

# Folikulární lymfom

## Follicular Lymphoma

Benešová K., Trněný M.

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

Folikulární lymfomy představují druhý nejčastější typ lymfomu. Charakteristickou molekulárně biologickou změnou je t(14;18)(q32;q21). Na ni navazují další změny vedoucí k progresi onemocnění. Důležitou roli hraje mikroprostředí. Obvykle je diagnostikován v pokročilém stadiu, průběh je u většiny případů indolentní, nicméně u části dochází k rychlé progresi. V současné době dosahuje medián přežití bez progresu 6–7 let a medián celkového přežití se pohybuje mezi 10 a 15 lety. K výraznému zlepšení došlo zavedením imunoterapie – rituximabu – do léčebného přístupu, a to jak do léčby indukční, tak udržovací. Přes toto zlepšení je nutné počítat s opakovanými relapsy, pro jejichž léčbu se nabízí různé postupy v závislosti na řadě faktorů. Nepříznivý vývoj je histologická transformace do difuzního velkobuněčného lymfomu. Předkládaný přehled ve stručnosti shrnuje poznatky o biologii, klinickém průběhu a léčbě.

### Klíčová slova

folikulární lymfom – diagnóza – léčba

### Summary

Follicular lymphomas represent the second most frequent lymphoma subtype. Translocation t(14;18)(q32;q21) is a characteristic biologic hallmark. It is not sufficient to drive follicular lymphomas development and subsequent molecular defect appears which lead to follicular lymphomas development and progression. The microenvironment plays an important role. The disease is usually diagnosed in an advanced clinical stage. The course is mostly indolent, but there is a subgroup characterized by rapid progression. The outcome has been improved with median of progression free survival between 6–7 years and overall survival between 10 and 15 years. The outcome improvement was caused by introduction of immunotherapy – rituximab, both in induction as well as in maintenance therapy. Despite this improvement, subsequent relapses occur, they can be managed by a variety of approaches based on many factors. The most adverse event is histological transformation. The present review briefly summarizes understanding of biology, clinical course and management.

### Key words

follicular lymphoma – diagnosis – treatment

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT13072-4/2012 a NT12193-5/2011.

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT13072-4/2012 and NT12193-5/2011.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.  
I. interní klinika – klinika hematologie  
1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
e-mail: trneny@cesnet.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 9. 2015  
Přijato/Accepted: 1. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20153573>

## Úvod

Folikulární lymfomy (FL) jsou druhým nejčastějším typem lymfomu a nejčastějším typem indolentním. V ČR tvoří zhruba 20 % všech lymfomů. [1]. Postihují jak nodální, tak i extranodální lokalizace a ve více než 50 % kostní dřev. Průběh onemocnění je velmi variabilní, někteří nemocní dlouhodobě bez progresu i více než 10 let, u části nemocných lymfom rychle progreduje, případně se transformuje do vyššího stupně malignity, nejčastěji do difuzního velkobuněčného B lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) (cca 30 %) [2]. V literatuře jsou popsány i ojedinělé spontánní remise onemocnění. Některé práce upozorňují na častější incidenci mezi příbuznými [3].

Celkové přežití (overall survival – OS) nemocných s FL se v éře rituximabu prodloužilo z původních 8–10 let na 12–14 let [4]. Z analýzy amerického registru vyplývá, že se pětileté přežití nemocných zvýšilo o 10 % (1992–2000: 67 %, 2001–2009: 77 %) [5]. Z dat Kooperativní lymfomové skupiny je zřejmé, že pět let se dožívá 84 % nemocných a 10 let 71 % nemocných (nepublikováno).

## Biologie

FL vznikají z B lymfocytů zárodečného centra. Za základní patogenetický mechanismus vzniku FL je považována translokace t(14;18)(q32;q21), která spočívá v translokaci genu pro bcl-2 do oblasti genu pro těžké řetězce imunoglobulinů a je detekovatelná u 90–95 % FL. K translokaci dochází v průběhu časného vývoje B lymfocytů v kostní dřev. Samotná tato translokace však nestačí ke vzniku FL, jak o tom svědčí výskyt cirkulujících B lymfocytů nesoucích tuto translokaci u zdravých dárců [6]. Z hlediska vývoje FL je nezbytný pobyt buňky nesoucí t(14;18)(q32;q21)- v zárodečném centru (germinálním – GC), kde dochází ke vzniku sekundárních genetických změn. Na vzniku, progresi a případně transformaci se podílí celá řada dalších změn, od časně vzniklých mutací v chromatin regulujících genech (*CREBBP*, *EZH2* a *MLL2*) přes mutace v genu *EBF1* a regulátorů NF-κB signalizace (*MYD88* a *TNF AIP3*) [7].

Důležitou roli hrají faktory spojené nikoli jen s vlastní nádorovou populací, ale také s biologickou charakteristikou hostitele ve smyslu imunologické reakce a faktorů mikroprostředí zahrnujícího T lymfocyty a pomocné buňky, jako jsou folikulární dendritické buňky a makrofágy [8].

## Stanovení diagnózy

Ke stanovení správné diagnózy je zapotřebí imunohistochemické vyšetření postižené tkáně, většinou uzliny. A to i přes to, že v případě cirkulujících B lymfocytů v periferní krvi lze na diagnózu FL s velkou pravděpodobností soudit. Lymfom si většinou zachovává folikulární uspořádání, s nádorovou infiltrací zárodečného centra a zeslabenou či chybějící pláštovou zónou. Nádorové buňky mohou být i v interfolikulární oblasti a často jsou přítomny různě velké difuzní oblasti. Rozlišení mezi difuzní oblastí a velkými folikulárními strukturami může být provedeno průkazem přítomnosti dendritických buněk. V případě, že difuzní oblasti jsou tvořeny převážně centroblasty, je nutné lymfom považovat již za difuzní velkobuněčný lymfom (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL). U FL rozhoduje poměr centrocytů a centroblastů o tzv. gradingu, v případě přítomnosti výrazné převahy centrocytů s přítomností jen malého počtu centroblastů se jedná o grade I (0–5 % centroblastů) nebo o grade II (6–15 % centroblastů). V případě vyššího zastoupení centroblastů se jedná o grade III, který může být dále rozdělen na grade IIIA a IIIB. Vzhledem k obtížnému patologickému hodnocení a reprodukovatelnosti výsledků je někdy FL dělen na typ indolentní (grade I–IIIA) a agresivní (grade IIIB), který se klinicky chová již jako DLBCL a je tak také léčen.

Imunofenotyp lymfomových buněk je charakterizován expresí B antigenů (CD19, CD20, CD22, CD79a), povrchových imunoglobulinů (IgG, IgD, IgM+/-) nejčastěji s bcl-2, bcl-6, CD10 pozitivitou. Proliferační index je většinou nízký do 20 % u low-grade FL a vyšší u FL grade IIIB. Udává se, že až 90 % buněk má pozitivní translokaci t(14;18)(q32;q21).

FL je velmi heterogenní onemocnění, řada nemocných se prezentuje jako postupně progredující lymfadenopatie.

Přechod do agresivního lymfomu, tzv. histologická transformace z FL do DLBCL, je popisován u 10–70 % nemocných s rizikem 2–3 % za rok a je spojen s rychlou progresí lymfadenopatie, jiným extranodálním postižením než kostní dřev, B symptomy a vysokými hodnotami LDH [2]. Proto se někdy transformace dělí na histologickou a klinickou. Histologická verifikace je v tomto případě velmi důležitá, i když je nutné si uvědomit, že transformace se může vyskytovat pouze v některých uzlinách, zatímco v dalších uzlinách je stále přítomen FL.

## Rizikové faktory

Parametry, podle kterých lze odhadnout pravděpodobný průběh onemocnění, jsou histologický grading, který byl popsán výše, rozdělení na lokalizované a pokročilé onemocnění, což je dáno klinickým stadiem, dále mezinárodní prognostický index FLIPI 1 a 2 (Follicular Lymphoma International Index) a jejich varianty. Tyto indexy v sobě zahrnují klinické charakteristiky, jako je rozsah onemocnění, počet nodálních lokalizací, hladinu LDH, anémii, hladinu beta2 mikroglobulinu a další. Zařazení do rizikových skupin není nicméně faktor rozhodující o indikaci zahájení léčby. Zde používáme tak zvaná GELF kritéria, která odrážejí velikost nádorové masy a aktivitu onemocnění. Jsou splněna, pokud je přítomno alespoň jedno kritérium z velikosti tumoru, vysokého LDH, B symptomů a dalších parametrů [9]. Experimentálně lze také pracovat s genetickou signaturou mikroprostředí tumoru, event. zastoupením pomocných buněk (makrofágy a další) [8,10].

Index FLIPI 1 zahrnuje pět prognostických faktorů: klinické stadium, věk, počet nodálních lokalizací ( $\leq 4$  vs.  $\geq 5$ ), hladina LDH nad normu a anémie (Hb pod 120 g/l). Podle počtu faktorů se nemocní dělí do tří skupin: s dobrým rizikem (0–1 faktor), středním rizikem (2 faktory) a rizikem vysokým (3–5 faktorů) s výrazně rozdílnou pravděpodobností OS jak v pěti, tak v 10 letech. FLIPI 1 bylo vytvořeno na podkladě mezinárodní studie, která zahrnovala data nemocných v letech 1985–1992, tedy před érou rituximabu [11]. V řadě studií

byla potvrzena jeho platnost i při používání rituximabu v primoléčbě i udržovací terapii. Index FLIPI 2 obsahuje věk, bulky postižení, hladinu hemoglobinu, postižení kostní dřeně a hladinu  $\beta$ 2-mikroglobulinu [12]. GELF kritéria obsahují parametry velké nádorové masy (velikost nádoru nad 7 cm, 3 a více uzlinových lokalizací nad 3 cm, splenomegalie pod linií pupku, výpotky, útlak orgánů), dále významné postižení kostní dřeně (neutropenie grade 3, trombopenie grade 3) a klinických projevů onemocnění (B symptomy). Přítomnost některého z těchto rizikových faktorů nás vede k zahájení terapie.

Řada studií ukazuje, že důležitým prognostickým faktorem se v budoucnu stane i vyšetřování buněčného mikroprostředí. Je pravděpodobné, že vyšetřování CD68+ makrofágů, cytotoxických T lymfocytů a dalších subpopulací T lymfocytů povede nejen ke stanovení prognózy, ale také k určení optimální terapie [10,13,14]. Nově byl publikován takzvaný m7-FLIPI index, který zahrnuje kromě FLIPI ještě sedm genů (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* a *CARD11*) ovlivňujících osud nemocných [15].

### Klinické charakteristiky a stážování

Většina nemocných je diagnostikována v klinicky pokročilém stadiu a u více než 50 % nalézáme infiltraci kostní dřeně již při diagnóze. U nemocných bývá generalizovaná periferní i viscerální lymfadenopatie. Bulky postižení nad 7 cm se vyskytuje asi 1/3 nemocných. Přibližně třetina nemocných má při diagnóze zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy. Řada nemocných je asymptomatických, často udávají, že zvětšené uzliny pozorují již delší dobu. Projevy z postižení jiných extranodálních orgánů než kostní dřeně jsou méně časté.

Vyšetřovací schéma nemocných s FL zahrnuje klinické vyšetření, laboratorní i zobrazovací metody. Z laboratorních metod je nutno zdůraznit provedení krevního obrazu, včetně diferenciálu a stanovení retikulocytů. Pro stanovení přítomnosti cirkulujících lymfomových buněk je důležité provedení průtokové cytometrie. Kromě standardních

biochemických parametrů vyšetřujeme LDH a  $\beta$ 2-mikroglobulin. Ze zobrazovacích metod volíme v závislosti na možnostech pracoviště klasické CT vyšetření trupu a postižených orgánů, pokud ale je k dispozici PET/CT, volíme raději tuto variantu. Téměř všechny FL jsou 18FDG avidní [16], při použití PET/CT pro hodnocení léčebné odpovědi je nutné mít k dispozici vyšetření před zahájením léčby. Ze speciálních metod provádíme vyšetření kostní dřeně, a to jak histologicky, tak i pomocí imunofenotypizace.

Dle rozsahu onemocnění stanovujeme klinické stadium, které je důležité při určování algoritmu léčby. Klinické stadium dle doporučení Kooperativní lymfomové skupiny ČR [17] postihuje i význam diseminace lymfomu do extranodálních orgánů a stanovuje význam postižení malých a velkých extranodálních orgánů. Obecně lze říci, že postižení více než dvou jakýchkoliv extralymfatických orgánů znamená klinické stadium IV.

### Terapie

Terapie FL je ovlivňována řadou faktorů. Lze však shrnout, že terapie je indikována teprve tehdy, jestliže nemocný vykazuje známky velké nádorové masy, progresse onemocnění či lokální nebo celkové příznaky. Rizikové faktory dle FLIPI slouží k odhadům prognózy onemocnění a neslouží jako kritérium k zahájení léčby ani jako vodítko pro volbu mezi různými druhy léčby. Terapie indolentních lymfomů je specifická tím, že léčbu tedy často nemusíme zahájit bezprostředně po zjištění diagnózy. Pečlivé sledování pacientů a vyhodnocování stávajících rizik často vede k dlouhodobému přežití bez nutnosti terapie a je indikováno jak u některých nemocných s časným klinickým stadiem, když např. exstirpací došlo k úplnému odstranění tumoru, tak i při pokročilých onemocněních bez velké nádorové masy. Tento přístup je založen v případě pokročilého onemocnění s malou nádorovou masou na výsledcích randomizovaných studií. Vyžaduje sledování nemocného a nemocný se na jeho volbě také podílí. Lze ho použít i dnes v době rituximabu. Dosud všechny studie s chemoterapií prokázaly jen prodloužení doby do

zahájení další léčby [18,19], a nikoli prodloužení OS. Nadto 10 let od zahájení sledování nenastala nutnost léčby téměř u 20 % sledovaných nemocných [19]. Otázka se stala znovu živou po vstupu rituximabu do léčebného portfolia. Rituximab jako lék, který není chemoterapií, má výrazně méně nežádoucích účinků, a přitom je dostatečně účinný, se jeví jako kandidát pro časně zahájení léčby. V randomizované studii [20] se opět ukázalo, že podávání účinného léku vede k prodloužení doby do zahájení další linie léčby, nicméně efekt je opět pouze na úrovni PFS a nikoli OS. V případě lokalizovaných stadií, kde může být v určitém procentu kurativní i samotná radioterapie [21], je vždy nutné zvážit benefit a případná rizika. U řady nemocných s kompletní exstirpací lymfomového ložiska k radioterapii nesažeme. Zavádění nových metod v radioterapii, redukce ozařovaného objemu a redukce dávky [22] tuto otázku znovu otevírá.

### Terapie časných stadií FL

V časném klinickém stadiu je diagnostikováno 10–20 % nemocných s FL.

Nemocní s klinickým stadiem IA a klinickým stadiem IIA bez bulky postižení jsou indikováni k radioterapii postiženého pole (involved field – IF) s často s kurativním výsledkem [23]. Radiační dávka 24 Gy je k zajištění remise dostatečná. Desetiletý interval přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) je dosažen v 43–51 % a 10leté OS v 62–79 % [24,25]. Relapsy u těchto nemocných se objevují většinou mimo ozařované pole, pouze 20 % z relapsů je v místě ozáření [26]. Z těchto důvodů je možné u nemocných uvažovat o kombinaci rituximabu a ozáření, které může pravděpodobně zvýšit OS i PFS [27].

Možnou variantou léčby je také samotné podávání rituximabu. Vybraní pacienti mohou být pouze sledováni bez iniciální terapie. Jedná se většinou o nemocné po exstirpací původního ložiska.

V časném klinickém stadiu není u nemocných s FL doporučena kombinovaná chemoterapie. Jediná prospektivní studie, která byla publikována, neprokázala zlepšení OS ani PFS při srovnání se samotnou radioterapií [28].

### Terapie pokročilého stadia FL

U nemocných s pokročilým stadiem FL zahajujeme léčbu při splnění GELF kritérií, která definují velkou nádorovou masu. U pacientů, kteří výše uvedená kritéria nesplňují, je indikováno pouze sledování nemocných, tzv. W + W přístup (watch and wait).

Řada studií z předrituximabové éry, která porovnávala časné a oddálené zahájení chemoterapie u asymptomatických nemocných s FL, neprokázala žádný rozdíl v OS u nemocných [18,19]. Stejný výsledek byl dosažen v případě randomizace mezi rituximabem a observací. Doba do zahájení terapie dle multivariantní analýzy byla ovlivněna pouze postižením více než čtyř nodálních lokalizací; prognostické faktory dle FLIPI a FLIPI 2 vliv na zahájení neměly. Zde je nutné vzít v úvahu i přání pacienta terapii zahájit.

U nemocných, u kterých by odklad terapie snižoval kvalitu života a nejsou důvody k podání chemoterapie, je možné zahájit léčbu rituximabem v monoterapii, kde je popisována celková odpověď u nepředléčených pacientů 47–74 % s PFS kolem dvou let [29]. V roce 2014 byla publikována studie [20], ve které byli nemocní randomizováni do ramene s W + W a ramene s rituximabem v indukci nebo s udržovací terapií. Rituximab neprokázal zlepšení OS nemocných, ale došlo k oddálení doby, kdy bylo nutné zahájit chemoterapii (46 vs. 88 % ve třech letech). Za zmínku stojí ještě výsledky studie RESORT [30], která porovnávala selhání léčby (treatment failure – TTF) u nemocných léčených vstupně rituximabem a následně rozdělených do ramene s udržovací terapií nebo reindukční terapií v případě progresu. U obou ramen byl stejný interval OS, lišily se dobou zahájení chemoterapie. Ve třech letech nezahájilo léčbu 95 % nemocných z ramene s udržovací terapií a 86 % nemocných z ramene s reindukční léčbou.

### Léčba nemocných s pokročilým stadiem onemocnění s indikací k zahájení léčby

Léčbou první volby u nemocných s FL je chemoterapie v kombinaci s monoklonální protilátkou rituximab. Ve všech

studiích fáze III byl prokázán efekt po přidání rituximabu k chemoterapii, který jak ovlivnil PFS, tak také i prodloužil OS [31–34].

Ve druhé polovině první dekády tohoto století se začala vést diskuze nikoli zda přidat rituximab k chemoterapii, ale jakou chemoterapii přidat k rituximabu. Postupně byly v primoterapii opuštěny fludarabinové režimy, ve většině zemí byla dávana přednost režimu s antracykliny CHOP před režimem COP. Postupně se však začal uplatňovat znovu vzkrísšený lék bendamustin, objevený počátkem 60. let 20. století [35]. První velká studie s bendamustinem, publikována Rumelem et al v roce 2005 [36], prokázala účinnost léčby kombinací bendamustin a rituximab u nemocných s relapsem FL nebo lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL). V roce 2013 byla publikována randomizovaná studie srovnávající režim bendamustin s rituximabem (BR) proti R-CHOP [37]. Jednalo se o studii zahrnující různé typy indolentních lymfomů včetně MCL. V celé populaci bylo dosaženo u nemocných v rameni BR signifikantně delšího PFS (69 vs. 31 měsíců). Tato významnost byla pozorována i v podskupině FL (HR 0,61). OS obou skupin bylo stejné s mediánem sledování 45 měsíců. Chemoterapie BR vykazovala signifikantně nižší toxicitu. Předběžné výsledky studie BRIGHT [38], ve které byla porovnáována terapie BR a R-CHOP/R-CVP u nemocných s indolentními lymfomy a MCL, zatím hodnotily odpověď, data přežití ještě nejsou k dispozici. Odpověď na léčbu byla v rameni s BR 97 %, u nemocných léčených R-CHOP/R-CVP 91 %, také procento dosažení kompletní remise bylo vyšší v rameni s bendamustinem 31 vs. 25 %. Pokud se však srovnával režim BR pouze s režimem R-CHOP, rozdíl již nebyly statisticky významné. U nemocných s LF grade I–IIIA závisí volba mezi R-CHOP a BR na stavu nemocného, jeho komorbiditách a preferenci pracoviště. Pacienti s FL grade IIIB léčíme shodně jako DLBCL.

Monoterapie rituximabem je indikována u nemocných s indolentním průběhem onemocnění s celkovou odpovědí kolem 70 % a dosažením kompletní remise v 30 %. SAKK studie [39,40] srovná-

vala nemocné, kteří byli v indukční terapii léčeni pouze rituximabem a následně při dosažení odpovědi randomizováni buď do ramene s krátkou udržovací/konsolidační terapií nebo byli sledováni. Velmi zajímavé a také částečně překvapivé bylo pozorování, že nemocní v rameni s udržovací léčbou přežívali v osmi letech bez události v 45 %, pacienti bez prodloužené terapie ve 22 %.

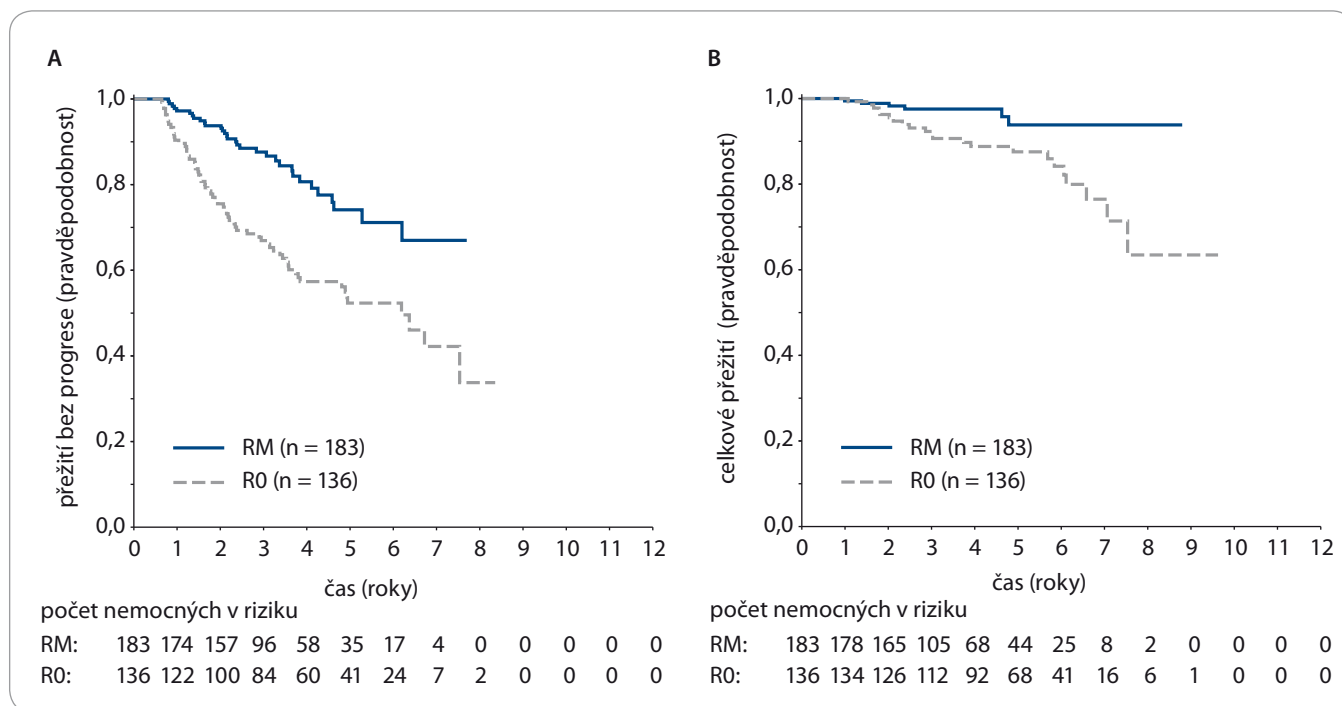
Důležitým faktorem je odpověď na léčbu. Již data z prerituximabové éry ukazují, že dosažení kompletní remise prodlužuje jak interval PFS, tak i OS nemocných [41]. Při použití PET k hodnocení odpovědi na terapii byl dokázán význam dosažení kompletní remise (PET negativity) po ukončení terapie [42].

### Udržovací terapie

Přínos udržovací terapie rituximabem byl demonstrován ve studii PRIMA [43]. S mediánem sledování 3 roky byl interval do progresu u nemocných s udržovací terapií 75 vs. 58 %, rozdíl v OS nebyl statisticky signifikantní. Recentně bylo českou lymfomovou skupinou publikováno pozorování z reálné praxe [44], které ukázalo, že nemocní po indukční imunochemoterapii R-CHOP, kteří dostávali udržovací rituximab, dosáhli i lepšího OS v pěti letech 93,8 vs. 87,5 % ( $p = 0,005$ ) (obr. 1). Podávání udržovací terapie je nyní standardní postup, je indikováno po dva roky od ukončení imunochemoterapie. Jaké schéma udržovací terapie použít bylo předmětem diskuzí. Dnes neexistuje srovnávací studie mezi jednotlivými schémata. Ve studii PRIMA byl použit režim jedna dávka každé dva měsíce, ve studii udržovací léčby u nemocných v relapsu byl použit interval tři měsíce [45]. V praxi se většinou preferuje jeden či druhý režim dle zvyklostí pracoviště. Někteří odborníci stále diskutují o tom, zda není lepší použít rituximab jako „retreatment“ místo udržovací léčby. Jako doklad bývá uváděna již zmíněná RESORT studie [30]. V ní byli ovšem léčeni nemocní s nízkou nádorovou náloží.

### Radioimunoterapie

Y-ibritumomab tiuxetan je anti-CD20 radioimunokonjugát s  $^{90}\text{Y}$ triem ( $^{90}\text{Y}$ ), který po navázání protilátky předává záření



Obr. 1. Pravděpodobnost přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u nemocných léčených udržovacím rituximabem a u nemocných sledovaných [36].

v místě nádoru. Jedná se o  $\beta$  záření s dosahem několika milimetrů. Jeho podání je kontraindikováno u nemocných s postižením kostní dřeně nad 20 % a u nemocných se sníženou rezervou krvetvorby. Jednoznačný přínos radioimunoterapie jako konsolidace první remise byl prokázán u nemocných, kteří nebyli léčeni rituximabem [46]. Tato randomizovaná studie srovnávala skupinu nemocných v kompletní nebo parciální remisi, kteří dostali jednu dávku ibritumomabu tiuxetanu s  $Y^{90}$  s nemocnými, kteří byli pouze sledováni (FIT trial). V této studii se prokázalo, že aplikace radioimunoterapie signifikantně zvyšuje odpověď na léčbu a PFS. Slabinou studie je, že většina nemocných nebyla léčena imunochemoterapií. Nicméně se na jejím základě zdálo racionální použít radioimunoterapii u nemocných, kteří nedosáhnou kompletní remise. Španělská skupina srovnávala nemocné s FL, kteří po imunochemoterapii R-CHOP dosáhli alespoň parciální remise a byli randomizováni mezi udržovací léčbu rituximabem a konsolidaci ibritumomabem tiuxetanem [47]. Nemocní na udržovací terapii rituximabem měli signifikantně lepší PFS. Hlavní místo radioimoterapie

tak zůstává jako prostředek léčby relapsů u vybraných nemocných.

### Transplantace

Indikace autologní transplantace (ASCT) v primoterapii FL je sporná, zvláště v éře rituximabu a obecně není indikována. Randomizované studie ukázaly benefit u doby do progresu, ale ne v OS [48–50]. Některé ukázaly nárůst sekundárních malignit, např. myelodysplastických syndromů, akutních myeloidních leukemií a solidních nádorů. Zde je ale nutné podotknout, že to bylo většinou u nemocných v pozdějších fázích onemocnění léčených fludarabinem.

Alogenní transplantace (alloSCT) v 1. linii léčby není indikována a je vyhrazena pro relabující, event. refrakterní onemocnění.

### Léčba relapsů

Rozhodnutí o léčbě relapsu závisí na době jeho vzniku a chování onemocnění. Vždy, pokud je to možné, se snažíme o histologickou verifikaci postižení, abychom vyloučili transformaci do agresivního histologického typu. I v době relapsu nachází uplatnění přístup W + W a léčba je indikována podle stejných kri-

térií (GELF) jako při diagnóze. Zde však vstupuje ještě jeden faktor, a to je doba, za níž od předchozí léčby relaps vznikl.

Pokud nemocný potřebuje léčbu, máme na výběr řadu možností: rituximab v monoterapii, chemoterapii s rituximabem, radioimunoterapii a pro nemocné s časným relapsem v dobrém klinickém stavu záchrannou imunochemoterapii a následnou autologní transplantací.

Rituximab v monoterapii pro indolentní lymfomy v relapsu (většinu tvořili nemocní s FL) byl použit ve studii fáze II studii [51]. Tito nemocní však nebyli rituximabem předléčeni. Ve studii SAKK [39] byli i nemocní s relapsem FL léčeni rituximabem 4krát v týdenních intervalech a dále dávkou 4krát po dvou měsících. Tato studie prokázala, že rituximab je účinný i v relapsech v monoterapii, jedna třetina nemocných dlouhodobě setrvala v remisi a nevyžadovala léčbu s dobou sledování osm let. Rovněž bylo demonstrováno, že je možné nemocné léčit rituximabem opakovaně s velmi dobrými výsledky [30].

Kombinace chemoterapie a rituximabu je však v léčbě relapsů nejčastější volbou. Stejně tak se uplatňuje udržovací terapie rituximabem v relapsu, jak demonstrovala randomizovaná studie [45].

U nemocných, kteří nedostávali vstupně ani antracyklinový režim, ani rituximab, je možné podávat R-CHOP a následně udržovací terapii rituximabem. Pacienti s udržovací terapií měli signifikantně prodlouženou dobu OS 74 % proti nemocným bez udržovací terapie s 64 %. Druhá nejčastěji používaná chemoterapie je bendamustin, ať již v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem [36]. Celková odpověď byla 77, resp. 90 % a medián PFS 6,7 měsíce, resp. 2 roky. Další možností je režim FCM (fludarabin, cyclofosfamid, mitoxantron). Výsledky ASCT nebo alloSCT nejsou v řadě studií jednoznačné (Montoto 2013). V předrituximabové éře ASCT prodloužovala OS i PFS ve srovnání s konvenční chemoterapií. Při podání rituximabu v rámci konvenční chemoterapie již není postavení ASCT tak jednoznačné. Přesto je indikována zejména u mladších nemocných s časným a prognosticky nepříznivým relapsem. V recentně publikované studii s dvojí randomizací s otázkou na význam rituximabu v rámci záchranné léčby, tak na jeho význam v rámci udržovací léčby po transplantaci [52], se ukázalo, že udržovací léčba po ASCT signifikantně prodloužuje dobu do progresu či do úmrtí. AlloSCT je vyhrazena pro skupinu mladších pacientů, v současné době s režimy s redukovanou intenzitou. Myeloablativní režimy jsou zatíženy vyšší úmrtností na komplikace léčby. AlloSCT v současné době většinou předchází selhání ASCT. Nicméně data z EBMT registru ukazují, že při srovnání alloSCT s redukovanou intenzitou a ASCT byly výsledky spíše ve prospěch alloSCT [53]. Tato otázka byla také sledována v prospektivní studii, s obdobnými výsledky, studie musela být předčasně ukončena z důvodu špatného náboru nemocných [54].

### Nové léky

Nové léky pro nemocné s FL mají různý mechanismus účinku. Patří k nim nové monoklonální protilátky, imunomodulační látky a nové molekuly typu kinázových inhibitorů.

Monoklonální protilátky proti B lymfocytům jsou nejčastěji ze skupiny anti-CD20 protilátek s různými mechanismy účinku. K těmto protilátkám patří např. obinutuzumab, který ve srovnání s ri-

tuximabem dosahoval vyšší odpovědi, ale PFS byla stejná [55]. U nemocných refrakterních na rituximab se testoval ofatumomab, který dosáhl nízké celkové odpovědi jen kolem 10 % [56]. Významná studie u nemocných refrakterních na rituximab srovnávající bendamustin v monoterapii a obinutuzumab s bendamustinem a následnou udržovací terapií bendamustinem ukázal signifikantní zlepšení PFS ve větvi s bendamustinem [55].

Obinutuzumab je testován v kombinaci s chemoterapií a srovnáván s rituximabem a chemoterapií (studie Gallium). Idealisib patří mezi PI3K inhibitory (inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy), který v klinických studiích prokázal efekt u refrakterních nemocných s FL, u nichž po podání idelalisibu došlo k celkové odpovědi v 57 % s mediánem PFS 11 měsíců. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřila neutropenie, vysoká hodnota transamináz, průjem a pneumonie [57]. Idelalisib byl schválen FDA i EMEA pro léčbu relabovaných FL a CLL/SLL a je k dispozici i v ČR, nicméně je nutné o něj žádat.

Z imunomodulačních látek se prokázal účinek lenalidomidu, zejména v kombinaci s rituximabem (tzv. R2 schéma – rituximab a revlimid). Slibné výsledky byly publikovány jak v primoterapii [58], tak v léčbě relapsů [59]. V obou indikacích probíhají randomizované studie fáze III.

### Závěr

FL jsou indolentní lymfomy s velmi variabilním průběhem a velkou heterogenitou onemocnění. Nejvýraznějším pokrokem v léčbě bylo zařazení rituximabu do léčebného schématu, které prodloužilo jak OS, tak i PFS. V současné době je na obzoru řada nových protilátek, imunomodulačních látek a malých molekul, ale i přes řadu dílčích pokroků v léčbě se stále ještě jedná o nevléčitelné onemocnění.

### Literatura

1. Trnety M, Vasova I, Pytlík R et al. Distribuce podtypů non-Hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. *Klin Onkol* 2007; 20(5): 341–348.
2. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3272–3278. doi: 10.1200/JCO.2012.48.3990.
3. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes.

4. Br J Haematol 2009; 146(1): 91–94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07721.x.
4. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1–2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013; 122(6): 981–987. doi: 10.1182/blood-2013-03-491514.
5. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC et al. The impact of race, age, and sex in follicular lymphoma: a comprehensive SEER analysis across consecutive treatment eras. *Am J Hematol* 2014; 89(6): 633–638. doi: 10.1002/ajh.23708.
6. Janz S, Potter M, Rabkin CS. Lymphoma- and leukemia-associated chromosomal translocations in healthy individuals. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36(3): 211–223.
7. Okusun J, Bodor C, Wang J et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46(2): 176–181. doi: 10.1038/ng.2856.
8. Ame-Thomas P, Tarte K. The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: role of microenvironment heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol* 2014; 24: 23–32. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.001.
9. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(22): 1608–1614.
10. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351(21): 2159–2169.
11. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258–1265.
12. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555–4562. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
13. Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5350–5357.
14. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(8): 517–534. doi: 10.1038/nrc3774.
15. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1111–1122.
16. Elstrom R, Guan L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101(10): 3875–3876.
17. Sykorova A, Belada D, Smolej L et al. Staging of non-Hodgkin's lymphoma – recommendations of the Czech Lymphoma Study Group. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.
18. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1110–1117.
19. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9383): 516–522.
20. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 371(1): 101–110. doi: 10.1056/NEJMoa1311111.

- phoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 424–435. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
21. Hudson BV, Hudson GV, MacLennan KA et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994; 69: 1088–1093.
  22. Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15(2): 262–268. doi: 10.1007/s11864-014-0286-4.
  23. Dedeckova K, Mocikova H, Belada D et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant lymphomas – recommendations of the Czech Lymphoma Study Group. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 99–109. doi: 10.14735/amko201399.
  24. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1282–1290.
  25. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 928–934.
  26. Eich HT, Heimann M, Stutzer H et al. Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(5): 288–295. doi: 10.1007/s00066-009-1937-4.
  27. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first line treatment of early-stage follicular lymphoma. Is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma*. In press 2015.
  28. Seymour JF, Pro B, Fuller LM J et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I–II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2115–2122.
  29. Colombat P, Brousse N, Salles G et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2380–2385. doi: 10.1093/annonc/mds177.
  30. Kahl BS, Hong F, Williams ME et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014; 32(28): 3096–3102. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5853.
  31. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417–1423.
  32. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective randomised open label phase iii study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104(11): 584.
  33. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725–3732.
  34. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112(13): 4824–4831. doi: 10.1182/blood-2008-04-153189.
  35. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1492–1501. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7252.
  36. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3383–3389.
  37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
  38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGTH study. *Blood* 2014; 123(19): 2944–2952. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
  39. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103(12): 4416–4423.
  40. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4480–4484. doi: 10.1200/JCO.2010.28.4786.
  41. Bachy E, Brice P, Delarue R et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the preriuximab era: effect of response quality on survival – a study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 822–829.
  42. Trotman J, Fournier M, Lamy T et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011; 29(23): 3194–3200. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0736.
  43. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 42–51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
  44. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V et al. Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from czech lymphoma study group (clsg) database. *Leuk Lymphoma* 2015; 1–25.
  45. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108(10): 3295–3301.
  46. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5156–5164. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2015.
  47. Canales MA, Dlouhy I, Briones J et al. A Randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90 y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary. *Blood* 2013; 122(21): 369–369.
  48. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(9): 2667–2674.
  49. Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113(5): 995–1001. doi: 10.1182/blood-2008-05-160200.
  50. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108(8): 2540–2544.
  51. McLaughlin P, Grillo L, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2825–2833.
  52. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1624–1630. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1862.
  53. Robinson SP, Canals C, Luang JJ et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(11): 1409–1414. doi: 10.1038/bmt.2013.83.
  54. Tomblyn MR, Evell M, Bredeson C et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(7): 1051–1057. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.004.
  55. Sehn LH, Goy A, Offner FC et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-Cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol*. In press 2015.
  56. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012; 119(16): 3698–3704. doi: 10.1182/blood-2011-09-378323.
  57. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 1008–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1314583.
  58. Fowler NH, Davis RE, Rawal S et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1311–1318. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3.
  59. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013; 27(9): 1902–1909. doi: 10.1038/leu.2013.95.