



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Transplantacje komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej



Stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia

Wojciech Legieć^{1,*}, Iwona Hus^{1,2}, Marek Hus¹

¹Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- transplantacja komórek krwiotwórczych
- marginalna choroba resztkowa
- przewlekła białaczka limfocytowa

Keywords:

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- Minimal Residual Disease
- Chronic Lymphocytic Leukemia

ABSTRACT

Despite the significant progress that has been made in recent years in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), mainly due to the introduction of monoclonal antibodies, allogeneic hematopoietic cell transplantation remains the only method that could potentially cure CLL. However, because of high peritransplant mortality, this method is reserved only for patients with high-risk CLL. Autologous transplantation is currently not recommended for patients with CLL due to the lack of advantage over the standard first-line FCR immunochemotherapy and the lack of efficacy in high-risk CLL.

© 2014 Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Wprowadzenie

Pierwsze próby stosowania transplantacji komórek krwiotwórczych (*stem cell transplantation*; SCT) w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL) miały miejsce w latach 90. ubiegłego wieku [1, 2]. Możliwość zniszczenia klonu białaczkowego przez wysokodawkową chemioterapię stanowiła podstawę merytoryczną uzasadniającą rozpoczęcie badań nad rolą

transplantacji w terapii PBL. Od pierwszych zastosowań metod transplantacyjnych w leczeniu tej choroby ulegały one licznym modyfikacjom. Wszystkie dostępne rodzaje transplantacji były stosowane chorych na PBL, a zdobyte przez wiele lat doświadczenia pozwoliły na tymczasowe ustalenie miejsca transplantacji komórek krwiotwórczych w terapii tej choroby – tymczasowe, z uwagi na stały postęp w poznawaniu biologii PBL i pojawianie się nowych, coraz bardziej skutecznych i bezpiecznych leków [3, 4].

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 53 45 468; fax: +48 81 53 45 605.

Adres email: w.legiec@onet.eu (W. Legieć).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.012>

0001-5814/© 2014 Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Autotransplantacje komórek krwiotwórczych w PBL (autoSCT)

Pierwsze próby stosowania autoSCT w PBL, prowadzone jeszcze w latach 90., budziły nadzieje na uzyskanie istotnego wpływu na przebieg choroby i tym samym poprawę rokowania pacjentów. Były one stosowane przede wszystkim jako część leczenia pierwszoliniowego, po wstępnej chemioterapii w różnych układach – takich jak CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), mini-CHOP, FC (fludarabina, cyklofosfamid) czy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuskymab), i pozwoliły uzyskać istotne wydłużenie czasu do progresji choroby (*progression-free survival*; PFS) [5, 6]. W roku 2011 Sutton i wsp. [5] przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym chorzy z nowo rozpoznaną PBL w stadium B lub C wg Bineta, w wieku ≤ 65 rż., otrzymywali wstępnie 3 cykle mini-CHOP i 3 cykle fludarabiny. Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (*complete response*; CR), byli randomizowani do dwóch grup – obserwacyjnej lub poddawanej autoSCT. Mobilizację komórek macierzystych przeprowadzano z zastosowaniem lenograstymu w dawce $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$ przez 5–6 dni. Pozostali chorzy, którzy nie uzyskali CR, byli również randomizowani do dwóch grup – poddawanej autoSCT lub poddawanej chemioterapii w układzie FC (3 cykle). Przed planowaną autoSCT chorzy otrzymywali jeden do dwóch cykli chemioterapii w układzie DHAP (cisplatyna, arabinozyd cytozyny, deksametazon) + lenograstym w dawce $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$, a następnie przeprowadzana była afereza komórek macierzystych. Za minimalną, niezbędną do transplantacji liczbę komórek macierzystych uznano $2 \times 10^6/\text{kg}$ m.c. W protokole kondycjonującym przed autoSCT podawano cyklofosfamid w dawce $60 \text{mg}/\text{m}^2/\text{dobę}$ przez 2 dni z frakcjonowanym napromienianiem całego ciała (10 Gy) przez 3 dni. Po 3 latach obserwacji przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival*; EFS) w grupie, która uzyskała CR po wstępnym leczeniu, wynosiło 79,8% dla chorych poddanych autoSCT i 35,4% dla chorych obserwowanych. Zastosowanie autoSCT jako konsolidacji po wstępnej chemioterapii, w wyniku której uzyskano CR, wpłynęło na istotne wydłużenie EFS. Nie obserwowano jednak różnicy dotyczącej całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS). U chorych, którzy nie uzyskali CR przed randomizacją, nie obserwowano żadnych różnic ani dotyczących EFS, ani OS w zależności od zastosowania DHAP i autoSCT lub FC (EFS, odpowiednio: 48,9%, vs 44,4%). W roku 2014 Magni i wsp. [8] opublikowali wyniki pierwszego randomizowanego badania, w którym porównali wyniki zastosowania wysokodawkowej chemioterapii + autoSCT jako konsolidacji po FCR z samą chemioimmunoterapią (FCR). Ostatecznie potwierdzili oni wcześniej prezentowane wyniki mniejszych, nierandomizowanych badań, że zastosowanie procedury autoSCT jako części pierwszoliniowego leczenia PBL nie jest związane z wydłużeniem całkowitego przeżycia chorych i nie ma przewagi nad standardowym leczeniem pierwszej linii, jakim obecnie jest chemioimmunoterapia w układzie FCR. Długoterminowa obserwacja pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków związanych ze stosowaniem autoSCT u chorych na PBL:

- autoSCT pozwala na skuteczne kontrolowanie aktywnej choroby,
- autoSCT wydłuża przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival*; EFS) i czas do progresji choroby (*progression free survival*; PFS), jednak nie przekłada się to na wydłużenie całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS),
- autoSCT w PBL nie przełamuje oporności na standardową terapię u chorych z delecją 17p i nie ma zastosowania jako terapia ratunkowa w opornej/nawrotowej PBL.

Procedura autoSCT jest dobrze tolerowana i związana z małą śmiertelnością okołoprzeszczepową wynoszącą około 4% (*treatment-related mortality*; TRM), wiąże się jednak z około 8% ryzyka rozwoju wtórnych zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek. W obserwacji długoterminowej zwiększona jest również zachorowalność na guzy lite [6, 7]. Z uwagi na wykazany w badaniu Magni i wsp. [8] brak przewagi konsolidacji w postaci autoSCT nad immunochemioterapią FCR oraz brak skuteczności u chorych na PBL wysokiego ryzyka, autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych nie jest aktualnie zalecana w leczeniu PBL.

Allotransplantacje komórek krwiotwórczych w PBL (alloSCT)

Zastosowanie alloSCT jest według aktualnej wiedzy, jedynym sposobem terapii, który stwarza szansę na wyleczenie PBL. Czynnikiem decydującym o skuteczności allotransplantacji w PBL jest obecność silnego efektu przeszczep przeciwko białaczce (*graft versus leukemia*; GVL) [9].

Wskazania do alloSCT określone przez EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*) w 2007 roku są następujące:

- oporność lub wczesny nawrót (< 12 miesięcy) po leczeniu analogami purynowymi,
- nawrót w ciągu 24 miesięcy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie schematami zawierającymi analogi purynowe lub po autologicznej transplantacji komórek macierzystych,
- obecność mutacji p53 (del17p) – u chorych ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia [10].

Zastosowanie mieloablacyjnych (*meloablative conditioning*; MAC) protokołów transplantacyjnych w PBL jest ograniczone ze względu na dużą toksyczność chemioterapii, szczególnie w odniesieniu do starszego wieku większości chorych i obecności u nich licznych chorób współistniejących [6].

Istotne zmniejszenie częstości wczesnych powikłań oraz śmiertelności okołoprzeszczepowej nastąpiło wraz z zastosowaniem w allotransplantacjach protokołów niemeloablacyjnych lub tych o zredukowanej intensywności kondycjonowania (*reduced intensity conditioning*; RIC). Współczynnik wczesnych zgonów w pierwszych 100 dniach od allotransplantacji zmniejszył się z około 40% w protokołach z klasycznym kondycjonowaniem do około 3% w protokołach RIC [11]. Dreger i wsp. [12] w roku 2010 przedstawili wyniki niemeloablacyjnych transplantacji u 90 chorych z grupy wysokiego ryzyka. Protokół niemeloablacyjny składał się z fludarabiny, cyklofosfamid i globuliny antytymocytarnej. Dawcy alternatywni (inni niż zgodni – rodzinni) stanowili 59%. Częstość nawrotów w czwartym roku po transplantacji wynosiła 40%, PFS i OS w tym samym czasie wyniosły odpowiednio 42% i 70%. Podobne wyniki w 5-letniej obserwacji uzyskali Brown

Tabela I – Schematy kondycjonujące stosowane u chorych na PBL z grupy wysokiego ryzyka
Table I – Schemes conditioners used in CLL patients with high-risk

Schemat	Opis	Autor
kondycjonujący, niemieloablacyjny FC	fludarabina 30 mg/m ² /d (dni -6. do -2.) cyklofosfamid 500 mg/m ² (dni -6. do -2.) ATG 10 mg/kg/d (dodatkowo, w przypadku dawców niespokrewnionych (dni -4. do -1.)	Dreger i wsp. [12]
kondycjonujący FBC (zintensyfikowany dla postaci opornych)	fludarabina 30 mg/m ² /d (dni -7. do -3.) busulfan 4 mg/kg/d p.o. (dni -7. do -5.) cyklofosfamid 30 mg/kg/d (dni -3. do -2.)	Dreger i wsp. [12]
kondycjonujący o zredukowanej intensywności kondycjonowania RIC-FluBu	fludarabina 30 mg/m ² /d (dni -6. do -3.) busulfan 0,8 mg/kg/d.i.cv. (dni -6. do -3.)	Brown i wsp. [11]
kondycjonujący mieloablacyjny MAC- CyTBI	cyklofosfamid 60 mg/kg/d (dni -7. do -6.) TBI 14 Gy w 7 frakcjach (dni -5. do -2.)	Gribben i wsp. [6]

i wsp. [11], stosując protokół o zredukowanej intensywności kondycjonowania, składający się z fludarabiny i busulfanu u 76 chorych na PBL z grupy wysokiego ryzyka. W tabeli I przedstawiono schematy kondycjonujące stosowane u chorych na PBL z grupy wysokiego ryzyka.

Allogeniczna transplantacja według protokołów niemieloablacyjnych lub RIC alloSCT w PBL poprawia rokowanie w grupie chorych wysokiego ryzyka, jednak śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM) wzrasta do 25% w pierwszych latach po transplantacji. Jest to związane głównie z rozwojem ostrej (20% chorych) i przewlekłej (50% chorych) choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (*graft versus host disease*; GVHD). Należy przy tym pamiętać, że obecność GVHD wpływa istotnie na upośledzenie jakości życia chorych [12].

Rejestr EBMT dotyczący zabiegów RIC alloSCT wykonanych u chorych na chłoniaki pokazuje, że w roku 1991 nie wykonywano tej procedury u chorych na PBL, a w roku 2010 chorzy na PBL stanowili 60% chorych na chłoniaki, u których wykonano RIC alloSCT. W tym samym czasie ponad siedmiokrotnie wzrosła liczba chorych na PBL powyżej 50. roku życia poddawanych tej procedurze.

Efekt GVL i znaczenie MRD po zastosowaniu RIC alloSCT

Potwierdzeniem obecności efektu GVL w przewlekłej białaczce limfocytowej jest zmniejszenie częstości nawrotów po RIC alloSCT w porównaniu z autoSCT [12]. W badaniach grupy niemieckiej (*German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*; GCLLSG) częstość nawrotów po niemieloablacyjnych lub RIC alloSCT po 4 latach wynosiła dla grupy chorych wysokiego ryzyka około 40% [12]. Najbardziej jednak przekonujące dowody na istotny wpływ efektu GVL na wyniki transplantacji allogenicznych przyniosły badania kinetyki minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*; MRD). Eradykacja MRD w PBL oznacza obecność < 1 komórki białaczkowej/10 000 prawidłowych leukocytów [13]. Udowodniono, że uzyskanie eradykacji MRD wiąże się ściśle z przerwaniem stosowania leków immunosupresyjnych lub podaniem wlewu limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion*; DLI). Dreger i wsp. [12] wykazali, że monitorowanie MRD jest niezbędne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa alloSCT.

Brak MRD po 12 miesiącach od alloSCT okazał się ważnym wskaźnikiem długiej odpowiedzi i przeżycia. W badaniach grupy niemieckiej wykazano korelację pomiędzy kinetyką MRD po alloSCT a reakcją GVL i potwierdzono, że monitorowanie MRD zmniejsza ryzyko nawrotu oraz stwarza możliwość stosowania leczenia wyprzedzającego w postaci DLI + rytuksymab, a w przyszłości być może ofatumumab, blinatumomab czy lenalidomid [12, 14, 15].

W planowaniu procedur alloSCT należy brać też pod uwagę ważne dane z ostatnich lat dokumentujące naturalne działanie immunosupresyjne komórek PBL, nawet w stosunku do allogenicznych limfocytów T dawcy. Stąd wynika wniosek o kluczowej roli małej masy choroby i istotnej roli wczesnego wykonywania tej procedury u chorych z grupy wysokiego ryzyka [16, 17, 18].

W aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia PBL, opublikowanych przez Ghielmini'ego i wsp. [19] w roku 2013 w „Annals of Oncology”, doprecyzowano wskazania do alloSCT w odniesieniu do mutacji TP53. Wcześniejsze doświadczenia z chorymi na PBL z delecją 17p- bez wątpliwości pozwoliły ich zakwalifikować do grupy wysokiego ryzyka. Należy jednak podkreślić, że chorzy z mutacjami TP53, a bez delecji 17p- stanowią grupę chorych o tak samo złym rokowaniu, jak ci z delecją 17p-. Wnioski z doświadczeń dotyczących stosowania alloSCT u chorych na PBL z grupy wysokiego ryzyka pozwalają stwierdzić, że szansę na długotrwałą kontrolę choroby przy pomocy alloSCT mają chorzy z del17p-, mutacjami TP53, opornością na analogi purynowe i ci z wczesnymi nawrotami (występującymi w czasie < 24–36 miesięcy po chemioimmunoterapii).

Podsumowanie

W dotychczas opisanych badaniach potwierdzono skuteczność allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u chorych na PBL z grupy wysokiego ryzyka. Wykazano, że rokowanie u chorych z grupy wysokiego ryzyka poddanych alloSCT jest istotnie lepsze w porównaniu z chorymi, u których nie udało się z powodu braku dawcy wykonać tej procedury [20–22]. Takie zachęcające wnioski uzasadniają prowadzenie dalszych badań i potwierdzają istotną rolę, jaką odgrywa alloSCT w terapii PBL. Planując alloSCT

u chorych na PBL z grupy złego rokowania, należy rozważać ryzyko powikłań związanych z tą procedurą w odniesieniu do powikłań związanych z ryzykiem rozwoju niekontrolowanej choroby i związanych z leczeniem paliatywnym w przebiegu nietransplantacyjnych strategii ratunkowych lub terapii eksperymentalnych [10, 11]. Duża liczba nowych cząsteczek ocenianych w badaniach klinicznych stwarza nadzieję na poprawę rokowania u chorych na PBL. Nowe przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz, działające poprzez hamowanie przewodnictwa sygnału przez receptor limfocyty B, antagoniści białka bcl-2 zmodyfikują być może w przyszłości podejście do alloSCT u chorych na PBL. Mogą one znaleźć zastosowanie w protokołach przygotowujących/cytoredukcyjnych u chorych kwalifikowanych do alloSCT lub też służyć do uzyskania eradykacji MRD u chorych po alloSCT, a być może zmieniać całkowicie wskazania do alotransplantacji w PBL.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Bastion Y, Felman P, Dumontet C, Espinouse D, Coiffier B. Intensive radio-chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in young patients with chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:467-468.
- [2] Michallet M, Corront B, Hollard D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: report from the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (8 cases). *Nouv Rev Fr Hematol* 1988;30:467-470.
- [3] Robak T. Emerging monoclonal antibodies and related agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2013;9:69-91.
- [4] Jaglowski SM, Byrd JC. Novel therapies and their integration into allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:132-138.
- [5] Sutton L, Chevret S, Tourmilhac O, et al. Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood* 2011;117:6109-6119.
- [6] Gribben JG, Zahrie D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005;106:4389-4396.
- [7] Dreger P, Döhner H, McClanahan F, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood* 2012;119:4851-4859.
- [8] Magni M, Nicola MD, Patti C, et al. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 2014 Jan 20. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.214>.
- [9] Mattsson J, Uzunel M, Remberger M, et al. Minimal residual disease is common after allogeneic stem cell transplantation in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia and may be controlled by graft-versus-host disease. *Leukemia* 2000;14:247-254.
- [10] Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-17.
- [11] Brown JR, Kim HT, Armand P, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* 2013;27:362-369.
- [12] Dreger P, Döhner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438-2447.
- [13] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456. doi:10.1182/blood-2007-06-093906. Erratum in: *Blood*. 2008; 112: 5259.
- [14] Böttcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev* 2011;25:91-96.
- [15] Richardson SE, Khan I, Rawstron A, et al. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160:640-648.
- [16] Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest* 2008;118:2427-2437.
- [17] Krejci M, Doubek M, Brychtova Y, et al. Fludarabine with cytarabine followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2013;92:249-254.
- [18] Gonzalez D, Martinez P, Wade R, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2223-2229.
- [19] Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24:561-576.
- [20] Herth I, Hegenbart U, Dietrich S, et al. First evidence that alloSCT can improve the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) as defined by the EBMT

consensus criteria: a retrospective donor vs no donor comparison [abstract]. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:43-44.

- [21] Herth I, Dietrich S, Benner A, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT

consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol* 2014;25:200-206.

- [22] Dreger P, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The evolving role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:355-369.