

Renata Zaucha¹, Jan Maciej Zaucha², Jan Walewski³, Jacek Jassem¹

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku

³Oddział Intensywnej Opieki Hemato-Onkologicznej, Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Aktualne wskazania do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganiej przeszczepieniem autologicznych komórek układu krwiotwórczego u chorych na nowotwory

Indications for high dose chemotherapy supported by autologous hematopoietic cell transplantation in cancer patients

Adres do korespondencji:

dr med. Renata Zaucha
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AM
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: (058) 349 2257, faks: (058) 349 2270
e-mail: rzaucha@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganiej przeszczepieniem autologicznych komórek układu krwiotwórczego (auto-HCT) jest uznanym sposobem leczenia pacjentów z chłoniakami i niektórymi guzami litymi, zwłaszcza w przypadku wznowy choroby, oporności na standardowe leczenie lub w konsolidacji pierwszej remisji u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Wyniki niedawno opublikowanych badań randomizowanych oraz wprowadzenie nowych leków, takich jak przeciwciała monoklonalne (anty-CD20) wolne lub sprzężone z izotopami w postaci radioimmunoterapii (RIT), talidomid i jego analogi oraz inhibitory proteasomu (bortezomib), stwarzają konieczność ponownego określenia roli auto-HCT w leczeniu tych chorób. W pracy omówiono postulowany mechanizm leczniczy auto-HCT, powikłania wczesne i późne oraz podjęto dyskusję dotyczącą aktualnych wskazań do autotransplantacji w leczeniu pacjentów z chłoniakami i guzami litymi dorosłych.

Słowa kluczowe: autotransplantacja komórek krwiotwórczych, chłoniaki, szpiczak mnogi, nowotwory złośliwe

ABSTRACT

High dose chemotherapy supported by autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) remains the accepted treatment option for lymphomas and some solid tumors, particularly in relapse, resistance to standard treatment and sometimes as a consolidation of first remission in case of unfavorable prognostic factors at diagnosis. The results of recently published clinical trials as well as introduction of new agents, such as monoclonal antibodies (anti-CD20) free or conjugated with radioisotopes in form of radioimmunotherapy (RIT), thalidomide and its analogs, and proteasome inhibitors (bortezomib) create a necessity to define again the role of auto-HCT in the treatment of these malignancies. The paper reviews a postulated curative mechanism of auto-HCT, transplant-related acute and late complications and discusses the current indications for auto-HCT in the treatment of lymphomas and solid tumors in adults.

Key words: autologous hematopoietic cell transplantation, lymphoma, multiple myeloma, malignant neoplasms

Wstęp

Próg tolerancji układu krwiotwórczego ogranicza wysokość dawek chemio- lub radioterapii stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zastosowanie wcześniej pobranych i zamrożonych komórek układu krwiotwórczego pozwala na bezpieczne zwiększenie dawki do wartości ograniczonych jedynie progami wytrzymałości narządów miękkich. Stwarza to nadzieję na zniszczenie komórek opornych na leczenie standardowe, zwłaszcza komórek macierzystych guza, co może zapobiec jego odrostowi. Koncepcja ta stanowi istotę zabiegu zwanego autotransplantacją komórek układu krwiotwórczego (auto-HCT, *autologous hematopoietic cell transplantation*).

Z koncepcji tej wynikają możliwe wskazania do wykonania auto-HCT:

- w leczeniu pierwszej linii, gdy prawdopodobieństwo utrzymania długotrwałej remisji jest małe;
- w przypadku wznowy choroby, w szczególności przy wznowach wczesnych (< 12 miesięcy);
- w przypadku oporności na leczenie standardowe.

Warunkiem niezbędnym dla powodzenia auto-HCT jest zachowanie jakiegokolwiek chemio- lub promieniowrażliwości przez komórki nowotworowe [1]. Potwierdzają to obserwacje kliniczne wskazujące, że największą korzyść z auto-HCT odnoszą chorzy, u których wcześniej stwierdzano przynajmniej częściową odpowiedź na chemioterapię w dawkach standardowych [2, 3].

Technika transplantacji

Źródłem komórek do przeszczepienia mogą być komórki szpiku kostnego lub krwi obwodowej mobilizowane czynnikami wzrostu. Pobieranie komórek macierzystych z krwi obwodowej, które nie wymaga zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym, jak w przypadku kolekcji szpiku, jest znacznie łatwiejsze zarówno dla chorego, jak i lekarza. W wielośrodkowym badaniu randomizowanym dotyczącym źródła komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaki agresywne wykazano, że czas do odnowy hematologicznej był krótszy, a czas przeżycia całkowitego chorych dłuższy w przypadku zastosowania komórek obwodowych w porównaniu z komórkami szpiku. Ponadto wykazano, że obecność komórek chłoniakowych w materiale przeszczepowym, oceniana metodami molekularnymi, wiązała się z krótszym czasem remisji [4]. Podobnie obecność komórek szpiczakowych w krwi obwodowej chorych bezpośrednio przed autotransplantacją, wykazana metodą cytometrii przepływowej, jest niezależnym, niepomyślnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby [5]. Obecnie niemal wszystkie transplantacje autologiczne wykonuje się z krwi obwodowej [6].

Pobrane komórki zamraża się w oparach ciekłego azotu po wcześniejszym zawieszeniu ich w roztworze dimetylsulfotlenku niezbędnym do utrzymania ich integralności podczas zamrażania.

Mechanizm leczniczy autologicznej transplantacji

Dotychczas do końca nie wyjaśniono mechanizmu leczniczego autotransplantacji. Prawdopodobnie polega on przede wszystkim na pokonaniu względnej chemiooporności przez podanie wyższej od standardowej dawki chemioterapii i eliminacji głównej masy guza. Otwiera to potencjalne możliwości zastosowania metod leczenia uzupełniającego (np. zastosowanie talidomidu w szpiczaku) oraz reaktywacji własnych mechanizmów immunologicznych wobec opornych na chemioterapię nielicznych przetrwałych komórek macierzystych guza. Dane doświadczalne sugerują, że chemioterapia mieloablacyjna poprzez indukcję śmierci komórek nowotworowych, najczęściej w mechanizmie apoptozy, wywołuje odpowiedź układu immunologicznego, która eliminuje komórki chemiooporne [7]. Efekt ten można dodatkowo zwiększyć poprzez stymulację układu odpornościowego cytokinami (np. interferonem) lub szczepionkami przygotowanymi z wcześniej pobranych komórek nowotworowych.

Przyczyną nawrotu choroby po auto-HCT może być kontaminacja materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi, stąd podejmowano próby jego oczyszczania (*purging*). Dotychczas jednoznacznie nie udowodniono hipotezy wskazującej, że za pomocą samej krioprezerwacji eliminuje się z materiału przeszczepowego część komórek nowotworowych, szczególnie wrażliwych na stres związany z zamrażaniem. Próby oczyszczania przeszczepu obejmują jego inkubację z lekami cytotoksycznymi [8], a także pozytywną lub negatywną selekcję prawidłowych komórek przy użyciu przeciwciał monoklonalnych [9, 10]. Takie próby podejmowano przede wszystkim w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego, gdzie ryzyko kontaminacji jest największe [11]. Dotychczas nie wykazano jednak, aby działania te w istotny sposób zmniejszały ryzyko nawrotu choroby [12, 13]. Być może wynika to z niemożności całkowitego usunięcia komórek nowotworowych z materiału przeszczepowego. Znamienne mniejsze ryzyko nawrotów chłoniaków po przeszczepieniach syngenicznych niż autologicznych mogłoby potwierdzać tę hipotezę [14]. Z tego względu w przypadku dostępności dawcy syngenicznego warto rozważyć przeszczepienie nie tylko we wskazaniach uznanych dla auto-HCT jako standard leczenia lub jedną z opcji postępowania, ale również w pierwszej linii leczenia chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.

Powikłania auto-HCT

Autotransplantacje są zabiegami względnie bezpiecznymi. Śmiertelność okołoprzeszczepowa we wczesnym okresie (do 100 dni) nie przekracza w doświadczonych ośrodkach 10%. Wiąże się ona w istotny sposób z wiekiem chorego oraz intensywnością leczenia przed auto-HCT, która zależy od rodzaju choroby podstawowej (liczba cykli, stosowanie leków alkilujących oraz fludarabiny, czas od rozpoznania do transplantacji, przebyte napromienianie), postępowania przygotowawczego (z zastosowaniem napromieniania całego ciała lub bez niego) oraz odpowiedniej liczby przeszczepionych komórek (CD34, minimum $2 \times 10^6/\text{kg}$) [15–17]. Zwykle przyczyną niepowodzeń są zakażenia, rzadziej toksyczne uszkodzenie narządów. W późniejszym okresie mogą wystąpić powikłania autoimmunologiczne wynikające najprawdopodobniej z zaburzeń funkcji regulatorowych lub supresorowych w układzie odpornościowym [18–20]. Dużo groźniejszym powikłaniem są wtórne zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostre białaczki (AML, *acute myeloid leukemia*) [21], w przypadku których rokowanie jest bardzo poważne. Średnie przeżycie takich chorych wynosi 6–12 miesięcy [22]. Szacuje się, że częstość występowania MDS/AML wynosi 1–14% w ciągu 3–15 lat po auto-HCT. Częściej powikłanie to obserwuje się po auto-HCT z powodu chłoniaków niż guzów litych [23]. Wynika to najprawdopodobniej z bardziej intensywnego leczenia przed auto-HCT stosowanego w tej grupie chorych. Wśród czynników ryzyka rozwoju wtórnych MDS/AML wymienia się starszy wiek, zastosowanie napromieniania całego ciała w postępowaniu przygotowawczym oraz liczbę i rodzaj wcześniejszych terapii. Być może właśnie wcześniejsze leczenie, a nie sama autotransplantacja jest przede wszystkim odpowiedzialna za zwiększone ryzyko tego powikłania [22]. Wśród ponad 1700 chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) leczonych w Kolumbii Brytyjskiej w latach 1976–2001 ryzyko powstania drugiego nowotworu w okresie 15 lat u chorych leczonych konwencjonalnie (10%) było podobne do ryzyka odnotowanego u 202 chorych poddanych auto-HCT (8%; $p = 0,48$) [24].

Zastosowanie auto-HCT

Listę chorób nowotworowych, w których stosuje się auto-HCT, przedstawiono w tabeli 1 [25]. Na świecie wykonuje się rocznie około 30 000 autologicznych transplantacji, z czego dwie trzecie u chorych na szpiczaka mnogiego (MM, *multiple myeloma*) i chłoniaki złośliwe (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*) [3]. W 2005 roku w Europie wykonano 15 278 zabiegów (w tym, MM — 5787, NHL — 4618 i HL — 1677). Auto-HCT stosu-

Tabela 1. Wykaz chorób nowotworowych leczonych przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych krwi. Opracowano na podstawie [25]

Table 1. Malignant diseases treated with autologous hematopoietic cell transplantation. According to [25]

Choroba	Liczba zabiegów wykonanych w Europie w 2005 roku
Szpiczak mnogi	5787 (38%)
Chłoniak Hodgkina	1677 (11%)
Chłoniaki złośliwe	4618 (30%)
Ostre białaczki (głównie szpikowe)	1060 (7%)
Nowotwory lite	1525 (10%)
Nerwiak zarodkowy	331 (2%)
Mięsak Ewinga	218 (~ 1%)
Nowotwory zarodkowe, nienasieniaki	286 (~ 2%)
Rak piersi	185 (~ 1%)

je się w leczeniu niektórych nowotworów litych (tab. 1), ale liczba tych zabiegów u dorosłych się zmniejsza.

Szpiczak mnogi

Zabieg auto-HCT od ponad 10 lat stosuje się w pierwszej linii leczenia chorych na MM poniżej 65 roku życia. Jest zabiegiem bezpiecznym, wykonywanym w większości ośrodków hematologicznych w Polsce — śmiertelność okołotransplantacyjna nie przekracza 1% [26]. Wyniki pierwszych opublikowanych badań randomizowanych wskazywały, że pod wpływem tej metody można uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego czasu przeżycia o ponad rok w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym [27]. Ponadto, auto-HCT okazała się skuteczna u chorych z postaciami MM pierwotnie opornymi na leczenie [28, 29]. Wyniki te udało się jednak powtórzyć tylko w jednym [30] z kolejnych badań randomizowanych [30–33], co poddaje w wątpliwość celowość wykonywania auto-HCT w obecnej formie u wszystkich pacjentów wymagających leczenia. Wymierna korzyść, jaką mogą odnieść chorzy poddani auto-HCT, sprowadza się do wydłużenia czasu bez objawów choroby oraz czasu bez leczenia, co w dużym stopniu poprawia jakość życia [32]. Znamiennej poprawę wyników leczenia uzyskano pod wpływem planowego zastosowania podwójnej transplantacji, czyli leczenia tandemowego [34]. Drugi zabieg po-

zwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u większej liczby chorych oraz wydłużenie czasu przeżycia szczególnie u chorych bez dobrej odpowiedzi po pierwszej transplantacji [35]. Obecnie najciekawszym zagadnieniem będzie ustalenie roli auto-HCT u chorych na MM w dobie zastosowania nowych skutecznych leków, takich jak talidomid i jego analogi oraz inhibitory proteasomu. Ich użycie nie oznacza rezygnacji z autotransplantacji na rzecz nowych leków (tab. 2). Przeciwnie, leki te mogą w istotny sposób wydłużyć odpowiedź po auto-HCT, co wykazano niedawno w przypadku talidomidu, mimo toksyczności związanej z jego podawaniem [36, 37].

Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)

Nawrotowy i oporny na pierwotne leczenie chłoniak Hodgkina (HL) stanowi klasyczne wskazanie do wykonania auto-HCT poprzedzonej zastosowaniem chemioterapii zmniejszającej masę nowotworu od czasu opublikowania w 1993 roku wyników badania brytyjskiej grupy badawczej chłoniaków *British National Lymphoma Investigation Group* (BNLI) [38] (tab. 2). Zastosowanie auto-HCT pozwala na uzyskanie 5-letniego przeżycia wolnego od choroby u prawie 60% chorych z nawrotem choroby podatnym na chemioterapię [39–41]. Wprawdzie nie przeprowadzono badań randomizowanych potwierdzających skuteczność auto-HCT u chorych, u których nigdy nie uzyskano remisji po chemioterapii konwencjonalnej, jednak część badań retrospektywnych wskazuje na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego chorych poddanych auto-HCT w porównaniu z chorymi otrzymującymi chemioterapię standardową [42, 43]. Wyniki badań są jednak nadal niejednoznaczne [44]. Uważa się, że 20–40% chorych z pierwotnie oporną chorobą ma szansę na długotrwałą remisję [45, 46]. Czynnikiem warunkującym powodzenie auto-HCT u chorych, u których nie osiągnięto remisji po leczeniu pierwszej linii, jest uzyskanie odpowiedzi po chemioterapii drugiej linii leczenia przed auto-HCT [43]. Transplantacja wykonana w momencie pierwszej remisji nie poprawia wyników leczenia, nawet u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (tab. 2).

Użytecznym narzędziem służącym do oceny stanu choroby po zakończonej chemioterapii i ewentualnej kwalifikacji do auto-HCT jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), pozwalająca odróżnić czynne zmiany nowotworowe od zmian martwiczych i włóknienia, które w postaci masy resztkowej stwierdza się u około 60% chorych po zakończeniu leczenia [47]. Obecność czynnej choroby można potwierdzić za pomocą badania histologicznego w 10–15% z tych przypadków. Zaletą badania PET w tych sytuacjach jest szczególnie wysoka (80–90%) negatywna

wartość predykcyjna. Największe trudności diagnostyczne sprawia mikroskopowa choroba resztkowa, która jest odpowiedzialna za 10–20% wyników fałszywie negatywnych. Trzeba jednak pamiętać, że pozytywna wartość predykcyjna badania PET jest dużo niższa (60–65%), dlatego też należy zachować dużą ostrożność w rozpoznawaniu nawrotu choroby przy braku innych objawów klinicznych i laboratoryjnych [48].

Chłoniaki złośliwe (nie-Hodgkina)

Chłoniak grudkowy

Do niedawna, czyli do okresu sprzed rutynowego zastosowania rituksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*), auto-HCT wykonywano w drugiej lub kolejnej remisji choroby, mimo braku dowodów skuteczności tego postępowania pochodzących z badań randomizowanych (tab. 2). Dopiero w opublikowanym w 2003 roku badaniu *Chemotherapy — Unpurged — Purged-transplant* (CUP) porównującym chemioterapię (C) z auto-HCT bez oczyszczania (U) i z oczyszczaniem (P) komórek krwiotwórczych u chorych ze wznową FL, wykazano znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych poddanych transplantacji [12]. Czteroletnie przeżycie chorych poddanych samej chemioterapii, transplantacji bez oczyszczania i z oczyszczaniem wynosiło odpowiednio 46%, 71% i 77%. Badanie przerwało przedwcześnie z powodu zbyt wolnej rekrutacji. Ze względu na małą liczebność poszczególnych grup nie można było jednoznacznie ocenić wpływu oczyszczania materiału przeszczepowego na wyniki leczenia.

Dotychczas nie było zgodności w zakresie roli auto-HCT w konsolidacji pierwszej remisji. Problem ten podjęły niedawno trzy duże grupy badawcze. Dwie z nich: francuska — *Groupe Ouest Est des leucémies et autres maladies du sang* (GOELAMS) [49] i niemiecka — *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) [50] wykazały istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie chorych, u których dokonano transplantacji, jednak nie towarzyszyło temu wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. W trzecim, niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym przez *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) nie wykazano różnic zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, jak i wolnego od choroby [51]. W badaniach grupy GOELAMS przy 5-letniej medianie obserwacji brak wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, mimo dłuższego czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie transplantacyjnej, wynikał ze zwiększonej śmiertelności spowodowanej wtórnymi nowotworami (8,5% vs. 0% w grupie stosującej chemioterapię standardową). Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby obserwowano wyłącznie u chorych, u których rokowanie

Tabela 2. Aktualne wskazania do wykonania autotransplantacji w chłoniakach i nowotworach litych u dorosłych. Opracowano na podstawie [6]

Table 2. Current recommendations for autologous transplantation for lymphoma and solid tumors in adults. According to [6]

Choroba	Zaawansowanie choroby	Wskazanie	Komentarz
Szpiczak mnogi	Każdy etap choroby	S/O	Do określenia rola auto-HCT przy zastosowaniu talidomidu i inhibitorów proteasomu
Chłoniak Hodgkina	Pierwsza remisja	GNR	
	Chemiowrażliwa wznowa, druga remisja	S	
	Chemioporna choroba	O	
Chłoniak grudkowy	Pierwsza remisja	D	U chorych z pośrednim i wysokim IPI przy rozpoznaniu
	Chemiowrażliwa wznowa, druga remisja	S	Do określenia rola auto-HCT przy zastosowaniu immuno- i radioimmunoterapii
	Chemioporna choroba	D	
Chłoniak z komórek płaszczka	Pierwsza remisja	S	Do określenia rola radioimmunoterapii w połączeniu z auto-HCT
	Chemiowrażliwa wznowa, druga remisja	S	
	Chemioporna choroba	GNR	
Chłoniaki agresywne B-komórkowe	Pierwsza remisja	O	U chorych z pośrednim i wysokim IPI przy rozpoznaniu
	Chemiowrażliwa wznowa, druga remisja	S	Szczególnie przy wczesnej wznowie (< 12 miesięcy)
	Chemioporna choroba	GNR/D	Do określenia rola radioimmunoterapii w połączeniu z auto-HCT
Chłoniaki agresywne T-komórkowe	Pierwsza remisja	O	
	Chemiowrażliwa wznowa, druga remisja	O	
	Chemioporna choroba	GNR	
Guzy zarodkowe	W pierwszej linii leczenia	D	U chorych źle rokujących, z niezadowalającym obniżeniem stężenia α -fetoproteiny
	Chemiowrażliwa wznowa	S/O	Nadal brak szczegółowych zaleceń
	Chemioporna choroba	O	
Rak piersi		D	Jedynie chore wysokiego ryzyka po zabiegu operacyjnym i z rozsiewem
Rak jajnika	Choroba minimalna (pierwsza remisja)	D	
	Brak remisji, choroba chemioporna	GNR	
Rak płuca drobnokomórkowy		D/GNR	

S — standard leczenia; O — opcja kliniczna u wybranych chorych; D — dopuszczalne jedynie w ramach badań klinicznych; GNR — generalnie nierekomendowane

według międzynarodowego wskaźnika prognostycznego było złe [49]. Również w badaniu niemieckim obserwowano zwiększone ryzyko (3,8% po 5 latach) rozwoju wtórnych MDS i AML [52]. Wyniki tych badań nie uzasadniają rutynowego wykonywania auto-HCT w konsolidacji pierwszej remisji FL (tab. 2).

Obecnie powszechne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 wraz z chemioterapią (immunochemioterapia), jak również przeciwciał sprzężonych z radioizotopami (RIT, *radioimmunotherapy*), a także bliska perspektywa wprowadzenia przeciwciał zmodyfikowanych o większej cytotoksyczności bezpośredniej i zależnej od komplementu wymaga ponownego wypracowania optymalnego sposobu leczenia FL i określenia roli auto-HCT [53–55]. Aktualne zarejestrowane przez Europejską Agencję Oceny Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) wskazania do stosowania przeciwciał anti-CD20 u chorych na FL obejmują:

- stosowanie rituksymabu wraz z chemioterapią (CVP) w pierwszej linii leczenia;
- monoterapię rituksymabem w przypadkach choroby nawrotowej i odpornej na chemioterapię;
- monoterapię rituksymabem w leczeniu podtrzymującym drugą lub kolejną remisję po wcześniejszej chemioterapii z rituksymabem lub bez niego;
- radioimmunoterapię z zastosowaniem ⁹⁰Y-ibritumomabu tiuksetanu w przypadkach choroby nawrotowej i odpornej na rituksymab [56–59].

Wobec tylu sprawdzonych ostatnio opcji leczenia choroby nawrotowej auto-HCT można w praktyce rozważać jedynie w przypadku drugiej wznowy, szczególnie jeśli wystąpiła w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniego leczenia, u osób młodych oraz w przypadku przeciwwskazań do RIT. Skuteczność auto-HCT można potencjalnie zwiększyć, dołączając do postępowania przygotowawczego rituksymab lub przeciwciała skoniugowane z radioizotopami. Jednak tylko wyniki badań randomizowanych, z których kilka nadal trwa, mogą rozstrzygnąć, czy i który z nowych sposobów leczenia jest lepszy. Doświadczenie kliniczne wskazuje jedynie, że zwlekanie z auto-HCT lub RIT do czasu kolejnej progresji często powoduje rozwój chemiooporności i nie poprawia wyników leczenia.

Chłoniak z komórek płaszczu

Dotychczas nie ustalono standardu leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszczu (MCL, *mantle cell lymphoma*). Wprawdzie większość (50–70%) chorych odpowiada na chemioterapię według schematu CHOP, jednak remisja trwa krótko (6–18 miesięcy), a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi jedynie 30–40 miesięcy [60, 61]. Dodanie rituksymabu do schematu CHOP zwiększyło częstość odpowiedzi, jednak nie wydłużyło

czasu przeżycia wolnego od choroby [62]. Dlatego też poprawy wyników leczenia MCL poszukuje się między innymi, stosując auto-HCT lub allo-HCT jako konsolidację pierwszej remisji (tab. 2). Wyniki pierwszego badania randomizowanego w tej grupie chorych wskazują na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji pod wpływem auto-HCT (39 miesięcy) wobec 17 miesięcy w grupie otrzymującej chemioterapię ($p = 0,108$), jednak nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym [63]. Ponadto, krzywa przeżycia w żadnej z grup nie osiągnęła *plateau*. Najlepsze wyniki uzyskano u chorych poddanych auto-HCT w trakcie CR. W innym prospektywnym badaniu, aczkolwiek bez randomizacji, u chorych z MCL poddanych auto-HCT w pierwszej remisji uzyskano całkowite przeżycie dłuższe niż 72 miesiące i przeżycie wolne od choroby wynoszące 51 miesięcy [64]. Dalszą poprawę wyników auto-HCT można upatrywać w intensyfikacji chemioterapii przed transplantacją poprzez dodanie do postępowania przygotowawczego wysokich dawek arabinozydu cytozyny [65], rituksymabu lub przeciwciała połączonego z radioaktywnym izotopem. Pod wpływem tego ostatniego sposobu leczenia (¹³¹I-tositumomab w połączeniu z chemioterapią wspomaganą auto-HCT) u 16 chorych ze wznową MCL uzyskano 100% odpowiedzi (w tym 91% CR) oraz 3-letnie przeżycie całkowite i wolne od choroby, odpowiednio u 93% i 61% chorych [66]. Obecnie trwają badania z zastosowaniem ⁹⁰Y-ibritumomabu tiuksetanu ze wspomaganie auto-HCT lub bez niego, które pozwolą być może na lepsze określenie roli RIT oraz auto-HCT w leczeniu MCL. Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLGR) prowadzi badanie MCL1-bis, w którym RIT stosuje się jako leczenie konsolidujące po osiągnięciu dobrej częściowej odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii. W najbliższym czasie rozpocznie się w Polsce rekrutacja do badania międzynarodowego grupy GLSG, którego celem jest ustalenie optymalnego czasu zastosowania RIT jako elementu postępowania przygotowawczego przed auto-HCT.

Chłoniaki agresywne — chłoniak rozlany z dużych komórek B

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) jest najczęstszym rodzajem chłoniaka klinicznie agresywnego. Po opublikowaniu wyników badania *Parma*, w którym wykazano znamienne wyższy udział przeżyć 5-letnich u chorych poddanych auto-HCT (53%) z powodu pierwszej wznowy w porównaniu z chorymi otrzymującymi chemioterapię drugiej linii (32%) [2], auto-HCT znalazło trwałe miejsce w leczeniu pierwszej wznowy DLBCL [67]. Do badania kwalifikowano jedynie tych chorych, którzy uzyskali co najmniej częściową remisję po chemioterapii DHAP przed auto-HCT.

Kwestionuje się zasadność stosowania auto-HCT u chorych bez odpowiedzi na chemioterapię konwencjonalną (z pierwotnie opornym nowotworem lub oporną wznową), mimo że retrospektywne badania sugerują skuteczność auto-HCT także w tej grupie chorych [68]. Z tego względu poszukuje się nowych sposobów leczenia, jak na przykład zastosowanie w leczeniu indukcyjnym przed auto-HCT schematu ICE skojarzonego z rituksymabem [69]. Niestety brakuje badań randomizowanych porównujących różne schematy leczenia. Obecnie najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując jednoczesną immunochemioterapię [70]. Optymalne leczenie przed HCT powinno łączyć jak największą aktywność cytoredukcyjną wyrażoną wysoką częstością CR z minimalnym obciążeniem zdolności szpiku do efektywnej mobilizacji komórek macierzystych. Nierzadko programy chemioterapii, po których uzyskiwano wyższy wskaźnik odpowiedzi, uniemożliwiały efektywną mobilizację (tab. 3) [71]. W celu oceny schematów chemioterapii zaproponowano wskaźnik, który oprócz odpowiedzi klinicznej uwzględnia także niepowodzenia w mobilizacji (MARR, *mobilisation-adjusted response rate*). Wskaźnik MARR odpowiada odsetkowi chorych z odpowiedzią kliniczną pomniejszonemu o odsetek chorych, u których nie udało się dokonać mobilizacji. Samodzielna RIT lub w połączeniu z auto-HCT stanowi alternatywę dla auto-HCT u chorych ze wznową DLBCL, ale aby określić jej miejsce konieczne należy przeprowadzić badania kliniczne (tab. 2). Zastosowania auto-HCT jako konsolidacji pierwszej remisji nie zaleca się u wszystkich chorych [72]. Takie

postępowanie można rozważać jako opcję kliniczną u młodych chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPI, *international prognostic index*): $IPI \geq 2$ (tab. 2). Sugerują to wyniki dwóch prospektywnych badań klinicznych [73, 74], chociaż nie potwierdzono tego w innych [75–77]. W badaniu LNH87.2 grupy GELA porównano standardową konsolidację sekwencyjną z chemioterapią w wysokich dawkach i auto-HCT. Po medianie czasu obserwacji 8 lat przeżycie wynosiło 64% u chorych poddanych auto-HCT i 49% w grupie kontrolnej.

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń można przyjąć, że u części chorych z DLBCL celowe jest wykonanie auto-HCT w pierwszej remisji [76, 78, 79]. Należy podkreślić, że upowszechnienie immunochemioterapii (R-CHOP) jako leczenia standardowego chorych na DLBCL powoduje zmianę wartości wcześniej ustalonych czynników rokowniczych [80]. W tej sytuacji ustalenie ewentualnej roli auto-HCT jako leczenia konsolidującego pierwszą remisję wymaga przeprowadzenia badań randomizowanych w grupie chorych, u których ryzyko jest podwyższone ($IPI \geq 3$), i uwzględniających immunochemioterapię zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej. W Polsce, w ramach grupy chłoniakowej (PLRG), będzie prowadzone badanie (oczekuje na rejestrację) porównujące zastosowanie konsolidacji auto-HCT z obserwacją u chorych na DLBCL z IPI powyżej 3 po uzyskaniu remisji pod wpływem leczenia standardowego. Wcześniejsze doświadczenia polskich ośrodków z zastosowaniem auto-HCT w leczeniu chłoniaków agresywnych opublikowano w 2003 roku [81].

Tabela 3. Wskaźnik odpowiedzi na chemioterapię uwzględniający niepowodzenia w mobilizacji (MARR) ($CD34 < 2 \times 10^6/kg$). Opracowano na podstawie materiałów II Edukacyjnego Kursu zorganizowanego przez *Lymphoma Working Party* Europejskiego Towarzystwa Przeszczepień Krwi i Szpiku, Praga 2006

Table 3. Mobilisation-adjusted response rate (MARR)

Schemat	Choroba	Liczba chorych	ORR (%)	CR (%)	Mediana liczby $CD34 \times 10^6/kg$	$CD34 < 2 \times 10^6/kg$ (%)	MARR (%)
ICE	NHL	163	66	24	8,4	14	52
R-ICE	NHL	31	81	55	6,3	17	64
MINI-BEAM	HL	55	84	51	2,7	43	41
MINE	NHL, HL	27	67	38	13	8	59
ESHAP	HL, NHL	84	64	37	5	15	49
DHAP	NHL	38	64	25	6	15	49
CPM	NHL	34	64	25	7	11	53

NHL (*non-Hodkin's lymphoma*) — chłoniaki złośliwe (nie-Hodgkina); HL (*Hodgkin's lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; CR (*complete remission*) — odsetek remisji całkowitych

Chłoniaki agresywne — limfoblastyczne i Burkitta

Według Europejskiej Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Blood and Bone Marrow Transplantation*) auto-HCT w tych rodzajach chłoniaków traktuje się jako opcję kliniczną (po starannym rozważeniu ryzyka i ewentualnej korzyści) w pierwszej całkowitej remisji oraz jako postępowanie standardowe w drugiej lub kolejnej remisji, ale nie zaleca się go w przypadkach oporności na leczenie [6].

Intensywność leczenia chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL, *T-cell lymphoblastic lymphoma*) jest taka sama jak chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, *acute T-cell lymphoblastic leukemia*) [82]. Auto-HCT stosuje się w leczeniu pierwszej linii, choć w badaniach randomizowanych nie wykazano różnic w czasie przeżycia w porównaniu z intensywną chemioterapią bez HCT. Poprawę wyników auto-HCT można uzyskać u chorych, u których w badaniach molekularnych nie stwierdzono kontaminacji przeszczepu komórkami chłoniaka [83]. Nawrót T-LBL wiąże się z bardzo złym rokowaniem — przeżycie 5-letnie jest mniejsze niż 10% i nie jest znane skuteczne leczenie. U znikomej części chorych, u których udaje się przeprowadzić auto-HCT, po uprzedniej skutecznej cytoredukcji, szansa przeżycia jest większa niż u chorych otrzymujących tylko chemioterapię — przeżycie 5-letnie, odpowiednio 15% i 4% [84].

Możliwości skutecznego przeprowadzenia procedury auto-HCT u chorych na chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt's lymphoma*) są jeszcze mniejsze. Obecnie podstawową metodą leczenia pierwszej linii u tych chorych jest krótka, intensywna chemioterapia z zastosowaniem sub-mieloablacyjnych dawek antymetabolitów i frakcjonowanych dawek leków alkilujących, która umożliwia wyleczenie większości chorych [85]. W przypadkach nawrotu nie ma skutecznego leczenia, a ewentualna chemioterapia, którą stosowano przed auto-HCT [86] nie dorównuje pod względem intensywności leczeniu obecnie stosowanemu w pierwszej linii.

Chłoniaki agresywne — chłoniaki z obwodowych komórek T

Wyniki leczenia chorych na uogólnione, agresywne chłoniaki z komórek T są gorsze niż chorych na DLBCL, z wyjątkiem chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, w którym przeżycie 5-letnie wynosi około 64% [87]. Dlatego też chorych na inne postaci agresywnych chłoniaków T-komórkowych (angioimmunoblastyczny oraz z obwodowych komórek T nieokreślony) kwalifikowano do auto-HCT już po pierwszej linii leczenia (tab. 2). Niestety w retrospektywnym porównaniu wyników auto-HCT nie wykazano korzyści z za-

stosowania tej metody w porównaniu z chemioterapią [78]. Auto-HCT pozwala jednak na uzyskanie całkowitej remisji u 1/3 chorych, u których nie uzyskano remisji po pierwszej linii leczenia [88]. Trwają poszukiwania bardziej skutecznych metod. Obecnie grupa niemiecka *German High-Grade Lymphoma Study Group* (GHGLSG) prowadzi badania nad zastosowaniem MegaCHOEP w chłoniakach z komórek T przed auto-HCT w pierwszej linii leczenia [89].

Nowotwory lite

Chemioterapię w wysokich dawkach ze wspomaganie komórkami układu krwiotwórczego próbuje się stosować w leczeniu chorych na nowotwory lite (rak piersi, guzy zarodkowe, rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca). Obiecujące wyniki wczesnych badań fazy drugiej z początku lat 90. nie potwierdziły się w toku późniejszych badań randomizowanych [90]. W 2005 roku tylko 10% auto-HCT wykonano ze wskazań pozahematologicznych [25]. W najnowszych rekomendacjach EBMT dla dorosłych auto-HCT uznaje się jako standard leczenia jedynie w przypadku tak zwanego chemiowrażliwego nawrotu nowotworów zarodkowych o typie nienasieniaka [6] (tab. 2). Jednak nawet w tej grupie nadal nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność auto-HCT [6, 91]. W niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie konsolidacji w formie auto-HCT z chemioterapią konwencjonalną w pierwszej linii leczenia u chorych na nienasieniaki o złym rokowaniu nie wykazano różnic w przeżyciu wolnym od choroby oraz przeżyciu całkowitym po medianie obserwacji wynoszącej 51 miesięcy. Wykonanie auto-HCT zamiast kontynuowania standardowej chemioterapii poprawiło jednak wyniki leczenia u chorych, u których obserwowano powolne zmniejszenie stężenia α -fetoproteiny po dwóch cyklach chemioterapii według schematu BEP [92].

U chorych na raka jajnika i raka piersi zastosowanie auto-HCT jest uzasadnione jedynie w ramach dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Ich celem jest ocena przydatności auto-HCT u chorych na raka jajnika w trakcie pierwszej całkowitej remisji i u chorych na rozlanego raka piersi jako elementu leczenia pooperacyjnego u pacjentów, u których ryzyko niepowodzenia jest bardzo duże. Nadal niejasna jest rola zastosowania auto-HCT w raku drobnokomórkowym płuca tym bardziej, że żadne z dotychczasowych badań nie wykazało korzyści związanej z tą metodą. Udokumentowane wskazania do auto-HCT istnieją u dzieci i młodych dorosłych w leczeniu rozlanego nerwiaka zarodkowego, mięsaków tkanek miękkich i mięsaka Ewinga [6, 90].

Podsumowanie

Aktualne wskazania do leczenia mieloablacyjnego z auto-HCT u chorych na nowotwory oparte na dowodach klinicznych i 10-letnim doświadczeniu EBMT zrzeszającej blisko 600 ośrodków obejmują: DLBCL, FL, MCL, HL i nienasieniakowe nowotwory zarodkowe — w drugiej i kolejnej CR oraz MCL i MM w pierwszej linii leczenia. Inne nowotwory lub sytuacje kliniczne mogą stanowić kryterium włączenia do kontrolowanych badań klinicznych.

Zastosowanie nowych leków, w szczególności immunochemioterapii i RIT oraz inhibitorów angiogenezy i inhibitorów proteasomu, wymaga ponownego określenia roli auto-HCT we wskazaniach dotąd uznawanych za standardowe. Jednoznaczne określanie wskazań nie jest łatwe, zwłaszcza w sytuacji braku wyników badań randomizowanych obejmujących odpowiednio długą obserwację. W większości przypadków klinicznych należy przede wszystkim rozważyć, czy istnieje możliwość leczenia chorego w ramach dobrze zaplanowanego prospektywnego badania klinicznego, lub z konieczności opierać się na własnych doświadczeniach ośrodków transplantacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Skipper H.E. Criteria associated with destruction of leukemia and solid tumor cells in animals. *Cancer Res.* 1967; 27: 2636–2645.
2. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. i wsp. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1540–1545.
3. Copelan E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1813–1826.
4. Vose J.M., Sharp G., Chan W.C. i wsp. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2344–2352.
5. Dingli D., Nowakowski G.S., Dispenzieri A. i wsp. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. *Blood* 2006; 107: 3384–3388.
6. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. i wsp. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439–449.
7. Casares N., Pequignot M.O., Tesniere A. i wsp. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 1691–1701.
8. Dietzfelbinger H.F., Kuhn D., Zafferani M., Hanauske A.R., Rastetter J.W., Berdel W.E. Removal of breast cancer cells from bone marrow by *in vitro* purging with ether lipids and cryopreservation. *Cancer Res.* 1993; 53: 3747–3751.
9. Preti R.A., Lazarus H.M., Winter J. i wsp. Tumor cell depletion of peripheral blood progenitor cells using positive and positive/negative selection in metastatic breast cancer. *Cytotherapy* 2001; 3: 85–95.
10. Vose J.M., Bierman P.J., Lynch J.C. i wsp. Transplantation of highly purified CD34+Thy-1+ hematopoietic stem cells in patients with recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7: 680–687.
11. Webb I.J., Friedberg W., Gribben J.G. i wsp. Effective purging of autologous hematopoietic stem cells using anti-B-cell monoclonal antibody-coated high-density microparticles prior to high-dose therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 429–434.
12. Schouten H.C., Qian W., Kvaloy S. i wsp. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3918–3927.
13. Scime R., Indovina A., Santoro A. i wsp. PBSC mobilization, collection and positive selection in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 1159–1165.
14. Bierman P.J., Sweetenham J.W., Loberiza F.R. Jr. i wsp. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation — The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3744–3753.
15. 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.
16. 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.
17. Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.L. i wsp. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588–1593.
18. Hequet O., Salles G., Ketterer N. i wsp. Autoimmune thrombocytopenic purpura after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 89–95.
19. Kamezaki K., Fukuda T., Makino S., Harada M. Evans' syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lab. Haematol.* 2004; 26: 291–293.
20. Imamura R., Inoue H., Kato K. i wsp. Development of rheumatoid arthritis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 527–529.
21. Kalaycio M., Rybicki L., Pohlman B. i wsp. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3604–3610.
22. Hake C.R., Graubert T.A., Fenske T.S. Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 59–70.
23. Kroger N., Zander A.R., Martinelli G. i wsp. Low incidence of secondary myelodysplasia and acute myeloid leukemia after high-dose chemotherapy as adjuvant therapy for breast cancer patients: a study by the Solid Tumors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 554–558.
24. Forrest D.L., Hogge D.E., Nevill T.J. i wsp. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7994–8002.
25. Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K., Urbano-Ispizua A., Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 71–87.
26. Dmoszyńska A., Giannopoulos K. Rola wysokodozowanej chemioterapii i autotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w szpiczaku plazmocytowym — 18 lat doświadczeń. *Acta Haematol. Pol.* 2004; 35: 343–350.
27. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. The Intergroupe Francais du Myelome. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 91–97.
28. Vesole D.H., Crowley J.J., Catchatourian R. i wsp. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2173–2179.
29. Femand J.P., Ravaud P., Chevret S. i wsp. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a Multicenter Sequential Randomized Clinical Trial. *Blood* 1998; 92: 3131–3136.

30. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1875–1883.
31. Blade J., Rosinol L., Sureda A. i wsp. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755–3759.
32. Ferman J.P., Katsahian S., Divine M. i wsp. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9227–9233.
33. Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. i wsp. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 929–936.
34. Barlogie B., Jagannath S., Desikan K.R. i wsp. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55–65.
35. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. i wsp. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495–2502.
36. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. i wsp. for the Inter-Groupe Francophone du Myelome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
37. Barlogie B., Tricot G., Anaissie E. i wsp. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1021–1030.
38. 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; 341: 1051–1054.
39. 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.
40. Czyz J., Dziadziszko R., Knopinska-Postuszny 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. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1222–1230.
41. Lazarus H.M., Loberiza F.R. Jr., Zhang M.J. i wsp. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 387–396.
42. 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.
43. 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.
44. Czyz J., Szydlo R., Knopinska-Postuszny W. i wsp. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 1225–1229.
45. Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.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; 17: 534–545.
46. Lavoie J.C., Connors J.M., Phillips G.L. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005; 106: 1473–1478.
47. Juweid M.E. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2006; 259–265.
48. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. i wsp. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–578.
49. Deconinck E., Foussard C., Milpied N. i wsp. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105: 3817–3823.
50. Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. i wsp. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 2667–2674.
51. Sebban C., Mounier N., Brousse N. i wsp. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540–2544.
52. Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. i wsp. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4926–4933.
53. Buske C., Dreyling M., Unterhalt M., Hiddemann W. Transplantation strategies for patients with follicular lymphoma. *Curr. Opin. Hematol.* 2005; 12: 266–272.
54. Leonard J.P. Targeting CD20 in Follicular NHL: Novel Anti-CD20 therapies, antibody engineering, and the use of radioimmunoconjugates. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2005; 335–339.
55. Ghielmini M. Multimodality therapies and optimal schedule of antibodies: rituximab in lymphoma as an example. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2005: 321–328.
56. Hochster H.S., Weller E., Gascoyne R.D. i wsp. Results of E 1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance Rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 556 (Abstrakt 6502).
57. Hiddemann W., Buske C., Dreyling M. i wsp. Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6394–6399.
58. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E. i wsp. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295–3301.
59. Weigert O., Illidge T., Hiddemann W., Dreyling M. Recommendations for the use of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer* 2006; 107: 686–695.
60. Densmore J.J., Williams M.E. Mantle cell lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003; 4: 281–287.
61. Witzig T.E. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6409–6414.
62. Lenz G., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1984–1992.
63. Dreyling M., Lenz G., Hoster E. i wsp. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105: 2677–2684.
64. Lefrere F., Delmer A., Levy V., Delarue R., Varet B., Hermine O. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica* 2004; 89: 1275–1276.
65. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. i wsp. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7013–7023.
66. Gopal A.K., Rajendran J.G., Petersdorf S.H. i wsp. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3158–3162.

67. Vose J.M., Rizzo D.J., Tao-Wu J. i wsp. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 116–127.
68. Vose J.M., Zhang M.J., Rowings P.A. i wsp. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 406–413.
69. Hamlin P.A., Zelenetz A.D., Kewalramani T. i wsp. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1989–1996.
70. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D. i wsp. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
71. Nickenig C., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas — results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 136–142.
72. Kaiser U., Uebelacker I., Abel U. i wsp. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for „aggressive” lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4413–4419.
73. Haioun C., Lepage E., Gisselbrecht C. i wsp. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol — a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3025–3030.
74. Milpied N., Deconinck E., Gaillard F. i wsp. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1287–1295.
75. Martelli M., Gherlinzoni F., De Renzo A. i wsp. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1255–1262.
76. Baldissera R.C., Nucci M., Vigorito A.C. i wsp. Frontline therapy with early intensification and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy in unselected high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: a prospective randomized GEMOH report. *Acta Haematol.* 2006; 115: 15–21.
77. Betticher D.C., Martinelli G., Radford J.A. i wsp. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1546–1552.
78. Mounier N., Gisselbrecht C., Briere J. i wsp. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1790–1797.
79. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6387–6393.
80. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. The revised International Prognostic Index (R-IPi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–1861.
81. Hołowiecki J., Giebel S., Walewski J. i wsp. Autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych w leczeniu agresywnych chłoniaków niezziarniczych. Doświadczenia Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; 110: 863–868.
82. Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. i wsp. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379–4385.
83. Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006; 133–141.
84. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R. i wsp. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
85. Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. i wsp. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1264–1274.
86. Sweetenham J.W., Pearce R., Taghipour G., Blaise D., Gisselbrecht C., Goldstone A.H. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma — outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2465–2472.
87. Gisselbrecht C., Gaulard P., Lepage E. i wsp. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76–82.
88. Rodriguez J., Caballero M.D., Gutierrez A. i wsp. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience. *Haematologica* 2003; 88: 1372–1377.
89. Glass B., Kloess M., Bentz M. i wsp. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 3058–3064.
90. Rzepecki P., Sarosiek T., Deptala A., Szczylik C. Przeszczepianie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu wybranych guzów litych u dorosłych. *Acta Haematol. Pol.* 2006; 37: 159–166.
91. Rzepecki P., Sarosiek T., Szczylik C. Rola przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu guzów zarodkowych oraz mięsaków tkanek miękkich. *Współczesna Onkologia* 2006; 10: 7–12.
92. Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A. i wsp. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell Tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 247–256.