z agresivnim folikularnim limfomom). Delež OS je bil v povprečju tudi višji v primeru agresivnih limfomov. Izjema je bil indolentni folikularni limfom, ki je izkazal precej višji odstotek preživelih kot je bilo pričakovano (79,7% bolnikov je preživel v opazovanem obdobju - mediana 23 mesecev). Vzrok temu bi lahko bilo dodatno vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (pri 21,4% bolnikov) ali konsolidacijsko zdravljenje, ki je sledilo visokodoznemu zdravljenju s presaditvijo PKMC (pri 21,4% bolnikov).
- ◆ Zdravljenje s kombinacijo R-CHOP je dalo boljši celotni odgovor v primerjavi z vsemi uporabljenimi shemami pri glavnih histoloških podtipih NHL (DVCB limfom, agresivni in indolentni folikularni limfom in limfom plaščnih celic). PFS po zdravljenju z R-CHOP je bilo v glavnem enako kot PFS po zdravljenju z vsemi uporabljenimi shemami (manjša razlika je bila le pri indolentnem folikularnem limfomu). OS po zdravljenju z R-CHOP je bilo pri bolnikih z DVCB in agresivnim folikularnim limfomom enako kot po zdravljenju z vsemi uporabljenimi shemami. Pri limfomu plaščnih celic po zdravljenju z R-CHOP še nismo dosegli mediane trajanja preživetja, za razliko od vseh uporabljenih shem, kjer je bila le-ta dosežena. Pri indolentnem folikularnem limfomu pa smo dobili nekoliko višji delež OS po R-CHOP.
- ◆ Rezultati zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana so bili primerljivi z rezultati večjih objavljenih študij. Težave smo imeli le pri primerjavi PFS in OS, saj je bilo naše opazovano obdobje kratko. Realne vrednosti bi dobili, če bi spremljali vključene

bolnike še naprej. Poleg tega je problem tudi v majhnih skupinah bolnikov po posameznih histoloških podtipih NHL. Posledično ne moremo natančneje analizirati rezultatov za posamezne uporabljene sheme. Nekateri rezultati pa odstopajo od pričakovanih. To je odgovor na zdravljenje pri Ostalih agresivnih limfomih (v to skupino smo zajeli vse bolnike z agresivnimi limfomi, ki so bili zdravljeni z rituksimabom, razen bolnike z DVCB ali agresivnim folikularnim limfom), ki je izkazal slabši celokupni odgovor kot indolentni folikularni limfom. Nižje deleže PFS od pričakovanih smo dobili tudi pri bolnikih z agresivnim folikularnim limfomom.

7. LITERATURA

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D et al.: Interna medicina, 3.izdaja, Littera Picta, Ljubljana, 2005: 1250-73
2. Jančar J: Klasifikacija malignih limfomov, 16. Onkološki vikend, 2002: 7-22
3. http://www.onko-i.si/uploads/pdf%20doc/Doktrina_limfomi_2007.pdf, (21.2.2008)
4. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S: Cancer principles & Practice of Oncology, 7 th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: Volume 2
5. Jezeršek Novakovič B: Maligni limfomi: vodnik za bolnike/ce na poti okrevanja, Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, Ljubljana, 2005
6. Mughal T, Goldman J, Mughal A: Understanding Leukemias, Lymphomas and Myelomas, Taylor and Francis, London, 2006
7. <http://www.roche.si/default-93000.html?PHPSESSID=ed2014738d6e56c229d908872f666931>, (21.2.2008)
8. <http://www.zdravila.net>, Povzetek glavnih značilnosti zdravila, (21.2.2008)
9. Rang P, Dale M, Ritter M et al: Pharmacology, 5 th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003: 696-707
10. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zevalin/H-547-PI-sl.pdf>, (21.2.2008)
11. Bierman PJ: Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin`s lymphoma, Curr Opin Oncol 2007; 19(5): 4333-7
12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/H-165-PI-sl.pdf>, (28.3.2008)
13. <http://www.drugs.com/pro/rituxan.html>, (28.3.2008)
14. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/4053298en.pdf>, (28.3.2008)
15. <http://www.gene.com/gene/index.jsp>, (28.3.2008)
16. Kay NE, Rai KR, O'Brien S: Chronic lymphocytic leukaemia: current and emerging treatment approaches, Clin Adv Hematol Oncol 2006; 4 (11 Suppl 22): 1-10
17. Fayad L, Thomas D, Romaguera J: Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas, Clin Lymphoma Myeloma 2007; 8 Suppl 2: S57-62

18. Sailler L: Rituximab off label use for difficult-to-treat autoimmune diseases: reappraisal of benefits and risks, *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34 (1): 103-10
19. http://www.mabthera.com/portal/eipf/pb/mabthera/mabthera/mabthera_moa, (29.3.2008)
20. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P: The bench to the bedside: ways to improve Rituximab efficacy, *Blood* 2004; 104: 2635-42
21. <http://www.lymphomation.org/treatment-immune-based.htm#rituxan>, (29.3.2008)
22. Vozelj M: Temelji imunologije, 1. izdaja, DZS, Ljubljana, 2001
23. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al.: Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma, *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1350-6
24. Hosmer D, Lemeshow S: *Applied Survival Analysis: regression modeling of time to event*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999: 28-39
25. Stare J: Krivulje preživetja, *Medicinski razgledi* 2001; 40(2): 173-181
26. 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(18): 4117-26
27. 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
28. 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(5): 379-91
29. 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(4): 1417-23
30. 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

- CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *Blood* 2005; 106(12): 3725-32
31. Weide R, Hess G, Köppler H, Heymanns J, Thomalla J, Aldaoud A, et al.: High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas: A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *Leuk Lymphoma* 2007; 48(7): 1299-306
 32. Galimberti S, Palumbo GA, Caracciolo F, Benedetti E, Pelosini M, Brizzi S, et al.: The efficacy of rituximab plus Hyper-CVAD regimen in mantle cell lymphoma is independent of FCgammaRIIIa and FCgammaRIIa polymorphisms, *J Chemother* 2007; 19(3): 315-21
 33. 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(13): 4003-8
 34. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Dührsen U, Metzner B et al.: Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1984-92
 35. Cartron G, Blasco H, Piantaud G, Watier H, Le Guellec C: Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use?, *Crit Rev in Oncol Hematol* 2007; 62(1): 43-52
 36. Manshouri T, Do KA, Wang X, Giles FJ, O'Brien SM, Saffer H, et al.: Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance, *Blood* 2003; 101(7): 2507-13