

Diffúz nagy B-sejtes lymphomák immunokemoterápiás kezelésével elért eredményeink

SCHNEIDER TAMÁS DR.¹ ■ MOLNÁR ZSUZSANNA DR.¹ ■ DEÁK BEÁTA DR.¹
VÁRADY ERIKA DR.¹ ■ TÓTH ERIKA DR.² ■ CSOMOR JUDIT DR.⁶
MATOLCSY ANDRÁS DR.⁶ ■ LŐVEY JÓZSEF DR.³ ■ LENGYEL ZSOLT DR.⁷
PETRI KLÁRA DR.⁴ ■ GAUDI ISTVÁN DR.⁵ ■ ROSTA ANDRÁS DR.¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Malignus Lymphoma Központ, ²Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztály,
³Radioterápiás Osztály, ⁴Radiodiagnosztikai Osztály, ⁵Epidemiológiai Osztály, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, Budapest
⁷Pozitron Diagnosztikai Kft., Budapest

A cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon (CHOP-) kezelés több mint 20 éven át standard kezelésnek számított a diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLBCL) elsődleges kezelésében. A CHOP-kezelést célzott immunterápiával, rituximabmal kiegészítve (R-CHOP) jelentős javulás volt elérhető e betegcsoport kezelésében. Magyar betegcsoporton még nem ismert olyan adat, amely a kezelés túlélésre kifejtett hatását vizsgálná. A szerzők célja az R-CHOP és az R-CHOP-like kezelés hatékonyságának elemzése volt. 2002. szeptember és 2005. április között 140 újonnan diagnosztizált, kezeletlen DLBCL-es beteg R-CHOP-kezelését kezdték. A vizsgálatba beválasztás előfeltétele az előrehaladott III–IV. klinikai stádium, vagy I–II. klinikai stádium esetén nagy tumor (>7 cm), és/vagy „B” tünet, illetve extranodális manifesztáció voltak. Az eredményeket a korábbi években CHOP- és CHOP-like kezelésben részesült 130 beteg adataival vetették össze. A terápiás eredmények minden paramétert tekintve kedvezőbbnek bizonyultak az R-CHOP-kezeltek körében. Az átlagos 44, illetve 52 hónapos követési idő során a teljes remissziós arány 73,6% volt szemben a CHOP-csoportban észlelt 47,7%-kal. Az ötéves teljes túlélés 68,6% vs. 41,0% (RR: 0,4293, CI: 0,2963–0,6221; $p < 0,0001$), az eseménymentes túlélés 59,8% vs. 33,5% (RR: 0,5038, CI: 0,366–0,7038; $p < 0,0001$), míg a progressziómentes túlélés 64,4% vs. 37,6% (RR: 0,4915, CI: 0,3442–0,7019; $p < 0,0001$) volt. Mivel a prognosztikus paraméterek az R-CHOP-csoportban valamelyest kedvezőbbek voltak, ezért a Sehn által ajánlott módosított international prognostic index score beosztása alapján képzett betegcsoportok eredményeit is összevetettük. Az alcsoportelemzés itt is szignifikáns különbségeket adott. Az ötéves teljes túlélés a jó prognózisú csoportban 74,4% vs. 47,9% (RR: 0,4475, CI: 0,2418–0,8285; $p = 0,0084$), a rossz prognózisú csoportban 52,0% vs. 28,8% (RR: 0,4989, CI: 0,3098–0,8035; $p = 0,003$) volt. A nagyon jó prognózisú csoportban a két csoport között statisztikai különbség az ötéves túlélési paraméterekben a már eleve igen nagy terápiás hatás és a kicsi esetszám miatt nem észlelhető (OS és EFS: CHOP: 100% és 62,5% vs. R-CHOP: 90,9% és 87,0%; $p = 0,3873$ és $p = 0,1702$). Rituximab hozzáadása a standard CHOP-kezeléshez a terápiás eredmények jelentős javulását eredményezte prognosztikus csoportoktól függetlenül. Az eredmények a nemzetközi irodalmi adatokkal összevethetők.

Kulcsszavak: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, immunokemoterápia, rituximab

Results of immuno-chemotherapeutic treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) has been considered as the standard therapy for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) for more than 20 years. CHOP treatment in combination with targeted immunotherapy, rituximab (R-CHOP), resulted in significant improvements in the treatment of this group of patients. In this study, efficacy of R-CHOP and R-CHOP-like treatments was analysed. Results were compared to the data of historical patients only receiving CHOP treatment or CHOP-like treatment. Between September 2002 and April 2005, 140 newly diagnosed, untreated DLBCL patients started to receive R-CHOP treatment in a single centre. The eligibility criteria included advanced stage (clinical stages III–IV), or large tumour size (>7 cm) and/or symptom B or extranodal manifestation in the case of clinical stages I–II. The results were compared to the data of 130 patients only receiving CHOP treatment in the past. In the patients receiving R-CHOP, the therapeutic outcomes were superior for all parameters. During an average follow-up period of 44 or 52 months, the overall remission rate was 73.6% in the R-CHOP group in comparison with 47.7% in the CHOP group. The 5-year overall survival was 68.6% vs. 41.0% (RR: 0.4293, CI: 0.2963–0.6221; $p < 0.0001$), the event-free survival was 59.8% vs. 33.5% (RR: 0.5038, CI: 0.366–0.7038; $p < 0.0001$) and the progression-free survival was 64.4% vs. 37.6% (RR: 0.4915, CI: 0.3442–0.7019; $p < 0.0001$). Since prognostic parameters were more favourable in the R-CHOP group, patient groups were also compared using

the International Prognostic Index score. Again, significant differences were revealed by the subgroup analyses. The 5-year overall survival was 74.4% vs. 47.9% (RR: 0.4475, CI: 0.2418–0.8285; $p = 0.0084$) and 52.0% vs. 28.8% (RR: 0.4989, CI: 0.3098–0.8035; $p = 0.003$) in the group with good prognosis and in the group with poor prognosis, respectively. In the group with very good prognosis, the statistical difference between the two groups in terms of the 5-year survival parameters remained undetectable as a result of the already very high therapeutic effect and low case number (OS and EFS: CHOP: 100% and 62.5% vs. R-CHOP: 90.9% and 87.0%; $p = 0.3873$ and $p = 0.1702$). Combining the standard CHOP treatment with rituximab resulted in a significant improvement of the therapeutic outcomes irrespective of the prognostic grouping. The data are comparable with those reported in the international literature.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, immuno-chemotherapy, rituximab

(Beérkezett: 2009. augusztus 4.; elfogadva: 2009. szeptember 14.)

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) a non-Hodgkin-lymphomák (NHL) leggyakoribb altípusa. Az összes újonnan diagnosztizált NHL-eset 35%-a és az agresszív lymphomák több mint 80%-a sorolható e betegségcsoportba. A DLBCL azonban nem homogén betegségcsoport. Sokféle morfológiai megjelenési formája ismert, változatos molekuláris és genetikai eltérések kísérik. A betegség klinikai megjelenése és a terápiára adott válasz is jelentős eltéréseket mutat.

A DLBCL kezelésében az 1970-es évek közepétől a közelmúltig a CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) és a CHOP-alapú (CHOP-like) kezelések számítottak standardnak [1, 2]. E kombinációk alkalmazásával nagy teljes remissziós arány volt elérhető, és sok beteg véglegesen meg is gyógyult. A teljes remisszióba kerültek egyharmadánál azonban a betegség kiújulásával lehetett számolni. A hároméves betegségmentes túlélés 40%, a teljes túlélés 50% körüli volt. A 2000-es évek elejétől a CHOP-kezeléshez adott anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) alkalmazása a terápiás eredmények jelentős javulását eredményezte. Ez az új kezelési mód – az R-CHOP (rituximab+CHOP) – a teljes remisszióba kerülők arányát növelte és a relapsusarányt csökkentette. Mindezek következtében mind a teljes, mind a betegségmentes, mind az eseménymentes túlélési arány emelkedett [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Napjainkra az R-CHOP-kezelés a DLBCL-ek kezelésében már az új standardnak tekinthető. E kezelés alkalmazása mellett a korábban használt prognosztikus markerek (IPI – international prognostic index) szerepe is átértékelődött. Az IPI és az életkor-módosított IPI (aaIPI) mellett új fogalomként megjelent a rituximab-adás mellett használandó R-IPI is [9, 10].

Az anti-CD20 monoklonális antitest Magyarországon 2002. szeptembertől alkalmazható DLBCL-es betegek kezelésére. A szerzők retrospektív vizsgálatukban az R-CHOP-kezelés hatékonyságát a korábbi években általuk CHOP-sémával kezelt betegcsoport (historikus kontrollcsoport) eredményeivel és a nemzetközi irodalmi adatokkal hasonlítják össze.

Betegek és módszer

A szerzők 2002. szeptember és 2005. április között a budapesti Országos Onkológiai Intézet Hematológiai Osztályán 506 új kezeletlen non-Hodgkin-lymphomás beteget regisztráltak. Közülük 179 (35,3%) bizonyult diffúz nagy B-sejtes lymphomának. A szövettani vizsgálatot, illetve immunhisztokémiai vizsgálatokat minden esetben elvégeztették, amely az esetek döntő többségében intézetük molekuláris patológiai osztályán vagy a Semmelweis Egyetem, I. Számú Patológiai Intézetben történt. Amennyiben az elsődleges szövettani vizsgálat más szövettani laboratóriumban készült, a szövettani revíziót intézetükben elvégeztették. A szövettani besorolás a WHO-klasszifikáció alapján [11] készült. A morfológiai vizsgálaton kívül immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztek. Az esetek egy részében molekuláris biológiai vizsgálatok is megtörténtek. A kezelés megkezdése előtt rutinszerűen vér- (vérszejtűsüllyedés, teljes vérkép, vérkémiai vizsgálatok, immunelfo, LDH, β_2 -mikroglobulin) és vizeletvizsgálatok, kétirányú mellkasröntgenfelvétel, nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei komputertomográfia (CT), csontvelővizsgálat (cristabiopszia) történtek. A klinikailag remisszióba került betegeknek a tervezett kezelés befejezése után, a restaging vizsgálatok alkalmával mindezen vizsgálatokon kívül – a csontvelővizsgálat ismétlése csak pozitív esetben – a remisszió mértékének pontos megítélése céljából pozitronemissziós tomográfia (PET vagy PET/CT) is készült.

A vizsgálatba történő beválasztás előfeltétele az előrehaladott III–IV. klinikai stádium vagy I–II. klinikai stádium esetén nagy tumor (>7 cm), és/vagy „B” tünet megléte, illetve extranodalis manifesztáció voltak. Központi idegrendszeri érintettség, illetve indolens lymphomából transzformálódó betegség kizáró tényező volt. Azon betegeket, akik kuratív kezelésre nem voltak alkalmasak (általános állapotuk vagy kísérő betegségeik miatt nem, vagy csak palliatív céllal voltak kezelhetők, vagy más okból antracyclintartalmú kezelést nem kaphattak), nem kerültek be a vizsgálatba.

1. táblázat | A betegek klinikai adatai

Jellemző adatok	CHOP (n = 130)	R-CHOP (n = 140)	p
Átlagéletkor, években (range)	54 (17–78)	54 (17–88)	0,4430
Nem, férfi	64 (49%)	75 (54%)	0,4758
LDH érték > normál	77 (59%)	89 (64%)	0,5529
Stádium III–IV.	87 (67%)	67 (48%)	0,0001
Nagy daganat > 7 cm	85 (66%)	90 (64%)	0,8501
Általános állapot (ECOG) > 2	63 (48%)	46 (33%)	0,0090
R-IPI (Sehn által módosított) csoport			0,0066
nagyon jó (IPI: 0)	8 (6%)	23 (16%)	
jó (IPI: 1–2)	53 (41%)	63 (45%)	
rossz (IPI: 3–5)	69 (53%)	50 (36%)	
nem ismert	0	4 (3%)	
Szöveti altípus			
DLBCL	119	116	
PMBCL	11	24	

LDH = laktát-dehidrogenáz; IPI = nemzetközi prognosztikai index (international prognostic index); R-IPI = rituximabkezelés esetén módosított IPI; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; PMBCL = primer mediastinalis B-sejtes lymphoma; p = szignifikanciaérték

A 179 újonnan diagnosztizált DLBCL-es betegből 140 (78,2%) került értékelésre. E betegeknél az új kombinációt, az R-CHOP-kezelést alkalmazták. A 140 beteg kezelési eredményeit egy, a korábbi években (1996. április–2002. augusztus) CHOP-, illetve CHOP-like sémával kezelt 130 fős betegcsoport eredményeivel hasonlították össze. A diagnózis időpontjában észlelt főbb klinikai paramétereket az 1. táblázat mutatja.

A CHOP-val kezelt csoport átlagos követési ideje 51,6, míg az R-CHOP-csoporté 44,4 hónap. Az átlagéletkor mindkét csoportban azonos, 54 év volt. A nem megoszlásban sem volt lényeges különbség, a rituximab-csoportban enyhe férfitúlsúly észlelhető. Nem volt érdemi különbség a nagy tumorok és az emelkedett LDH-értékkel rendelkezők arányában sem. Az előrehaladott stádiumú, a rosszabb általános állapotú és ezáltal a kedvezőtlen IPI-csoportba sorolandó betegek arányát azonban kisebbnek találták az R-CHOP-csoportban.

Kezelésként minden betegnél kuratív célú CHOP- vagy CHOP-like (doxorubicin helyett epirubicinnel) kezelést (továbbiakban CHOP) alkalmaztak, amelyet 21 napos ciklusokban ismételték. A tervezett ciklusszám II–IV. klinikai stádium esetén hat–nyolc, míg I. stádium esetén 4–6 ciklus volt (a legjobb remisszió elérése után plusz két ciklus adása). Az immunterápiát a rituximab-csoportban minden ciklusnál standard dózisban (375 mg/m²) a kemoterápia beadása napján, közvetlenül a CHOP-kezelés előtt alkalmazták. Az immunokemoterápiás kezelés befejezését követően residuum esetén a régió kiegészítő sugárkezelését is elvégezték, amelyet közel azonos arányban, 47 (36,1%), illetve 52 (37,1%)

esetben alkalmaztak CHOP- és R-CHOP-kezelés esetén. Az alkalmazott sugárdózis 30–36 Gy volt.

A terápiás választ a rituximabcsoporthoz Cheason-kritériumok szerint értékelték, a teljes remisszió megerősítésére PET-vizsgálatot is végeztek [12]. Vizsgálták a két betegcsoport (CHOP, illetve R-CHOP) hároméves várható teljes (OS), progressziómentes (PFS) és eseménymentes túlélési (EFS) idejét, valamint ezen értékeket klinikai stádium (I–II. és III–IV.), általános állapot (PS) és prognosztikus csoportok (IPI) szerint.

A kezelés befejezését követően a remisszióba került betegeket az első 5 évben 3 havonta, majd 5 év után 6 havonta ellenőrizték.

Relapsus vagy primer rezisztens betegség esetén mentő terápiát alkalmaztak. Közülük kemoszenzitív betegség esetén a 65 évnél fiatalabbakat nagy dózisú kezelésre és autológ őssejt-transzplantációra irányították.

A statisztikai elemzéshez a BMDP szoftverprogramot használták. A változók eloszlásának homogenitását χ^2 -próbával, a teljes, a progressziómentes és az eseménymentes túlélést Kaplan–Meier- és Cox-regresszióanalízissel számolták. Ugyancsak Cox-regresszióelemzéssel határozták meg a relatív kockázatok változását [13].

Eredmények

2002. szeptembertől 2005. áprilisig 140 DLBCL-es beteget kezeltek rituximabmal kombinált standard CHOP-kezeléssel. Kezelési eredményeiket a korábban – 1996. április–2002. augusztus között – szintén az osztályukon CHOP-val kezelt 130 DLBCL-es betegével hasonlították össze.

A CHOP-val kezelt betegek átlagos követési ideje 52 hónap (2–154), míg az R-CHOP-val kezeltké 44 hónap (3–78). A kezelési típusok szerinti eredmények a 2. táblázatban láthatók.

A teljes remissziós (CR) arány jóval kedvezőbbnek bizonyult a rituximabkarban (73,6% vs. 47,7%), emellett a relapsusarány is csak fele volt az R-CHOP-val kezeltéknél (13,6% vs. 27,4%). Mindezen előnyök a CHOP és az R-CHOP betegcsoportok között a teljes (OS), a progressziómentes (PFS) és az eseménymentes (EFS) túlélésében is megjelentek. Az ötéves OS a CHOP-karban 41,0%, míg az R-CHOP-karban lényegesen nagyobb, 68,6% volt. A különbség szignifikánsnak bizonyult (RR: 0,4293, CI: 0,2963–0,6221; p < 0,0001; 1. ábra). Hasonlóan kedvezőbb az ötéves PFS a rituximabcsoporthoz, amely a CHOP-csoportban 37,6%, míg az R-CHOP-csoportban 64,4% (RR: 0,4915, CI: 0,3441–0,7019; p < 0,0001) volt (2. ábra). Az ötéves EFS a CHOP-csoportban 33,5%, míg a rituximabcsoporthoz 59,8% (RR: 0,5038, CI: 0,3606–0,7038; p < 0,0001) volt.

A Sehn és munkatársai által módosított IPI-alcsoportok szerepét vizsgálva azt találták, hogy a „jó” és a „rossz” prognózisú csoportokban mind az OS, mind a PFS, mind az EFS tekintetében a standard CHOP-

2. táblázat | A kezelés típusa szerinti terápiás eredmények

	CHOP (n = 130) (%)	R-CHOP (n = 140) (%)	p
<i>Összes beteg [n (%)]</i>			
Betegségmentesen él	32 (24,6)	77 (55,0)	
Él, de betegsége nem gyógyult meg	4 (3,1)	6 (4,3)	
cCR	62 (47,7)	103 (73,6)	
A betegség CR-ből kiújult	17 (27,4)	14 (13,7)	
<i>Meghalt</i>			
Lymphomában	68 (52,3)	32 (22,8)	
A kezelés szövődményében	5 (3,8)	6 (4,3)	
Más betegségben	14 (10,8)	5 (3,6)	
A követés során „eltűnt”	7 (5,4)	14 (10,0)	
Ötéves OS	41,0%	68,6%	<0,0001
Ötéves PFS	37,6%	64,4%	<0,0001
Ötéves EFS	33,5%	59,8%	<0,0001
<i>R-IPI csoportok szerinti túlélés (Sehn által módosított) (n = 136)</i>			
<i>Nagyon jó kockázatú csoport (IPI: 0):</i>			
Ötéves OS	100,0% (n = 8)	90,9% (n = 23)	0,3873
Ötéves EFS	62,5%	87,0%	0,1702
<i>Jó kockázatú csoport (IPI: 1–2):</i>			
Ötéves OS	47,9% (n = 53)	74,4% (n = 63)	0,0084
Ötéves EFS	38,7%	63,9%	0,0185
<i>Rossz kockázatú csoport (IPI: 3–5):</i>			
Ötéves OS	28,8% (n = 69)	52,0% (n = 50)	0,0030
Ötéves EFS	26,0%	43,2%	0,0299

cCR = tartós teljes remisszió; CR = teljes remisszió; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; EFS = eseménymentes túlélés; IPI = nemzetközi prognosztikai index; R-IPI = rituximabkezelés esetén módosított IPI-csoport

kezeléshez adott rituximab az eredmények igen jelentős javulását eredményezte. Az ötéves OS a „jó” prognózisú csoportban (IPI = 1–2) 47,9% vs. 74,4% (RR: 0,4475, CI: 0,2418–0,8285; p = 0,0084), a „rossz” prognózisú csoportban (IPI = 3–5) 28,8% vs. 52,0% (RR: 0,4989, CI: 0,3098–0,8035; p = 0,003), a rituximabcsoport előnyére (3. és 4. ábra). A „nagyon jó” prognózisú csoportban (IPI = 0) a két csoport között statisztikai különbség az ötéves túlélési paraméterekben az eleve igen nagy terápiás hatás és a kicsi eset-szám miatt nem észlelhető (CHOP: 100% vs. R-CHOP: 90,9%; p = 0,3873). Hasonló javulás észlelhető a progresszió- és az eseménymentes túlélés tekintetében a „jó” (ötéves PFS: 44,4% vs. 63,9%; RR: 0,5933, CI: 0,3429–1,0265; p = 0,0531; EFS: 38,7% vs. 63,9%; RR: 0,5376, CI: 0,3144–0,9195; p = 0,0185)

és a „rossz” (ötéves PFS: 30,9% vs. 53,7%; RR: 0,5749, CI: 0,3519–0,9392; p = 0,0175; EFS: 26,0% vs. 43,2%; RR: 0,6283, CI: 0,4024–0,9810; p = 0,0299) prognosztikus csoportok között. A különbségek szignifikánsak – egyetlen kivétel a „jó” prognosztikus csoportok progressziómentes túlélései közötti határérték-szignifikancia (p = 0,0531). Ugyanakkor a kis esetszámú „nagyon jó” prognózisú csoportban statisztikai különbség nem igazolható (ötéves PFS: 62,5% vs. 91,1%; p = 0,0812; ötéves EFS: 62,5% vs. 87,0%; p = 0,1702).

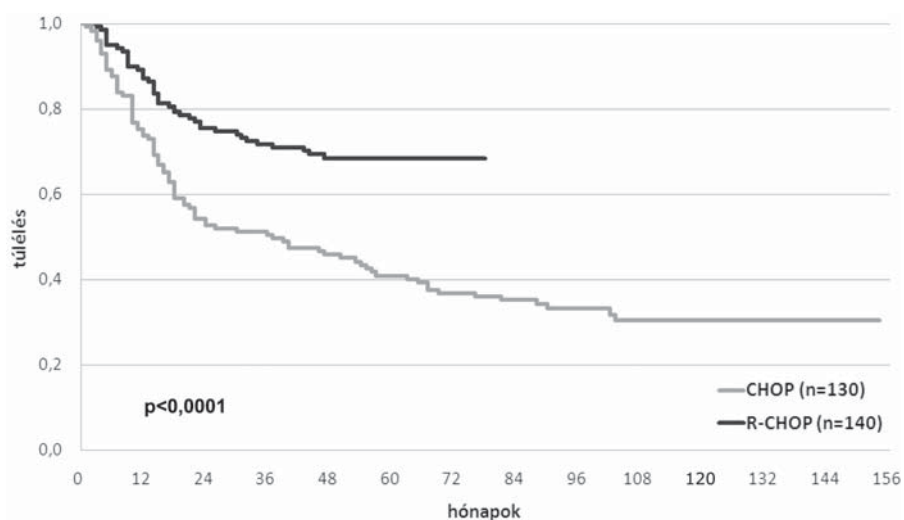
Az új kezelés kedvező hatásának tudható be, hogy a lymphomával összefüggő halálozás a rituximabkarban kevesebb mint felére csökkent (52,3% vs. 22,8%), míg a kezeléssel összefüggő halálozásban lényegi különbség nem volt (3,8% vs. 4,3%) a két csoport között.

Relapsus vagy primer rezisztens betegség esetén mentő terápiát alkalmaztak. Kemoszenzitív betegség esetén a 65 évnél fiatalabb betegeket nagy dóziszú kezelésre és autológ őssejt-transzplantációra irányították. A CHOP-csoportból 5%, míg a rituximabcsoportból a betegek 11%-a került transzplantációra. Az arány növekedése a transzplantációs lehetőségének bővülésével magyarázható.

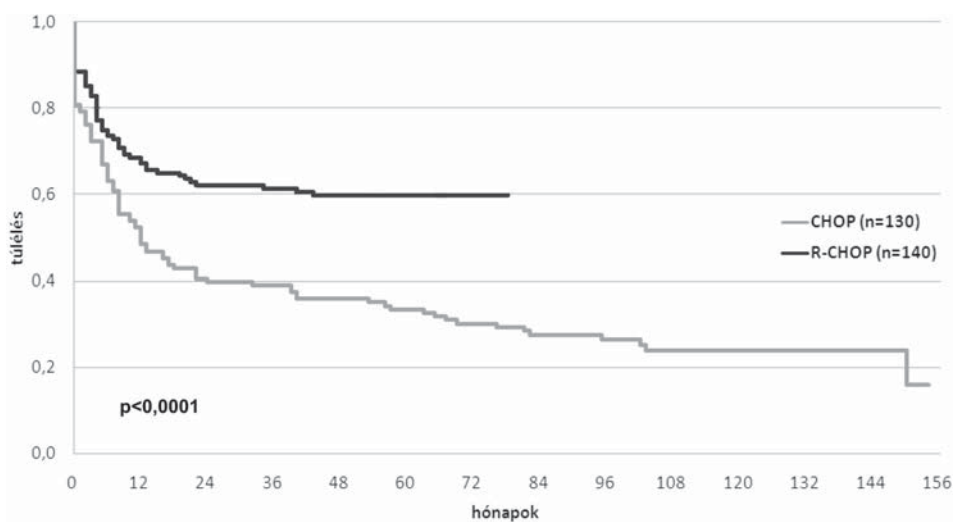
Megbeszélés

Az agresszív lymphomák terápiája az egyik legsikeresebb területe az onkológiának. A CHOP-kezelés az 1970-es évek közepétől a DLBCL-ek standard kezelésének számított [2]. Később dózis- és ciklusintenzívebb kezeléseket is alkalmaztak, de ezek az úgynevezett második és harmadik generációs kezelések nem hoztak érdemi javulást a kezelési eredményekben. Fischer és munkatársai nagy betegcsoportot felölelő, 1993-ban közölt multicentrikus prospektív vizsgálata a CHOP-kezelés helyét mint arany standardot megerősítette a DLBCL-ek elsődleges kezelésében [1]. A 90-es évek elejétől alkalmazott nagy dóziszú kezelés őssejt-szupportációval csak egy szűk, válogatott betegcsoportban hozott előrelépést [14, 15, 16]. A molekuláris biológia terén elért technológiai fejlődés a 80-as évek második felétől lehetővé tette más hatásmechanizmusú, biológiai célzott terápiák kifejlesztését. 1997-ben az anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab lett az első törzskönyvezett daganatellenes szer, amelyet célzottan a B-sejtes nyirokrendszeri daganatok ellen fejlesztettek ki. Már a kezdeti klinikai vizsgálatok igazolták kemoterápiával kombinálva kedvező hatását a toxicitás lényeges növekedése nélkül [4, 8]. A 2000-es évek elejétől újabb tanulmányok jelentek meg, amelyek a korábbi standard CHOP-kezeléshez adott rituximabbal elért eredményekről számoltak be, majd három nagy prospektív randomizált és egy retrospektív populációalapú vizsgálat is igazolta az új standard, az R-CHOP hatékonyságát DLBCL-ben [3, 5, 6, 7].

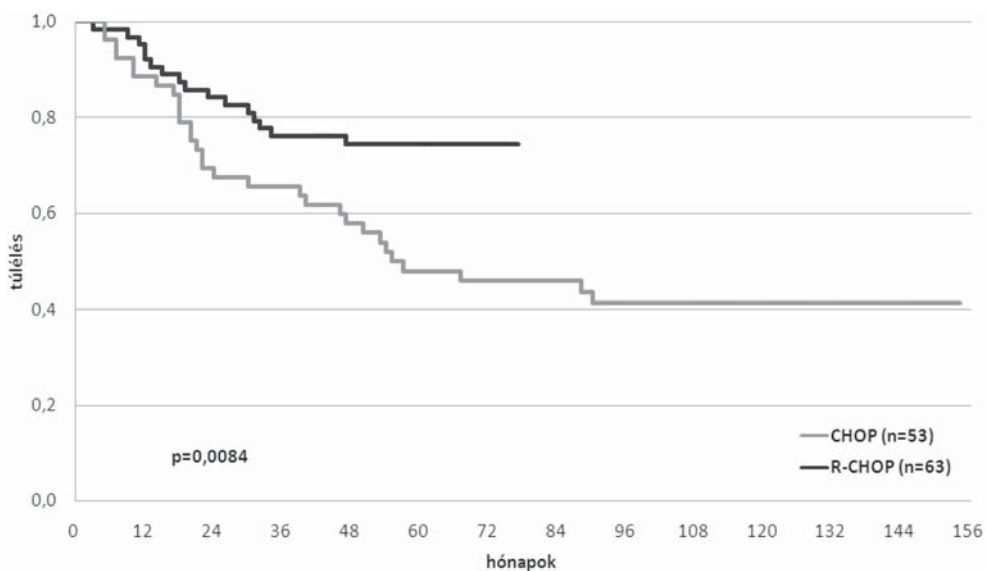
2002-ben az első prospektív randomizált kontrollált vizsgálatban francia munkacsoport [Groupe d’Étude des Lymphomes de l’Adulte (GELA)] számolt be az



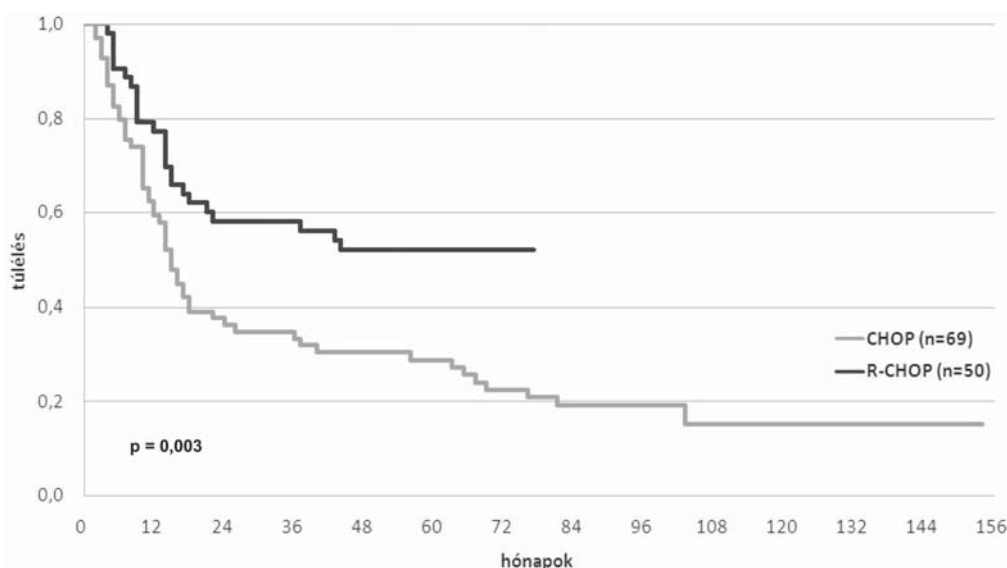
1. ábra | Teljes túlélés diffúz nagy B-sejtes lymphomában a kezelési típus szerint (összes beteg)



2. ábra | Eseménymentes túlélés diffúz nagy B-sejtes lymphomában a kezelés típusa szerint (összes beteg)



3. ábra | Teljes túlélés diffúz nagy B-sejtes lymphomában a jó prognosztikus csoportban (IPI = 1–2) a kezelés típusa szerint



4. ábra | Teljes túlélés diffúz nagy B-sejtes lymphomában a rossz prognosztikus csoportban (IPI = 3–5) a kezelés típusa szerint

R-CHOP kedvező hatásáról DLBCL-ben. Háromszázkilencvenkilenc újonnan diagnosztizált, 60 évnél idősebb beteget kezeltek 8 ciklus CHOP-vel, illetve 8 ciklus R-CHOP-vel. A teljes remisszió 63%-ról 76%-ra ($p = 0,005$); a kétéves teljes túlélés 57%-ról 70%-ra ($p = 0,007$) növekedett [3, 17].

Az US Intergroup Trial [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] randomizált vizsgálatába 632, szintén 60 évnél idősebb beteget vontak be és kezelték CHOP-, illetve R-CHOP-sémával. A remisszióba kerülő betegek második randomizációt követően obszervációs vagy fenntartó rituximabot tartalmazó karba kerültek. A vizsgálat felépítése és a rituximabadás más protokolloktól eltérő módja eredményezte, hogy a két csoport között kisebb volt a különbség, néhány paraméterben pedig csak „borderline szignifikancia” igazolódott. A hároméves OS 58%, illetve 67% ($p = 0,005$), a hároméves relapsusarány 39%, illetve 52% ($p = 0,003$) volt [5].

A harmadik nagy vizsgálat a MInT (MabThera International Trial Group) multicentrikus prospektív randomizált tanulmány, amelybe fiatal, kifejezetten kedvező prognózisú (IPI = 0 vagy 1) betegeket választottak be. A vizsgálatba 824 beteg került, és a betegbevonást a tervezettnél korábban le is zárták, mivel az előzetes elemzés során a rituximabkart jóval hatékonyabbnak értékelték, és etikátlannak tartották volna a folytatást. A CR-arány (68% vs. 86%), a hároméves OS (84% vs. 93%) és az EFS (59% vs. 79%) is szignifikánsan ($p < 0,0001$) jobbnak bizonyult az R-CHOP karban [6].

A kanadai British Columbia Cancer Agency retrospektív összehasonlító vizsgálata során 292 DLBCL-es CHOP-like és R-CHOP-like kezelésben részesült beteg adatait elemezték. A kétéves OS 52% vs. 78%-nak ($p < 0,0001$), a PFS pedig 54% vs. 69%-nak ($p = 0,002$)

bizonyult [7]. E vizsgálat kiegészítő elemzése során észlelték, hogy a rituximab az eredeti prognosztikus csoportokat megváltoztatja, és javasolták az IPI-csoportok módosítását a rituximabbal kezelt betegeknél [9].

Magyar betegcsoporton eddig nem ismert olyan adat, amely az új standard R-CHOP-kezelés túlélésre kifejtett hatását vizsgálta volna. A szerzők R-CHOP-kezeléssel elért eredményeiket a korábbi standard CHOP-kezeléssel kezelt csoporthoz képest egyértelműen jobbnak találták. Az adatok részletesebb elemzésénél azonban kiderült, hogy a rituximabos betegcsoport több prognosztikus tényezője – a PS, a stádiummegoszlás és ezek közös eredményeként az IPI-megoszlás is – kedvezőbb a korábban csak CHOP-vel kezelt betegcsoporténál. Ennek magyarázatát nem találták. A statisztikai feldolgozásnál ezt a különbséget a prognosztikus alcsoportok összevetésével küszöbölték ki.

A betegcsoportok összevetésénél mind az ötéves teljes (41,0% vs. 68,6%), mind a progressziómentes (37,6% vs. 64,4%) és az eseménymentes (33,5% vs. 59,8%) túlélésben jelentős javulás, statisztikai különbség ($p < 0,0001$) igazolható az R-CHOP javára. Az R-CHOP-kezelésben részesülők közül már eleve 26%-kal többen kerültek teljes remisszióba (47,7% vs. 73,6%). A terápiás eredmények javulásához ezen túlmenően a teljes remisszióból kiújuló betegségek arányának csökkenése is hozzájárult. A rituximabkarban a relapsusarány felére (27,4% vs. 13,7%) csökkent. A CHOP-vel kezeltéknél a relapsus 9 esetben (52%) 2 éven belül, 5 esetben (29%) 2 és 3 év között jelentkezett. Mindössze 2 esetben észlelték 5–10 év között és csak egy esetben 10 év után a betegség kiújulását. Az R-CHOP-kezeléskor a relapsus a kezelés befejezését követően 12 esetben (86%) 2 éven belül jelentkezett, mindössze két esetben észlelték relapsust 2 és 3 év között, 3 év után a betegség kiújulását még egy betegen sem észlelték. Je-

lentős a két csoport közötti különbség az alapbetegséggel összefüggő halálozásban (52,3% vs. 22,8%) is az R-CHOP előnyére. Az alcsoporthoz (IPI, életkor, általános állapot) analízisek során szinte minden esetben – az eleve maximális eredménnyel kezelhető, kis eset-számot tartalmazó, „nagyon jó” (IPI: 0) prognózisú betegcsoporton kívül – jelentős hatásnövelés volt észlelhető a rituximabkarban. A „jó” (IPI: 1–2) és a „rossz” (IPI: 3–5) prognózisú csoportokban szintén szignifikáns különbség mutatható ki a két kezelési típus között az R-CHOP-val kezelték javára.

A vizsgálat jellege miatt eredményeik leginkább a kanadai munkacsoport eredményeivel hasonlíthatók össze. *Sehn és munkatársai* – igaz, csak kétéves túlélési adatokról számoltak be –, eredményei kicsit kedvezőbbek, annak ellenére, hogy betegeink átlagéletkora és a kedvezőtlen prognosztikus faktorkkal (IPI, PS, előrehaladott stádium) rendelkező betegeink aránya is alacsonyabb volt [7]. Az idős betegcsoportot kezelő GELA és ECOG vizsgálatok, valamint a fiatal, kedvező prognózisú betegek kezelési adatait feldolgozó MInT vizsgálat eredményei szinte azonosak saját eredményeikkel [3, 5, 6, 17].

A későbbi elemzések során felvetődött, hogy a nagy kockázatú (IPI = 3–5, aaIPI = 2–3) csoportban az immunterápia kisebb előnyt jelent, mint a kis és a közepes kockázatú csoportokban. Német munkacsoport a ciklusintenzitás növelésével mind a fiatal, mind az idősebb korosztályban kedvezőbb eredményeket ért el ezen alcsoporthoz is [18, 19, 20]. Az elsődleges terápiára rezisztens vagy relabáló betegek esetében 65 évnél fiatalabb, alkalmas betegeken nagy dózisú kemoterápiát követő összejt-szupportáció alkalmazható [15]. Az eddigi vizsgálatok alapján korai transzplantáció nem hozott előrelépést, bár ennek ellenkezőjére is vannak irodalmi adatok [14, 16, 21]. Míg a kezelés befejezése után (restaging) elvégzett PET/CT vizsgálatnak residualis betegség esetén a teljes vagy residualis betegség elkülönítésében van szerepe, addig a kezelés kezdeti szakaszában (1–3 ciklus után) készült vizsgálatoknak már prognosztikus értéke is van. Ez utóbbi felismerés egybeesik azzal a tapasztalati ismerettel, amely a betegség legfontosabb korai prognosztikus markerének a kezelésre adott válasz minőségét tartja. Így e korszerű diagnosztikus módszer napjainkban már nem kerülhető meg a lymphomák kezelésében, amely a közeljövőben megfelelő tapasztalat esetén a kezelést befolyásoló tényezővé is válhat [22, 23, 24, 25, 26].

Következtetések

A standard CHOP-kezeléshez adott rituximab a DLBCL-es betegek terápiás eredményének jelentős, statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte. A kedvező hatás az R-CHOP-val kezelt teljes betegcsoportban és szinte az összes elemzett alcsoporthoz kimutatható volt. A vizsgálat megerősítette az immunokemoterápia

DLBCL-re kifejtett kedvező együttes hatását. Az eredmények a nemzetközi irodalmi adatoknak is megfelelnek. A jelenleg is nagyon jó kezelési eredményeken a terápia hatékonyságát korán jelző interim PET/CT vizsgálatok alkalmazásával és a kedvezőtlen prognózisú betegek dózisintenzifikált kezelésével lehetne javítani.

Irodalom

- [1] *Fischer, R. I., Gaynor, E. R., Dahlborg, S. és mtsai*: Comparison of a standard regimen (CHOP) with more intensive chemotherapy regimens for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1002–1006.
- [2] *McKelvey, E. M., Gottlieb, J. A., Wilson, H. E. és mtsai*: Hydroxyl daunorubicin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*, 1976, 38, 1484–1493.
- [3] *Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J. és mtsai*: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 235–242.
- [4] *Czuczman, M. S., Grillo-Lopez, A. J., White, C. A. és mtsai*: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 268–276.
- [5] *Habermann, T., Weller, E., Morrison, V. A. és mtsai*: Rituximab-CHOP vs CHOP with or without maintenance rituximab in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): an update. *Blood*, 2004, 104, Abstract 127.
- [6] *Pfreundschuh, M., Trümper, L., Österborg, A. és mtsai*: 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, 379–391.
- [7] *Sehn, L. H., Donaldson, J., Chhanabhai, M. és mtsai*: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 5027–5033.
- [8] *Vose, J. M., Link, B. K., Grossbard, M. L. és mtsai*: Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 389–397.
- [9] *Sehn, L. H., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C. és mtsai*: Revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with rituximab and CHOP (R-CHOP). *Blood*, 2005, 106, Abstract 492.
- [10] *The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 987–994.
- [11] *Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. és mtsai*: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001.
- [12] *Cheeson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B. és mtsai*: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 1244–1253.
- [13] *Kaplan, E. L., Maier, P.*: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.*, 1958, 53, 457–481.
- [14] *Betticher, D. C., Martinelli, G., Radford, J. A. és mtsai*: Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive subtypes of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann. Oncol.*, 2006, 17, 1546–1552.

- [15] *Milpied, N., Deconinck, E., Gaillard, F. és mtsai:* Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1287–1295.
- [16] *Tarella, C., Zani, M., Di Nicola, M. és mtsai:* Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia*, 21, 1802–1811.
- [17] *Feugier, P., Van Hoof, A., Sebban, C. és mtsai:* 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'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4117–4126.
- [18] *Pfreundschub, M., Trumper, L., Kloess, M. és mtsai:* Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal-LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*, 2004, 104, 626–633.
- [19] *Pfreundschub, M., Trumper, L., Kloess, M. és mtsai:* Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of DSHNHL. *Blood*, 2004, 104, 634–641.
- [20] *Pfreundschub, M., Kloess, M., Schmits, R. és mtsai:* Six, not eight cycles of biweekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*, 2005, 106, Abstract 13.
- [21] *Haioun, C., Mounier, N., Emile, J. F. és mtsai:* Rituximab compared to observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma: Updated results of the LNH98-B3 GELA study. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, Abstract 8012.
- [22] *Haioun, C., Itti, E., Rabmouni, A. és mtsai:* 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, 2005, 106, 1376–1381.
- [23] *Juwaid, M. E., Wiseman, G. A., Vose, J. M. és mtsai:* Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4652–4661.
- [24] *Kostakoglu, L., Coleman, M., Leonard, J. P. és mtsai:* PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.*, 2007, 48, 1018–1027.
- [25] *Mikbael, N. G., Hutchings, M., Fields, P. A. és mtsai:* FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free-survival in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2005, 16, 1514–1523.
- [26] *Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P. és mtsai:* Early restaging positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2002, 13, 1356–1363.

(Schneider Tamás dr.,
Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., 1122
e-mail: schneider@oncol.hu)

**A Kiskunfélegyházi Városi Kórház–Rendelőintézet,
Gyógyfürdő és Rehabilitációs Központ
(6100 Kiskunfélegyháza, Fadrusz J. u. 4.)
pályázatot hirdet**

Mátrix Osztály Sebészeti részlegére szakorvosi munkakör betöltésére, 1 fő részére.

Feladat: a munkaköri leírásban foglaltak alapján a szakirányú képesítésnek megfelelő szakorvosi tevékenység végzése.

Pályázati feltételek: orvostudományi egyetemi végzettség, szakorvosi képesítés, büntetlen előélet.

Előnyt jelent: társszakmában szerzett szakvizsga, diagnosztikai jártasság.

A pályázathoz csatolandó:

iskolai végzettséget, szakképzettséget igazoló okirat hiteles másolata, részletes szakmai önéletrajz, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány, orvosok országos nyilvántartásába vételéről igazolás másolata, nyilatkozat arra vonatkozóan, hogy pályázatát az illetékes bírálók megismerjék és véleményezzék.

Bérezés: a Kjt. rendelkezései szerint.

A pályázat benyújtásának határideje: 2009. november 15.

A pályázat elbírálásának határideje: 2009. november 20.

Az állás a pályázati elbírálást követően 2009. december 1-jétől tölthető be.

A pályázatot a Kiskunfélegyházi Városi Kórház–Rendelőintézet, Gyógyfürdő és Rehabilitációs Központ főigazgató főorvosának, *Dr. Kovács Józsefnek* címezve kell benyújtani személyesen vagy a fenti címre postázva.

Postai benyújtás esetén a borítékon kérjük feltüntetni: „**Sebész szakorvosi pályázat**”