

Znaczenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na chłoniaki

Role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with lymphoma

Tomasz Czerw

Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii,
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Chłoniaki stanowią grupę nowotworów zróżnicowanych pod względem cech biologicznych, objawów klinicznych oraz wrażliwości na leczenie. W części przypadków choroba ma charakter nawrotowy i/lub oporny na stosowaną terapię, w tym wysokodawkowaną, wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) potencjalnie, dzięki występowaniu reakcji przeszczep przeciw chłoniakowi, pozwala uzyskać wyleczenie nawet w grupie chorych, u których wcześniejsze strategie terapeutyczne okazały się nieskuteczne. Jednak wysoka śmiertelność związana z samą procedurą w tej grupie chorych, raportowana historycznie, stanowiła, jak dotąd, istotną przeszkodę w oferowaniu tej metody leczenia chorym na chłoniaki. W ostatniej dekadzie obserwuje się znaczącą poprawę wyników oraz wzrost liczby procedur allo-HSCT wykonywanych u chorych na chłoniaki, głównie za sprawą wprowadzenia do praktyki klinicznej przygotowania o zredukowanej intensywności. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie, na podstawie aktualnych danych z piśmiennictwa, propozycji wskazań i wyników terapii chorych na chłoniaki z użyciem allo-HSCT.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, leczenie, allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Hematologia 2012; 3, 1: 49–57

Abstract

Lymphomas are a group of neoplasms with heterogenous biological characteristics, clinical manifestations and sensitivity to treatment. In significant proportion of cases the disease is recurrent and/or resistant to applied therapy, including high-dose therapy supported by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) can potentially provide cure, through the occurrence of graft versus lymphoma effect. It may be possible even in patients where above mentioned therapeutic methods were ineffective. However, high transplant-related mortality after allo-HSCT in these patients,

reported historically, constituted so far a major obstacle in offering this method of treatment for patients with lymphoma. A significant improvement in the outcome and increase in the number of allo-HSCT procedures performed in patients with lymphoma was seen over the last decade. It was mainly due to the introduction of reduced intensity conditioning regimens into clinical practice. The purpose of this paper is to present, based on the current literature data, indications and results of allo-HSCT in patients with lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, treatment, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2012; 3, 1: 49–57

Wprowadzenie

Obecnie obowiązująca, pochodząca z 2008 roku, klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia zawiera charakterystykę ponad 80 rodzajów nowotworów wywodzących się z układu chłonnego. Różnią się one między sobą cechami biologicznymi, objawami klinicznymi oraz wrażliwością na leczenie. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych protokołów chemio-, radio- oraz immunoterapii, w tym wysokodawkowanej, wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), u znacznego odsetka chorych możliwe jest wyleczenie. W części przypadków choroba ma jednak charakter nawrotowy i/lub oporny [1]. W ostatnich latach oceniano, głównie w ramach badań klinicznych, nowe leki wykazujące aktywność przeciwchłoniakową, takie jak: chemioterapeutyki, przeciwciała monoklonalne, leki immunomodulujące, inhibitory ścieżek sygnałowych, leki o aktywności epigenetycznej. W grupie chorych na nawrotowe i odporne postaci chłoniaków uzyskiwano jedynie częściowy i zwykle przejściowy efekt terapeutyczny.

Zastosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) potencjalnie, dzięki występowaniu reakcji przeszczep przeciw chłoniakowi (GvL, *graft versus lymphoma*), pozwala uzyskać wyleczenie, nawet w grupie chorych, u których opisane powyżej strategie terapeutyczne okazały się nieskuteczne. Pierwsze doniesienia, w których oceniano efektywność allo-HSCT w leczeniu chorych na chłoniaki, pochodzą z lat 80. ubiegłego wieku [2–6]. Potwierdzono wtedy możliwość uzyskania długotrwałych remisji, postulując istnienie efektu GvL [7]. Jednak zastosowanie przygotowania mieloablacyjnego (MAC, *myeloablative conditioning*) w grupie pacjentów z zaawansowanym procesem chorobowym wiązało się z dużą śmiertelnością niezwiązaną z nawro-

tem (NRM, *non-relapse mortality*), co przez wiele lat stanowiło istotną przeszkodę w oferowaniu tej metody leczniczej chorym na chłoniaki.

W ostatniej dekadzie obserwuje się znaczący wzrost liczby oraz rozwój badań nad allo-HSCT poprzedzonym przygotowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*). Pozwala to na zastosowanie procedury allo-HSCT u chorych ze starszych grup wiekowych oraz ze schorzeniami towarzyszącymi, co dotyczy znacznej części pacjentów z chłoniakami [8].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie, na podstawie aktualnych danych z piśmiennictwa, propozycji wskazań i wyników terapii chorych na chłoniaki z użyciem allo-HSCT. Omówienia dokonano w odniesieniu do grup chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) oraz pacjentów z indolentnymi i agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), z wyłączeniem szpiczaka plazmocytozy i przewlekłej białaczki limfocytowej.

Chłoniak Hodgkina

Rokowanie chorych na HL uważa się za dobre. U 75–90% pacjentów można uzyskać wyleczenie, stosując standardowe protokoły pierwszoliniowej chemio- i radioterapii [9]. W przypadku choroby nawrotowej u około 50% chorych uzyskuje się remisję dzięki wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT [10]. Jednak w przypadku nawrotu po auto-HSCT (10–15% pacjentów) czy chemiooporności, mimo dużych dawek chemioterapii, raportowana mediana przeżycia wynosi zaledwie 8–36 miesięcy [11].

Dane, pochodzące głównie z lat 90. XX wieku, potwierdziły możliwość uzyskania długotrwałych remisji dzięki zastosowaniu allo-HSCT w tej grupie chorych [4]. Jednak przygotowanie oparte na mieloablacyjnych dawkach radio- i/lub chemioterapii u pacjentów poddanych wcześniej wielu liniom

leczenia oraz w znaczącej proporcji obarczonych chorobami towarzyszącymi wiązało się z NRM rzędu 61% po 3 latach. Prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) oceniane w tym samym punkcie czasowym wyniosły odpowiednio 21% i 15% [12].

Do retrospektywnej analizy Europejskiej Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) włączono chorych na HL poddanych allo-HSCT po przygotowaniu MAC lub RIC. Zastosowanie pełnej ablacji szpiku okazało się, w analizie wielowariantowej, czynnikiem negatywnie wpływającym na NRM i OS [13]. Na podstawie między innymi powyższych danych większość allo-HSCT w wyżej wymienionej grupie chorych opiera się obecnie na przygotowaniu RIC.

Wykazano, że w przypadku wznowy HL po auto-HSCT leczenie z użyciem RIC allo-HSCT przynosi lepsze wyniki niż konwencjonalna chemioterapia. W retrospektywnej analizie, obejmującej 185 chorych z nawrotem HL po auto-HSCT, odsetki 2-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS były znamienne większe w grupie pacjentów mających zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcę komórek krwiotwórczych (39,3% v. 14,2% oraz 66% v. 42%; $p < 0,001$). W analizie wielowariantowej posiadanie dawcy wiązało się z większym prawdopodobieństwem PFS i OS. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie chorych poddanych allo-HSCT w fazie remisji choroby [14].

Jak dotąd, największym badaniem, w którym prospektywnie oceniano wyniki RIC allo-HSCT u chorych na HL jest badanie HDR-Allo przeprowadzone przez Grupę ds. Leczenia Chłoniaków w ramach EBMT (*Lymphoma Working Party EBMT*) w kooperacji z hiszpańską grupą leczenia chłoniaków [15]. Badaną populację stanowiło 92 pacjentów z nawrotową chorobą, z których większość (86%) była wcześniej leczona z użyciem auto-HSCT. Do procedury kwalifikowano osoby, które uzyskały co najmniej stabilizację choroby po wcześniejszej chemioterapii ratunkowej. Po przygotowaniu, obejmującym stosowanie fludarabiny w łącznej dawce 150 mg/m^2 oraz melfalanu w dawce 140 mg/m^2 , przeszczepiano krwiotwórcze komórki macierzyste od dawców rodzinnych lub niespokrewnionych. Profilaktyka choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) obejmowała stosowanie cyklosporyny oraz tak zwanego krótkiego kursu metotreksatu, a także, w przypadku dawców niespokrewnionych, globuliny antytymocytarnej.

Odsetek NRM ocenianej w 100. dobie po transplantacji wyniósł 8%, a po roku — 15%. Odsetek PFS wyniósł 48% po roku oraz 24% po 4 latach, zaś OS — odpowiednio 71% i 43%. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na odległe wyniki były zaawansowanie choroby w momencie przeszczepienia oraz stan ogólny pacjenta. Odsetek PFS pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR, *complete remission*) choroby przed przeszczepieniem, wyniósł 70% po roku i 50% po 4 latach. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń były nawroty, które wystąpiły u 51% chorych po medianie czasu 6 miesięcy od allo-HSCT. Występowanie przewlekłej GvHD wiązało się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem nawrotu choroby. Połowa chorych, u których wystąpił nawrót, uzyskała odpowiedź kliniczną po zastosowaniu infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*), jednak w większości był to efekt przejściowy. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie wyników przeszczepień od dawców rodzinnych i niespokrewnionych.

W retrospektywnej analizie EBMT, obejmującej 285 chorych poddanych RIC allo-HSCT, zidentyfikowano podobne czynniki wpływające na wyniki transplantacji. Zły stan kliniczny pacjenta, wiek przekraczający 45 lat, przeszczepienie wykonane przed 2002 rokiem oraz występowanie chemiooporności wiązały się z większym prawdopodobieństwem NRM. Natomiast mniejsze prawdopodobieństwo PFS było skojarzone z gorszym stanem klinicznym chorego oraz brakiem remisji HL w momencie przeprowadzania allo-HSCT. W przypadku niewystępowania żadnego z dwóch wyżej wymienionych czynników ryzyka prawdopodobieństwa 3-letniego OS i PFS wynosiły odpowiednio 56% i 42%. Natomiast w przypadku występowania dwóch czynników ryzyka wynosiły one odpowiednio 25% i 8% [16]. Analogiczne wyniki odległe oraz czynniki ryzyka przedstawiono w analizie z ośrodka amerykańskiego *M.D. Anderson Cancer Center* [17].

Retrospektywne dane rejestrowe wskazują, że chorzy dobrani pod kątem czynników ryzyka (dobry stan kliniczny, młodszy wiek) mogą odnieść korzyść z zastosowania przygotowania MAC przed allo-HSCT. W grupie pacjentów poniżej 18. roku życia lepsze wyniki uzyskano w grupie poddanej MAC w porównaniu z zastosowaniem RIC, głównie za sprawą znamiennej mniejszej częstości nawrotów choroby przy porównywalnej NRM [18].

Podsumowując, leczenie z użyciem allo-HSCT należy obecnie proponować chorym na HL z nawrotem choroby po auto-HSCT, optymalnie po uzyskaniu jak najlepszej odpowiedzi klinicznej po terapii ratunkowej. Wyjątek mogą stanowić chorzy z na-

wrotem po czasie dłuższym niż 3 lata od auto-HSCT, którzy mogą odnieść długotrwałą korzyść po zastosowaniu powtórnej auto-HSCT. Z jednej strony, znacząco gorsze wyniki allo-HSCT w przypadku chemiooporności HL nakazują szczególnie wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i ryzyka w tej podgrupie chorych. Z drugiej jednak strony, konieczna wydaje się identyfikacja czynników prognostycznych związanych z występowaniem oporności choroby, co umożliwiłoby odpowiednio wczesną kwalifikację do procedury allo-HSCT. Racjonalne wydaje się stosowanie przygotowania niemieloablacyjnego, jednak intensyfikacja przygotowania w grupie młodszych pacjentów bez chorób towarzyszących wydaje się możliwa do realizacji [2–4, 6].

Chłoniak grudkowy

W ostatnich latach zasady optymalnego postępowania w przypadku chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) ulegają systematycznym zmianom, głównie za sprawą wprowadzenia rytuksymabu. Standardem leczenia systemowego pozostaje immunochemioterapia z następowym leczeniem podtrzymującym, które — jak wykazano w badaniach randomizowanych — wpływają na poprawę OS i DFS [19]. W przypadku nawrotu choroby można rozważać trzy opcje terapeutyczne: radioimmunoterapię, auto-HSCT lub allo-HSCT. Obecnie brakuje danych z piśmiennictwa, które w sposób jednoznaczny wskazywałyby na przewagę którejś z wymienionych strategii. Wyniki allo-HSCT w tej grupie chorych są uznawane za najlepsze spośród wszystkich typów chłoniaków. Raportowane długoletnie prawdopodobieństwa DFS po allo-HSCT sięgają 40–80% [2]. Jest to najpewniej związane z niewielką dynamiką procesu proliferacji, co daje możliwość ujawnienia się alloreaktywnego potencjału komórek dawcy w stosunku do klonu nowotworowego. Ma to także odzwierciedlenie w sięgającym 75% odsetku odpowiedzi na zastosowanie DLI w przypadku progresji lub nawrotu choroby po allo-HSCT [3]. Ponadto wyniki allo-HSCT wykonanego w fazie CR lub częściowej remisji (PR, *partial remission*) wydają się równorzędne, w przeciwieństwie do chłoniaków agresywnych czy HL. W przypadku oporności choroby rokowanie pozostaje złe [20]. W większości badań stosowano przygotowanie RIC przed allo-HSCT. Mniejszą śmiertelność związaną z procedurą odnotowywano w przypadku dawców rodzinnych.

W raporcie z ośrodka *M.D. Anderson Cancer Center* przedstawiono długoletnie wyniki prospektywnego badania, w ramach którego u 47 pacjentów z nawrotową postacią FL wykonano allo-HSCT.

Przygotowanie oparto na protokole RIC, zawierającym fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab. Dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych w przeważającej większości przypadków było zgodne w zakresie HLA rodzeństwo. U 62% chorych stwierdzano PR, a u 38% — CR chłoniaka przed allo-HSCT. Po 5-letniej medianie obserwacji odnotowano OS i PFS, wynoszące odpowiednio 85% i 83%. Wszyscy chorzy uzyskali remisję po allo-HSCT, w tym także pacjenci poddani analizie na poziomie molekularnym. Zaledwie u 2 z nich stwierdzono potem nawrót choroby. Zmarło 7 osób, głównie z powodu powikłań infekcyjnych. Na podstawie powyższych danych autorzy postulują możliwość uzyskania całkowitego wyleczenia FL po allo-HSCT [21].

Grupa brytyjska przedstawiła wyniki leczenia 82 chorych na FL poddanych allo-HSCT. Wcześniej u tych pacjentów stosowano wieloliniowe leczenie, w tym auto-HSCT. Przygotowanie oparto na fludarabinie, melfalanie i alemtuzumabie. W przypadku połowy chorych dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych byli niespokrewnieni. U 1/3 pacjentów wystąpił nawrót choroby, zwykle w czasie 12 miesięcy po allo-HSCT, co można częściowo wiązać ze stosowaniem alemtuzumabu jako deplecji limfocytów T *in vivo*. W przypadku większości nawrotów uzyskano jednak odpowiedź na DLI. Dlatego prawdopodobieństwo 4-letniego bieżącego PFS wyniosło 76% (90% dla allo-HSCT od dawców rodzinnych, 64% od dawców niespokrewnionych). Wynikało to głównie z większego NRM u chorych po przeszczepieniach od dawców niespokrewnionych (22% *v.* 8%) [22].

Inne doniesienie, z ośrodka w *Seattle*, wskazuje na możliwość uzyskania korzystnych wyników odległych, także po zastosowaniu kondycjonowania typowo niemieloablacyjnego, opartego na napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w dawce 2 Gy w ewentualnym skojarzeniu z fludarabiną. Potwierdza to znaczącą rolę GvL w przypadku FL [23].

Na podstawie wyżej wymienionych danych większość autorów stoi na stanowisku, że leczenie z użyciem allo-HSCT w przypadku FL należy oferować w przypadku nawrotu lub braku remisji po auto-HSCT bądź radioimmunoterapii. Jeśli jest dostępny dawca rodzinny, allo-HSCT można rozważyć w fazie nawrotu lub braku odpowiedzi na immunoterapię pierwszej linii [2, 3, 6].

Chłoniaki z komórek T

Wyniki leczenia chłoniaków z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*) są

niezadowolające, głównie z powodu dużego odsetka nawrotów choroby. Wyjątek stanowi chłoniak anaplastyczny z obecnością rearanżacji genu *ALK*. Szczególnie złym rokowaniem są obciążeni chorzy, u których Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (IPI, *International Prognostic Index*) wynosi 2 lub więcej i u których mediana PFS jest szacowana na mniej niż 3 lata [6]. Zastosowanie konsolidacji z użyciem auto-HSCT, nawet w pierwszej linii leczenia, nie przynosi tak istotnej poprawy rokowania, jak w innych podtypach chłoniaków (OS i DFS szacuje się odpowiednio na 45% i 35%) [3]. Z kolei wyniki allo-HSCT w tej populacji chorych, podobnie jak w przypadku FL, są najlepsze spośród wszystkich schorzeń limfoproliferacyjnych. Retrospektywne analizy rejestrowe wskazują, że zastosowanie allo-HSCT w przypadku choroby nawrotowej pozwala na uzyskanie długotrwałych przeżyć u ponad 50–60% chorych. Wydaje się to wiązać ze szczególną podatnością na efekt GvL. W wielu badaniach opisywano odpowiedzi na redukcję immunosupresji oraz zastosowanie DLI w przypadku nawrotu choroby po przeszczepieniu czy mniejsze ryzyko nawrotu w przypadku występowania przewlekłej GvHD. Zastosowanie przygotowania, zarówno MAC, jak i RIC, wiąże się z porównywalnymi wynikami odległymi [3].

W analizie grupy francuskiej allo-HSCT, głównie po przygotowaniu MAC, zastosowano u 77 chorych na chłoniaki T-komórkowe. Krwiotwórcze komórki macierzyste pochodziły od dawców rodzinnych i niespokrewnionych. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS wyniosło 57%, PFS — 53%, a NRM po 3 latach od allo-HSCT wynosiła 33%. W analizie wielowariantowej czynnikami negatywnie wpływającymi na OS były chemooporność choroby w momencie allo-HSCT oraz wystąpienie ciężkiej postaci ostrej GvHD (III lub IV stopnia). Niezgodność w zakresie HLA warunkowała większe prawdopodobieństwo NRM [24].

Dane zaprezentowane w analizie EBMT, dotyczące 47 chorych z angioimmunoblastycznym chłoniakiem T-komórkowym, poddanych allo-HSCT po przygotowaniu MAC lub RIC, zawierają podobne wyniki odległe. Oceniane po 3 latach od allo-HSCT OS wyniosło 64%, DFS — 53%, natomiast prawdopodobieństwo nawrotu choroby oceniono na 20%. Ryzyko nawrotu było mniejsze w podgrupie chorych, u których występowały objawy przewlekłej GvHD, co interpretowano jako kliniczny wykładnik reakcji GvL [25].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych może być także opcją terapeutyczną u chorych z zaawansowanymi stadiami czy opornymi postaciami pierwotnie skórnych chłoniaków z komórek T [26].

W świetle przedstawionych danych terapię z zastosowaniem allo-HSCT należy rozważać u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii pierwszoliniowej lub wystąpił nawrót po auto-HSCT. U pacjentów z niekorzystnym IPI celowe może być zastosowanie allo-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia. Za takim postępowaniem przemawia fakt, że w analizach retrospektywnych wyniki allo-HSCT wydają się lepsze od auto-HSCT, mimo że te pierwsze wykonywano zwykle w przypadkach nawrotu choroby. Ponadto wyniki odległe w grupie młodszych chorych z chemiowrażliwą chorobą są najlepsze, co także przemawia za wczesną kwalifikacją do procedury. Nie bez znaczenia pozostaje jednak fakt stale utrzymującej się dużej śmiertelności związanej z procedurą allo-HSCT (20–30%) przedstawianej w cytowanych pracach [2, 3, 5, 6].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Podobnie jak się to dzieje w odniesieniu do FL, wprowadzenie rytuksymabu do schematów terapeutycznych przyczyniło się do znaczącej poprawy wyników leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [27]. Terapia wysokodawkowana wspomaganą auto-HSCT znajduje, jak dotąd, zastosowanie w fazie choroby nawrotowej bądź jako konsolidacja leczenia pierwszej linii u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, tj. z IPI dostosowanym do wieku co najmniej 2. Wystąpienie nawrotu choroby po auto-HSCT pozostawia klinicyście niewiele opcji terapeutycznych. Co więcej, opublikowane ostatnio wyniki badań wskazują, że w przypadku wczesnego nawrotu (szybciej niż po roku), po przebytej immunochemioterapii, rokowanie u chorych jest niekorzystne, nawet mimo leczenia z użyciem auto-HSCT [28]. Zastosowanie allo-HSCT może więc być uzasadnione w przypadku nawrotu po auto-HSCT bądź wczesnej wznowy po leczeniu z użyciem immunochemioterapii. Wyniki allo-HSCT w grupie chorych z DLBCL są jednak gorsze w porównaniu z FL czy PTCL. Raportowane przez grupy robocze długoletnie PFS oscylują w granicach 40%. Dzieje się to za sprawą znacznego odsetka nawrotów po allo-HSCT, co sugeruje mniejsze znaczenie efektu GvL. Większość wznów DLBCL odnotowuje się w ciągu roku po allo-HSCT, po czym krzywe przeżycia osiągają *plateau*, co może jednak potwierdzać występowanie immunoterapeutycznego działania komórek dawcy [2, 3, 5, 6].

W opublikowanych w 2010 roku wynikach doświadczeń ośrodków francuskich przedstawiono

wyniki RIC allo-HSCT w grupie 68 chorych z nawrotowymi postaciami DLBCL, w tym 79% chorych było po wcześniejszym auto-HSCT. Trzydziestu dwóch (49%) pacjentów po leczeniu ratunkowym uzyskało CR przed allo-HSCT. Kondycjonowanie oparto na chemioterapii bądź TBI. Dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych w większości przypadków (84%) było rodzeństwo zgodne w zakresie HLA. Szacowane 2-letnie prawdopodobieństwa OS, DFS i nawrotu wyniosły odpowiednio 49%, 44% i 41%, a NRM po roku od przeszczepienia oceniono na 23%. W analizie wielowariantowej czynnikiem warunkującym większe prawdopodobieństwo DFS i mniejsze ryzyko nawrotu było uzyskanie CR przed allo-HSCT [29].

W najnowszej analizie grupy EBMT przedstawiono retrospektywne wyniki zastosowania allo-HSCT w grupie 101 chorych, u których wcześniej wystąpił nawrót DLBCL po auto-HSCT. Przygotowanie MAC stosowano u 37, natomiast RIC — u 64 pacjentów. Dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych byli zgodni w zakresie HLA dawcy rodzinni lub niespokrewnieni. Trzyletnie prawdopodobieństwa OS, DFS i nawrotu wyniosły odpowiednio 54%, 42% i 30%, natomiast NRM oszacowano na 28%. Rodzaj kondycjonowania ani dawcy komórek krwiotwórczych nie wpływał na wyniki odległe. Natomiast rokowanie u chorych z opornym DLBCL bądź z szybkim, tj. wcześniej niż po 12 miesiącach, nawrotem po wcześniejszym auto-HSCT było znamienne gorsze [30].

Obecnie większość autorów ogranicza wskazania do allo-HSCT w DLBCL do sytuacji nawrotu po auto-HSCT bądź wczesnej wznowy, tj. szybciej niż po 12 miesiącach od zakończenia leczenia z użyciem immunochemioterapii. Najistotniejszym czynnikiem warunkującym korzystne wyniki odległe jest uzyskanie remisji przed planowaną allo-HSCT [2, 3, 5, 6].

Chłoniak z komórek płaszczka

Mimo stosowanych obecnie intensywnych protokołów immunochemioterapii, a także konsolidacji leczenia z użyciem auto-HSCT, przebieg kliniczny chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) cechuje się praktycznie nieuchronnymi nawrotami choroby [31]. Podobnie jak w wyżej opisanych podtypach chłoniaków, większość prób wykonania allo-HSCT u chorych na MCL dotyczyła grupy pacjentów z nawrotem po wcześniejszym auto-HSCT.

Do retrospektywnej analizy rejestru EBMT włączono 279 chorych, u których w latach 1998–2006 wykonano allo-HSCT po przygotowaniu RIC, w większości przypadków (69%) od dawców rodzin-

nych. W momencie wykonywania allo-HSCT u 44% chorych stwierdzano CR, a u pozostałych — PR bądź oporność na leczenie. Trzyletnie prawdopodobieństwa OS i DFS oszacowano na 43% i 29%, natomiast NRM — na 41%. Z mniejszym prawdopodobieństwem PFS wiązały się takie czynniki, jak oporność choroby przed przeszczepieniem, gorszy stan kliniczny chorego oraz transplantacje wykonane przed 2002 rokiem [2, 32].

Jednośrodkowe analizy wskazują jednak na możliwość uzyskania znacznie lepszych wyników odległych. W doniesieniu grupy z *Seattle* u 33 chorych z nawrotowymi i opornymi postaciami MCL zastosowano allo-HSCT po przygotowaniu z użyciem fludarabiny i TBI w dawce 2 Gy. Szacowane, 2-letnie prawdopodobieństwa OS, DFS, nawrotu i NRM wyniosły odpowiednio 65%, 60%, 9% i 24%. U większości z 20 pacjentów, u których przed allo-HSCT stwierdzano aktywną chorobę, uzyskano CR, mimo zastosowania przygotowania niemieloablacyjnego. Dowodzi to reakcji GvL w przypadku MCL [33].

Z kolei, według publikacji z ośrodka *M.D. Anderson Cancer Center*, 5-letnie prawdopodobieństwa OS i PFS po allo-HSCT u 35 chorych wyniosły odpowiednio 53% i 46%, a NRM po roku oceniono na 9%. Protokół RIC oparto w tym badaniu na immunochemioterapii [34].

Leczenie z użyciem allo-HSCT należy proponować chorym na MCL w przypadku wystąpienia nawrotu chłoniaka po auto-HSCT. Wyniki wydają się podobne jak u chorych na DLBCL. Podobnie jak w przypadku DLBCL również status choroby przed allo-HSCT warunkuje wyniki odległe [2, 3, 5, 6].

Podsumowanie

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych pozwala na uzyskanie wyleczenia w określonych podtypach chłoniaków. Obecnie procedura ta znajduje zastosowanie w przypadku nawrotowych i opornych postaci choroby, zwłaszcza po wcześniejszym leczeniu z użyciem auto-HSCT. Najważniejszymi czynnikami związanymi z powodzeniem allo-HSCT są chemiowrażliwość choroby przed przeszczepieniem oraz dobry stan ogólny chorego. Poprawa wyników, którą odnotowuje się w ostatniej dekadzie, ma związek z wprowadzeniem przygotowania RIC, ale także z udoskonaleniem doboru dawców oraz leczenia immunosupresyjnego i wspomagającego. Liczba procedur allo-HSCT wykonywanych w tej grupie chorych stale się zwiększa. Według danych grupy EBMT w 2009 roku w ośrodkach europejskich wykonano blisko 2000 takich zabiegów [35]. Wprowadzenie do

Tabela 1. Wyniki aktualnych badań dotyczących leczenia chorych na chłoniaki z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych**Table 1.** Results of selected studies of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Badanie	n	Przygotowanie	NRM	PFS	OS
HL					
Sureda i wsp. (2012) [15]	92	RIC (flu, mel)	8% (100 dni) 15% (rok)	48% (rok) 24% (4 lata)	71% (rok) 43% (4 lata)
Robinson i wsp. (2009) [16]	285	MAC i RIC	21% (3 lata)	25% (3 lata)	43% (3 lata)
Anderlini i wsp. (2008) [17]	58	RIC (flu, mel)	15% (2 lata)	32% (2 lata)	64% (2 lata)
Claviez i wsp. (2009) [18]	91	MAC i RIC	21% (rok)	40% (2 lata) 30% (5 lat)	54% (2 lata) 45% (5 lat)
FL					
Khoury i wsp. (2008) [21]	47	RIC (flu, ctx, ritux)	15% (bd)	83% (5 lat)	85% (5 lat)
Thomson i wsp. (2010) [22]	82	RIC (flu, mel, alem)	15% (4 lata)	cPFS 75% (4 lata)	76% (4 lata)
Rezvani i wsp. (2008) [23]	62	NMA (flu, TBI 2 Gy)	bd	43% (3 lata)	52% (3 lata)
Chłoniaki z komórek T					
Le Gouill i wsp. (2008) [24]	77	Głównie MAC, 57/77	33% (3 lata)	53% (5 lat)	57% (5 lat)
Kyriakou i wsp. (2009) [25]	47	MAC i RIC	25% (rok)	53% (3 lata)	64% (3 lata)
DLBCL					
Sirvent i wsp. (2010) [29]	68	RIC (oparte na cht lub TBI)	23% (rok)	44% (2 lata)	49% (2 lata)
van Kampen i wsp. (2011) [30]	101	MAC i RIC	28% (3 lata)	42% (3 lata)	54% (3 lata)
MCL					
Robinson i wsp. (2008) [32]	279	RIC (oparte na cht lub TBI)	41% (3 lata)	29% (3 lata)	43% (3 lata)
Maris i wsp. (2004) [33]	33	NMA (flu, TBI 2 Gy)	24% (2 lata)	60% (2 lata)	65% (2 lata)
Tam i wsp. (2009) [34]	35	RIC (głównie flu, ctx, ritux)	9% (rok)	46% (5 lat)	53% (5 lat)

n — liczba chorych; NRM (*non-relapse mortality*) — śmiertelność niezwiązana z nawrotem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; RIC (*reduced intensity conditioning*) — przygotowanie o zredukowanej intensywności; flu — fludarabina; mel — melfalan; MAC (*myeloablative conditioning*) — przygotowanie mieloablastyczne; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; ctx — cyklofosfamid; ritux — rytuksymab; alem — alemtuzumab; bd — brak danych; cPFS (*current progression-free survival*) — bieżące przeżycie wolne od progresji; NMA (*non-myeloablative conditioning*) — przygotowanie niemieloablastyczne; TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; cht — chemioterapia; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka

Tabela 2. Propozycje wskazań do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na chłoniaki**Table 2.** Proposals of indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphoma

HL	Nawrót (< 3 lat) po auto-HSCT Brak remisji po auto-HSCT
FL	Nawrót lub brak remisji po auto-HSCT Niepowodzenie (< PR) po immunochemioterapii pierwszej linii (dostępny dawca rodzinny)
PTCL	Niepowodzenie leczenia pierwszej linii (< CR) Nawrót po auto-HSCT Jako konsolidacja leczenia pierwszej linii w przypadku IPI \geq 2
DLBCL	Nawrót lub brak remisji po auto-HSCT Nawrót po immunochemioterapii w czasie 12 miesięcy od zakończenia terapii
MCL	Brak remisji lub nawrót po auto-HSCT Niepowodzenie (< CR) immunochemioterapii pierwszej linii

HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; PTCL (*peripheral T-cell lymphoma*) — chłoniak z obwodowych komórek T; IPI (*International Prognostic Index*) — Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; CR (*complete remission*) — remisja całkowita

praktyki klinicznej nowych leków wykazujących aktywność przeciwchłoniakową może w przyszłości wpłynąć na poprawę wyników leczenia allo-HSCT dzięki możliwości uzyskania lepszego stanu remisji przed przeszczepieniem, a także kontroli choroby w przypadku braku remisji lub nawrotu po allo-HSCT. Zbiorcze zestawienie wyników badań cytowanych w artykule znajduje się w tabeli 1. Sugerowane wskazania do allo-HSCT u chorych na chłoniaki przedstawiono w tabeli 2.

Piśmiennictwo

- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. i wsp. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019–5032.
- Chakraverty R., Mackinnon S. Allogeneic transplantation for lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1855–1863.
- Corradini P., Farina L. Allogeneic transplantation for lymphoma: long-term outcome. *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17: 522–530.
- Corradini P., Sarina B., Farina L. Allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2011; 152: 261–272.
- van Besien K. Current status of allogeneic transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 681–691.
- Dreger P. Role of allotransplantation for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Oncol.* 2011; (supl. 4): IV36–IV39.
- Kolb H.J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008; 112: 4371–4383.
- Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. i wsp. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1628–1633.
- Bonfante V., Santoro A., Viviani S. i wsp. ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin. Oncol.* 1992; 19 (2 supl. 5): 38–44.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. i wsp. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
- Vose J.M., Bierman P.J., Anderson J.R. i wsp. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood* 1992; 80: 2142–2148.
- Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. i wsp. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 572–578.
- Sureda A., Robinson S., Canals C. i wsp. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 455–462.
- Sarina B., Castagna L., Farina L. i wsp.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; 115: 3671–3677.
- Sureda A., Canals C., Arranz R. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.
- Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i wsp.; Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230–238.
- Anderlini P., Saliba R., Acholonu S. i wsp. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93: 257–264.
- Claviez A., Canals C., Dierickx D. i wsp.; Lymphoma and Pediatric Diseases Working Parties. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114: 2060–2067.
- Sousou T., Friedberg J. Rituximab in indolent lymphomas. *Semin. Hematol.* 2010; 47: 133–142.
- Vigouroux S., Michallet M., Porcher R. i wsp.; French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007; 92: 627–634.
- Khoury I.F., McLaughlin P., Saliba R.M. i wsp. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530–5536.
- Thomson K.J., Morris E.C., Milligan D. i wsp. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3695–3700.
- Rezvani A.R., Storer B., Maris M. i wsp. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 211–217.
- Le Gouill S., Milpied N., Buzyn A. i wsp.; Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2264–2271.
- Kyriakou C., Canals C., Finke J. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3951–3958.
- Duarte R.F., Canals C., Onida F. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4492–4499.

27. Zwick C., Murawski N., Pfreundschuh M.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Rituximab in high-grade lymphoma. *Semin. Hematol.* 2010; 47: 148–155.
28. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. i wsp. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4184–4190.
29. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. i wsp. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 78–85.
30. van Kampen R.J., Canals C., Schouten H.C. i wsp. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1342–1348.
31. Geisler C., Kolstad A., Laurell A., Rätty R.; Nordic Lymphoma Group, Mantle Cell Lymphoma Subcommittee. Mantle cell lymphoma — does primary intensive immunochemotherapy improve overall survival for younger patients? *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1249–1256.
32. Robinson S., Sureda A., Canals C. i wsp. Identification of prognostic factors predicting the outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Blood* 2008; 112: abstrakt 457.
33. Maris M.B., Sandmaier B.M., Storer B.E. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3535–3542.
34. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. i wsp. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144–4152.
35. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. i wsp.; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 485–501.