

- Hauser WA, Rich SS, Lee JR-L et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.
- Musicco M, Beghi E, Solari A et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-8.
- Elwes RDC, Johnson AL, Reynolds EH. The course of untreated epilepsy. *BMJ* 1988;297:948-50.
- Wolf P. Non-medical treatment of first epileptic seizures in adolescence and adulthood. *Seizure* 1995;4:87-94.
- Medical Research Council AED Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
- Specchio LM, Tramacere L, La Neve A et al. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 2002;72:22-5.
- Wolf P, Pastuchova T. Änderung der therapeutischen Schwelle bei langdauernder Anfallsfreiheit. *Z Epileptol* 2003;16:124.
- Reynolds EH, Shorvon SD, Galbraith AW et al. Phenytoin monotherapy for epilepsy: a long-term prospective study, assisted by serum level monitoring, in previously untreated patients. *Epilepsia* 1981;22:475-88.
- Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:487-95.

# Radioimmunoterapi ved non-Hodgkins lymfom

## Med fokus på anti-CD20-behandling

Overlæge Peter de Nully Brown, læge Jesper Jurlander, afdelingslæge Ola Lindén & overlæge Mads Hansen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret,  
Hæmatologisk Afdeling L 4042, og  
Universitetssjukhuset i Lund, Onkologisk Klinik, Sverige

Non-Hodgkins lymfom (NHL) er en heterogen gruppe af lymfoproliferative sygdomme med ca. 30 veldefinerede undergrupper [1]. Incidensen er stigende, og årligt diagnosticeres der ca. 800 patienter i Danmark. Behandlingen af NHL har gennem dekader primært bestået af kemoterapi, men på grund af NHL's strålefølsomme natur er strålebehandling ofte indgået som en del af behandlingen, både kurativt og palliativt eller som monoterapi ved lokaliseret indolent sygdom.

Gennem de seneste fem år har målrettet immunterapi med kimære antistoffer i stigende grad vundet indpas i den kliniske behandling af lymfoproliferative sygdomme. Det transmembrane fosfoprotein CD20, som findes på 95% af B-celle-NHL og normale differentierede B-celler er blevet et veletableret mål for behandling med monoklonale antistoffer (MAB). Anti-CD20-behandling med det kimære antistof rituximab har ved monoterapi vist sig at være effektivt, primært ved indolente lymfomer og i mindre grad ved mere aggressive undertyper som f.eks. diffust storcellet B-celle-lymfom. Randomiserede undersøgelser har vist signifikant øgede effekter ved kombineret behandling med kemoterapi og MAB med kun beskedne ledsagende øgning af toksicitetsprofilen.

Virkningsmekanismen ved monoklonale antistoffer er først og fremmest en toksisk effekt på tumorcellerne, idet den involverer flere effektormekanismer såsom direkte cytolyse i

form af apoptotisk signaltransduktion og komplement og cellulært induceret tumorlyse. Til trods for denne multieffektor mekanisme findes der imidlertid en gruppe patienter, som ikke responderer tilfredsstillende på primær- eller sekundærbehandling, eller som har relativt kortvarig effekt af antistofbehandling. En begrænsende faktor for antistofbehandling er den cellulære tilgængelighed af antistoffet, og en af hovedårsagerne til manglende respons er, at antistoffet ikke kan nå ind til målcellen.

Systemisk behandling med radionukleotider er en behandling ved visse former for thyroideacancer, hvor behandling med <sup>131</sup>I kan give langtidsremissioner og kurere dissemineret sygdom. Ved thyroideacancer optager tumorcellerne selve radionukleotidet, hvorimod man ved radioimmunoterapi (RIT) opnår specificitet ved at indgive radioimmunokonjugater, bestående af MAB, rettet mod tumorspecifikke antigener, som kemisk bindes til radionukleotider. RIT har fordele frem for »kolde« MAB på grund af en stråleinduceret cytotoxicitet og den ledsagende radioaktivitets evne til at dræbe lymfomceller i nogen afstand fra det bundne radiomærkede antistof. Denne »krydsildseffekt« medfører, at det ikke er nødvendigt at have antistof bundet til hver tumorcelle for at opnå effekt. Den målrettede terapi medfører samtidig minimal påvirkning af det omkringliggende normale væv. Ved diffus sygdom, som ved stadie III/IV-NHL er det ikke muligt at behandle med ekstern strålebehandling, uden at der udvikles betydelig toksicitet. RIT er en form for målrettet lavdosisstrålebehandling, hvor stråledosis leveres kontinuerligt og eksponentielt faldende over tid.

Der findes p.t. to forskellige konjugater rettet mod CD20-antigenet: ibritumomab-tiuxetan og tositumomab.

Ibritumomab er et murint IgG1-kappa-monoklonalt anti-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

CD20-antistof, som er det oprindelige antistof til det kimære rituximab. Antistoffet bliver ved klinisk brug bundet til en radioaktiv isotop med chelatbinderen tiuxetan, som stabiliserer den radioaktive isotops binding til antistoffet. Det er muligt at benytte  $^{111}\text{In}$ -konjugeringen til dosimetri og billeddannende formål og  $^{90}\text{Y}$  konjugeringen til selve radioimmunoterapien. Når antistoffet er bundet til tumorcellen, deponerer radionukleotiden hovedsageligt sin energi i de omkringliggende celler, hvorved der opstår en »krydsildseffekt«, som inducerer en letal DNA-skade.  $^{90}\text{Y}$  afgiver kun betaemission, har en rækkevidde på 5 mm og har en halveringstid på 64 timer (Tabel 1). I kliniske undersøgelser er sikkerheden og effekten blevet vurderet i fase I/II-undersøgelser hos patienter med refraktære follikulære eller transformerede lymfomer, hvor den maksimale tolererede dosis var hhv. 0,4 mCi/kg og 0,3 mCi/kg ved trombocytal på 100-150 mia./l. I en fase III-undersøgelse blev  $^{90}\text{Y}$  ibritumomab-tiuxetan sammenlignet med rituximab hos 143 patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom [2]. Man fandt en signifikant højere responsrate på hhv. 80% og 56% og en højere andel af ibritumomab-patienterne opnåede varig (>6 mdr.) komplet remission (CR) (30% vs. 16%). Også hos patienter, som tidligere var blevet behandlet med rituximab, er der vist effekt af RIT, hvor 54 patienter med follikulært lymfom, grad I-III, som var refraktære over for rituximab-behandling, opnåede 74% respons på ibritumomabbehandling, heraf 15% i CR [3]. I ingen af de hidtil publicerede studier har man dog kunnet påvise en øgning af overlevelsen. Bivirkningerne er primært hæmatologiske med transient udvikling af *common toxicity criteria* (CTC) [4] grad IV-neutropeni, trombocytopeni og anæmi på hhv. 35%, 9% og 4%. Tidspunkt for udviklingen af nadir (4-5 uger) opstod væsentlig senere end ved kemoterapi, ligesom varigheden af nadir (15-17 dage) var væsentlig længere. De ikkehæmatologiske bivirkninger var primært infusionsrelaterede med træthed (54%), kvalme (35%), kulderystelser (25%) og feber (21%).

Ibritumomab er i EU, og dermed Danmark, godkendt til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD20+ follikulær B-celle non-Hodgkins lymfom.

### Tositumomab

Ligesom ibritumomab er det murine G2a anti-B1 antistof tositumomab rettet mod CD20-antigenet. Ved kovalent binding med  $^{131}\text{I}$  opnås et radioterapeutisk molekyle, som afgiver både  $\beta$ - og  $\gamma$ -emission, hvor sidstnævnte muliggør ekstern måling og bestemmelse af den individuelle farmakokinetik. Flere fase I- og II-undersøgelser har vist betydelig effekt. *Karminski et al* [5] rapporterede om en samlet respons på 71% hos 59 patienter med B-NHL og i et studie fra *Vose et al* [6] omhandlende 47 tungt behandlede lymfompatienter havde 57% respons, hvor 32% opnåede CR. Tilsvarende fandt *Davies et al* [7] respons hos 76% af 41 patienter med relaps af B-NHL. Af disse 41 patienter opnåede 20 opnåede CR. Responsraten var størst blandt patienter med lymfomer <5 cm. Medianresponsvarig-

Tabel 1. Sammenligning mellem  $^{131}\text{I}$  og  $^{90}\text{Y}$  radioimmunokonjugater.

Egenskab	$^{131}\text{I}$ tositumomab	$^{90}\text{Y}$ ibritumomab tiuxetan
$\beta$ -emission	0,6 MeV	2,3 MeV
$\gamma$ -emission	0,36 MeV	Nej
Rækkevidde	0,8 mm	5,0 mm
Isotophalveringstid	8,0 dage	2,7 dage
Biologisk clearance	Hurtig	Langsom
Visuel fordelingsprofil	Ja	Nej
Dosering	Helkrops-clearance	Pr. kg kropsvægt

heden var 1,5 år, og 11 af de 31 patienter, der responderede, var i fortsat i remission efter en medianopfølgning på 4,1 år. Karakteristisk for både ibritumomab og tositumomab er, at der forekommer meget sene respons, hvor den maksimale responsrate først opnås 6-9 måneder efter behandlingen [7, 8]. Mekanismen bag disse sene behandlingseffekter er fortsat helt uafklaret.

Toksiciteten var primært hæmatologisk, hvor hhv. 32%, 45% og 5% af patienterne oplevede grad III- eller IV-trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Mediantiden til nadir var 31 dage for trombocytter, 42 dage for neutrofile granulocytter og 46 dage for hæmoglobin. De nonhæmatologiske bivirkninger bestod af kvalme, træthed, feber, kulderystelser og infektioner. Humane anti-murine antistoffer (HAMA) opstod hos fire patienter ~ 10%.

Tositumomab er ikke godkendt i Europa, men der gennemføres enkelte steder i Europa studier med lægemidlet, bl.a. på H:S Rigshospitalet, hvor tositumomab anvendes til follikulære lymfomer.

Valget af radionukleotid baseres på emissionsprofilen, partikelenergien, middelrækkevidden i væv og halveringstid. Ved at benytte de murine antistoffer opnår man i forhold til det humaniserede antistof rituximab en reduceret halveringstid, som medfører en maksimal tumoreffekt/optagelse i tumoren 2-3 døgn efter infusion med relativ beskedne stråleeffekt i normale organer.

Der er forskel på administrationsmåden for de to radionukleotider:

Behandling med tositumomab består af sekventiel administration af en dosis »koldt«, umærket antistof, for at optimere fordelingen af antistoffet. Efterfølgende gives det isotopmærkede  $^{131}\text{I}$  tositumomab. Forud for behandlingen gøres en dosimetriregning med det formål at give en patientspecifik absorberet helkropsdosis på 75 cGy. Patienterne skal behandles ligesom radio-jod-patienter, hvilket kræver forbigående isolation af patienten for at beskytte personalet og de pårørende.

Ibritumomab benytter det kimære anti-CD20-antistof rituximab for at optimere målsøgningen. Efter administration af 250 mg/m<sup>2</sup> kan der gives en tracer for at muliggøre visuel fordelingsprofil eller dosimetri. På dag syv gives rituximab

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

250 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 0,3-0,4 mCi/kg <sup>90</sup>Yttrium-mærket tiuxetan, som bindes til rituximab. Behandlingen gives ambulat og medfører ingen væsentlige restriktioner for patienterne eller de pårørende.

Forudsætningen for behandling med radioimmunoterapi er fravær af myelodysplasi, trombocytopeni, højst 25% lymfocytinfiltration i knoglemarven, tidligere strålebehandling involverende over 25% af knoglemarven samt tidligere myeloablativ behandling. Imidlertid pågår der en række studier, hvor foreløbige resultater viser, at behandling ud over disse grænser er gennemførlig uden væsentlig øget bivirkningsfrekvens.

Kombinationsbehandling med cytostatika efterfulgt af RIT ved nydiagnosticerede follikulære lymfomer pågår i flere store undersøgelser. *Press et al* har vist, at tillæg af RIT til kemoterapi (CHOP) øger responsraten [9]. Overlevelsen efter to år var på 97%, og 81% var på dette tidspunkt fortsat sygdomsfri. Resultaterne af kommende randomiserede undersøgelser må afgøre, om disse gunstige resultater medfører signifikant højere overlevelsesserater.

Bekymringen omkring radioimmunoterapi har været muligheden for, at der kunne udvikles behandlingsinduceret myelodysplasi (MDS). Der er indtil nu ikke fundet evidens for en øget forekomst af MDS. I en langtidsopfølgning af 51 patienter, som responderede på ibritumomab, udvikledes der MDS hos to patienter 2-3 år efter behandlingen. Patienterne havde forud for RIT gennemgået 4-5 kemoterapiregimer [10].

RIT er en ny behandlingsmodalitet ved NHL. Foreløbige resultater har vist overbevisende effekt ved follikulære lymfomer, mens RIT's rolle ved behandling af storcellede lymfomer afventer afklaring, indtil resultaterne af fase II/III-undersøgelser foreligger. En potentiel rolle for RIT er deres evne til at eradikere minimal residuals sygdom, hvor forskellen i radionukleotidprofilen sandsynligvis kan have en afgørende betydning [9].

RIT er en multidisciplinær behandling, hvor behandlingens gennemførelse forudsætter involvering af såvel hæmatologisk, som nuklearmedicinsk og onkologisk ekspertise. Indtil videre er behandlingsindikationerne snævre, men i takt med, at man i igangværende undersøgelser afdækker såvel effekt som timing af behandlingen, forventes indikationsområdet for RIT ved NHL at blive udvidet. En specifik henvisningsalgoritme kan ikke angives. Muligheden for RIT hos patienter, der lider af indolente lymfomer, og som har gennemgået de etablerede standardbehandlinger inkl. rituximabbehandling, bør drøftes med den hæmatologiske centerafdeling. Set i lyset af de gunstige resultater forventes RIT i løbet af de kommende år i tiltagende grad at indgå i behandlingspaletten for NHL.

## Litteratur

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
3. Witzig TE, White CA, Wiseman GA et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:3793-803.
4. Arbusk SG, McClure J, Ivy SP et al. The Common Toxicity Criteria Manual. CTEP <http://ctep.info.nih.gov/>
5. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-28.
6. Vose JM, Wahl RL, Saleh M et al: Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18:1316-23.
7. Davies AJ, Rohatiner AZS, Howell S et al. Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab for Recurrent Indolent and Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:1469-79.
8. Horning S, Younes A, Lucas J et al. Rituximab treatment failures: Tositumomab and iodine I 131 tositumomab [Bexxar] can produce meaningful durable responses. *Blood* 2002;100:357a (abstr 1385).
9. Press OW, Unger JM, Braziel RM et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102:1606-12.
10. Gordon LI, Molina A, Witzig TE et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;103:4429-31.

Korrespondance: Peter de Nully Brown, Hæmatologisk Afdeling L 4042, Finsencenteret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: Pbrown@rh.dk

Antaget: 21. marts 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet