

**Rola wysokodawkowanej chemioterapii
w połączeniu z autologicznym
przeszczepieniem macierzystych
komórek krwiotwórczych
w chłoniaku Hodgkina**

Role of high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem
cell transplantation in Hodgkin lymphoma

Jarosław Czyż

Huddersfield Royal Infirmary
Honorary Consultant Leeds Teaching Hospital

Rozprawa habilitacyjna



Gdańsk 2008 r.

Spis treści

Wstęp	A2
Materiał i metody	A3
Charakterystyka badanych chorych	A4
Metody statystyczne	A5
Wyniki	A5
Wyniki leczenia uzyskane za pomocą auto-HSCT w całej badanej grupie chorych	A5
Czynniki predykcyjne skuteczności auto-HSCT w całej badanej grupie chorych	A6
Przebieg regeneracji układu krwiotwórczego po auto-HSCT w całej badanej grupie chorych	A8
Wtórne nowotwory po auto-HSCT w całej badanej grupie chorych	A9
Wyniki leczenia uzyskane za pomocą auto-HSCT w grupie chorych z pierwotną opornością	A9
Porównanie wyników leczenia za pomocą auto-HSCT i chemioterapii standardowej w grupie chorych z pierwotną opornością	A11
Dyskusja	A14
Piśmiennictwo	A20
Komentarz redakcyjny do pracy pt. „Rola wysokodawkowanej chemioterapii w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w chłoniaku Hodgkina”	
Krzysztof Warzocha	A23

STRESZCZENIE

W prezentowanej pracy oceniono retrospektywnie czynniki prognostyczne dla przeżycia bez nawrotu choroby (DFS, *disease-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina (CH), którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w latach 1990–2004. W całej badanej grupie chorych szacowany 5-letni DFS wynosił 45% (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 39–51%) i OS 64% (95% CI 57–71%). W analizie wieloczynnikowej niekorzystne rokowanie dla DFS było związane z niezyskaniem przynajmniej częściowej remisji po leczeniu standardowym [względne ryzyko (RR, *relative risk*), 2,92 (95% CI 1,68–5,08); $p < 0,001$] oraz stosowaniem trzech lub więcej linii poprzedzającego leczenia (RR 2,16; 95% CI 1,42–3,30; $p < 0,001$). Te same czynniki były związane również z krótszym OS (RR 3,32; 95% CI 1,90–5,79; $p < 0,001$ i RR, 2,34, 95% CI 1,51–3,64; $p < 0,001$). Skumulowane 5-letnie ryzyko wtórnego nowotworu wynosiło 8,4% (95% CI 2–13%), a jedynym czynnikiem predykcyjnym jego wystąpienia było wcześniejsze usunięcie śledziony ($p = 0,02$). Chorzy z pierwotnie oporną postacią choroby, leczeni wysokodawkowaną chemioterapią i auto-HSCT, uzyskali całkowitą remisję w 54% i częściową w 20%. Szacowany 3-letni DFS wynosił 36%, a OS 55%. W analizie wieloczynnikowej nieobecność dużej masy guza oraz stosowanie immunoterapii po auto-HSCT miały korzystne znaczenie prognostyczne dla OS, a wysokie ryzyko oceniane według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego w chwili przeszczepu było dodatkowym niekorzystnym czynnikiem dla wystąpienia nawrotu choroby. W kolejnej analizie porównano wyniki leczenia za pomocą auto-HSCT i chemioterapię w dawkach standardowych u chorych z pierwotnie oporną postacią CH. W analizie wieloparametrycznej tylko duża masa guza zachowała znamienność statystyczną (RR 1,98; 95% CI 1,23–3,18), a zastosowanie auto-HSCT nie miało istotnego znaczenia prognostycznego dla OS. Między leczonymi grupami nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym — 33,7% (CI 23–46%) w grupie, w której przeprowadzono auto-HSCT, w porównaniu z 35,6% (CI 25–50%) w grupie chorych otrzymujących standardową chemioterapię. W podsumowaniu należy stwierdzić, że wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT jest metodą o potwierdzonej wartości terapeutycznej w leczeniu nawrotowej postaci CH. W grupie chorych z pierwotnie oporną postacią choroby nie wykazano przewagi zastosowania auto-HSCT nad chemioterapią w standardowych dawkach.

Słowa kluczowe: wysokodawkowana chemioterapia, autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, chłoniak Hodgkina

ABSTRACT

This retrospective study was aimed to investigate prognostic factors associated with disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) as well as risk of secondary malignancies in 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin Lymphoma (HL) treated with high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) between 1990–2004. The actuarial 5-years DFS and OS were 45% (95% CI [confidence interval] 39–51%) and 64% (95% CI 57–71%), respectively. In the multivariate analysis, unfavourable prognostic factors for DFS were less than partial response at the time of auto-HSCT (relative risk [RR], 2.92; 95% CI 1.68–5.08; $p < 0.001$) and three or more previous chemotherapy lines (RR, 2.16; 95% CI 1.42–3.30; $p < 0.001$). These two factors were also associated with unfavourable OS (RR, 3.32; 95% CI 1.90–5.79; $p < 0.001$ and RR, 2.34, 95% CI 1.51–3.64; $p < 0.001$). Cumulative 5-years risk of secondary malignancy was 8.4% (95% CI 2–13%) and the only predictive factor for its occurrence was splenectomy ($p = 0.02$). Among patients with primary refractory HD treated with auto-HSCT, complete remission was achieved in 54%, and partial in 20%. Actuarial 3-year DFS and OS were 36% and 55%, respectively. In multivariate analysis, lack of bulky tumor and use of immunotherapy after auto-HSCT were favourable factors for both DFS and OS. High risk International Prognostic Score at the time of transplantation was also predictive for shorter DFS. In a multivariate analysis only bulky disease was found as independent prognostic factor (RR 1.98, 95% CI 1.23–3.18). There was no difference in OS between the treatment groups, 33.7% (CI 23–46%) in the auto-HSCT group and 35.6% (CI 25–50%) in standard chemotherapy arm. These results indicate that auto-HSCT is effective treatment option in the majority of patients with relapsed HD but doesn't have an advantage over standard chemotherapy in patients with primary refractory disease.

Key words: high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, Hodgkin's lymphoma

Wstęp

Chłoniak Hodgkina (CH) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Występuje z częstością 2–3 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. W przeciwieństwie do innych chłoniaków liczba nowych zachorowań na CH jest względnie stała. W krajach rozwijających się najwięcej zachorowań stwierdza się u dzieci, ich częstość spada w latach późniejszych [1]. W ostatnich latach wyjaśniono szereg mechanizmów transformacji nowotworowej w CH [2, 3]. Przegrupowane geny łańcucha ciężkiego (IgH) w komórkach Reed-Sternberga (RS) i Hodgkina (H) charakteryzują się dodatkowo obecnością hipermutacji somatycznych świadczących o ich wywodzeniu się z germinalnych limfocytów B [2]. Ustalenie pochodzenia komórek RS i H znalazło odzwierciedlenie w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dotyczącej chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego, w której zaproponowano nazwę „chłoniak Hodgkina” w miejsce „choroby Hodgkina” [4].

Od czasu wprowadzenia klasyfikacji Ann Arbor decyzje terapeutyczne w znacznym stopniu opierają się na ocenie czynników rokowniczych [5]. Obecnie w ocenie prognostycznej wykorzystuje się całą gamę parametrów rokowniczych odzwierciedlających masę i cechy charakterystyczne nowotworu, sposób rozprzestrzeniania się choroby, rodzaj interakcji z organizmem gospodarza oraz indywidualną charakterystykę kliniczną pacjenta [6]. Kilka z tych cech zostało włączonych do Międzynarodowego Indeksu Czynniki Prognostycznych (IPS, *International Prognostic Score*), który jest obecnie najpopularniejszym systemem prognostycznym u chorych z zaawansowaną postacią CH [7]. Znalazły się tam: stężenie albuminy w surowicy poniżej 4 g na decylitr, stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g na decylitr, płeć męska, wiek powyżej 45 lat, czwarty stopień zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor, liczba leukocytów powyżej 15 000 na mm³ oraz limfopenia z wartością limfocytów poniżej 600 na mm³ albo mniejsza niż 8% wszystkich krwinek białych. Szacowane 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (DFS, *disease free survival*) było zawarte w granicach od 100% przy nieobecności jakiegokolwiek z wymienionych czynników ryzyka do 51% przy obecności 5–7 z nich [8–10]. Duże znaczenie prognostyczne ma rodzaj nacieku histopatologicznego w węzle chłonnym lub innym nacieczonym narządzie. W wielu doniesieniach zwracano uwagę na złe rokowanie przy podtypie CH zubożałym w limfocyty (LD, *lymphocyte depleted*) [11]. Jego przeciwieństwo stanowi podtyp z dominującymi limfocytami (LP, *lymphocyte predominant*), w którym rokowanie jest bardzo dobre. Ze względu na istotne różnice w biologii, a także w przebiegu klinicznym najnowsza klasyfikacja WHO rozróżnia tak zwane postacie klasyczne ze stwardnieniem guzkowym

(NS, *nodular sclerosis*), z mieszanymi komórkami (MC, *mixed cellularity*) oraz wymienioną już uprzednio LD. Podgrupa CH rozpoznawana dotychczas jako LP została podzielona na należącego do grupy klasycznej chłoniaka bogatego w limfocyty (LR, *lymphocyte rich*) oraz tworzącą oddzielną grupę postacią guzkową, z dominacją limfocytów (NLP, *nodular lymphocyte predominant*) [4]. Leczenie zlokalizowanej postaci CH było przez długi czas wyłączną domeną radioterapeutów. Pomimo wzrostu odsetka uzyskiwanych remisji problemem pozostawały nawroty choroby poza napromienianym obszarem. Początkowo, w wypadku choroby zlokalizowanej powyżej przepony, postępowanie diagnostyczne wymagało chirurgicznej weryfikacji jamy brzusznej w połączeniu z usunięciem śledziony oraz pobraniem węzłów chłonnych i wycinków z wątroby [12–17]. W późniejszym okresie prace Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) pozwoliły na zastąpienie zwiadowczej laparotomii radioterapią o polu poszerzonym o węzły okołoaortalne zlokalizowane poniżej przepony oraz śledzionę. W kolejnym etapie postępowanie chirurgiczne z powodzeniem zastąpiono podawaniem skróconej chemioterapii poprzedzającej planowaną radioterapię [18–24]. Ten sposób postępowania pozwala na uzyskanie 5-letniego DFS u przeszło 95% chorych [25]. Przełomem w leczeniu choroby zaawansowanej był wprowadzony do praktyki klinicznej na początku lat 70. XX wieku schemat MOPP (mechloroetamina, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna) pozwalający na uzyskanie całkowitych remisji (CR, *complete remission*) u 84% chorych, spośród których 66% żyło bez nawrotu choroby powyżej 10 lat [26–28]. Równie skuteczny okazał się opracowany w Mediolanie schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) [29, 30]. Kolejną alternatywą stał się opracowany przez Niemiecką Grupę Badawczą Chłoniaka Hodgkina (GHSg, *German Hodgkin Study Group*) schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz jego zintensyfikowana wersja — eskalowany BEACOPP (składający się z tych samych leków jak standardowy BEACOPP, lecz podanych w wyższych dawkach) [31]. W randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym wykazano jego wyższość nad standardowym leczeniem COPP/ABVD (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon/doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Przeżycie 5-letnie wynosiło 83% wśród chorych leczonych COPP/ABVD, 88% po zastosowaniu BEACOPP oraz 91% po podaniu eskalowanego BEACOPP. U chorych z dużą masą guza zadawalające wyniki leczenia można także uzyskać za pomocą schematu Stanford V (winblastyna, doksorubicyna, winkrystyna, bleomycyna, nitrogranulogen, etopozyd oraz prednizon), którego integralną część stanowi radioterapia [32]. Według wstępnych doniesień, po przeszło 5 latach

obserwacji odsetek DFS wynosił 94%, a całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) 99%.

Według danych Europejskiego Rejestru Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMTR, *European Bone Marrow Transplant Registry*) szacuje się, że do 2002 roku w samej Europie wykonano 132 963 tego rodzaju zabiegów. Zdecydowaną większość z nich, bo aż 88 798, stanowiły przeszczepienia autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [33]. Istotny odsetek z nich stanowiły przeszczepienia wykonywane z powodu CH, gdyż pomiędzy 1990 a 2000 rokiem wykonano 9078 transplantacji, co stanowi aż 10,2% wszystkich przeprowadzonych w tym czasie zabiegów. Jeszcze lepszą ilustracją jest wzrost odsetka auto-HSCT wykonanych z powyższego wskazania w odniesieniu do 10 milionów mieszkańców. W 1990 roku wynosił on 9,3, w 1995 roku — 21,9, a w 2000 roku osiągnął 24,9.

Paradoksem jest, że w dobie medycyny opartej na faktach uzasadnieniem do stosowania wysokodawkowanej chemioterapii są wyniki zaledwie trzech prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych. W pierwszym z nich, obejmującym 40 pacjentów Brytyjskiej Narodowej Grupy Badawczej Chłoniaków (BNLI, *British National Lymphoma Investigators*), wykazano znamienne dłuższy czas do nawrotu choroby w grupie otrzymującej wysokodawkowaną chemioterapię BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) w porównaniu z pacjentami leczonymi standardowymi dawkami chemioterapii według schematu mini-BEAM ($p = 0,005$) [34]. Wydłużenie DFS nie miało jednak wpływu na przedłużenie OS. W 2002 roku opublikowano wyniki znacznie większego, bo obejmującego 161 pacjentów, badania przeprowadzonego przez EMBT [35]. Podobnie jak w badaniu BNLI, wykazano w nim istotną korzyść w aspekcie wydłużenia DFS, nie stwierdzono natomiast wpływu na OS. Również i w tym badaniu 47% pacjentów z grupy standardowej po nawrocie choroby zostało poddanych auto-HSCT. Niestety, także i tę próbę kliniczną przerwano przedwcześnie, tym razem ze względu na znamienne wyższą śmiertelność w ramieniu kontrolnym.

Inne z randomizowanych badań klinicznych dotyczyło pacjentów z CH wysokiego ryzyka będących w częściowej remisji (PR, *partial remission*) lub CR po leczeniu konwencjonalnym. Stu sześćdziesięciu trzech chorych, którzy odpowiedzieli na cztery cykle ABVD, było następnie dobieranych losowo do kolejnych cykli chemioterapii lub leczenia mieloablacyjnego połączonego z auto-HSCT. Po medianie czasu obserwacji 48 miesięcy nie stwierdzono różnic w zakresie DFS i OS [36].

Wysoka śmiertelność okołoprzeszczepowa oraz brak jednoznacznego korzystnego wpływu na przebieg choroby spowodowały, że metoda allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) nie znalazła szerszego zastosowania w leczeniu CH [9, 37–39]. W tej

sytuacji jedyną metodą postępowania w opornych na chemioterapię i nawrotowych postaciach choroby pozostawała wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT.

Jak dowodzą przedstawione powyżej wyniki badań, stosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT wydaje się skuteczną metodą leczenia, chociaż nie opartą na randomizowanych badaniach klinicznych. Brakuje przede wszystkim informacji dotyczących odległych wyników leczenia w odniesieniu do DFS i OS. Nie ma też jednoznacznie zdefiniowanych czynników predykcyjnych odpowiedzi na auto-HSCT oraz informacji o odległych powikłaniach tej procedury. Tym zagadnieniom była poświęcona bieżąca analiza retrospektywna u chorych z CH, przeprowadzona w oparciu o badania ankietowe z 16 ośrodków hematologicznych i onkologicznych w Polsce, działających w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) i jednego ośrodka zagranicznego.

Material i metody

Całkowita remisja była definiowana jako ustąpienie choroby w ocenie klinicznej i obrazowej, potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach przeprowadzonych w ciągu co najmniej jednego miesiąca. Niepewną CR (CRu, *complete remission uncertain*) rozpoznawano wówczas, gdy po leczeniu obserwowano utrzymywanie się stabilnych zmian radiologicznych, przy braku jakichkolwiek innych oznak aktywności choroby. Częściową remisję definiowano jako redukcję $\geq 50\%$ sumy średnic wszystkich ognisk choroby, bez pojawienia się nowych zmian. Pierwotna oporność była definiowana jako brak CR w odpowiedzi na dwa rodzaje standardowej chemioterapii lub uzyskanie PR/CR/CRu w wyniku jednego lub dwóch cykli powyższego leczenia, z późniejszą progresją w ciągu miesiąca od jego zakończenia. W jednej z analiz różniano dodatkowo całkowitą oporność na leczenie, gdy w wyniku dwóch rodzajów chemioterapii nie uzyskano nawet PR oraz zachowaną częściową wrażliwość na chemioterapię, gdy obserwowano krótkotrwałe (< 1 miesiąca) remisje choroby. Za wczesny nawrót uważano ponowne pojawienie się choroby przed upływem 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Późny nawrót miał miejsce, jeżeli choroba pojawiła się ponownie po 12 miesiącach od jego zakończenia. Mianem opornego nawrotu określano brak CR, CRu lub PR w wyniku jednego kursu klasycznego leczenia po nawrocie. Za dużą masę guza (*bulky disease*) uważano powiększenie węzłów chłonnych powyżej 5 cm lub takie poszerzenie cienia śródpiersia, że jego średnica na poziomie Th7 przekraczała 1/3 poprzecznego wymiaru klatki piersiowej. Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie wywiadu, badania fizykalnego oraz tomografii komputerowej. Do oceny remisji w przypadku resztkowych zmian w śródpiersiu wykorzystywano dodat-

kowo scyntyografię galem. Zaawansowanie kliniczne choroby oceniano na podstawie klasyfikacji Ann Arbor. Do oceny rokowania w przypadku zaawansowanej postaci CH korzystano z IPS, w tym za wysokie ryzyko przyjęto $IPS \geq 3$.

Charakterystyka badanych chorych

Informacje na temat wyników leczenia opornej lub nawrotowej postaci choroby pochodzą łącznie od 428 chorych z CH. Z powyższej grupy 352 chorych leczono wysokimi dawkami chemioterapii połączonej z auto-HSCT, w tym 35 pacjentów poddano powtórnemu przeszczepowi w celu konsolidacji uzyskanego efektu terapeutycznego lub z powodu nawrotu choroby. W pracy wykorzystano również informacje na temat chemioterapii w standardowych dawkach zastosowanej u 76 chorych z oporną postacią CH.

W analizie mającej na celu podsumowanie efektów leczenia oraz ustalenie czynników rokowniczych dla chorych poddanych chemioterapii w wysokich dawkach znalazło się 341 pacjentów. Średni czas od rozpoznania do auto-HSCT wynosił 24 miesiące (zakres 4–86 miesięcy). U żadnego z pacjentów materiał przeszczepowy pochodzący ze szpiku lub krwi obwodowej nie był poddany dodatkowej manipulacji *ex vivo*. Wśród rozpoznań histopatologicznych dominował typ NS rozpoznany u 220 chorych (65%), MC u 79 (23%), LD u 13 (4%) i LP u 10 (3%) chorych. U 19 (6%) pacjentów typ histopatologiczny CH nie był zdefiniowany.

W chwili rozpoznania większość chorych znajdowała się w III (123/37%) i II (115/33%), a w dalszej kolejności w IV (90/26%) oraz I (7/2%) stopniu zaawansowania choroby. Brak danych nie pozwalał na ustalenie zaawansowania choroby u 6 chorych (2%). Powiększenie śródpiersia stwierdzano u 244 (72%), natomiast nie obserwowano go u 72 pacjentów (21%), u 25 (7%) nie dostarczono danych dotyczących powyższej lokalizacji. Dużą masę guza stwierdzano u 81 (24%) chorych, nie obserwowano jej u 150 (44%), a informacji nie uzyskano o 110 pacjentach (32%). Występowanie objawów ogólnych zanotowano u 204 osób (60%). Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 25 (14–56) lat. W chwili przeszczepu wszyscy chorzy mieli ukończone 16 lat. Leczeniem pierwszego rzutu, zastosowanym zaraz po rozpoznaniu choroby, były ABVD u 93 pacjentów (27%), MOPP u 91 (27%), schemat hybrydowy MOPP/ABVD u 92 (27%), radioterapia u 12 (4%) oraz inne schematy terapeutyczne u 53 (16%). Mediana liczby rodzajów chemioterapii poprzedzających auto-HSCT wynosiła 2 (1–6). Radioterapię przed auto-HSCT otrzymało 116 osób (34%), a splenektomię wykonano u 16 (5%). Wskazaniami do przeprowadzenia auto-HSCT była pierwotna oporność u 91 pacjentów (27%), PR u 79 (23%), drugi i kolejne nawroty choroby u 63 (18%), późny nawrót u 57 (17%) oraz wczesny nawrót u kolejnych 51 (15%) chorych (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna w chwili rozpoznania 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 1. Initial characteristics of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba chorych (%)
Typ histologiczny	
<i>Nodular sclerosis</i>	220 (65)
<i>Mixed cellularity</i>	79 (23)
<i>Lymphocyte depletion</i>	13 (4)
<i>Lymphocyte predominance</i>	10 (3)
Nieznany	19 (6)
Płeć	
Żeńska	167 (49)
Męska	174 (51)
Zaawansowanie choroby	
I	7 (2)
II	115 (34)
III	123 (37)
IV	90 (27)
Objawy ogólne w chwili rozpoznania	
Tak	128 (40)
Nie	204 (60)
Zajęcie śródpiersia	
Nie	22 (21)
Tak	244 (72)
Brak danych	24 (7)
Duża masa guza	
Nie	150 (44)
Tak	81 (24)
Brak danych	110 (32)
Wiek w chwili rozpoznania	
Mediana (zakres)	25 (4–56)
Leczenie pierwszego rzutu	
AB VD	93 (27)
MOPP/ABVD	92 (27)
MOPP	91 (27)
Radioterapia	12 (4)

W chwili przeszczepu 66 chorych (19%) nadal wykazywało objawy ogólne, u 228 (67%) nie były one obecne, a o 47 (14%) chorych nie było informacji w tym zakresie. Podwyższone LDH stwierdzano u 59 chorych (17%), u 211 (62%) było ono w granicach normy, a o 71 (21%)

chorych brakowało szczegółowych danych. Wysokie ryzyko oceniane według IPS (≥ 3) stwierdzano u 61 (18%) chorych, a informacji na ten temat nie uzyskano u 69 (20%) pacjentów. Chorobę oporną na chemioterapię rozpoznano u 155 chorych (45%), z czego 91 (27%) była opornością pierwotną, a u 64 (18%) — opornym nawrotem. Stan zaawansowania choroby w chwili przeszczepu przedstawiał się następująco: 151 (44%) chorych znajdowało się w PR, 110 (32%) w CR, a 80 (23%) wykazywało nadal aktywną chorobę. Mediana wieku chorych w chwili przeszczepu wynosiła 28 (16–53) lat (tab. 2).

W kondycjonowaniu u 168 (49%) chorych stosowano BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan), CBV (cyklofosfamid, karmustyna, etopozyd) u 120 (35%), BuCy (busulfan, cyklofosfamid) u 16 (5%), napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*) u 5 (2%) oraz inne rodzaje u 24 (7%) chorych. Rodzaju zastosowanego schematu kondycjonującego nie podano u 8 (2%) chorych. Źródłem macierzystych komórek krwiotwórczych była krew obwodowa u 245 (72%) chorych lub szpik u 83 (24%). U 13 (4%) chorych zastosowano komórki macierzyste z obydwu źródeł. Krwiotwórcze czynniki wzrostu (G/GM-CSF) stosowano u 165 pacjentów (48%), ta sama liczba chorych przeżyła przeszczep bez ich podania, o 11 (4%) nie uzyskano informacji. U 25 (7%) chorych stosowano uzupełniającą radioterapię jako konsolidację auto-HSCT (tab. 3).

Metody statystyczne

Do porównania parametrów kliniczno-laboratoryjnych w obrębie badanych grup chorych wykorzystywano test chi kwadrat dla danych kategorycznych i t-test dla danych ciągłych. Prawdopodobieństwo DFS obliczano za pomocą metody Kaplana-Meiera od czasu uzyskania remisji do chwili nawrotu choroby lub zgonu. Całkowite przeżycie obliczano od momentu przeszczepu do daty zgonu, bez względu na jego przyczynę. Krzywe przeżycia były porównywane za pomocą testu *log-rank*. Do analizy wieloczynnikowej były włączane parametry, które w analizie jednoczynnikowej wykazywały znamienność przy poziomie istotności $p < 0,01$. W celu ustalenia wpływu leczenia na przeżycie stosowano analizę regresji proporcjonalnego ryzyka według Coxa. Wszystkie wartości „p” były dwustronne. Przedziały ufności odnosiły się do 95% granic.

Wyniki

Wyniki leczenia uzyskane za pomocą auto-HSCT w całej badanej grupie chorych

W okresie 100 dni od auto-HSCT 238 (70%) pacjentów uzyskało CR i 48 (14%) PR. Wśród chorych z CR 110 (32%) było w remisji już w chwili wykonywania prze-

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna w chwili przeszczepu 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 2. Clinical characteristics at the time of transplantation of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba chorych (%)
Wskazania do przeszczepu	
Pierwotna oporność	91 (27)
Nawrót > 12 miesięcy	57 (17)
Nawrót \leq 12 miesięcy	51 (15)
> 1 nawrót	63 (18)
Pierwsza częściowa remisja	79 (23)
Objawy ogólne	
Nie	228 (67)
Tak	66 (19)
Brak danych	47 (14)
Podwyższone LDH	
Nie	211 (62)
Tak	59 (17)
Brak danych	71 (21)
Punktacja wg Międzynarodowego Indeksu Czynn timerów Progностycznych	
≥ 3	61 (18)
< 3	211 (62)
Brak danych	69 (20)
Stan w chwili przeszczepu	
Choroba oporna	155 (45)
Pierwotna oporność	91 (27)
Oporny nawrót	64 (18)
CR	110 (32)
PR	151 (44)
< PR	80 (23)
Wiek, lata	
Mediana (zakres)	21 (16–53)

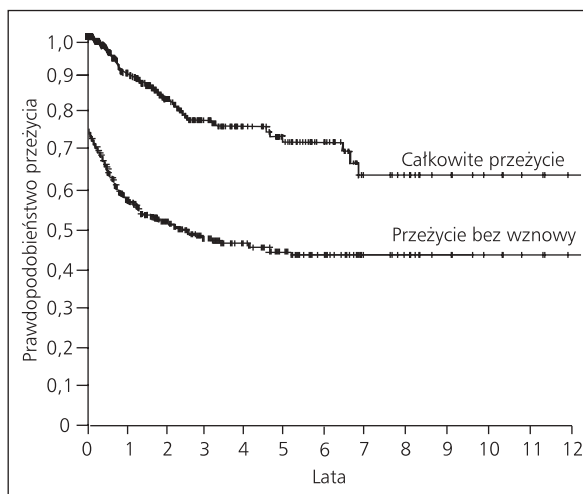
szczepu, a wysokodawkowana chemioterapia służyła u nich jedynie konsolidacji uprzednio zastosowanego leczenia. U pozostałych 128 (38%) pacjentów uzyskanie CR było efektem auto-HSCT. U 38 (11%) chorych po auto-HSCT obserwowano progresję choroby. Osiemnaśtu (5%) chorych zmarło w wyniku toksyczności leczenia. Spośród pacjentów, którzy znajdowali się po przeszczepie w CR, u 59 (25%) doszło do nawrotu choroby. Szacowany 5-letni DFS wynosił 45% (95% CI 39–51%), a odsetek 5-letniego OS 64% (95% CI 57–71%) (ryc. 1).

Tabela 3. Szczegółowa charakterystyka wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych u 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina

Table 3. Detailed characteristics of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation performed in 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma

Leczenie	Liczba chorych
Schemat kondycjonujący	
BEAM	168 (49)
CBV	120 (35)
BuCy	16 (5)
Skojarzony z TBI	5 (2)
Inny	24 (7)
Brak danych	8 (2)
Źródło komórek progenitorowych	
Szpik	83 (24)
Krew	245 (72)
Szpik i krew łącznie	13 (4)
Hematopoetyczne czynniki wzrostu po przeszczepie	
Nie	165 (48)
Tak	165 (48)
Brak danych	11 (3)
Regeneracja krwinek białych > 1,0 G/l	
Mediana	13
Zakres	5–70
Regeneracja granulocytów > 0,5 G/l	
Mediana	14
Zakres	5–73
Regeneracja płytek > 20 G/l	
Mediana	5
Zakres	0–90
Odpowiedź na chemioterapię w wysokich dawkach	
CR	238 (70)
PR	48 (14)
< PR	37 (11)
Zgon	18 (5)
Radioterapia po przeszczepie	
Nie	316 (93)
Tak	25 (7)

Spośród chorych poddanych auto-HSCT 186 (55%) było chemiowrażliwych, 87 (26%) chemioopornych, a u pozostałych 68 (20%) chorych wrażliwość na chemioterapię nie była oceniona. Spośród pacjentów z zachowaną chemiowrażliwością 168 (91%) uzyskało CR po auto-HSCT, a 8 (4%) uzyskało PR. Wśród pacjentów chemioopornych 30 (34%) uzyskało CR po auto-HSCT



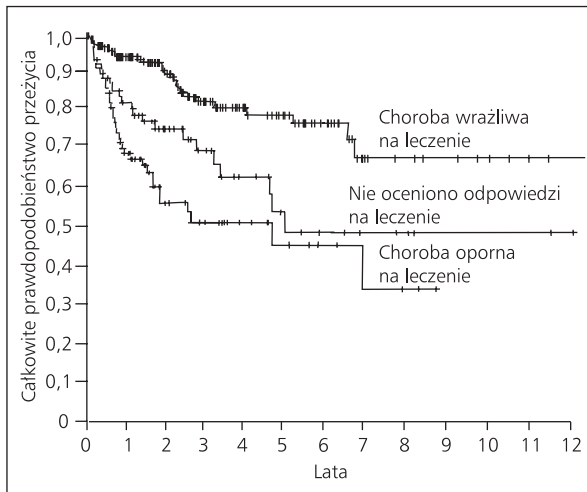
Rycina 1. Przeżycie bez nawrotu choroby i przeżycie całkowite 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Figure 1. Disease free and overall survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

i 20 (23%) uzyskało PR. Spośród tych, których chemiowrażliwość nie była zdefiniowana, u 39 (57%) uzyskano CR, a u 20 (29%) PR. Zaobserwowana liczba wczesnych zgonów w każdej z wymienionych grup wynosiła odpowiednio 7 (4%) wśród chorych z zachowaną chemiowrażliwością, 5 (6%) wśród chemioopornych oraz 5 (7%) u pacjentów, których chemiowrażliwość nie została zdefiniowana. Szacowany 5-letni DFS wynosił odpowiednio 62% (95% CI 52–72%), 16% (95% CI 8–24%) i 33% (95% CI 18–47%) ($p < 0,001$). Podobną różnicę zaobserwowano w 5-letnim OS, które wynosiło odpowiednio 79% (95% CI 71–87%), 46% (95% CI 30–61%) i 49% (95% CI 31–67%) ($p < 0,005$) (ryc. 2).

Czynniki predykcyjne skuteczności auto-HSCT w całej badanej grupie chorych

Analiza jednoczynnikowa wykazała istnienie pięciu parametrów o obciążającym znaczeniu prognostycznym dla DFS, w tym brak przynajmniej PR w chwili przeszczepu, trzy lub więcej linii chemioterapii poprzedzającej auto-HSCT, typ histologiczny CH inny niż LP, oporność na standardową chemioterapię oraz obecność objawów ogólnych choroby. Pacjenci, u których obserwowano aktywną chorobę w chwili przeszczepu, wykazywali odsetek 5-letniego DFS 16% (95% CI 7–24%) w porównaniu z 66% (95% CI 54–78%) u chorych będących w CR oraz 46% (95% CI 37–55%) w PR ($p < 0,001$) (ryc. 3). Wśród pacjentów, którzy otrzymali trzy lub więcej linii chemioterapii, prawdo-

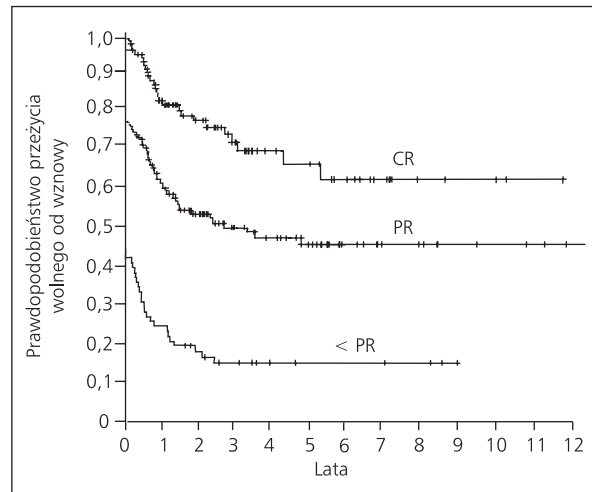


Rycina 2. Przeżycie całkowite 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na chemioterapię w standardowych dawkach

Figure 2. Overall survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to previous response to standard dose of chemotherapy

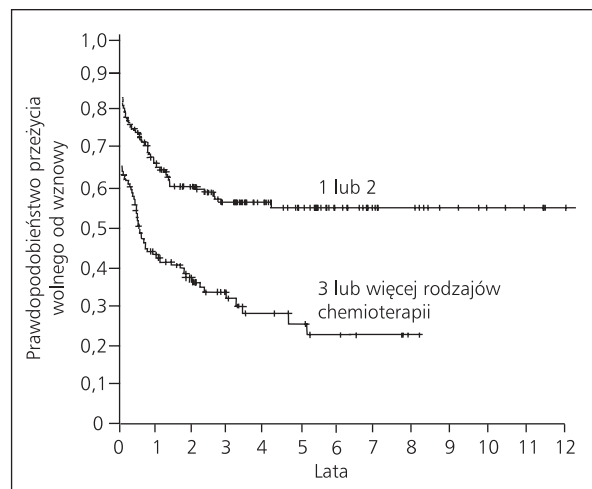
podobieństwo 5-letniego DFS wynosiło 26% (95% CI 16–36%) i było statystycznie niższe od 5-letniego DFS na poziomie 56% (95% CI 49–64%) u tych, którzy otrzymali 1–2 linie chemioterapii ($p = 0,01$) (ryc. 4). Najdłuższy DFS obserwowano u chorych z typem LP, ale tylko 10 osób z powyższym rozpoznaniem znalazło się w analizowanej grupie. W analizie wieloczynnikowej jedynie aktywna choroba w chwili przeszczepu (RR 2,92; 95% CI 1,68–5,08; $p < 0,001$) oraz mniej niż trzy linie leczenia poprzedzającego auto-HSCT (RR 2,16; 95% CI 1,42–3,30; $p < 0,001$) pozostały znamienne statystycznie dla DFS (tab. 4).

W odniesieniu do OS obciążającymi parametrami prognostycznymi w analizie jednoczynnikowej były aktywna choroba w chwili przeszczepu, trzy lub więcej linii leczenia poprzedzających auto-HSCT oraz obecność objawów ogólnych choroby w chwili przeszczepu. Pacjenci poddani auto-HSCT w CR wykazywali 5-letnie OS na poziomie 77% (95% CI 68–88%), a w PR 71% (95% CI 60–81%) (ryc. 5). Obie te grupy wykazywały odsetki 5-letniego OS znacznie wyższe od obserwowanych wśród chorych ze stabilną lub postępującą w chwili przeszczepu chorobą, gdzie prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 33% (95% CI 17–49%). Chorzy, którzy otrzymali jedną lub dwie linie leczenia przed auto-HSCT, wykazywali 5-letni OS na poziomie 78% (95% CI 71–85%) w porównaniu z 39% (95% CI 24–53%) u chorych, którzy otrzymali uprzednio trzy lub więcej linii leczenia (ryc. 6).



Rycina 3. Przeżycie bez nawrotu choroby 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w zależności od stanu zaawansowania choroby w chwili przeszczepu; CR — całkowita remisja, PR — częściowa remisja, < PR — pacjenci z chorobą stabilną lub postępującą po leczeniu

Figure 3. Disease free survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to disease stage at the time of transplantation



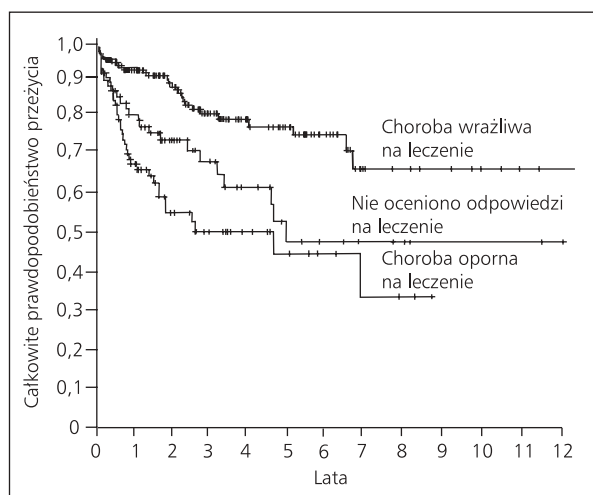
Rycina 4. Przeżycie bez nawrotu choroby 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w zależności od liczby uprzednio otrzymanych cykli chemioterapii w standardowych dawkach

Figure 4. Disease free survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to the number of previous standard-dose chemotherapy lines

Tabela 4. Wielowariantowa analiza czynników ryzyka dla przeżycia bez nawrotu choroby 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

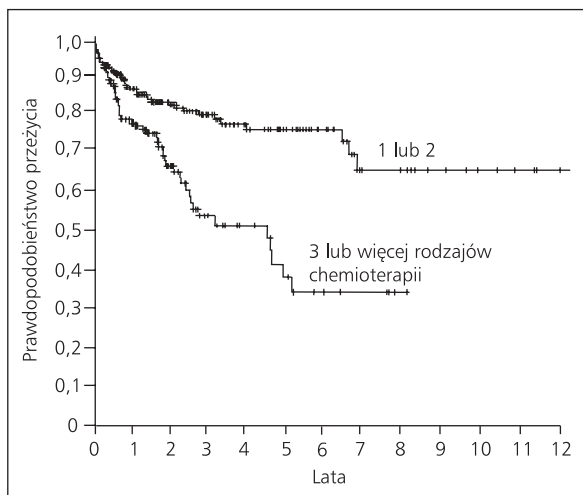
Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors for disease free survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	RR	(95% CI)	Wartość p
Stan w chwili przeszczepu			
CR	1,00		
PR	1,32	(0,81–2,15)	0,28
< PR	2,92	(1,68–5,08)	< 0,001
Ilość linii wcześniejszej chemioterapii			
< 3	1,0		
≥ 3	2,16	(1,42–3,30)	< 0,001



Rycina 5. Przeżycie całkowite 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w zależności od stopnia chemiowrażliwości choroby przed transplantacją

Figure 5. Overall survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to the chemosensitivity of disease before transplantation



Rycina 6. Przeżycie całkowite 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w zależności od liczby uprzednio otrzymanych cykli chemioterapii w standardowych dawkach

Figure 6. Overall survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to the number of previous standard-dose chemotherapy lines

Wszystkie wymienione powyżej czynniki rokownicze istotne w analizie jednoczynnikowej, poza obecnością objawów ogólnych w chwili przeszczepu, potwierdziły swoją wartość rokowniczą w ocenie wieloparametrycznej (tab. 5).

Przebieg regeneracji układu krwiotwórczego po auto-HSCT w całej badanej grupie chorych

Mediana czasu regeneracji granulocytów > 0,5 G/l po auto-HSCT wynosiła 14 dni (zakres 5–73). Regeneracja

była znacząco szybsza u chorych, u których źródłem komórek macierzystych była krew obwodowa (mediana 14 dni, zakres 5–73 dni), w porównaniu z materiałem pobranym ze szpiku (mediana 17 dni, zakres 8–39) ($p < 0,001$) (tab. 3). Zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu również przyczyniło się do szybszej regeneracji granulocytów, która wynosiła 13 dni (zakres 5–73) u chorych, którzy otrzymali G-CSF lub GM-CSF, w porównaniu z 15 dniami (zakres 7–37) u pozostałych chorych ($p = 0,02$). Mediana czasu regeneracji płytek krwi > 50 G/l po auto-HSCT wynosiła 15 dni

Tabela 5. Wielowariantowa analiza czynników ryzyka dla przeżycia całkowitego 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 5. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival of 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	RR	(95% CI)	Wartość p
Stan w chwili przeszczepu			
CR	1,00		
PR	1,18	(0,66–2,10)	0,58
< PR	3,32	(1,90–5,79)	< 0,001
Ilość linii wcześniejszej chemioterapii			
< 3	1,0		
≥ 3	2,34	(1,51–3,64)	< 0,001

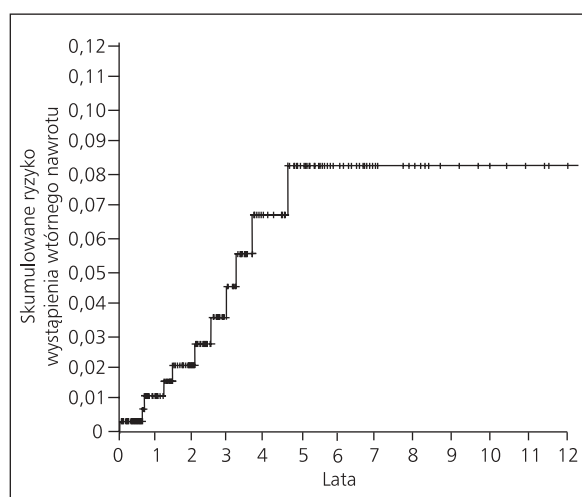
(zakres 0–90). Szybkość regeneracji również i w tym przypadku była zależna od źródła komórek macierzystych. Wykorzystanie materiału pochodzącego z krwi obwodowej wiązało się z regeneracją płytek krwi trwającą 13 dni (zakres 1–90) w porównaniu z 20 dniami (zakres 8–47) w przypadku jego pobrania ze szpiku ($p < 0,001$).

Wtórne nowotwory po auto-HSCT w całej badanej grupie chorych

Wśród wszystkich chorych z CH poddanych auto-HSCT odnotowano 11 (3,2%) przypadków wtórnych nowotworów. U 7 chorych rozpoznano zespół mielodysplastyczny/ostrą białaczkę szpikową, u 2 chłoniaka niezziarnicznego, u pozostałych 2 pacjentów stwierdzono guzy lite. Średni czas od auto-HSCT do rozpoznania wtórnego nowotworu wynosił 21 miesięcy (zakres 3–54 miesiące). Skumulowane 5-letnie ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu w badanej grupie chorych wynosiło 8,4% (95% CI 2–13%) (ryc. 7). Siedmiu spośród 11 (64%) chorych z wtórnym nowotworem otrzymało wcześniej radioterapię jako leczenie wspomagające, a u 5 chorych podawano krwiotwórcze czynniki wzrostu. Jedynym czynnikiem, który w istotny sposób zwiększał ryzyko zachorowania na wtórny nowotwór, było wcześniejsze usunięcie śledziony ($p = 0,02$). Nie zaobserwowano, aby inne analizowane parametry kliniczno-laboratoryjne, w tym liczba wcześniejszych linii chemioterapii, wiek, płeć, radioterapia przed auto-HSCT lub po auto-HSCT wpływały w istotny sposób na ryzyko pojawienia się wtórnego nowotworu.

Wyniki leczenia uzyskane za pomocą auto-HSCT w grupie chorych z pierwotną opornością

W analizie uwzględniono dane pochodzące od 65 chorych spełniających kryteria pierwotnej oporności. Średni czas obserwacji wynosił 26 miesięcy (zakres 0–115 miesięcy). W powyższej grupie było 29 (45%) kobiet i 36 (55%) mężczyzn,



Rycina 7. Skumulowane ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu u 341 chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Figure 7. Cumulative risk of secondary malignancy in 341 patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

38 chorych (58%) z postacią NS, 21 (32%) z postacią MC oraz 6 (9%) z postacią LP. W stopniu zaawansowania choroby III według Ann Arbor było 28 (43%) pacjentów, 19 (29%) w stopniu IV i 18 (28%) w stopniu II. Objawy ogólne obserwowano u 54 (83%) chorych, lokalizację pozawęzłową u 28 (43%), zajęcie śródpiersia u 56 (86%), podwyższone LDH u 20 (38%), IPS ≥ 3 u 19 (44%) spośród 43 analizowanych pacjentów. Leczeniem pierwszego rzutu był ABVD lub MOPP/ABV+/-D u 24 (37%) pacjentów, MOPP u 15 (23%), inne leczenie u 2 (3%) chorych. W leczeniu drugiego rzutu stosowano zazwyczaj ABVD lub DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), które otrzymało 13 (20%) pacjentów,

Tabela 6. Charakterystyka kliniczna w chwili rozpoznania 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 6. Initial characteristics of 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba chorych (%)
Typ histologiczny	
<i>Nodular sclerosis</i>	38 (58)
<i>Mixed cellularity</i>	21 (32)
<i>Lymphocyte depletion</i>	6 (9)
Płeć	
Żeńska	29 (45)
Męska	36 (55)
Zaawansowanie w chwili rozpoznania	
II	18 (28)
III	28 (43)
IV	19 (29)
Objawy ogólne	
Nie	11 (17)
Tak	54 (83)
Lokalizacja pozawęzłowa	
Nie	37 (57)
Tak	28 (43)
Zajęcie śródpiersia	
Nie	9 (14)
Tak	56 (86)
Podwyższone LDH	
Nie	32 (62)
Tak	20 (38)
Międzynarodowy Indeks Czynników Prognostycznych ≥ 3	
Nie	24 (56)
Tak	19 (44)
Wiek w chwili rozpoznania	
Mediana (zakres)	23 (12–51)
Leczenie pierwszego rzutu	
ABVD	13 (20)
DHAP	13 (20)
EVA	8 (12)
MiniBEAM	5 (8)
Nie stosowano	7 (11)
Inny schemat	19 (29)
Ilość cykli indukcyjnych	
Mediana (zakres)	2 (1–5)
Radioterapia przed przeszczepem	
Nie	30 (46)
Tak	35 (54)

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna w chwili przeszczepu 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 7. Clinical characteristics at the time of transplantation of 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba (%)
Objawy B	
Nie	20 (31)
Tak	44 (69)
Lokalizacja pozawęzłowa	
Nie	37 (57)
Tak	28 (43)
Podwyższone LDH	
Nie	33 (39)
Tak	23 (41)
Międzynarodowy Indeks Czynników Prognostycznych ≥ 3	
Nie	43 (69)
Tak	19 (31)
Duża masa guza (> 5 cm)	
Nie	55 (89)
Tak	7 (11)
Wiek, lata	
Mediana (zakres)	25 (16–52)

miniBEAM/DexaBEAM u 8 (12%), EVA (etopozyd, winblastyna, doksorubicyna) u 5 (8%), inne leczenie u 19 (29%) chorych. Mediana liczby linii chemioterapii stosowanych przed auto-HSCT wynosiła 2 (1–5). U 35 (54%) chorych zastosowano radioterapię jako leczenie uzupełniające (tab. 6).

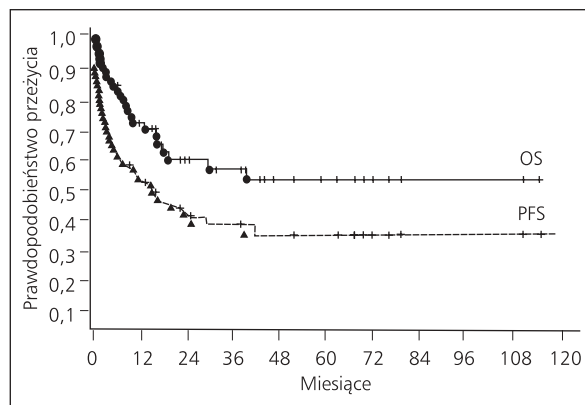
W momencie przeszczepu 44 chorych (69%) nadal wykazywało obecność objawów ogólnych choroby, u 28 (43%) stwierdzano jej pozawęzłową lokalizację, u 23 (41%) obserwowano podwyższone LDH, IPS ≥ 3 stwierdzano u 19 pacjentów (31%), a dużą masę guza u 7 (11%) (tab. 7). Leczeniem kondycjonującym u 43 (66%) chorych było BEAM, u 18 (28%) CBV, u pozostałych 4 (6%) inny schemat leczenia. Źródłem macierzystych komórek krwiotwórczych była krew obwodowa u 33 (51%) chorych, u 29 (45%) szpik lub obydwie źródła u pozostałych 3 (5%) chorych. Po auto-HSCT krwiotwórcze czynniki wzrostu zastosowano u 25 (38%) pacjentów, u 4 (6%) chorych zastosowano uzupełniającą radioterapię, a u 14 (22%) leczenie podtrzymujące interferonem alfa (IFN α), a u kolejnych 4 (6%) pacjentów IFN α w połączeniu z interleukiną 2 (IL-2) (tab. 8).

Tabela 8. Szczegółowa charakterystyka wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych u 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina

Table 8. Detailed characteristics of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation performed in 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma

	Liczba (%)
Kondycjonowanie	
BEAM	43 (66)
CBV	18 (28)
Inny schemat	4 (6)
Źródło komórek progenitorowych	
Szpik	29 (45)
Krew	33 (51)
Szpik i krew łącznie	3 (5)
Czynniki wzrostu po przeszczepie	
Nie	40 (62)
Tak	25 (38)
Odpowiedź na leczenie	
CR	35 (54)
PR	13 (20)
< PR	9 (14)
Zgon	8 (12)
Radioterapia po przeszczepie	
Nie	61 (94)
Tak	4 (6)
Immunoterapia po przeszczepie	
Nie	47 (72)
Interferon α	14 (22)
Interferon α + Interleukina-2	4 (6)

Spośród 65 chorych z pierwotną opornością 48 (74%) uzyskało pozytywny efekt leczenia po auto-HSCT, w tym 35 (54%) CR i 13 (20%) PR. Prawdopodobieństwo 3-letniego OS wynosiło 55% (95% CI 41–69%), a 3-letniego DFS 36% (95% CI 23–50%) (ryc. 8). W analizowanej grupie chorych odnotowano 8 (11%) zgonów, z czego 7 miało bezpośredni związek z procedurą auto-HSCT, a jeden był skutkiem śródmiąższowego zapalenia płuc po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. W okresie obserwacji nie zanotowano ani jednego przypadku wtórnego nowotworu. W analizie jednoczynnikowej wykazano 4 parametry obciążające DFS i OS, w tym IPS ≥ 3 w chwili rozpoznania ($p = 0,02$ i $p = 0,005$) oraz w chwili przeszczepu ($p < 0,01$ i $p = 0,05$), brak immunoterapii podtrzymującej po auto-HSCT ($p = 0,04$ i $p < 0,01$) oraz obecność dużej masy guza w chwili przeszczepu ($p < 0,01$ i $p = 0,04$). Brak immunoterapii po auto-HSCT ($p < 0,01$), obecność dużej masy guza ($p < 0,01$)



Rycina 8. Przeżycie bez nawrotu choroby i przeżycie całkowite 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych; OS — przeżycie całkowite, PFS — przeżycie bez wznowy choroby

Figure 8. Disease free and overall survival of 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

oraz IPS ≥ 3 ($p < 0,01$) pozostały znamienne dla DFS również w analizie wieloczynnikowej (tab. 9). Ta sama analiza wykonana dla OS wykazała znamienność statystyczną dla braku immunoterapii po auto-HSCT ($p < 0,01$) oraz obecności dużej masy guza w chwili przeszczepu ($p < 0,01$) (tab. 10).

Porównanie wyników leczenia za pomocą auto-HSCT i chemioterapii standardowej w grupie chorych z pierwotną opornością

W obydwu badanych grupach analizie poddano po 76 chorych z pierwotnie oporną postacią CH. W chwili rozpoznania mediana wieku chorych wynosiła 31,5 (17–59) lat, 18 (24%) wykazywało obecność objawów ogólnych choroby, IPS ≥ 3 stwierdzano u 16 (20%), zaawansowanie choroby w stopniu III stwierdzano u 32 (42%) pacjentów, u 22 (29%) w IV, a 21 (28%) w II stopniu zaawansowania według Ann Arbor. Powiększenie śródpiersia stwierdzano u 50 (66%) chorych, u 20 (26%) LDH było w granicach normy, a u 27 (36%) podwyższone. Dużą masę guza stwierdzano u 24 osób (32%) (tab. 11). Mediana liczby rodzajów chemioterapii podanych przed włączeniem do badania wynosiła 2 (1–6), w tym 47 (62%) chorych otrzymało do dwóch cykli leczenia, a 29 (38%) trzy i więcej.

W leczeniu pierwszego rzutu 34 chorych otrzymało MOPP (45%), 30 (40%) MOPP/ABV +/-D, 10 (14%) ABVD oraz 2 (1%) radioterapię. W drugim rzucie ABVD stosowano u 12 (16%) leczonych, DexaBEAM u 8 (10%), DHAP u 8 (10%), EVA u 8 (10%), inne schematy chemioterapii u 34 (46%), a u 6 (8%) radioterapię. U 34 (45%) chorych obserwowano całkowitą oporność na standardową

Tabela 9. Wielowariantowa analiza czynników ryzyka dla przeżycia bez nawrotu choroby 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 9. Multivariate analysis of prognostic factors for disease free survival of 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba pacjentów	RR	95% CI	Wartość p
Międzynarodowy Indeks Czynn timerów Prognostycznych				
< 3	43	3,17	1,37–7,36	< 0,01
≥ 3	19			
Immunoterapia po przeszczepie				
Nie	47	0,18	0,06–0,50	< 0,01
Tak	18			
Średnica węzłów przed przeszczepem				
< 5 cm	43	3,95	1,46–10,67	< 0,01
≥ 5 cm	8			

Tabela 10. Wielowariantowa analiza czynników ryzyka dla przeżycia całkowitego 65 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

Table 10. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival of 65 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Liczba pacjentów	RR	95% CI	Wartość p
Międzynarodowy Indeks Czynn timerów Prognostycznych				
< 3	43			NS
≥ 3	19			
Immunoterapia po przeszczepie				
Nie	47	0,19	0,06–0,62	< 0,01
Tak	18			
Średnica węzłów przed przeszczepem				
< 5 cm	43	9,65	3,34–27,88	< 0,01
≥ 5 cm	8			

chemioterapię, 36 (48%) wykazywało częściową chemiowrażliwość, a u kolejnych 6 (7%) chorych ocena chemiowrażliwości nie była możliwa. Ogółem 48 (63%) chorych odpowiedziało na zastosowane leczenie. Wśród nich u 23 (30%) uzyskano CR i u 25 (33%) PR. W trakcie obserwacji 37 (49%) chorych zmarło w wyniku progresji choroby. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 35,6% (95% CI 23–50%).

Mediana wieku 76 chorych leczonych za pomocą auto-HSCT wynosiła 24 (12–56) lata. W chwili rozpoznania 45 (59%) chorych wykazywało obecność objawów ogólnych, a u 11 (14%) stwierdzano IPS ≥ 3. Zaawansowa-

nie choroby przedstawiało się następująco: 23 (30%) było w II stopniu zaawansowania, 32 (42%) było w stopniu zaawansowania III, 23 (30%) w stopniu IV, a 20 (26%) w II stopniu według klasyfikacji Ann Arbor. Powiększenie śródpiersia stwierdzano u 56 (74%) chorych, u 30 (39%) LDH było w granicach normy, a dużą masę guza stwierdzano u 24 (32%). Mediana liczby rodzajów chemioterapii przed włączeniem do badania wynosiła 2 (1–10), w tym 46 (61%) chorych otrzymało do dwóch cykli leczenia, 29 (38%) trzy i więcej (tab. 9). W leczeniu pierwszego rzutu 32 (42%) chorych otrzymało ABVD, 20 (26%) MOPP/ABV+/-D, 20 (26%)

Tabela 11. Porównanie charakterystyki klinicznej chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych lub chemioterapii w standardowych dawkach

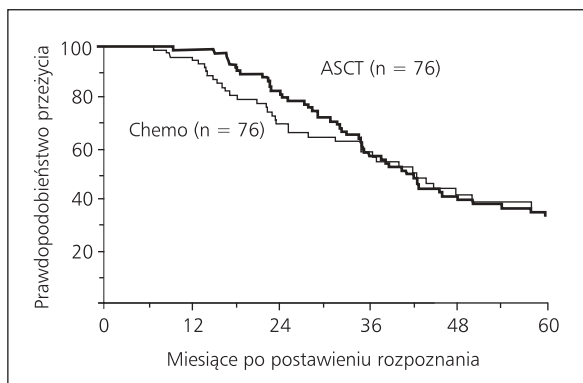
Table 11. Comparison of clinical characteristics of patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation or with chemotherapy at standard doses

	ABMT (n = 76)	Standardowa chemioterapia (n = 76)	Wartość p
Płeć			
Żeńska	38	32	0,33
Męska	38	44	
Wiek, lata			0,001
Mediana (zakres)	24 (12–56)	31,5 (17–59)	
Objawy			
Nie	45	58	0,031
Tak	30	18	
Brak danych	36	9	
Międzynarodowy Indeks Czynników Prognostycznych			
0–2	45	51	0,68
≥ 3	30	16	
Brak danych	1	9	
Ilość linii przedniej chemioterapii			
0–2	46	47	0,95
≥ 3	29	29	
Brak danych	1	0	
Duża masa guza			
Nie	36	36	1,00
Tak	24	24	
Brak danych	16	16	
Całkowita oporność na leczenie			
Nie	42	36	0,31
Tak	34	34	
Brak danych	0	6	
Zaawansowanie choroby (Ann Arbor)			
2	20	21	0,78
3	32	32	
4	23	22	
Brak danych	1	1	
Zajęcie śródpiersia			
Nie	16	25	0,13
Tak	56	50	
Brak danych	4	1	
LDH			
Normalne	30	20	0,03
Podwyższone	16	27	
LDH	30	29	

Tabela 12. Szczegółowa charakterystyka wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych u 76 chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina
Table 12. Detailed characteristics of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation performed in 76 patients with primary refractory Hodgkin lymphoma

	Liczba chorych (%)
Kondycjonowanie	
BEAM	30 (39)
CBV	35 (46)
Inny	11 (15)
Źródło komórek progenitorowych	
Szpik	26 (34)
Krew	48 (63)
Szpik i krew łącznie	2 (3)
Hematopoetyczne czynniki wzrostu po przeszczepie	
Nie	32 (42)
Tak	44 (58)
Radioterapia przed przeszczepem	
Nie	30 (39)
Tak	46 (61)
Radioterapia po przeszczepie	
Nie	71 (93)
Tak	5 (7)

ABVD, 2 (3%) inne leczenie oraz 2 (3%) radioterapię. W drugim rzucie ABVD zastosowano u 18 (24%) chorych, DHAP u 12 (16%), EVA u 8 (10%), MOPP/ABVD u 5 (7%), DexaBEAM u 3 (4%), inne schematy chemioterapii u 23 (30%), a u 7 (9%) radioterapię (tab. 9). U 42 (55%) chorych obserwowano całkowitą oporność na standardową chemioterapię, a 34 (45%) wykazywało częściową chemiowrażliwość. W leczeniu kondycjonującym CBV zastosowano u 35 (46%) pacjentów, BEAM u 30 (39%) oraz inne schematy u 11 (15%) chorych. W 48 (63%) przypadkach komórki macierzyste pochodziły z krwi obwodowej, w 26 (34%) ze szpiku, a u 2 chorych (3%) korzystano z obu źródeł (tab. 12). Krwiotwórcze czynniki wzrostu stosowano u 44 (61%) chorych. Radioterapię przed auto-HSCT otrzymało 46 (61%) pacjentów (tab. 11). Ogółem 53 (70%) chorych odpowiedziało na zastosowane leczenie, w tym 31 (41%) uzyskało CR i 22 (29%) PR. Siedmiu (9%) chorych zmarło w wyniku toksyczności auto-HSCT, a w późniejszym okresie 31 (41%) zmarło w wyniku progresji choroby. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 33,7% (95% CI 23–46%).



Rycina 9. Porównanie przeżycia całkowitego chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych [ASCT] z grupą chorych leczonych chemioterapią w standardowych dawkach [Chemo]

Figure 9. Comparison of overall survival of patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation with those treated with chemotherapy at standard doses

Porównanie obu grup chorych z pierwotną chemoopornością, leczonych za pomocą auto-HSCT lub chemioterapią standardową, wykazało, że nie były one całkowicie zrównoważone pod względem występowania czynników ryzyka, w tym wieku ($p = 0,001$), objawów ogólnych ($p = 0,031$) i aktywności LDH ($p = 0,03$). W analizie jednoczynnikowej jedynie obecność dużej masy guza w chwili przeszczepu ($p = 0,0043$) oraz brak całkowitej lub tylko częściowej odpowiedzi na chemioterapię ($p = 0,051$) okazały się istotnymi czynnikami ryzyka dla OS. W analizie wieloparametrycznej tylko duża masa guza zachowała znamienność statystyczną (RR 1,98; 95% CI 1,23–3,18), ($p = 0,005$). Zastosowanie auto-HSCT nie miało istotnego znaczenia prognostycznego dla OS (ryc. 9) (tab. 13).

Dyskusja

Pomimo licznych doniesień na temat efektów leczenia z wykorzystaniem wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z auto-HSCT, przez długi czas nie była znana rzeczywista wartość terapeutyczna tego postępowania u chorych z CH w pierwotnej oporności i w okresie nawrotu chłoniaka. Brakowało długoletnich obserwacji na dużych liczebnie grupach chorych, które pozwoliłyby na wiarygodną ocenę tego sposobu postępowania. Wyniki przedstawionego powyżej badania wskazują, że auto-HSCT jest skuteczną metodą leczenia u większości, ale nie u wszystkich takich chorych. Szanse na 5-letnie przeżycie bez nawrotu choroby po auto-HSCT ma 45% chorych, a 64% na przeżycie całkowite. Wczesna śmiertel-

Tabela 13. Wielowariantowa analiza czynników ryzyka dla przeżycia całkowitego chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych i leczonych chemioterapią w dawkach standardowych
Table 13. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival of patients with primary refractory Hodgkin lymphoma treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation and those treated with chemotherapy at standard doses

	Liczebność grupy	RR (95% przedział ufności)	Wartość p
Leczenie			
Przeszczep	60	1,0	0,92
Chemioterapia	60	1,03 (0,63–1,67)	
Duża masa guza			
Nie	72	1,0	0,005
Tak	48	1,98 (1,23–3,18)	

ność związana z procedurą transplantacyjną nie przekracza 5%. Podobne spostrzeżenia opisali Sureda i wsp. na podstawie analizy 494 chorych z CH leczonych za pomocą auto-HSCT [40]. Jest to praca obejmująca jak dotąd największą grupę chorych. Pięcioletnie przeżycie bez nawrotu choroby wynosiło w tej grupie 45%, a przeżycie całkowite 54,5%. Obydwie wartości były zbliżone do obserwowanych we własnym materiale. Podobne wyniki uzyskano także w innych ośrodkach (tab. 14). W analizie wieloczynnikowej aktywna choroba w chwili przeszczepu oraz mniej niż trzy rodzaje leczenia poprzedzającego auto-HSCT okazały się zmiennie statystyczne dla DFS oraz OS. W pracy Suredy i wsp., podobnie jak w badaniu własnym, istotnymi czynnikami ryzyka dla auto-HSCT okazały się obecność aktywnej choroby w chwili przeszczepu oraz dwie lub więcej linii chemioterapii poprzedzającej auto-HSCT [40]. Dodatkowym czynnikiem obciążającym było przeprowadzenie auto-HSCT przed 1992 rokiem. Leczenie przeprowadzone w latach późniejszych charakteryzowało się istotnie mniejszą śmiertelnością. Analiza własnego materiału nie potwierdziła tej zależności, co może wynikać z faktu, że przed 1992 rokiem w Polsce wykonywano jedynie nieliczne transplantacje macierzystych komórek krwiotwórczych.

Znaczenie aktywności choroby w chwili przeszczepu było podkreślane również w innych doniesieniach. Horning i wsp. na podstawie analizy 190 chorych poddanych chemioterapii w wysokich dawkach zaobserwowali gorsze rokowanie u osób z aktywną chorobą w chwili HSCT [41]. Złe rokowanie było związane także z zajęciem szpiku lub płuc przy nawrocie oraz obecnością objawów ogólnych w chwili przeszczepu. Akpek i wsp. analizowali losy 157 chorych z CH leczonych allo- lub auto-HSCT [37]. Jedynym czynnikiem predykcyjnym dla nawrotu choroby okazał się stan zaawansowania CH w chwili przeszczepu. Innymi parametrami o znaczeniu prognostycznym był rodzaj odpowiedzi na leczenie w standardowych daw-

kach oraz rok wykonania auto-HSCT. Podkreślając znaczenie stanu zaawansowania choroby w chwili przeszczepu należy dodać, że w grupie własnej nie obserwowano różnicy pomiędzy chorymi przeszczepianymi w CR lub PR. Niekorzystne rokowanie jednoznacznie było związane jedynie z brakiem przynajmniej PR w chwili przeszczepu.

Drugim z czynników niekorzystnie wpływających na OS i DFS była większa liczba linii chemioterapii poprzedzająca auto-HSCT. Chopra i wsp. z BNLI zaobserwowali, że w grupie 155 chorych poddanych wysokodawkowanej chemioterapii zmiennie wyższa śmiertelność występowała u tych, którzy otrzymali uprzednio trzy lub więcej linii klasycznej chemioterapii [34]. Sureda i wsp. sugerowali, że wynikało to z gorszego stanu fizycznego pacjentów związanego z bardziej intensywnym uprzednim leczeniem [40]. Zależność powodzenia przeszczepu od mniejszej liczby wcześniejszych linii chemioterapii stwierdzili również Nademanee i wsp. na podstawie danych pochodzących od 85 pacjentów z *City of Hope* [42]. Do innych czynników istotnych dla OS autorzy ci wykazali także pozawęzłową lokalizację choroby w chwili przeszczepu.

Wyższa śmiertelność okołoprzeszczepowa, obserwowana przez Suredę i wsp. u chorych poddanych auto-HSCT przed 1992 rokiem wynikała w dużym stopniu ze stosowania szpiku jako głównego źródła macierzystych komórek krwiotwórczych, co miało wpływ na wolniejszą regenerację hemopoezy po przeszczepieniu. Podobne wnioski przyniosły również inne badania kliniczne. Hartmann i wsp. porównali losy 129 dzieci chorych na chłoniaki oraz guzy lite, leczonych za pomocą auto-HSCT. Sześćdziesięcioro czworo z nich otrzymało przeszczepienie komórek z krwi obwodowej, u pozostałych stosowano materiał ze szpiku. U dzieci przeszczepianych komórkami pochodzącymi z krwi zaobserwowano nie tylko krótszy czas regeneracji liczby granulocytów oraz łączny czas pobytu w szpitalu, ale również istotnie krót-

Tabela 14. Wyniki leczenia chorych z nawrotowym i pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych prezentowane w innych publikacjach

Table 14. Results of treatment of patients with relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma with the use of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation as presented in others series

Autor, rok publikacji	Liczba pacjentów	EFS	OS	Wczesne zgony (%)	Wtórne nowotwory	Czynniki ryzyka dla EFS	Czynniki ryzyka dla OS
Sureda 2001	494	45% (po 5 latach)	55% (po 5 latach)	9	4% (po 5 latach)	Stan w chwili przeszczepu, liczba rodzajów chemioterapii przed przeszczepem	Stan w chwili przeszczepu, liczba rodzajów chemioterapii przed przeszczepem, rok wykonania przeszczepu
Chopra 1993	155	50% (po 5 latach)	55% (po 5 latach)	10	2/155	Duża masa guza, liczba rodzajów poprzedzającej chemioterapii, płeć żeńska	Brak danych
Horning 1997	119	48% (po 4 latach)	52% (po 4 latach)	5	5% (po 4 latach)	Obecność objawów ogólnych, zajęcie szpiku lub płuc przy nawrocie, stan w chwili przeszczepu	Obecność objawów ogólnych, zajęcie szpiku lub płuc przy nawrocie, stan w chwili przeszczepu
Akpek 2001	104	26% (po 10 latach)	37% (po 10 latach)	16	3/104	Rok wykonania przeszczepu, stan w chwili przeszczepu	Brak danych
Nademanee 1995	85	58% (po 2 latach)	75% (po 2 latach)	13	6% (po 3 latach)	Liczba cykli chemioterapii poprzedzającej przeszczep	Liczba cykli chemioterapii poprzedzającej przeszczep, choroba pozawęzłowa w chwili kondycjonowania
Własna grupa	341	45% (po 5 latach)	64% (po 5 latach)	5	8% (po 5 latach)	Stan w chwili przeszczepu, liczba rodzajów chemioterapii przed przeszczepem	Stan w chwili przeszczepu, liczba rodzajów chemioterapii przed przeszczepem

szy czas regeneracji liczby płytek krwi [43]. W innym badaniu, dotyczącym wyłącznie dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub CH, 58 pacjentów otrzymało wysokodawkowaną chemioterapię według protokołu BEAM połączoną z podaniem macierzystych komórek krwiotwórczych pochodzących ze szpiku lub krwi obwodowej [44]. Również i w tym badaniu obserwowano istotne skrócenie czasu regeneracji neutrocytów i płytek przy przeszczepie pochodzącym z krwi. Krótszy był też pobyt w szpitalu i ilość przetoczonych preparatów krwiopochodnych. Majolino i wsp., korzystając z bazy EBMTR, porównali na zasadzie dobieranych par efekty przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych pochodzących z obu źródeł. Regeneracja po auto-HSCT z krwi była znamienne krótsza, a wczesna śmiertelność wynosiła 3,5% w porównaniu z 7% przy przeszczepie pochodzącym ze szpiku, lecz różnice te nie były istotne statystycznie [45]. We własnym materiale większość auto-HSCT przeprowadzono po 1992 roku, a źródłem macierzystych komórek krwiotwórczych była krew obwodowa. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła 5% i nie odbiegała ona od wartości opisywanych w innych badaniach, pomimo nie stosowania rutynowo krwiotwórczych czynników wzrostu [35–37, 46–48].

Późna toksyczność związana z leczeniem przeciwnowotworowym jest bardzo istotnym, choć często lekceważonym problemem klinicznym. Jak się szacuje, aż 29% chorych z CH umiera z powodu późnych powikłań leczenia, niezwiązanych z nawrotem choroby podstawowej. Jednym z najistotniejszych powikłań jest wystąpienie wtórnego nowotworu. W przedstawianej analizie odnotowano 11 (3,2%) takich przypadków, a 5-letnie skumulowane ryzyko ich wystąpienia wynosiło 8,4%. Jedyнным ustalonym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia było wcześniejsze usunięcie śledziony. W grupie chorych opisaney przez Suređę i wsp. skumulowane 5-letnie ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu wynosiło 4,3%, a czynnikami ryzyka dla jego wystąpienia okazały się napromienianie całego ciała przed auto-HSCT i wiek chorego powyżej 40 lat [40]. Innymi czynnikami ryzyka było także stosowanie skojarzonej chemioradioterapii, predyspozycje genetyczne oraz zaawansowany wiek chorych [49, 50]. Pierwsza z wymienionych przyczyn mogłaby uzasadniać częstsze występowanie wtórných nowotworów w materiale przez nas analizowanym, gdyż auto-HSCT był przez długi czas uważany w Polsce za ostatnią z możliwych opcji leczenia, po którą sięgano po niepowodzeniu wielu innych metod. Prawdopodobnie stąd także wynika wyższy odsetek chorych poddanych radioterapii przed auto-HSCT w porównaniu z innymi grupami badawczymi. Najczęstszym z obserwowanych wtórných nowotworów była ostra białaczka, często poprzedzona fazą zespołu mielodysplastycznego. W materiale własnym powikłanie to obserwowano u 7 spośród 11 chorych z wtórnymi

nowotworami. Stosunkowo dużą częstość występowania tego powikłania obserwowali także inni autorzy. Skumulowane ryzyko szacuje się na 4–15% po 5 latach, a szczyt zapadalności przypada na okres 2–6 lat po auto-HSCT [51–54]. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia wtórných ostrych białaczek są wcześniejsze leczenie lekami alkilującymi, zaawansowany wiek chorych w chwili przeszczepu, użycie etopozydu do mobilizacji komórek macierzystych oraz mała liczba przeszczepionych komórek. Podwyższone ryzyko wtórnej ostrej białaczki u chorych poddanych usunięciu śledziony stwierdzili również inni autorzy [54, 55]. Obserwacja ta powinna stanowić dodatkowy argument przeciwko splenektomii, wykonywanej bez istotnych wskazań medycznych u chorych z CH.

Najważniejszą publikacją dotyczącą późnych powikłań po auto-HSCT u chorych z CH jest doniesienie Bhatia i wsp. [48]. Wśród 854 chorych, którzy przeżyli dłużej niż 2 lata po auto-HSCT, ryzyko zgonu z powodu wtórných nowotworów było 13-krotnie wyższe w porównaniu ze zdrową populacją. Wśród wtórných nowotworów dominowały ostre białaczki. Ryzyko wystąpienia guza litego oszacowano na poziomie 1–4,9% po 10 latach oraz 7,6% po 15 latach [56]. Bardziej narażeni byli chorzy otrzymujący uprzednio chemioterapię według schematu MOPP oraz chemioterapię skojarzoną z radioterapią [57]. Czynniki ryzyka jego wystąpienia były młodszy wiek w chwili rozpoznania i leczenia, wyższa dawka otrzymanej radioterapii i dłuższy czas, jaki upłynął od jej zakończenia [58].

Jak wskazują odległe obserwacje, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą linię chemioterapii, mają niewielką szansę na uzyskanie remisji po kolejnych liniach leczenia. Bonfante i wsp., analizując losy 115 pacjentów opornych na leczenie naprzemienne MOPP/ABVD, wykazali, że szanse na przeżycie 8 lat wynoszą zaledwie 8% [59]. Jostings i wsp. analizowali dalsze losy chorych z pierwotną opornością na podstawie analizy bazy danych GHSG. Wśród 3807 pacjentów u 206 stwierdzono pierwotną oporność [60]. Spośród tych chorych 74% było leczonych za pomocą chemioterapii, 23% otrzymało radioterapię, a 3% nie otrzymało żadnego leczenia ze względu na szybką progresję choroby. Szacowany 5-letni DFS w całej grupie wynosił 17%, a OS 26%. Gdy uwzględniano jedynie chorych poddanych chemioterapii, powyższe odsetki wynosiły odpowiednio 31% i 43%. W analizie wieloczynnikowej obciążającymi czynnikami rokowniczymi były zły stan ogólny i wiek chorych powyżej 50 lat oraz niemożność uzyskania co najmniej PR po wcześniejszej chemioterapii.

Przez długi czas jedyną alternatywną metodą postępowania w wypadku niepowodzenia klasycznej chemioterapii była radioterapia. Choć jest ona skuteczna, to może być zastosowana u niewielu chorych, przede wszystkim ze zlokalizowaną postacią CH. U zdecydowanej więk-

szości pacjentów zaawansowanie choroby powoduje konieczność zastosowania leczenia systemowego. Kwalifikowanie do auto-HSCT pacjentów z pierwotnie oporną postacią choroby opierało się przede wszystkim na doświadczeniu klinicznym, a nie na wynikach randomizowanych badań klinicznych. Pierwsze publikacje na temat efektów wysokodawkowanej chemioterapii, dotyczące znaczącej liczby chorych, zaczęły się pojawiać po 2000 roku. Do tej pory nie przeprowadzono żadnego prospektywnego badania porównującego wysokodawkowaną chemioterapię z leczeniem alternatywnym. Z tego też wynikało istotne znaczenie analiz retrospektywnych przeprowadzonych na materiale własnym. Wyniki naszych badań wskazują na prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat na poziomie 55%, w tym bez nawrotu choroby w 36%. Obserwacja ta była zbliżona do wyników opublikowanych przez Lazarusa i wsp. w oparciu o dane pochodzące od 122 chorych z pierwotnie chemooporną postacią CH, zgłoszone do Rejestru Autologicznych Przeszczepów Krwi i Szpiku (ABMTR, *Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*) [14]. W przedstawionej analizie 3-letni DFS wynosił 38%, a OS 50%. W innej grupie, analizowanej przez Reece i wsp., odsetki te po medianie czasu obserwacji trwającym 3,6 roku wynosiły odpowiednio 42% i 60% [61]. W kolejnych badaniach 5-letni DFS wynosił od 25% do 32%, a OS od 35% do 55% [13, 46, 62, 63]. Morabito i wsp. przedstawili wyniki leczenia 72 chorych z pierwotnie oporną postacią choroby, wyselekcjonowanych spośród 1078 pacjentów leczonych w ramach różnych badań prospektywnych [64]. Po wstępnym leczeniu 24 z nich otrzymało chemioterapię standardową, 21 było leczonych z wykorzystaniem auto-HSCT, a u 21 szybka progresja choroby nie pozwoliła na zastosowanie żadnego leczenia ratunkowego. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 2,8 roku 5-letnie przeżycie dla całej grupy wynosiło 49%.

Przy ocenie wyników leczenia za pomocą auto-HSCT w pierwotnie odpornej postaci CH należy zwrócić uwagę na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową na poziomie 8–17%. W badanej przez nas podgrupie chorych z pierwotną opornością odsetek ten wynosił 11% i był istotnie wyższy od 5% odsetka śmiertelności stwierdzonego w całej populacji chorych z CH po auto-HSCT. Nie ulega wątpliwości, że przeszczepy w tej podgrupie chorych są szczególnie ryzykowne, a uzyskane wyniki w dużym stopniu zależą od doboru pacjentów. W badaniu Jostingsa i wsp. tylko 33% pacjentów z pierwotnie oporną postacią CH zostało zakwalifikowanych do wysokodawkowanej chemioterapii [63]. W pozostałych przypadkach odstąpiono od auto-HSCT ze względu na szybką progresję choroby lub wiek chorych powyżej 60 lat, a także z powodu powikłań po wcześniejszej chemioterapii w standardowych dawkach. Choć odległe wyniki auto-HSCT nie odbiegały istotnie od uprzednio prezentowanych, wczesna śmiertelność wynosiła tylko

8%. Jest więc oczywiste, że dla odległych wyników leczenia za pomocą auto-HSCT duże znaczenie ma odpowiedni dobór chorych, przy czym jedyne wiarygodne dane można było uzyskać poprzez ich porównanie z grupą kontrolną, co zostało przedstawione w dalszej części analizy.

W analizie podgrupy chorych z pierwotnie oporną postacią CH leczoną za pomocą auto-HSCT, starano się odpowiedzieć na pytanie, które z parametrów kliniczno-laboratoryjnych mogą mieć wpływ na późniejsze losy chorego. W analizie wieloczynnikowej znaleziono dwie zmienne mające wpływ na DFS i OS. Pozytywny wpływ miało stosowanie immunoterapii po auto-HSCT, a obecność dużej masy guza okazała się obciążającym czynnikiem rokowniczym. W niektórych badaniach II fazy u chorych po auto-HSCT także uzyskano poprawę wyników leczenia za pomocą konsolidacji skojarzonym podawaniem IFN α z IL-2 [65, 66]. W pierwszym z nich 32 chorych na chłoniaka nieziarniczego oraz 24 z CH po auto-HSCT otrzymało taką formę immunoterapii. Wyniki leczenia porównano z 61 pacjentami z grupy historycznej. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 34 miesiące 80% chorych z grupy otrzymującej immunoterapię oraz 53% w grupie kontrolnej nadal pozostawało w remisji ($p < 0,01$). Pomimo tego, że różnica w liczbie chorych pozostających w remisji była znamienna statystycznie, nie przekładała się ona na wydłużenie OS. W podobnym badaniu dotyczącym dzieci chorych na CH, chłoniaki nieziarnicze oraz guzy lite w wyniku immunoterapii stwierdzono istotny wzrost liczby limfocytów CD8, ale nie wykazano jej wpływu na czas przeżycia chorych. Pomyślne wyniki badań II fazy z udziałem samego IFN α w podtrzymywaniu remisji u chorych na CH przedstawili Avilzeze i wsp. [67]. Autorzy randomizowali do leczenia podtrzymującego IFN α 128 pacjentów, którzy uzyskali CR po leczeniu pierwszej linii. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 74 miesiące 91% chorych leczonych IFN α było nadal w CR w porównaniu z 58% chorych pozostających w remisji w grupie kontrolnej. Ta istotna różnica miała wpływ na OS, gdyż po 7 latach żyło 92% pacjentów w grupie leczonej IFN α i 67% w grupie kontrolnej. Korzystny wpływ leczenia podtrzymującego nie został jednak potwierdzony wynikami innych badań [68].

Drugim z czynników wpływających na wyniki leczenia za pomocą auto-HSCT u chorych z pierwotnie oporną postacią CH była obecność dużej masy guza. Rokownicze znaczenie tego parametru zostało wykazane wcześniej przez Choprę i wsp., którzy dużą masę guza definiowali jako powiększenie węzłów chłonnych przekraczające 10 cm średnicy [34]. Parametrem, który nie został włączony do analizy wieloczynnikowej, pomimo znamienności w analizie jednoczynnikowej, było także wysokie ryzyko oceniane na podstawie IPS w chwili rozpoznania. System ten został opracowany przez Hasenclevera i wsp. dla chorych otrzymujących standardową chemiote-

rapię [7]. Jego wartość prognostyczną potwierdzono także u chorych poddanych auto-HSCT [49]. Ocena wchodzących w jego skład czynników prognostycznych może stanowić istotną wskazówkę rokowniczą w zakresie DFS i OS. Niestety, z uwagi na retrospektywny charakter niniejszej pracy jedynie u 42 chorych były dostępne wszystkie informacje o parametrach wchodzących w zakres IPS w chwili rozpoznania. Wnioski uzyskane na podstawie niepełnych danych mogły być mylące, dlatego odstąpiono od włączenia IPS do analizy wieloparametrycznej.

Pomimo znacznej zgodności podstawowych parametrów opisujących wyniki chemioterapii w wysokich dawkach u pacjentów z pierwotnie oporną postacią choroby, czynniki rokownicze dla DFS i OS, wymieniane w większości publikacji, nie zawsze były te same. W cytowanym już badaniu Lazarusa i wsp., niekorzystne rokowanie było związane z występowaniem objawów ogólnych przed wysokodawkowaną chemioterapią oraz złym stanem ogólnym chorych [14]. Obecność objawów ogólnych jako obciążającego czynnika ryzyka zaobserwowali również Constans i wsp. [46]. Innymi parametrami o niekorzystnym wpływie na OS było także zastosowanie chemioterapii MOPP w pierwszej linii leczenia, duża masa guza oraz dwie lub więcej linii standardowego leczenia poprzedzającego auto-HSCT. W badaniu opublikowanym przez Andre i wsp. czynnikiem ryzyka była także niekorzystna odpowiedź na leczenie poprzedzające auto-HSCT i zły stan ogólny chorego w chwili rozpoczęcia procedury transplantacyjnej [13]. W publikacji Sweetenham i wsp. niekorzystne rokowanie obserwowano także u chorych, którzy otrzymywali przed auto-HSCT leczenie drugiego rzutu mające doprowadzić do remisji w chwili przeszczepu [62]. Rokowanie pogarszało również opóźnienie wysokodawkowanej chemioterapii powyżej 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W badaniu Jotingsa i wsp. czynnikami ryzyka były także zły stan ogólny i wiek chorego powyżej 50 lat oraz brak nawet przejściowej remisji po leczeniu standardowym [60]. Według Reece i wsp., czynnikiem ryzyka było także wcześniejsze podawanie bleomycyny, które istotnie zwiększało toksyczność płucną [61]. W badaniu Morabito i wsp. czynnikami ryzyka były wiek powyżej 45 lat, obecność objawów ogólnych oraz zły stan ogólny chorego [64].

Powyższy przegląd doniesień wskazuje, że nie ma uniwersalnego czynnika rokowniczego u chorych z pierwotnie oporną postacią CH. Główne znaczenie w doborze potencjalnych kandydatów do leczenia wysokimi dawkami chemioterapii mają stan ogólny i wiek chorego oraz tempo progresji choroby umożliwiające przygotowanie procedury transplantacyjnej. Pojawia się pytanie, czy u tak wyselekcjonowanych chorych nie można byłoby uzyskać remisji za pomocą chemioterapii w standardowych dawkach. Brak randomizowanych badań w tym zakresie powoduje, że jedynym źródłem wiedzy pozostają prace oparte na porównaniu z grupą historyczną. W bada-

nej grupie własnej odpowiedź na chemioterapię w wysokich dawkach wynosiła 70% (w tym 41% CR), a na leczenie standardowe 63% (w tym 30% CR). Całkowite przeżycie 5-letnie w pierwszej grupie wynosiło 33,7%, a w drugiej — 35,6%. Nie zaobserwowano przewagi jednej z tych metod leczenia w zakresie OS i DFS. W analizie wieloparametrycznej jedynym czynnikiem rokowniczym dla OS pozostała duża masa guza. Należy jednak podkreślić, że grupy chorych nie były zrównoważone w zakresie badanych czynników prognostycznych.

Porównanie wyników leczenia za pomocą chemioterapii w wysokich dawkach z historycznymi wynikami leczenia pierwotnie odpornej postaci CH prezentowały dwie grupy badawcze. Grupa francuska GELA (*Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*) porównywała wyniki chemioterapii w wysokich dawkach zastosowanej u 89 chorych, u których nigdy nie uzyskano remisji choroby lub mieli jej nawrót w ciągu trzech miesięcy od zakończenia leczenia [13]. W grupie kontrolnej znalazło się 258 pacjentów o podobnej charakterystyce klinicznej, ale leczonych konwencjonalnie. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 5-letni DFS w grupie leczonej auto-HSCT wynosił 25%, a OS — 35%. Przeżycie 6-letnie od chwili rozpoznania dla chorych poddanych chemioterapii w wysokich dawkach wynosiło 38%, a dla chorych leczonych standardową chemioterapią — 29%. Różnica na korzyść pierwszego rodzaju leczenia nie była istotna statystycznie ($p = 0,58$). W innym badaniu Yuen i wsp. ze Stanford analizowali losy 60 chorych z CH, którzy otrzymali auto-HSCT z powodu pierwotnej oporności [69]. Wyniki porównano następnie z grupą kontrolną, dobraną na podstawie czynników ryzyka spośród 103 pacjentów leczonych w sposób konwencjonalny. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 3,6 roku szacowany 4-letni DFS wynosił 62% w pierwszej grupie oraz 32% w drugiej, a OS nie różnił się istotnie i wynosił 54% u chorych poddanych wysokodawkowanej chemioterapii oraz 47% wśród leczonych chemioterapią w dawkach standardowych.

Jak wskazują wyniki powyższych badań, zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT przyniosło pewien postęp w leczeniu pierwotnie opornych i nawrotowych postaci CH, ale uzyskane efekty nie były do końca satysfakcjonujące. Dalsze zwiększanie dawek chemioterapii nie było możliwe ze względu na ryzyko związane z toksycznością narządową, dlatego w ostatnim czasie podjęto próbę poprawienia wyników leczenia za pomocą chemioterapii sekwencyjnej. Pierwsze doniesienie na ten temat przedstawił Gianni i wsp. [70]. Chorem opornym na standardowe leczenie pierwszego rzutu (MOPP lub ABVD) lub u których doszło do nawrotu choroby przed 12 miesiącami od uzyskania remisji, podano w sposób sekwencyjny submaksymalne dawki chemioterapii. Leki zostały dobrane tak, aby uniknąć krzyżowej oporności. Na zakończenie chemiotera-

pii stosowano mieloablacyjną radioterapię całego ciała, połączoną z auto-HSCT. Do badania włączono 25 pacjentów, CR uzyskano u 72%. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 3,5 roku szacowane 4-letnie DFS wynosiło 49%. Nie obserwowano żadnego zgonu spowodowanego toksycznością leczenia.

Podobną strategię leczenia sekwencyjnego zastosowali Jostings i wsp. u 102 pacjentów z pierwotnie oporną i nawrotową postacią choroby [71]. Po DHAP, standardowym leczeniu podawanym w przypadku oporności na MOPP/ABVD, rutynowo pobierano macierzyste komórki krwiotwórcze. W następnym etapie stosowano eskalowane dawki metotreksatu, winkrystyny oraz etopozydu, po czym podawano standardowe leczenie kondycjonujące według schematu BEAM. Wśród 102 pacjentów włączonych do badania CR uzyskano u 72% chorych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy 78% chorych żyło, w tym 59% pozostawało w CR. Czynniki predykcyjnymi negatywnej odpowiedzi na leczenie były brak CR po chemioterapii DHAP oraz krótki czas do wystąpienia nawrotu choroby, a w przypadku OS także obecność niedokrwistości.

Strategię leczenia sekwencyjnego zastosowali także Ferme i wsp. [72]. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na standardowe leczenie, otrzymywali 2–3 cykle składające się z mitoksantronu, ifosfamidu, winorelbiny i etopozydu, po czym stosowano wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Wśród 67 chorych z pierwotną opornością szacowany 5-letni OS wynosił 30%. Chorzy, którzy nie otrzymali planowanego przeszczepu, a jedynie poprzedzającą, eskalowaną chemioterapię standardową, rokowali znamienne gorzej.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że wysokodawkowana chemioterapia wspomaganą auto-HSCT jest metodą o potwierdzonej wartości terapeutycznej w leczeniu nawrotowej postaci CH. Za pomocą tej metody, 5-letni OS można uzyskać u 64% chorych, w tym u 45% bez kolejnego nawrotu choroby. Do tak intensywnego leczenia powinni być kwalifikowani chorzy, u których w wyniku chemioterapii w standardowych dawkach uzyskano CR lub PR, chociaż wydaje się, że auto-HSCT nie powinien być poprzedzony więcej niż dwoma liniami leczenia. W przypadku pierwotnej oporności CH szansa na 5-letnie przeżycie po auto-HSCT zmniejsza się do 34%. W tej grupie chorych nie wykazano przewagi wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT nad chemioterapią prowadzoną w standardowych dawkach.

Podziękowania składam wszystkim osobom, których bezcenny udział pozwolił na realizację badania, a w szczególności dla Krzysztofa Warzochy, Rafała Dziadziuszko, Jacka Jassem, Ryszarda Szydło, Wandy Knopińskiej-Postuszny, Andrzeja Hellmanna, Łucji Kachel, Jerzego Hołowieckiego, Jolanty Goździk, Anny Czyż, Janusza Hansza, Mieczysława Komarnickiego, Piotra Smolewskiego, Agaty Kuś,

Tadeusza Robaka, Michała Osowieckiego, Jana Walewskiego, Armona Naglera, Tadeusza Zemelki, Mieczysława Pawlickiego, Zdzisława Sawickiego, Marka Wojtukiewicz, Grzegorza Charlińskiego, Wiesława Jedrzejczaka, Patrycji Mensah, Wojciecha Jurczaka, Aleksandra Skotnickiego, Marioli Sędzimirskiej, Andrzeja Lange, Wiesława Sawickiego, Kazimierza Sułka, Małgorzaty Wach oraz Anny Dmoszyńskiej.

Piśmiennictwo

1. Cartwright R.A., Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol. Oncol.* 2004; 22: 11–26.
2. Kanzler H., Hansmann M.L., Kapp U. i wsp. Molecular single cell analysis demonstrates the derivation of a peripheral blood-derived cell line (L1236) from the Hodgkin/Reed-Sternberg cells of a Hodgkin's lymphoma patient. *Blood* 1996; 87: 3429–3436.
3. Kuppers R., Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 471–493.
4. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting — Airlie House, Virginia, November 1997. *Hematol. J.* 2000; 1: 53–66.
5. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971; 31: 1860–1861.
6. Zander T., Wiedenmann S., Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 1): 67–74.
7. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–1514.
8. Balducci L., Phill D.M., Davis K.M., Files J.C., Khansur T., Hardy C.L. Systemic treatment of cancer in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1988; 7: 119–150.
9. Gajewski J.L., Phill 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.
10. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and age. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–135.
11. Gobbi P.G., Cavalli C., Federico M. i wsp. Hodgkin's disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988; 1: 675–679.
12. Martinet O., Bettschart V., Scholl B., Suter M. Value of laparoscopic staging for Hodgkin disease. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2000; 10: 335–337.
13. Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L. i wsp. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 222–229.
14. Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.J., Vose J.M., Armitage J.O., Bierman P.J. i wsp. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 1999; 7: 534–545.
15. Carde P., Hagenbeek A., Hayat M. i wsp. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2258–2272.
16. Abrahamsen A.F., Hannisdal E., Nome O. i wsp. Clinical stage I and II Hodgkin's disease: long-term results of therapy without laparotomy. Experience at one institution. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 145–150.
17. Glatstein E., Guernsey J.M., Rosenberg S.A., Kaplan H.S. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; 24: 709–718.
18. Cosset J.M., Henry-Amar M., Meerwaldt J.H. i wsp. RTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 1992; 28A: 1847–1850.

19. Tubiana M., Cosset J.M., Carde P., Henry-Amar M., Hayat M., Amiel J.L. The contribution of clinical trials to the treatment of patients with early stages of Hodgkin's disease. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1986; 12: 105–112.
20. Tubiana M., Hayat M., Henry-Amar M. i wsp. Five-year results of the EORTC randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer* 1981; 7: 355–363.
21. Tubiana M., Henry-Amar M., Carde P. i wsp. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. *Blood* 1989; 73: 47–56.
22. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M., Breur K., van der Werf-Messing B., Burgers M. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer* 1979; 15: 645–657.
23. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. i wsp. The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984; 10: 197–210.
24. Ferme C., Teillet F., d'Agay M.F., Gisselbrecht C., Marty M., Boiron M. Combined modality in Hodgkin's disease. Comparison of six versus three courses of MOPP with clinical and surgical restaging. *Cancer* 1984; 54: 2324–2329.
25. Santoro A., Bonadonna G., Valagussa P. i wsp. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 27–37.
26. Longo D.L. Is anything better than MOPP? *Hematol. Oncol.* 1993; 11: 65–71.
27. Little R., Wittes R.E., Longo D.L., Wilson W.H. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 584–558.
28. Longo D.L., Young R.C., Wesley M. i wsp. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1295–1306.
29. Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 739–746.
30. Santoro A., Bonadonna G. Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1979; 2: 101–105.
31. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., Lathan B., Paulus U., Hasenclever D. i wsp. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2386–2395.
32. Horning S.J., Williams J., Bartlett N.L., Bennett J.M., Hoppe R.T., Neuberg D., Cassileth P. Assessment of the stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 972–980.
33. Gratwohl A., Baldomero H., Horisberger B., Schmid C., Passweg J., Urbano-Ispizua A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100: 2374–2386.
34. Chopra R., McMillan A.K., Linch D.C. i wsp. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood* 1993; 81: 1137–1145.
35. 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.
36. Federico M., Bellei M., Brice P. i wsp. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2320–2325.
37. Akpek G., Ambinder R.F., Piantadosi S. i wsp. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4314–4321.
38. Sureda A., Schmitz N. Role of allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 1): 128–132.
39. Schmitz N., Sureda A. The role of allogeneic stem-cell transplantation in Hodgkin's disease. *Eur. J. Haematol.* 2005; (supl. 66): 146–149.
40. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. i wsp. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1395–1404.
41. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S. i wsp. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89: 801–813.
42. Nademanee A., O'Donnell M.R., Snyder D.S. i wsp. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85: 1381–1390.
43. Hartmann O., Le Corroller A.G., Blaise D. i wsp. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 600–607.
44. Schmitz N., Linch D.C., Dreger P. i wsp. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347: 353–357.
45. Majolino I., Pearce R., Taghipour G., Goldstone A.H. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 509–517.
46. Constans M., Sureda A., Terol M.J. i wsp. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 745–751.
47. Ferme C., Mounier N., Casasnovas O. i wsp. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 107: 4636–4642.
48. Bhatia S., Robison L.L., Francisco L. i wsp. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005; 105: 4215–4222.
49. Bierman P.J., Lynch J.C., Bociek R.G. i wsp. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1370–1377.
50. Brown J.R., Yeckes H., Friedberg J.W. i wsp. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2208–2214.
51. Tichelli A., Socie G. Considerations for adult cancer survivors. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2005: 516–522.
52. Miller J.S., Arthur D.C., Litz C.E., Neglia J.P., Miller W.J., Weisdorf D.J. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood* 1994; 83: 3780–3786.
53. Darrington D.L., Vose J.M., Anderson J.R. i wsp. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2527–2534.
54. Andre M., Henry-Amar M., Blaise D. i wsp. Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92: 1933–1940.
55. van Leeuwen F.E., Somers R., Hart A.A. Splenectomy in Hodgkin's disease and second leukaemias. *Lancet* 1987; 2: 210–211.
56. Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J., Ramsay N.K., Neglia J.P., Robison L.L. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1352–1358.
57. Bonadonna G., Viviani S., Bonfante V., Gianni A.M., Valagussa P. Survival in Hodgkin's disease patients — report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 998–1006.
58. Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. i wsp. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 745–751.

59. Bonfante V., Santoro A., Viviani S. i wsp. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 528–534.
60. Josting A., Rueffer U., Franklin J., Sieber M., Diehl V., Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280–1286.
61. Reece D.E., Barnett M.J., Shepherd J.D. i wsp. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16–213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86: 451–456.
62. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. i wsp. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3101–3109.
63. Josting A., Reiser M., Rueffer U., Salzberger B., Diehl V., Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 332–339.
64. Morabito F., Stelitano C., Luminari S. i wsp. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: a report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISEL). *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 283–288.
65. Nagler A., Ackerstein A., Or R., Naparstek E., Slavin S. Immunotherapy with recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon-alpha in lymphoma patients postautologous marrow or stem cell transplantation. *Blood* 1997; 89: 3951–3959.
66. Vlk V., Eckschlager T., Kavan P. i wsp. Clinical ineffectiveness of IL-2 and/or IFN alpha administration after autologous PBSC transplantation in pediatric oncological patients. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 17: 31–44.
67. Aviles A., Diaz-Maqueo J.C., Talavera A., Nambo M.J., Garcia E.L. Maintenance therapy with interferon alfa 2b in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1998; 30: 651–656.
68. Maloisel F., Voillat L., Chenard M.P., Boehn A., Lioure B., Oberling F. Interferon-alpha-2b in the management of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 405–406.
69. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., Halpern J.D., Horning S.J. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 814–822.
70. Gianni A.M., Siena S., Bregni M. i wsp. Prolonged disease-free survival after high-dose sequential chemo-radiotherapy and haemopoietic autologous transplantation in poor prognosis Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1991; 2: 645–653.
71. Josting A., Rudolph C., Mapara M. i wsp. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann. Oncol.* 2005; 16: 116–123.
72. Ferme C., Mounier N., Divine M. i wsp. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 467–475.

Komentarz redakcyjny do pracy pt. „Rola wysokodawkowanej chemioterapii w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w chłoniaku Hodgkina”

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Chłoniak Hodgkina (CH) jest chorobą nowotworową układu chłonnego charakteryzującą się obecnością komórek Reed-Sternberga (R-S) i Hodgkina (H). Zachorowalność na CH wynosi 2–3 nowych przypadków na 100 000 osób rocznie, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. W krajach rozwiniętych obserwuje się dwumodalny rozkład zachorowalności. Pierwszy szczyt zachorowań występuje w wieku 15–35 lat, a drugi po 50 roku życia [1]. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w poznaniu mechanizmów ontogenetycznych i etiopatogenetycznych CH. Udokumentowano między innymi limfoidalne, B-komórkowe pochodzenie komórek R-S i H, a na podstawie różnic cytologicznych i immunofenotypowych wyróżniono klasyczną i nieklasyczną postać choroby. Odkrycia te znalazły swoje odzwierciedlenie w klasyfikacji chorób rozrostowych układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w której zaproponowano nazwę „chłoniak Hodgkina” w miejsce historycznej „choroby Hodgkina” lub „ziarnicy złośliwej” [2]. Zidentyfikowano co najmniej dwie grupy czynników etiologicznych CH, w tym zależnych od zakażenia wirusem Epsteina-Barra i niepozostających z nim w związku przyczynowym. Wykazano, że podstawowym mechanizmem patogenetycznym w transformacji nowotworowej, bez względu na czynnik etiologiczny, jest zwiększona aktywność czynnika transkrypcyjnego NFκB prowadząca do zaburzeń apoptozy i cyklu komórkowego komórek R-S i H. Zwiększona aktywność NFκB prowadzi także do zwiększonej produkcji i układowego uwalniania cytokin z komórek nowotworowych i odczynowych, które warunkują wystąpienie szeregu nieprawidłowości klinicznych i laboratoryjnych, mających istotne znaczenie rokownicze dla CH. Stały się one podstawą do opracowania modeli prognostycznych dla wczesnej i zaawansowanej postaci choroby, które pozwalają na optymalny wybór terapii zależnie od istniejącej sytuacji klinicznej [1–3]. Praktyczne wykorzystanie czynników rokowniczych w CH zmieniło definicję stopnia zaawansowania klinicznego choroby, która do niedawna opierała się jedynie na klasyfikacji Ann Arbor. Obecnie za postać wczesną CH uznaje się stopień zaawansowania I lub II Ann Arbor, bez objawów ogólnych i bez „bulky tumor”. Za postać zaawansowaną uznaje się CH w stopniu Ann Arbor II z obecnością objawów ogólnych i/lub „bulky tumor” oraz każdą postać w stopniu III lub IV Ann Arbor [2].

U chorych we wcześniejszych stadiach choroby największe znaczenie rokownicze przywiązuje się do masy guza, w tym znacznego powiększenia śródpiersia oraz obecności objawów ogólnych choroby, wartości OB oraz liczby zajętych regionów limfatycznych. Na podstawie wyników badań prowadzonych przez EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) możliwe stało się utworzenie systemu prognostycznego pozwalającego na wyodrębnienie grup o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu [4]. W przeciwieństwie do wczesnej postaci CH, ocena rokowania u chorych z zaawansowaną postacią CH opiera się na Międzynarodowym Indeksie Prognostycznym (IPS, *International Prognostic Score*). Uwzględnia on 7 czynników rokowniczych, z których każdy niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (DFS, *disease free survival*) i całkowitym czasem przeżycia chorych (OS, *overall survival*). Autorzy wyodrębnili na tej podstawie 3 podgrupy chorych, w tym niskiego (obecność 0–1 obciążających czynników rokowniczych), pośredniego (2–3) i wysokiego (> 3 obciążających czynników rokowniczych) ryzyka [5]. Znaczenie rokownicze IPS zostało potwierdzone także u chorych z CH poddanych autologicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) [3]. Uzasadnieniem do stosowania wysokodawkowanej chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci CH przez długi czas był wynik opublikowanego w 1993 roku badania BNLI (*British National Lymphoma Investigation*). Chorzy byli losowo dobierani do grupy otrzymującej wysokodawkowaną chemioterapię BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) połączoną z auto-HSCT lub do grupy, w której stosowano ten sam zestaw leków w standardowych dawkach (mini-BEAM) i bez auto-HSCT. Znamiennie lepsze wyniki w zakresie DFS zaobserwowano w grupie otrzymującej wysokie dawki cytostatyków, ale nie przekładały się one na różnice w OS. Należy jednak dodać, że część pacjentów, u których doszło do nawrotu po leczeniu standardowym, była leczona później chemioterapią w wysokich dawkach, co nie pozostawało bez wpływu na ostateczne wyniki [6]. W 2002 roku opublikowano wynik drugiego badania dotyczącego efektów wysokodawkowanej chemioterapii u 161 chorych z nawrotową postacią CH. Do analizy byli włączani chorzy, którzy wykazywali wrażliwość na wcze-

śniejszą chemioterapię w standardowych dawkach. Badanie wykazało istotną korzyść z leczenia za pomocą auto-SCT w zakresie DFS. Powyższa obserwacja dotyczyła zarówno chorych z wczesnym i późnym nawrotem choroby, jednak korzyści z wysokodawkowanej chemioterapii nie obserwowano w kolejnych nawrotach choroby. Nie wykazano także wpływu leczenia chemioterapią w wysokich dawkach na OS. Należy jednak podkreślić, że podobnie jak w badaniu BNLI, 47% chorych z nawrotem po leczeniu standardowym zostało poddanych auto-HSCT [7]. Jedno z ostatnich opublikowanych badań randomizowanych miało na celu wyjaśnienie występowania potencjalnych korzyści auto-HSCT u chorych wysokiego ryzyka, będących w częściowej (PR, *partial remission*) lub całkowitej remisji (CR, *complete remission*) po leczeniu konwencjonalnym. Stu sześćdziesięciu trzech chorych będących w CR lub PR po czterech cyklach ABVD otrzymało kolejne cykle chemioterapii w standardowych dawkach lub wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Po 48 miesiącach obserwacji nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie DFS [8]. O ile istnieją dobrze udokumentowane dowody na skuteczność wysokich dawek chemioterapii w leczeniu nawrotowej postaci CH, postępowanie w postaci pierwotnie odpornej pozostawia pewne wątpliwości. Jak dotąd, nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych rozstrzygających o przewadze określonej metody, a praktyka kliniczna opiera się na wynikach analiz retrospektywnych. Dane z rejestrów i podsumowań wielośrodkowych badań mówią o stosunkowo dobrych wynikach wysokodawkowanej chemioterapii, średnio 36–55% chorych przeżywa 5 lat, z których 32–38% nie wykazuje objawów choroby. Z drugiej strony, według *German Hodgkin Study Group* (GHSG), tylko 34% pacjentów z pierwotnie oporną postacią choroby jest leczonych z wykorzystaniem auto-HSCT. W tej sytuacji nie można wykluczyć, że dotychczas opublikowane wyniki badań u tych chorych wynikały z preselekcji [3]. Rozstrzygnięciu powyższych wątpliwości służyła retrospektywna analiza przeprowadzona przez J. Czyżę, opublikowana w bieżącym suplemencie Onkologii w Praktyce Klinicznej. Przesłanką do podjęcia badań była mała liczba danych piśmiennictwa dotyczących miejsca wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w leczeniu CH, szczególnie postaci pierwotnie opornych i nawrotowych. W szczególności nie określono, w jakich sytuacjach klinicznych ten rodzaj postępowania przynosi największe korzyści, nie zdefiniowano czynników rokowniczych związanych z tym sposobem leczenia oraz brakowało informacji o jego odległych wynikach. Analiza J. Czyży jest podsumowaniem obserwacji 428 chorych z CH, leczonych w kilkunastu ośrodkach hematologicznych i współpracujących w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków [9–12]. Za cele szczególne pracy postawiono ocenę odległych wyników auto-HSCT w aspekcie DFS, OS oraz czynników rokowniczych mających wpływ na te parametry, a także występowania wtórnych nowotworów. Wyniki analizy wskazują, że wysokodawkowana chemioterapia wspomaganą auto-HSCT ma istotną wartość terapeutyczną w nawrotowej postaci CH. Za pomocą tej metody 5-letni OS można

uzyskać u 64% chorych, w tym u 45% bez kolejnego nawrotu choroby. Do tak intensywnego leczenia powinni być kwalifikowani chorzy, u których w wyniku chemioterapii w standardowych dawkach uzyskano CR lub PR, chociaż wydaje się, że auto-HSCT nie powinien być poprzedzony więcej niż dwiema liniami leczenia. W całej badanej grupie chorych śmiertelność okołoprzeszczepowa nie przekraczała 5%, skumulowane 5-letnie ryzyko wtórnego nowotworu — 8,4%, a jedynym czynnikiem predykcyjnym jego wystąpienia było wcześniejsze usunięcie śledziony. W przypadku pierwotnej oporności CH śmiertelność okołoprzeszczepowa wzrosła do 11%, a szansa na 5-letnie przeżycie po auto-HSCT nie przekraczała 34%. W tej grupie chorych nie wykazano przewagi wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT nad chemioterapią prowadzoną w standardowych dawkach. Poczynione obserwacje mają charakter nowatorski oraz posiadają duże znaczenie praktyczne. Szczególnie istotne jest to, że badania dotyczą jednego z trudniejszych zagadnień w onkohematologii, jakim jest leczenie pierwotnie opornych i nawrotowych postaci CH. Dużą wartość aplikacyjną pracy polega na dostarczeniu klinicytom istotnych wskazówek dotyczących miejsca wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w tych trudnych do leczenia wskazaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Juszczyński P., Czyż J., Kalinka E., Warzocha K. Etiopatogeneza chłoniaka Hodgkina. *Acta Haematol. Pol.* 2003; 34: 277–286.
2. Juszczyński P., Czyż J., Kalinka E., Warzocha K. Klasyfikacja histopatologiczna i czynniki prognostyczne w chłoniaku Hodgkina. *Acta Haematol. Pol.* 2003; 34: 433–446.
3. Juszczyński P., Czyż J., Kalinka E., Warzocha K. Leczenie chłoniaka Hodgkina. *Acta Haematol. Pol.* 2005; 36: 291–302.
4. Carde P., Burger J.M., Henry-Amar M. i wsp. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 239–248.
5. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 39: 1506–1514.
6. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. i wsp. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 8852: 1051–1054.
7. 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.
8. Federico M., Bellei M., Brice P. i wsp. EBMT/GISL/ANZLG/SFGM/GELA Intergroup HD01 Trial. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2320–2325.
9. Czyż J., Hellmann A., Dziadziuszko R. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is effective treatment of primary refractory Hodgkin's disease. Retrospective study of Polish Lymphoma Research Group. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 29–34.
10. Czyż J., Szydło R., Knopińska-Posłuszny W. i wsp. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 1225–1229.
11. Czyż J., Dziadziuszko R., Knopińska-Posłuszny W. i wsp. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. A study of 341 patients. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1244–1252.
12. Czyż J., Dziadziuszko R., Knopińska-Posłuszny W. i wsp. Two autologous transplants in the treatment of patients with Hodgkin's lymphoma: Analysis of prognostic factors and comparison with a single procedure. *Leukemia & Lymphoma* 2007; 48: 535–541.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl