Autologiczna transplantacja komórek macierzystych jako konsolidacja remisji u pacjentów z chłoniakiem z obwodowych limfocytów T – wstępna analiza wyników badań pierwszych 11 pacjentów

Autologous stem cell transplantation (ASCT) as a consolidation of remission in peripheral T-cell lymphoma (PTCL) – the preliminary results of the first 11 patients

Beata Stella-Hołowiecka, Agata Wieczorkiewicz, Grzegorz Helbig, Grażyna Bober, Maria Wojciechowska, Jacek Najda, Łucja Kachel, Jerzy Hołowiecki

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wstęp: Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (ang. *peripheral T-cell lymphoma* – PTCL) charakteryzują się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Leczenie wysoko dawkowaną chemioterapią z następczą autologiczną transplantacją komórek macierzystych (ang. *auto stem cell transplantation* – ASCT) ma na celu poprawę rokowania.
Materiał i metody: Jedenastu chorych (mediana wieku 41 lat – zakres 20–65) zostało poddanych zabiegowi ASCT w przebiegu PTCL. W indukcji remisji zastosowano leczenie wg schematu CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m^2 w 1. dniu, doksorubicyna 50 mg/m^2 w 1. dniu, winkrystyna 2 mg w 1. dniu, prednizon 40 mg/m^2 w 1.–5. dniu). Mediana liczby chemioterapii do czasu uzyskania odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response* – CR) i częściowej (ang. *partial response* – PR) wynosiła 8 (zakres 3–20). Odpowiedź całkowitą uzyskano u 7 (64%), a PR u 4 (36%) chorych. W leczeniu kondycjonującym u 10 pacjentów zastosowano schemat CBV, a u 1 pacjenta schemat BEAM.
Wyniki: Mediana liczby przeszczepionych komórek jednojądrzastych wynosiła 3,5 × 10^8/kg m.c. (zakres 2,02–6,9), w tym CD34+ 6,2 × 10^6/kg m.c. (zakres 1,1–17,2). Regeneracja przebiegała następująco: granulocytoza >0,5 × 10^9/l, mediana po 14 dniach (12–18); płytki krwi >50 × 10^9/l, mediana po 16 dniach (10–30). Śmiertelność do 100. dnia po ASCT wynosiła 0%. Progresję/nawrót choroby po ASCT zaobserwowano u 4/11 chorych (36%) po medianie 7-miesięcznej (zakres 4–9), z tego 3 pacjentów zmarło w czasie progresji, a u 1 wykonano allotransplantację od dawcy rodzinnego. Obecnie po medianie obserwacji wynoszącej 20 mies. (zakres 6–52) w CR pozostaje 6 z 11 chorych (55%). Szacowane prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) i przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival* – PFS) wynosi odpowiednio 60 i 62%.
Wnioski: Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych jako leczenie konsolidujące remisję u chorych z PTCL cechuje się bezpieczeństwem i wysoką skutecznością. Analiza większej grupy chorych i dłuższa obserwacja są jednak konieczne, aby potwierdzić korzyści tego typu postępowania oraz jego wpływ na uzyskanie dłuższego całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji.

Słowa kluczowe: chłoniak z obwodowych limfocytów T, konsolidacja remisji, autotransplantacja komórek macierzystych z krwi obwodowej.

Wstęp

Chłoniaki T-komórkowe występują znacznie rzadziej (10–12%) niż chłoniaki B-komórkowe i stanowią heterogenną grupę chorób, charakteryzującą się agresywnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem przy zastosowaniu konwencjonalnej chemioterapii.

Do czynników pogarszających rokowanie w przebiegu chłoniaka z linii T należy zaliczyć m.in. podtyp histologiczny (np. ALCL-ALK 1-negatywny), pozawęzłową postać choroby, dużą masę guza (ang. *bulky disease*), zajęcie szpiku, podwyższone stężenie β_2-mikroglobuliny (B2M) i LDH, wiek >60. roku życia, III–IV stopień zaawansowania choroby, wysoki wskaźnik proliferacyjny Ki67 oraz brak ekspresji ALK-1.

Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI) pozwala na identyfikację 4 grup chorych ze zróżnicowanym wskaźnikiem ryzyka przebiegu procesu chorobowego [1, 2].

Pierwszoliniowe leczenie chłoniaków T-komórkowych obejmuje schematy z zastosowaniem antracyklin, najczęściej CHOP i EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), co pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) u 15–44% pacjentów. 3-letnie całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) wynoszą odpowiednio 20–50%, 25–45% [3, 4].

Dotychczasowe wyniki skuteczności wysoko dawkowanej chemioterapii z następczą ASCT są niejednoznaczne. Badania retrospektywne wykazują, że tego typu postępowanie zastosowane jako procedura ratunkowa u chorych z pierwotnie opornym lub nawrotowym chłoniakiem z linii T, pozwala na uzyskanie 3-letniego OS i PFS, odpowiednio u 36 i 28% pacjentów [4, 5].

Wskazania do ASCT u chorych w pierwszej częściowej lub całkowitej remisji nie są oczywiste i wymagają potwierdzenia w dużych badaniach prospektywnych [6].

W pracy przedstawiono wstępne wyniki z zastosowaniem ASCT jako leczenia konsolidującego remisję u 11 pacjentów z chłoniakiem z obwodowych limfocytów T.

Background: Peripheral T-cell lymphomas show aggressive course and poor outcome. High-dose chemotherapy is thought to improve outcome in these patients, but the role of up-front ASCT is still unclear.
Material and methods: 11 patients (5 male/6 female); median age at ASCT was 41 years. The CHOP regimen was administered as an induction treatment. The median number of chemotherapy regimens needed to achieve CR or PR was 8 (range 3-20). 7 patients (64%) achieved complete remission before ASCT; 4 showed PR. The conditioning regimen was CBV for 10 patients and 1 patient received BEAM.
Results: The median number of mononuclear cells was 3.5 × 108/kg (range 2.02-6.9); median CD34+ cell dose infused/kg was 6.2 × 106/kg (range 1.1-17.2). Engraftment of neutrophils >0.5 × 109/l was observed at a median of 14 days (range 12-18), engraftment of platelets >50 × 109/l was achieved in a median of 16 (range 10-30). The 100-day mortality rate was 0%. 4 out of 11 patients (36%) developed progression/relapse after ASCT after a median of 7 months (range 4-9). 3 out of 4 patients died in disease progression, 1 patient underwent allogeneic stem cell transplantation. Only 1 out of 7 patients transplanted in CR had an early relapse occurring 4 months after ASCT. With a median of 20 months (range 6-52) of follow-up 6 patients (55%) remain in CR. The estimated probability of 3-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) is 60% and 62% respectively.
Conclusions: Up-front ASCT in PTCL is highly effective, but further study with a large post-transplant population are needed to confirm the results.

Key words: peripheral T-cell lymphoma, consolidation of remission, autologous stem cell transplantation.

Materiał i metodyka

Charakterystyka chorych

W latach 2000–2006 w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach przeprowadzono 185 zabiegów autologicznej transplantacji komórek macierzystych u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, z czego u 11 chorych z chłoniakami nieziarniczymi z obwodowych komórek T.

W ww. okresie rozpoznano i leczono w KHiTSz 55 nowych przypadków chłoniaków T-komórkowych – 6 chłoniaków z prekursorowych komórek limfoblastycznych, 3 chłoniaki wątrobowo-śledzionowe, 3 chłoniaki skórne, 2 białaczki/chłoniaki z dojrzałych komórek T, 19 chłoniaków z obwodowych komórek T, nieokreślonych, 25 chłoniaków anaplastycznych, 3 chłoniaki angioimmunoblastyczne. Spośród tej liczby pacjentów wyodrębniono jednolitą grupę chorych z chłoniakami z obwodowych komórek T.

Analizie poddano 11 chorych (6 kobiet, 5 mężczyzn), których mediana wieku wynosiła 41 lat (zakres 20–65 lat). U 6 pacjentów rozpoznano PTCL, natomiast u pozostałych 5 chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ang. *anaplastic large T-cell lymphoma* – ALCL).

Pacjenci poddani ASCT w momencie wykonania zabiegu byli w stanie pierwszej całkowitej (CR1) lub częściowej remisji (PR1) oraz cechowali się obecnością jednego lub kilku niekorzystnych czynników prognostycznych.

Leczenie cytostatyczne

U wszystkich pacjentów jako leczenie pierwszej linii zastosowano schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w odstępach 21-dniowych. Jako terapię drugiej linii w przypadku braku odpowiedzi na leczenie bądź, gdy była ona minimalna, podano następujące schematy lecznicze:
- ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna; n=2),
- MIME (metyloguazon, ifosfamid, metotreksat, etopozyd; n=1),
- EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna; n=2).

Mediana liczby chemioterapii potrzebnych do uzyskania CR/PR wynosiła 8 (zakres 3–20). U 7 (64%) chorych uzyskano stan CR przed zabiegiem ASCT (u 6 po 1 linii leczenia, u 1 po 2 liniach); 4 chorych wykazywało stan dobrej PR uzyskanej po 2 liniach chemioterapii. Radioterapię na resztkowe zmiany węzłowe/narządowe zastosowano u 3 chorych.

Kwalifikując pacjentów do zastosowania procedury ASCT brano pod uwagę:
- uzyskanie stanu CR lub PR,
- wiek <65. roku życia,
- stan ECOG <2,
- prawidłową funkcję wątroby i nerek.

Wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na wykonanie zabiegu przeszczepienia komórek macierzystych.

Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w tab. 1.

Leczenie mobilizujące i kondycjonowanie

Źródłem komórek macierzystych do przeszczepu była krew obwodowa u 7 chorych, szpik kostny u 3, a u 1 pacjenta zarówno krew obwodowa, jak i szpik.

Jako leczenie mobilizujące stosowano schemat IVE (ifosfamid 3 g/m^2 w dniach 1.–3., etopozyd 200 mg/m^2 w dniach 1.–3. oraz epirubicynę 50 mg/m^2 w dniu 1.). Od 5. dnia pacjenci otrzymywali czynnik wzrostu G-CSF w dawce 10 µg/kg do momentu zakończenia aferez. Produkt aferezy był następnie zamrażany w temperaturze –85°C, a następnie po zakończeniu leczenia kondycjonującego rozmrażany i przeszczepiony choremu.

W wypadku przeszczepienia komórek macierzystych ze szpiku, materiał był pobierany w znieczuleniu ogólnym na sali operacyjnej, przechowywany w temperaturze +4°C, a po 3 dniach przeszczepiony chorym po poprzedzającym leczeniu kondycjonującym.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów (n=11)
Table 1. *The characteristics of patients (n=11)*

mediana wieku (zakres) w latach	41 (20–65)
mężczyzna/kobieta	5/6
podtyp histologiczny	
ALCL	5
PTCL-u	6
stopień zaawansowania przy diagnozie	
II	2
III	2
IV	7
A/B objawy	3/8
węzły obwodowe tak/nie	11/0
zajęcie śródpiersia tak/nie	9/2
wymiar wątroby (mediana)	13 cm (10–17)
wymiar śledziony (mediana)	12 cm (9–25)
węzły brzuszne tak/nie	4/7
WBC (× 10^9/l) (mediana)	9 (4,3–25,3)
Hgb (g/dL) (mediana)	12,2 (11–14)
PLT (× 10^9/l) (mediana)	260 (136–471)
IPI	
0	1
I	2
II	2
III	4
IV	2
LDH (j.m./l)	621 (148–2726)

ALCL – ang. anaplastic large T-cell lymphoma, chłoniak anaplastyczny T-komórkowy; PTCL-u – ang. peripheral T-cell lymphoma, unspecified chłoniak z obwodowych limfocytów T, nieokreślony; WBC – ang. white blood cells, liczba leukocytów; Hgb – ang. haemoglobin concentration, stężenie hemoglobiny; PLT – ang. platelets, liczba płytek krwi, IPI – ang. international prognostic index, międzynarodowy wskaźnik prognostyczny, LDH – ang. lactate dehydrogenase, dehydrogenaza mleczanowa (norma: 60–180 j.m./l)

W kondycjonowaniu przed ASCT zastosowano poniższe schematy:

- CBV (cyklofosfamid 60 mg/kg *i.v.* w 3. i 2. dniu przed zabiegiem, BCNU 400 mg/m^2 *i.v.* w 3. dniu przed zabiegiem, etopozyd 800 mg/m^2 *i.v.* w 3. i 2. dniu przed zabiegiem) u 10 chorych,
- BEAM (BCNU 300 mg/m^2 *i.v.* w 6. dniu przed zabiegiem, etopozyd 200 mg/m^2 *i.v.* w dniach 5.–2. przed zabiegiem, arabinozy cytozyny 400 mg/m^2 *i.v.* w dniach 5.–2. przed zabiegiem, melfalan 150 mg/m^2 *i.v.* w dniu poprzedzającym zabieg) u 1 chorego.

Ocena stanu remisji i metody statystyczne

Całkowitą i częściową remisję oraz progresję choroby definiowano zgodnie z kryteriami podanymi przez Chesona i wsp. [7].

Wszystkie analizy przeprowadzono od dnia transplantacji. Całkowite przeżycie było oceniane do momentu zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, a progresja choroby lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny były wykorzystane do oceny PFS. Oceny OS i PFS dokonano przy zastosowaniu metody Kaplana i Meiera. Analizy chorych poddanych transplantacji wykonywano od dnia przeszczepu. Zmienne opisujące czynniki mogące wpływać na OS i PFS po ASCT zostały poddane analizie jednowariantowej i porównane za pomocą testu *log-rank*.

Wyniki

Liczba przeszczepionych komórek i regeneracja po przeszczepieniu

Mediany liczby przeszczepionych komórek jednojądrzastych wynosiły 3,5 × 10^8/kg m.c. (zakres 2,02–6,9), w tym komórek CD34+ 6,2 × 10^6/kg m.c. (zakres 1,1–17,2). Regeneracja przebiegała następująco – granulocytoza >0,5 × 10^9/l mediana po 14 dniach (zakres 12–18), płytki >50 × 10^9/l mediana po 16 dniach (zakres 10–30).

Przebieg poprzeszczepowy

W profilaktyce infekcji *Pneumocystis carinii* stosowano kotrimoksazol. Koncentraty krwinek czerwonych oraz płytkowych były poddane napromienianiu. U pacjentów z gorączką neutropeniczną stosowano antybiotyki o szerokim spektrum działania. Czynnik wzrostu – filgrastim w dawce 5 µg/kg/dobę był stosowany do momentu osiągnięcia granulocytozy >1×10^9/l przez 3 kolejne dni.

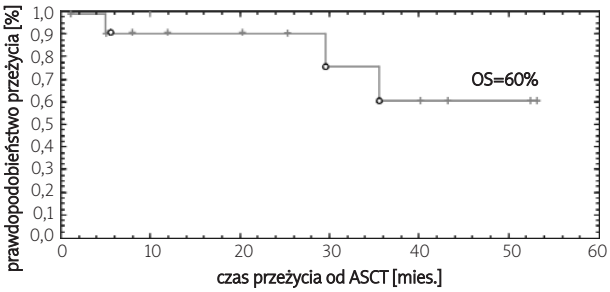
Nie obserwowano ciężkich powikłań infekcyjnych w okresie okołoprzeszczepowym, a śmiertelność do 100. dnia po ASCT wynosiła 0%.

Aktualnie po medianie obserwacji od ASCT wynoszącej 20 mies. (zakres 6–52) w całkowitej remisji pozostaje 6 z 11 chorych (55%). Szacowane prawdopodobieństwo 3-letniego OS i PFS wynosi odpowiednio 60 i 62%.

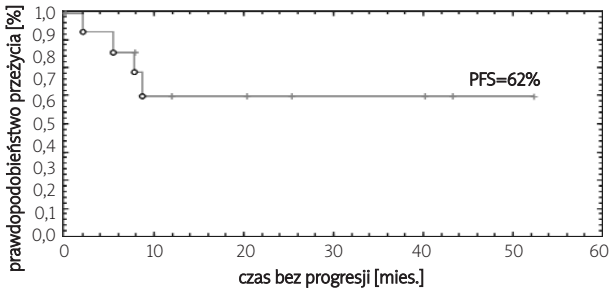
Progresja choroby nastąpiła u 4 z 11 chorych (36%), mediana czasu do progresji wynosiła 7 mies. (zakres 4–9), z tego 3 chorych zmarło. Spośród 4 pacjentów transplantowanych w stadium PR, 1 pozostaje w CR potwierdzonej molekularnie. U 3 chorych nastąpiła progresja choroby, z tego 2 zmarło. Jeden chory po uzyskaniu kolejnego stadium PR miał wykonany zabieg transplantacji szpiku od zgodnego rodzeństwa. Tylko u 1 z 7 chorych, u których wykonano przeszczepienie szpiku w CR nastąpiła wznowa choroby po 4 mies. W trakcie dalszej obserwacji u pacjentki rozwinęła się wtórna ostra białaczka szpikowa i chora zmarła w trakcie terapii indukującej (ryc. 1. i 2.).

Czynniki prognostyczne

Analizie jednowariantowej, celem wykazania możliwego wpływu na OS, poddano takie zmienne, jak podtyp histologiczny, stopień kliniczny i wartość wskaźnika prognostycznego przy rozpoznaniu, stężenie dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) przy diagnozie, zajęcie szpiku kostnego, wiek i stan remisji choroby w momencie ASCT, liczba przeszczepionych komórek jednojądrzastych i CD34+. Nie wykazano jednak wpływu żadnego z analizowanych czynników na OS i PFS.



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia w badanej populacji
Fig. 1. *The probability of OS within the analized population*



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w analizowanej grupie
Fig. 2. *The probability of PFS within the analized group*

Dyskusja

W pracy przedstawiono wstępne wyniki leczenia z zastosowaniem wysoko dawkowanej chemioterapii z następczym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych u 11 chorych z zaawansowanym, nowo rozpoznanym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T.

Znacząca część publikacji dotycząca tej tematyki ma charakter retrospektywny i przedstawia wyniki ASCT u chorych z PTCL, pierwotnie opornych na chemioterapię lub w fazie nawrotu i obejmuje małe populacje pacjentów. Stosunkowo duża analiza, dotycząca 35 chorych, została opublikowana przez grupę hiszpańską GEL-TAMO. Autorzy uzyskali 5-letnie OS i PFS odpowiednio u 37 i 36% chorych, jednak śmiertelność okołoprzeszczepowa (ang. *transplant related mortality* – TRM) do 100. dnia była wysoka i wynosiła aż 11% [8]. Wyniki uzyskane przez inne grupy badaczy, a obejmujące podobną populację pacjentów, wskazują na 5-letni OS i PFS odpowiednio u 33 i 24% pacjentów [9]. Analizując te doniesienia, należy podkreślić, że badania te miały charakter jednoośrodkowe i obejmowały niewielkie grupy chorych. W większości przypadków leczenie kondycjonujące było zróżnicowane, co w dużej mierze utrudnia interpretację rezultatów. Dodatkowo, przeprowadzone analizy dotyczą chłoniaka obwodowego T-komórkowego bez podziału na poszczególne podtypy histologiczne, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki. Aktualne doniesienia wskazują, że ALCL z obecnością ALK(+) ma lepsze rokowanie niż inne PTCL. Wiadomo bowiem, że 3-letnie przeżycie bez zdarzeń (ang. *event free survival* – EFS) dla całej populacji PTCL wynosi 37%, a tylko dla chorych z ALK(+) wzrasta i osiąga wartość aż 67% [10]. Dokonując zatem analizy publikacji dotyczących tej problematyki, należy zwrócić uwagę, czy obejmują pacjentów z ALK(+) ALCL. Wyniki badań retrospektywnych na temat roli ASCT u chorych z PTCL opornych i/lub w nawrocie wskazują na korzyści z przeprowadzenia tego typu procedury, do ustalenia pozostaje jednak wybór leczenia kondycjonującego.

Odmiennie wygląda sytuacja u chorych z PTCL, poddanych transplantacji w pierwszej całkowitej lub częściowej dobrej remisji. Analiza przeprowadzona przez Escalona i wsp. nie wskazuje na korzyści z wykonania ASCT w porównaniu z chemioterapią konwencjonalną [11], z czym jednak nie zgadzają się inni badacze. Duża, retrospektywna analiza przeprowadzona z udziałem 115 chorych z PTCL, poddanych transplantacji w pierwszej całkowitej lub częściowej remisji, wykazała prawdopodobieństwo 5-letniego OS i czasu wolnego od choroby (ang. *disease-free survival* – DFS) odpowiednio u 56 i 60% pacjentów. Jeszcze lepsze wyniki otrzymano, gdy przeanalizowano tylko chorych w fazie CR; uzyskano OS i DFS odpowiednio u 80 i 79% badanych [12].

Pierwsze prospektywne badanie u chorych z PTCL, oceniające wyniki ASCT wykonanej jako konsolidacja remisji, zostało przedstawione przez Reimera i wsp. [6]. Na podstawie analizy wyników leczenia 30 chorych wykazano wysoki wskaźnik odpowiedzi (80%) na zastosowany początkowo schemat CHOP, z czego CR uzyskano u 20 chorych, PR u 1. U 21 z 30 chorych przeprowadzono procedurę ASCT i po medianie obserwacji wynoszącej 15 mies., 76% pacjentów pozostawało w CR [6]. Kontynuowanie badania z udziałem większej populacji chorych (65 pacjentów) potwierdziło powyższe wyniki – 22 z 40 chorych pozostaje w CR po medianie obserwacji 10 mies., 2-letnie prawdopodobieństwo OS wynosi 54%, a TRM 3% [13]. Wysoki odsetek CR w grupie 64 chorych, wynoszący 82% po medianie obserwacji 17 mies., uzyskała grupa skandynawska w swoich badaniach [14], jednak ze względu na krótki okres obserwacji trudno o jednoznaczne wnioski z tych badań. Ostatnio ukazała się publikacja Corradiniego i wsp., przedstawiająca wyniki terapii ASCT u 62 chorych z *de novo* rozpoznanym PTCL. Po medianie obserwacji wynoszącej 76 mies., spodziewane 12-letnie OS, DFS i EFS wynoszą odpowiednio 34, 55 i 30%, natomiast TRM – 4,8%. W badaniu tym jednoznacznie wykazano, że zastosowanie ASCT jako konsolidacji remisji ma niewątpliwą przewagę nad chemioterapią konwencjonalną. Ponownie potwierdzono znacząco wyższe OS dla pacjentów ALK(+) w porównaniu z chorymi z innymi postaciami PTCL [15].

Badania prospektywne pokazują ponadto, że czynnikiem ograniczającym wykonanie *up-front* ASCT jest fakt, że u 30–40% chorych stwierdza się progresję choroby w trakcie pierwszej linii leczenia [14, 16].

Analiza wykonana na podstawie wyników prezentowanego badania z udziałem niewielkiej grupy chorych, potwierdza wysoką skuteczność ASCT jako leczenia konsolidującego remisję, a uzyskane wyniki OS i PFS są porównywalne z uzyskanymi przez innych badaczy. Mała grupa badana i krótki okres obserwacji nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków, ale niewątpliwie wykazano, że stan choroby w momencie przeszczepu jest ważnym czynnikiem determinującym

odległe wyniki. Sześciu z 7 (85%) chorych transplantowanych w CR nadal pozostaje w remisji po medianie obserwacji wynoszącej 20 mies. Warto podkreślić, że w odróżnieniu od większości przedstawionych doniesień, jako indukcję remisji u wszystkich chorych wykorzystano schemat CHOP, przygotowanie do zabiegu ASCT było jednolite, do mobilizacji komórek macierzystych zastosowano schemat IVE, a 10 z 11 chorych otrzymało kondycjonowanie CBV, co niewątpliwie podnosi wartość przeprowadzonej przez autorów analizy. Żaden z pacjentów nie zmarł w okresie okołoprzeszczepowym, nie obserwowano także istotnych klinicznie powikłań infekcyjnych.

Za skuteczną alternatywę u niektórych pacjentów z opornymi postaciami chłoniaków linii T i/lub w przypadku nawrotu po ASCT należy uznać allogeniczną transplantację szpiku. Na podstawie opublikowanych dotychczas doniesień można stwierdzić, że wyniki są zachęcające i wskazują na 5-letni OS i PFS, odpowiednio 62 i 53% [16].

W podsumowaniu należy podkreślić, że ASCT w PTCL u pacjentów z opornością i/lub nawrotem wydaje się zalecanym postępowaniem, co podkreśla wielu badaczy. Wątpliwości co do roli ASCT u chorych z nowo rozpoznaną chorobą mogą wynikać m.in. ze zbyt małych grup pacjentów poddanych ocenie w badaniach, w tym również w prezentowanej analizie. Wyniki dotychczasowych badań oceniających ASCT w PTCL wskazują, że jest to zabieg bezpieczny, a powikłania poprzeszczepowe, głównie infekcje, występują z częstością porównywalną, jak u chorych z agresywnymi chłoniakami z linii B [10, 17]. Uwagę zwracają wyższe odsetki OS i DFS w stosunku do chemioterapii konwencjonalnej. Śmiertelność okołoprzeszczepowa jest znacząco niższa u chorych poddanych transplantacji w CR1/PR1 w porównaniu z przypadkami opornymi i/lub nawrotowymi [8, 13, 15]. Wydaje się, że najważniejszym czynnikiem determinującym wyniki ASCT wykonanego *up-front* w PTCL jest uzyskanie remisji przed zabiegiem [12, 16]. Dalsze badania prospektywne, prowadzone w dużych grupach chorych są konieczne, aby potwierdzić korzyści ze stosowania ASCT jako konsolidacji remisji w PTCL.

Piśmiennictwo

1. Lopez-Guilleromo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. Ann Oncol 1998; 9: 849-55.
2. Sonnen R, Schmidt WP, Muller-Hermelink HK, Schmitz N. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. Br J Hematol 2005; 129: 366-72:
3. Huang HQ, Peng YL, Lin XB, et al. Clinical outcomes of 106 patients with peripheral T-cell lymphoma treated by standard CHOP regiment. Ai Zheng 2004; 23 (11 Suppl): 1443-7.
4. Zaja F, Fanin R, Silvestri F, Russo D, Infanti L, Baccarani M. Retrospective analysis of 23 cases with peripheral T-cell lymophoma, unspecified: clinical characteristics and outcome. Hematologica 1997; 82: 171-7.
5. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. J Clin Oncol 2001; 19: 3766-70.
6. Reimer P, Schertlin T, Rudiger T, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study. Hematol J 2004: 5: 304-11.
7. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Raport of an international worshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53.
8. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. 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: 1372-7.
9. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, Hamlin P, Yahalom J, Horwitz S, Nimer SD, Moskowitz CH. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006; 134: 202-7.
10. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003; 120: 978-85.
11. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, Dang NH. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson cancer Center experience. Cancer 2005; 103: 2091-8.
12. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrerez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol 2003; 14: 1768-75.
13. Reimer P, Rudiger T, Schertlin T, Geissinger E, Weissinger F, Einsele H, Mueller-Hermelink HK, Wilhelm M. Autologous stem cell transplantation as a first-line therapy in peripheral T-cell lymphoma. A prospective multicenter study. Blood 2005; 106 (suppl): 586a (abstract 2074).
14. D'Amore F, Lauritzsen G, Jantunen E, et al. High dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) as 1. line treatment in peripheral T-cell lymphomas (PTCL). Ann Oncol 2005; 16 (suppl): v56 (abstract 71).
15. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Leukemia 2006; 20: 1533-8.
16. Corradini P, Dodero A, Farina L, et al. Relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas: outcome following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Haematologica reports 2006; 2: 102.
17. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. 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: 3025-30.

Adres do korespondencji

dr hab. med. Beata Stella-Hołowiecka
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Reymonta 8
40-027 Katowice
tel. +48 329 21 37
faks +48 32 255 49 85