

RITUKSIMAB U LIJEČENJU INDOLENTNIH NEHODGKINOVIH LIMFOMA

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

IGOR AURER, ZDRAVKO MITROVIĆ, IVO RADMAN,
JASMINKA KOVAČEVIĆ-METELKO, DAMIR NEMET, RANKA SERVENTI-SEIWERTH,
RANKA ŠTERN-PADOVAN, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, MARIN NOLA,
SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, DUBRAVKA SERTIĆ, BORIS LABAR*

Deskriptori: Nehodgkinov limfom – farmakoterapija, patologija; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba, primjena i doziranje

Sažetak. Indolentni nehodgkinovi limfomi (NHL) skupina su neoplazmi imunskog sustava, koje sporo napreduju i ne mogu se izliječiti konvencionalnim liječenjem. Rituksimab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20. Ovaj lijek se sve više rabi u liječenju B-staničnih limfoidnih neoplazma. Ovdje prikazujemo svoja iskustva u 25 bolesnika s indolentnim NHL-om liječenih rituksimabom s kemoterapijom ili bez nje. Bolesnici su rituksimab primali u dozi od 375 mg/m² svaka tri do četiri tjedna. Na terapiju je odgovorilo 88% bolesnika: 16 je postiglo kompletnu, a 6 parcijalnu remisiju. Dvogodišnje preživljenje iznosi 63%. Bolesnici s povoljnijim prognostičkim značajkama imaju značajno bolji odgovor i preživljenje. Nuspojave su zabilježene u 2 bolesnika i bile su blage. Naši su rezultati sukladni podacima iz literature i pokazuju da je rituksimab djelotvoran i neškodljiv lijek za liječenje indolentnih NHL B-imunofenotipa.

Descriptors: Lymphoma, non-Hodgkin – drug therapy, pathology; Antineoplastic agents – therapeutic use, administration and dosage; Antibodies, monoclonal – therapeutic use, administration and dosage

Summary. Indolent Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a group of slowly progressive immune system malignancies that cannot be cured with conventional treatment. Rituximab is an anti-CD20 monoclonal antibody that has recently become a part of the standard treatment of B-cell lymphoid malignancies. Here we present our experience in 25 patients with indolent NHL treated with rituximab with or without chemotherapy. Rituximab was administered at 3–4 week intervals in the standard dose of 375 mg/m². 88% of the patients responded, 16 achieved a complete and 6 partial remission. Estimated 2-year actuarial survival is 63%. Response and survival rates were significantly better in patients with favorable prognosis (lower IPI score). Adverse effects related to rituximab occurred in 2 patients and were mild. Our results are completely comparable to previously reported studies and show that rituximab is effective and safe for the treatment of indolent B-cell NHL.

Liječ Vjesn 2004;126:307–311

Nehodgkinovi limfomi (NHL) neoplazme su stanica limfocitne loze.^{1–3} Njihovo ishodište može biti u bilo kojem tkivu ili organu, no najčešće su zahvaćeni limfoidni organi, ponajprije limfni čvorovi. Indolentni limfomi su podskupina koja čini 40% svih NHL-a, u krajevima s umjerenom klimom su s listom B-imunofenotipa, a karakterizirani su sporom progresijom i nemogućnošću izlječenja konvencionalnom kemoradioterapijom. U ovu skupinu spadaju 1. i 2. stupanj folikularnog limfoma, limfom marginalne zone, limfoplazmocitoidni limfom te limfom malih limfocita. Pojavnost tih bolesti najveća je u srednjoj i starijoj životnoj dobi, a često pridruženi komorbiditet ograničava mogućnost agresivnijeg liječenja. Nema jedinstvenog i općeprihvaćenog terapijskog pristupa u liječenju indolentnih limfoma. Terapijski pristup sastoji se od opservacije, kemoterapije uobičajenim citostaticima, primjene interferona pa sve do agresivnijega kemoterapijskog liječenja i transplantacije koštane srži. Odgovor na uobičajenu uvodnu terapiju u pravilu je dobar, no stopa relapsa je visoka i bolest unatoč terapiji polagano napreduje tako da je preživljavanje bolesnika s indolentnim limfomima u zadnjih tridesetak godina ostalo nepromijenjeno, medijan preživljenja iznosi približno 7 godina.⁴ Razvoj monoklonskih protutijela, čiji je mehanizam djelovanja drugačiji od mehanizma citostatske terapije, otvorio je nove mogućnosti liječenja ovih bolesti.

Rituksimab je humanizirano mišje protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 koji se nalazi na površini B-limfocita.⁵ Sa-

stoji se od ljudske konstantne regije i mišje varijabilne regije, a dobiva se iz hibridnih staničnih kultura. Molekula CD20 je transmembranski površinski protein izražen na B-limfocitima, čiji prirodni ligand kao i njegova uloga nisu do kraja razjašnjeni, no pretpostavlja se da regulira rast i diferencijaciju B-limfocita. CD20 je izražen na više od 85% B-staničnih NHL-a, ali ne na matičnim stanicama, normalnim zrelim plazma-stanicama i ostalim normalnim tkivima. Liječenje rituksimabom dovodi do smanjenja broja malignih, ali i normalnih stanica B-limfocitne loze. To ne dovodi do težih posljedica za bolesnika, jer normalne B-stanice mogu brzo ponovno nastati diferencijacijom iz matičnih stanica, a razina imunoglobulina ne pada značajno zahvaljujući postojećim plazma-stanicama. Ri-

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb** (doc. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; Zdravko Mitrović, dr. med.; Ivo Radman, dr. med.; mr. sc. Jasminka Kovačević-Metelko, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.; Ranka Serventi-Seiwert, dr. med.; dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; Dubravka Sertić, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.; doc. dr. sc. Marin Nola, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Aurer, Zavod za hematologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 7. lipnja 2004., prihvaćeno 29. prosinca 2004.

rituksimab uništava CD20-pozitivne stanice na različite načine: citotoksičnošću posredovanom komplementom, citotoksičnošću posredovanom stanicama, indukcijom stanične apoptoze te senzibilizacijom stanica limfoma na citotoksičnu terapiju.^{6,7} Rituksimab se standardno primjenjuje u polaganoj intravenskoj infuziji u dozi od 375 mg/m² tjelesne površine bolesnika. Prilikom kombiniranja s kemoterapijom, rituksimab se daje neposredno prije kemoterapije.

Dosadašnji rezultati primjene rituksimaba u liječenju indolentnih limfoma mnogo obećavaju. Odgovor na terapiju rituksimabom kao jedinim lijekom varira od, u prosjeku, 50% u bolesnika s refraktornim indolentnim NHL-om ili u relapsu do prosječno 62% u bolesnika s novodijagnosticiranim indolentnim NHL-om.^{8,9} Na kombinaciju rituksimaba s kemoterapijom odgovara oko 90% bolesnika s indolentnim limfomima, uz povoljniji omjer kompletne i parcijalne remisije u prethodno neličenih bolesnika u odnosu na one refraktorne ili u relapsu.^{10,11}

Najčešće nuspojave rituksimaba poput povišene temperature, zimice, mučnine i boli javljaju se obično prilikom prve infuzije. Po intenzitetu su blage i većinom nestaju tijekom sljedećih infuzija rituksimaba. Ozbiljne nuspojave poput anafilaksije i sindroma otpuštanja citokina vrlo su rijetke, a obično se javljaju u bolesnika s velikom tumorskom masom.¹²

S obzirom na dobre rezultate i netoksičnost rituksimab se vrlo brzo počeo široko primjenjivati i danas se smatra standardnim oblikom terapije.¹³ U ovom radu prvi u Hrvatskoj prikazujemo svoja iskustva u liječenju rituksimabom bolesnika s indolentnim NHL-om.

Bolesnici i metode

Bolesnici

U razdoblju između studenoga 1998. i listopada 2003. u KBC-u Zagreb je 25 bolesnika s indolentnim NHL-om liječeno

Tablica 1. Značajke bolesnika s indolentnim NHL liječenih rituksimabom
Table 1. Characteristics of patients with indolent NHL treated with rituximab

Dob (godine) / Age (years)	
medijan / median	53
raspon / range	20–71
Spol M/Ž / Sex M/F	16/9
Histološki tip / Histological type	
FL (gr. 1,2)	19
SLL	4
MZL	1
LP	1
Trajanje bolesti (mjeseci) / time since diagnosis (months)	
medijan / median	20
raspon / range	0–157
Broj prethodno primljenih linija terapije / No. of previous therapy lines	
≤1	11
≥2	14
Stadij bolesti / Disease stage	
I	2
II	4
III	2
IV	17
B simptomi / B symptoms	16
IPI	
≤2	17
≥3	8

Kratice / Abbreviations:

FL – folikularni limfom (gradus 1 i 2) / Follicular lymphoma (grade 1 and 2)
SLL – limfom malih limfocita / small lymphocytic lymphoma
MZL – limfom marginalne zone / marginal zone lymphoma
LP – limfoplazmocitoidni limfom / lymphoplasmacytic lymphoma
IPI – međunarodni prognostički indeks / international prognostic index

rituksimabom. Dijagnoza je postavljena histološki. Troje bolesnika primalo je rituksimab kao monoterapiju, dok su ostali primali rituksimab uz kemoterapiju CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon), COP (ciklofosamid, vinkristin, prednizon) ili FND (fludarabin, mitoksantron, deksametazon). Većina bolesnika, njih 20, bila je prethodno liječena bar jednom linijom kemoterapije, a troje i radioterapijom. U 5 bolesnika, s novodijagnosticiranim indolentnim NHL-om, je rituksimab primijenjen u kombinaciji s kemoterapijom kao prva linija terapije. Značajke bolesnika u vrijeme početka liječenja rituksimabom prikazane su na tablici 1. Bolesnici su prije primjene lijeka bili obaviješteni o načinu liječenja te mogućim nuspojavama.

Metode

Primjena rituksimaba i praćenje bolesnika

Rituksimab je primjenjivan u standardnoj dozi od 375 mg/m² u infuziji tijekom 6 sati, najčešće u dnevnoj bolnici. Radi sprečavanja mogućih alergijskih reakcija na lijek, svi su bolesnici dobivali premedikaciju koja se sastojala od paracetamola peroralno te kalcij-glukobionata i kloropiramina u intravenskoj infuziji. Naši bolesnici primili su između 2 i 9 ciklusa rituksimaba, medijan je 4. Tijekom liječenja praćeni su na način uobičajen za ambulantnu kemoterapiju.

Određivanje proširenosti bolesti, prognoze i procjena odgovora na liječenje

Proširenost bolesti određena je prije i nakon liječenja rituksimabom uobičajenim kliničkim i radiološkim metodama. Zahvaćenost perifernih limfnih čvorova procijenjena je palpacijom, zahvaćenost limfnih čvorova u prsnom košu i trbuhu odgovarajućim radiološkim metodama (rendgenogram srca i pluća, UZ trbuha, CT prsnog koša, trbuha i male zdjelice), a zahvaćenost koštane srži biopsijom ili punkcijom. Bolesnici su prema međunarodnom prognostičkom indeksu (IPI)¹⁴ svrstani u skupinu dobre i srednje dobre prognoze (IPI 0-2), odnosno loše i srednje loše prognoze (IPI 3-5). Odgovor na liječenje procijenjen je prema standardnim »Chesonovim« kriterijima.¹⁵

Nuspojave liječenja

Toksičnost liječenja procjenjivana je prema NCI-CTC kriterijima (National Cancer Institute »Common toxicity criteria«).¹⁶ Terapija je odgađana u slučajevima teške neutropenije, trombocitopenije, vrućice ili infekta.

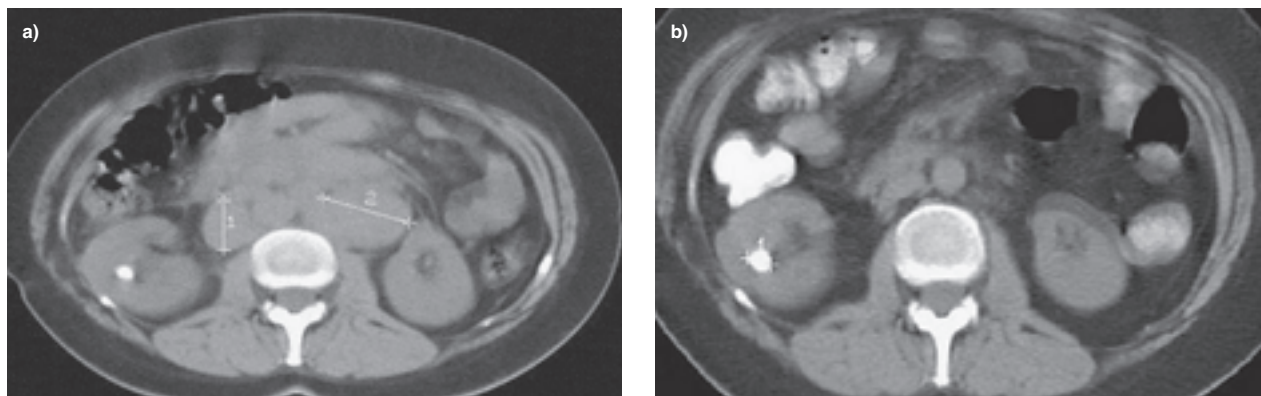
Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. Krivulje trajanja najboljeg odgovora i preživljenja načinjene su prema Kaplan-Meierovoj metodi.¹⁷ Za međusobnu usporedbu krivulja upotrijebljen je log-rank test.¹⁸

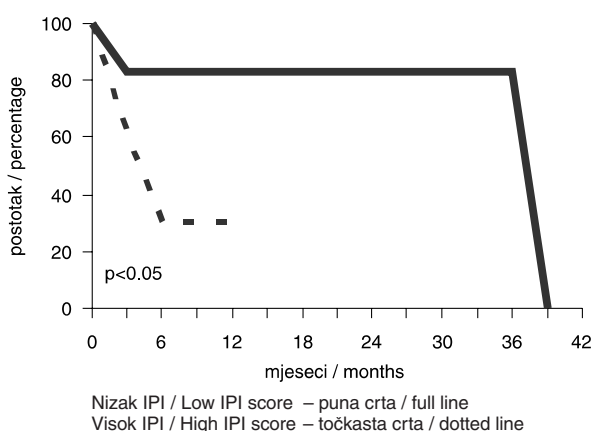
Rezultati

Odgovor na liječenje

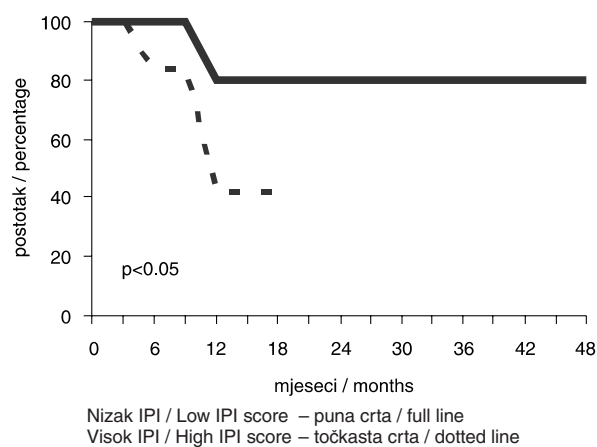
Od 25 bolesnika koji su primali rituksimab odgovor je postignut kod njih 22, što iznosi 88%. Šesnaest bolesnika (64%) postiglo je kompletnu ili nepotvrđenu kompletnu remisiju (slika 1. a i b), šest bolesnika (24%) postiglo je parcijalnu remisiju. Kod tri bolesnika (12%) nije postignut odgovor na terapiju rituksimabom. Nije bilo razlika u odgovoru na terapiju s obzirom na spol ili dob. Postoji statistički značajna razlika (log-rank 6,12, p<0,05) u trajanju najboljeg odgovora između skupine bolesnika s povoljnom prognozom (IPI 0-2) u odnosu na bolesnike s nepovoljnom prognozom (IPI 3-5) (slika 2). Promatrana je i razlika u trajanju odgovora između bolesnika koji



Slika 1. a) Konglomerat retroperitonealnih limfnih čvorova na početku bolesti; b) Kompletna remisija nakon 9 ciklusa rituksimaba i CHOP-a
Figure 1. a) Retroperitoneal nodal mass at the onset of disease; b) Complete remission after 9 cycles of rituximab and CHOP



Slika 2. Trajanje odgovora na terapiju rituksimabom ovisno o međunarodnom prognostičkom indeksu (IPI)
Figure 2. Time to treatment failure after rituximab treatment according to International Prognostic Index (IPI) score



Slika 3. Ukupno preživljenje bolesnika liječenih rituksimabom ovisno o međunarodnom prognostičkom indeksu (IPI)
Figure 3. Overall survival of the patients treated with rituximab according to International Prognostic Index (IPI) score

su prethodno tretirani jednom ili ni jednom linijom terapije u odnosu na one koji su primili dvije ili više linija terapije. Usprikladno postojanju trenda boljeg odgovora skupine koja je primila prethodno manje terapije, nije nađena statistički značajna razlika.

Do relapsa je došlo kod tri bolesnika (12%), dva su doživjela rani relaps (odgovor je trajao u prosjeku tri mjeseca), a treći nakon 37 mjeseci praćenja. Od tri bolesnika koja nisu odgovorila na terapiju rituksimabom, dva su preminula nakon manje od godine dana usprkos dodatnoj kemoterapiji i radioterapiji, a jedan je izgubljen iz praćenja.

Nakon medijana praćenja od 10 mjeseci (u rasponu od 2 do 47), četiri bolesnika su umrli, a živ je 21. Izračunano dvogodišnje preživljavanje bolesnika (»actuarial survival«) liječenih rituksimabom iznosi 63%. Bolesnici s povoljnom prognozom bolesti (nizak IPI) imaju statistički značajno bolje preživljavanje (log-rank 4,24, $p < 0,05$) u odnosu na bolesnike s nepovoljnom prognozom (slika 3). Dob i spol ne utječu na preživljavanje. Sva četiri bolesnika koja su umrli, umrli su od posljedica bolesti. Dva od četiri umrli bolesnika bila su refraktorna na terapiju rituksimabom, dok su druga dva doživjela rani relaps.

U tri bolesnika koji su postigli kompletnu remisiju nakon primjene rituksimaba i kemoterapije učinjena je autotransplantacija koštane srži. Sva tri bolesnika ostala su u kompletnoj remisiji.

Toksičnost rituksimaba

Nuspojave vezane uz primjenu rituksimaba zabilježene su u 2 bolesnika (8%). Glavobolja i oscilacije krvnog tlaka bile su prisutne u jednog bolesnika, a kod drugog su se u prva dva ciklusa neposredno nakon primjene rituksimaba javili papulozni kožni infiltrati i svrbež. Po intenzitetu su bile blage (prvi i drugi stupanj po NCI-CTC) i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Ozbiljnije nuspojave rituksimaba koje bi zahtijevale prekid liječenja nisu zabilježene.

Rasprava

Prema rezultatima dosad objavljenih studija kombinacijom rituksimaba i kemoterapije postiže se kompletna i parcijalna remisija u oko 90% bolesnika s indolentnim NHL.^{9-11,20,21} Čini se da, ako se rabi neki od uobičajenih kemoterapijskih protokola za liječenje NHL-a, rezultati ne ovise o vrsti kemoterapije. Sinergistički učinak kombinirane imunokemoterapije može se objasniti rezultatima pretkliničkih ispitivanja. Naime, rituksimab može senzibilizirati rezistentne maligne stanice na kemoterapiju,²² što je pokazano na kombinaciji fludarabina i rituksimaba.²³

Naši rezultati potvrđuju da je rituksimab, posebice u kombinaciji s kemoterapijom, djelotvoran i siguran lijek u terapiji indolentnih limfoma. Uzimajući u obzir heterogenost naših bolesnika, naši rezultati potpuno su podudarni s podacima iz literature.

Izračunano dvogodišnje preživljavanje naših bolesnika liječenih rituksimabom nakon medijana praćenja od 10 mjeseci iznosi 63%. Takav, razmjerno loš ishod, može se objasniti skupinom s velikim udjelom bolesnika s refraktornom i uznapredovalom bolesti (80%), od kojih su neki tek u terminalnom stadiju počeli primati rituksimab. Bolji odgovor na terapiju, dulje trajanje odgovora i preživljavanje zabilježeno je kod bolesnika s prognostički povoljnijom bolesti. Broj prethodno primljenih ciklusa terapije, unatoč postojanju trenda, nije pokazao statistički značajan utjecaj na ishod, vjerojatno zbog razmjerno malog broja bolesnika.

Osim navedenih čimbenika i histološki tip indolentnog NHL-a utječe na ishod liječenja rituksimabom. Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom/limfomom malih limfocita slabije odgovaraju na terapiju od bolesnika s folikularnim limfomom.²⁴ To posebno vrijedi za monoterapiju. Mogući razlozi nalaze se u manjoj gustoći receptora CD20 i većem broju cirkulirajućih tumorskih stanica.²⁵ U našem istraživanju zbog malog broja bolesnika, nije moguće adekvatno usporediti odgovor na rituksimab između tih dviju skupina.

Sva tri bolesnika koja su autotransplantirana nakon remisije postignute primjenom rituksimaba i kemoterapije nalaze se i dalje u kompletnoj remisiji. Povoljan učinak rituksimaba u kombinaciji s autolognom transplantacijom matičnih hematopoetskih stanica tumači se tzv. *in vivo* pročišćavanjem. Naime, uništavajući CD20-pozitivne tumorske stanice prije i za vrijeme mobilizacije matičnih stanica, rituksimab pridonosi smanjenju kontaminacije transplantata tumorskim stanicama i tako povećava vjerojatnost kompletne remisije.²⁶ Zanimljivo je da isti povoljni učinak nije dokazan prilikom *in vitro* pročišćavanja transplantata rituksimabom.²⁷

Nuspojave vezane uz primjenu rituksimaba zabilježene su u dva bolesnika i bile su blage. Takve i slične nuspojave opisane u literaturi (zimice, vrućica, edemi, bronhospazam) posljedica su lučenja proupalnih citokina kao što su TNF- α , interleukin 8, interferon γ .⁴ Kod bolesnika s velikom tumorskom masom postoji veća vjerojatnost pojave »sindroma otpuštanja citokina«, što može dovesti do letalnog ishoda, osobito u onih s pridruženim kardiopulmonalnim bolestima.

Naposlijetku treba naglasiti da za sada nema direktnih dokaza da liječenje rituksimabom povećava preživljavanje bolesnika s indolentnim limfomima. Za to je potrebno puno duže praćenje, no pitanje je hoće li se i tada dokazati razlika s obzirom na to da u razvijenim zemljama većina bolesnika s B-staničnim NHL-om u nekoj fazi bolesti dobiva rituksimab. Prvo istraživanje u kojem bi se mogla naći razlika u preživljavanju je ono njemačke grupe autora (GLSG) koji su prospektivno uspoređivali kombinaciju mitoksantrona, ciklofosfamida i fludarabina (FCM) s rituksimabom i bez njega kao drugu liniju terapije folikularnih limfoma i limfoma plaštenih stanica (mantle cell).²⁸ Preživljavanje skupine bolesnika koja je primala rituksimab značajno je bolje nego kod skupine koja je primala samo FCM, no razlika je značajna samo u bolesnika s limfomom plaštenih stanica, dok u bolesnika s folikularnim limfomom postoji trend koji još nije dosegao statističku značajnost.

Još je otvoreno i pitanje optimalne doze rituksimaba. Pokazano je da više doze rituksimaba induciraju i veći postotak remisija,^{29,30} odnosno da je standardno doziranje od 375 mg/m², zapravo, hipodoziranje. No, uzimajući u obzir visoku cijenu lijeka, navedena doza ipak je općeprihvaćena kao najniža učinkovita doza. Siromašnijim zemljama, poput naše, teško je osigurati financijska sredstva i za to pa su na temelju kriterija HZZO-a donesene preporuke o liječenju indolentnih limfoma i racionalnoj primjeni rituksimaba, tzv. Modificirani hrvatski konsenzus. Prema njemu se rituksimab treba rabiti kao druga linija terapije u indolentnim NHL u kombinaciji s kemoterapijom. Ako se s prva tri ciklusa rituksimaba postigne dobar odgo-

vor, odobravaju se još tri ciklusa. Vjerojatno će objavljivanje rezultata randomiziranih studija i ekonomskih analiza promijeniti postojeće preporuke. Tako je u nekim je zemljama rituksimab već odobren u prvoj liniji terapije za agresivne B-stanične limfome.³¹

U zaključku, može se reći da je rituksimab, osobito u kombinaciji s kemoterapijom, učinkovit i siguran lijek u liječenju indolentnih limfoma. Djelujući sinergistički s kemoterapijom, povećava stopu odgovora i produljuje vrijeme do progresije bolesti ne uzrokujući dodatnu toksičnost, što pokazuje i naše istraživanje. Rezultati brojnih velikih studija pokazati će u kojoj mjeri rituksimab utječe na ukupno preživljenje bolesnika s indolentnim limfomom i usporediti djelotvornost različitih kombinacija citostatika i rituksimaba kako bi se definirala optimalna strategija za liječenje ove bolesti.

Rad je potpomognut sredstvima projekta 108007 i 108511 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

- Harrison's Online; Chapter 112: Malignancies of lymphoid cells [online]. Available from URL: <http://www.harrisonsonline.com> [Accessed 08/04/2004].
- National Cancer Institute. Adult non-Hodgkin's lymphoma (PDQ®): treatment [online]. Available from URL: <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/healthprofessional/> [Accessed 08/04/2004].
- Dillman RO, Chico S. Low-grade lymphomas: Comparison of histologic classifications and survival rates for patients diagnosed during the last two decades. *Blood* 100:275b, 2002 (suppl 1, abstr 4631)
- Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20(Suppl 5):75-88.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
- Ornust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999;58:79-88.
- Mathers S, Rickers A, Bommer K i sur. Anti CD20 and B-cell receptor mediated apoptosis: evidence for shared intracellular signaling pathways. *Cancer Res* 2000;60:7170-6.
- McLaughlin P, Gillo-Lopez AJ, Link BK i sur. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma, half of the patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann of Oncol* 2003;14:520-35.
- Czuczuman MS, Grillo-lopez AJ, White Ca i sur. 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;17:268-76.
- Gregory S, Venugopal P, Adler SS i sur. Safety and efficacy of fludarabine and mitoxantrone with rituximab consolidation in untreated advanced low grade lymphoma.(LG-NHL). *Blood* 2001;98(suppl 1):605a (abstr 2534A).
- Winkler U, Jensen M, Manzke O i sur. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC C2B8). *Blood* 1999;94:2217-24.
- Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362:139-46
- International Non-hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B i sur. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, March 1998 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Associ* 1958;53:457-80.
- Dawson B, Trapp RG, ur. Basic & Clinical biostatistics. LangeMedical books/ McGraw-Hill 2001;211-21.
- Plosker GL, Figgitt D. Rituximab: A review of its Use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia *Drugs* 2003;63(8):803-43.

20. Marcus R, Imrie K, Belch A i sur. An international multi-centre, randomized, open-label, phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular lymphoma. *Blood* 2003;102(suppl) 28a (abstr 87).
21. Economopoulos T, Fountzilas G, Pavlidis N i sur. Rituximab in combination with CNOP chemotherapy in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *The Hematology Journal* 2003;4:110-5.
22. Demidem A, Lam T, Alas S i sur. Chimeric anti-CD20 antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12:177-86.
23. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E i sur. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001;114:800-9.
24. Huhn D, von Shilling C, Wilhelm M i sur. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:1326-31.
25. Ginaldi L, De Martinis M, Matules E i sur. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B-cell leukemias. *J Clin Path* 1998;51:364-9.
26. Voso MT, Pantel G, Weis M i sur. In vivo depletion of B cells using a combination of high-dose cytosine arabinoside/mitoxantrone and rituximab for autografting in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2000;109:729-35.
27. Schoutern HC, Kvaloy S, Sydes M i sur. The CUP trial: a randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 1):91-4.
28. Dreyling MH, Forstpointer R, Repp R i sur. Combined immuno-chemotherapy (R-FCM) results in superior remission and survival rates in recurrent follicular and mantle-cell lymphoma – final results of a prospective randomized trial of the German low grade lymphoma group (GSLG). *Blood* 2003;102(suppl) 103a (abstr 351).
29. Byrd JC, Murphy T, Howard RS i sur. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153-564.
30. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas Da i sur. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165-70.
31. National Institute for Clinical excellence (NICE). Final appraisal determination 2003. [<http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=81224>].

BALINTOVA GRUPA – POMOĆ U RADU LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

BALINT GROUP – AID TO GENERAL PRACTITIONER

RAJKA ŠIMUNOVIĆ, VEDRAN BILIĆ, SUZANA KUMBRIJA, SANJA BLAŽEKOVIĆ-MILAKOVIĆ*

Deskriptori: Obiteljska medicina; Psihoanalitička terapija; Odnosi liječnik-bolesnik

Sažetak. Profesionalna edukacija liječnika obiteljske medicine uglavnom je usmjerena na biomedicinske aspekte liječenja somatskih bolesti, dok su psihološke sastavnice somatskih bolesti, kao i odnosa liječnik – pacijent većim dijelom zanemarene. Liječnik obiteljske medicine izložen je u procesu liječenja svakodnevno značajnim frustracijama u odnosima s pacijentima. Dio tih frustracija proizlazi iz neprepoznatih i zanemarenih psiholoških i emocionalnih aspekata somatskih bolesti koje se manifestiraju u odnosu liječnik – pacijent. Cilj ovog rada je pokazati da Balintova grupa može povećati profesionalnu sposobnost i zadovoljstvo liječnika obiteljske medicine, učeći ga kako prepoznati psihološke potrebe i probleme koje su sastavni dio somatskih bolesti, a isto tako i odnosa liječnik – pacijent.

Descriptors: Family practice; Psychoanalytic therapy; Physician-patient relations

Summary. Professional education of general practitioner is mainly focused on biomedical aspects of treating somatic diseases, while psychological components of somatic diseases, as well as doctor-patient relationship, are generally neglected. General practitioner is in healing process daily exposed to considerable frustrations in relationships with patients. Some frustrations stem from unrecognized and neglected psychological and emotional aspects of somatic diseases which manifest in the doctor-patient relationship. The aim of this work is to show that Balint group can enhance general practitioner's professional capability, as well as his professional satisfaction, teaching him how to recognize psychological needs and problems which are integral part of somatic diseases and doctor-patient relationship as well.

Liječ Vjesn 2004;126:311-313

Spoznaje psihosomatske medicine, medicinske psihologije, psihoanalize i liaison psihijatrije nedvojbeno upućuju na nedjeljivost some i psihe, odnosno na povezanost organskih bolesti s psihom i emocijama. Te su spoznaje nedovoljno integrirane u današnju biomedicinsku edukaciju koja ima krajnji cilj osposobiti liječnika za samostalan praktični rad s pacijentima.

Liječnik obiteljske medicine tijekom svoje stručne edukacije usvaja mnoga znanja o biomedicinskim aspektima liječenja somatskih bolesti. Međutim, u svakodnevnom radu s pacijentima nisu rijetke situacije u kojima je izložen značajnim frustracijama, iako ih s biomedicinskoga gledišta besprijekorno liječi.

Istraživanja provedena u SAD-u potvrđuju kako stresan posao i zanemarivanje sebe može imati tragične posljedice za liječnike. Broj samoubojstava među liječnicima dva puta je

veći nego u prosječnoj populaciji. Česti su depresija, alkoholizam i droga, kao i bračni problemi.¹

Tijekom pedesetih godina dvadesetog stoljeća Michael i Enid Balint² osnivaju Balintove grupe u kojima liječnici obiteljske medicine raspravljaju o svojim profesionalnim teškoćama. U tim se grupama biomedicinski pristup liječenju nasto-

* **Ordinacija opće medicine, Požega** (Rajka Šimunović, dr. med.), **Klinika za psihološku medicinu KBC-a Zagreb** (Vedran Bilić, dr. med.), **Ordinacija opće medicine, Zagreb** (Suzana Kumbrija, dr. med.), **Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ŠNZ »A. Štampar«** (Sanja Blažeković-Milaković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Šimunović, Ordinacija opće medicine, Antuna Kanižilića 12, 34000 Požega

Primljeno 10. siječnja 2003., prihvaćeno 29. prosinca 2004.