

**Wstęp:** Wysokodawkowana chemioterapia z następczą autotransplantacją komórek krwiotwórczych (AHCT) znajduje rosnące zastosowanie u chorych z chłoniakiem Hodgkina (HL), wykazujących oporność lub nawrotowość po konwencjonalnej chemioterapii oraz u chorych z cechami wysokiego ryzyka.

**Materiał i metody:** Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia 173 pacjentów z HL, u których AHCT wykonano wg ujednoliconej procedury w jednym ośrodku. Przed zabiegiem 17 chorych było w pierwszej całkowitej remisji (CR1), a wobec cech wysokiego ryzyka, AHCT przeprowadzono jako konsolidację, 40 – w drugiej lub kolejnej całkowitej remisji (CR>2), 52 – w pierwszej częściowej remisji (PR1), 35 – w PR>2, a u 29 pacjentów choroba wykazywała oporność pierwotną (NR) lub oporność w okresie nawrotu (RR).

**Wyniki:** Śmiertelność do 100. dnia po AHCT wynosiła 2,9%. 7-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla całej analizowanej grupy chorych wynosiło odpowiednio 72 i 56%. OS i PFS nie różniły się istotnie w populacjach pacjentów leczonych AHCT w CR>1 vs PR>1. W tych grupach niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla prawdopodobieństwa nawrotu (RI) była zwiększona aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH),  $p<0,04$ . Stwierdzono znacząco większe prawdopodobieństwo 7-letniego OS i PFS u pacjentów w fazie CR i PR w porównaniu do chorych leczonych AHCT z cechami oporności pierwotnej i oporności po nawrocie (odpowiednio 76 vs 54%;  $p=0,0002$ , oraz 61 vs 35;  $p=0,0018$ ).

**Wnioski:** AHCT jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia HL, wykazującego choćby częściową wrażliwość na leczenie, o czym świadczy uzyskanie przez pacjenta częściowej pierwszej remisji PR1, lub w przypadkach nawrotowych, kolejnej CR lub PR. Chorzy ci kwalifikują się więc do leczenia AHCT, natomiast w przypadkach oporności pierwotnej i opornym nawrocie, wyniki AHCT są niezadowolające i należy rozważyć allotransplantację lub leczenie w ramach protokołów badawczych.

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych, wyniki.

## Wpływ wrażliwości na leczenie i resztkowej masy nowotworowej na wyniki autotransplantacji komórek krwiotwórczych w chłoniaku Hodgkina – doświadczenie jednośrodkowe u 173 pacjentów

*The influence of disease chemosensitivity and residual tumour mass on the results of autologous haematopoietic cell transplantation (AHCT) in Hodgkin's lymphoma (HL) – single centre experience in 173 patients*

Beata Stella-Hołowiecka, Tomasz Czerw, Aleksandra Hołowiecka-Goral, Łucja Kachel, Maria Wojciechowska, Sebastian Giebel, Grzegorz Helbig, Jerzy Wojnar, Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Jerzy Hołowiecki

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

### Wprowadzenie

Zastosowanie kombinowanej chemioterapii i lub chemioradioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina umożliwia uzyskanie wyleczenia choroby u ok. 80% pacjentów [1]. Odsetek wyleczeń u chorych pierwotnie opornych na chemioterapię bądź z nawrotem choroby po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie wynosi natomiast 20% [2]. W tej drugiej grupie pacjentów zaleca się obecnie zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Wyniki AHCT pokazują, że prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia waha się od 35–60% w grupie chorych z pierwotną opornością na leczenie i 50–65% u pacjentów z nawrotem po standardowej chemioterapii, ale wykazujących wrażliwość na cytostatyki [3–5]. Do czynników ryzyka wpływających na skuteczność AHCT w chłoniaku Hodgkina zalicza się:

- aktywność choroby w momencie transplantacji,
- obecność objawów z grupy B,
- zły stan ogólny przed AHCT,
- lokalizację pozawęzłową choroby przy nawrocie,
- długie, wieloliniowe leczenie przed AHCT,
- krótki czas trwania pierwszej remisji,
- obecność guza w śródpiersiu [3, 6, 7].

W pracy przedstawiono retrospektywną analizę wyników leczenia z zastosowaniem wysokodawkowanej chemioterapii z następczym zabiegiem AHCT, wykonanym w jednym ośrodku u 173 chorych z chorobą Hodgkina. U 17 pacjentów, będących w pierwszej całkowitej remisji, ale z obecnością czynników wysokiego ryzyka, AHCT stanowiło leczenie konsolidujące. U pozostałych chorych wskazaniem do AHCT były niekorzystne wyniki zastosowanej wcześniej konwencjonalnej chemioterapii.

**Introduction:** High dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic cell transplantation (AHCT) is widely used in refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma (HL). AHCT is also offered for patients with high risk disease.

**Objective:** We retrospectively evaluated the results of AHCT in 173 HL patients performed in a single institution.

**Material and methods:** Characteristics of patients: 40 patients in second or subsequent CR (CR>2), 52 in first partial remission (PR=1), 35 in PR>2, 29 patients with primary resistance (NR) or with resistance at relapse (RR). A subgroup of 17 high risk HL patients received AHCT as consolidation in CR1.

**Results:** The 100-day mortality rate was 2.9%. The 7-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates for the entire analysed group were 72 and 56% respectively and the rates did not differ significantly between patients transplanted in CR>1 and PR>1. Increased lactate dehydrogenase (LDH) activity was found to be a predictive factor for relapse incidence (RI) in both groups;  $p < 0.04$ . The 7-year OS and PFS rates were significantly higher in patients transplanted in CR and PR compared to NR patients (76vs54%;  $p = 0.0002$ ) and to RR patients (61vs35%;  $p = 0.0018$ ).

**Conclusions:** AHCT is a safe and effective treatment strategy, especially in patients with at least partially chemosensitive disease, in patients with CR1/PR1 after front line treatment and in those who achieved CR>2 or PR>2 after relapse. The results of AHCT in NR or RR patients are unsatisfactory and these patients should be considered for allogeneic transplantation or for other salvage strategies within clinical trials.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma – autologous haematopoietic cell transplantation – results.

## Materiał i metodyka

### Charakterystyka chorych

W latach 1993–2003 w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach przeprowadzono 195 zabiegów autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych u chorych na chłoniaka Hodgkina. Analizie poddano 173 pacjentów (81 mężczyzn, 92 kobiety), mediana wieku wynosiła 28 lat (zakres 16–63 lat). Do momentu wykonania zabiegu AHCT chorzy otrzymali 1–7 linii leczenia, mediana 2 linie, 4–38 cykli chemioterapii, mediana 12 cykli chemioterapii. Dodatkowo u 124 (72%) pacjentów stosowano radioterapię jako leczenie uzupełniające. Byli to więc chorzy w większości ciężko *przedleżeni*, kierowani często do wykonania autotransplantacji z różnych ośrodków hematologicznych w Polsce.

Stan remisji choroby przed wykonaniem przeszczepienia komórek macierzystych oceniano na podstawie badania klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz po wykonaniu badań obrazowych (radiologicznych, ultrasonografii, tomografii komputerowej, scyntygrafii galem lub PET), badania szpiku kostnego i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi.

Pacjentów kwalifikowano do AHCT w oparciu o czynniki ryzyka oraz niekorzystne wyniki leczenia przy pomocy chemioterapii konwencjonalnej. Wyodróżniono następujące grupy chorych:

- 1) w pierwszej całkowitej remisji (CR1) uzyskanej po 1 lub więcej liniach chemioterapii, ale z obecnością czynników wysokiego ryzyka,
- 2) pierwszej częściowej remisji (PR1),
- 3) drugiej lub kolejnej CR,
- 4) drugiej lub kolejnej PR,
- 5) w fazie oporności po nawrocie choroby (RR) bądź z pierwotną opornością na poprzedzające programy lecznicze (NR).

Przyjęto następujące kryteria remisji choroby:

- całkowita remisja była definiowana jako ustąpienie wszystkich objawów towarzyszących chorobie oraz mierzalnych zmian węzłowych i/lub narządowych, utrzymujące się co najmniej 4 tyg.;
- częściowa remisja to zmniejszenie o co najmniej 50% obserwowanych wyjściowo zmian i ustąpienie objawów związanych z chorobą bez pojawienia się nowych zmian i bez narastania wielkości pierwotnych zmian powyżej 25%, utrzymujące się co najmniej 4 tyg.;
- brak remisji rozpoznawano w przypadku niespełnienia kryteriów CR i PR;
- pojęcie oporności pierwotnej oznaczało niewielką wrażliwość choroby na chemioterapię, niepozwalającą na uzyskanie przynajmniej PR.

Jako leczenie pierwszej linii u chorych z nowo rozpoznany chłoniakiem Hodgkina stosowane były program ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) lub COPP/MOPP (cyklofosfamid/nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon). Dodatkowe kryteria kwalifikujące do zastosowania procedury AHCT, to wiek poniżej 65. roku życia, stan ECOG <2, prawidłowa funkcja wątroby i nerek. Wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na wykonanie zabiegu przeszczepienia komórek macierzystych.

Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawia tab. 1.

### Leczenie mobilizujące i kondycjonowanie

Komórki macierzyste do przeszczepu pochodziły z krwi obwodowej u 125 chorych (72%), u 39 (22%) ze szpiku, a u 9 (5%) pacjentów zarówno z krwi obwodowej, jak i ze szpiku.

W leczeniu mobilizującym stosowano cyklofosfamid (4 g/m<sup>2</sup>) lub podawało schemat IVE (ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> w dniach 1–3., etopozyd 200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1–3. oraz epirubicynę 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.). Od dnia 5. pacjenci otrzymywali czynnik wzrostu G-CSF w dawce 10 µg/kg do momentu zakończenia aferez. Za wystarczającą do przeszczepienia uznawano liczbę zebranych komórek CD34+ >2×10<sup>6</sup>/kg masy ciała. Produkt aferezy był następnie podda-

wany kontrolowanemu zamrożeniu i przechowywany do chwili przeszczepienia w temperaturze ciekłego azotu.

W przypadku przeszczepienia komórek macierzystych ze szpiku ( $n=39$ ) materiał był pobierany w znieczuleniu ogólnym na sali operacyjnej, przechowywany w temperaturze  $+4^{\circ}\text{C}$ , a następnie przeszczepiony w 4. dniu po leczeniu kondycjonującym CBV.

W kondycjonowaniu przed AHCT zastosowano następujące schematy:

- CBV (cyklofosfamid  $60\text{ mg/kg i.v.}$  w dniach 3., 2., BCNU  $400\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniu 3. oraz etopozyd  $800\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniach 3., 2.) u 74 chorych (43%),
- BEAM (BCNU  $300\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniu 6., etopozyd  $200\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniach 5., 4., 3., 2., arabinozy cytozyny  $400\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniach 5., 4., 3., 2. oraz melfalan  $150\text{ mg/m}^2\text{ i.v.}$  w dniu 1.) u 51 chorych (29%),
- BEAM z dodatkiem doustnej prokarbazyny u 16 (9%) pacjentów,
- inne schematy u 31 (18%) chorych.

### Metody statystyczne

Punktami końcowymi badania były prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz prawdopodobieństwo nawrotu/progresji (RI). OS, PFS i RI były oceniane z zastosowaniem metody Kaplana i Meiera. Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji szacowano dodatkowo za pomocą skumulowanego występowania, celem uwzględnienia tzw. ryzyka współzawodniczącego. Czas do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny był podstawą obliczenia PFS. Wszystkie analizy wykonano od dnia wykonania transplantacji. Zmienne opisujące stan choroby przy rozpoznaniu, leczenia poprzedzającego AHCT, stan choroby w momencie AHCT, liczbę przeszczepionych komórek i procedury związane z zabiegiem przeszczepienia zostały poddane analizie jednowariantowej, celem wykazania potencjalnego wpływu na RI, PFS i OS. Grupy były porównywane za pomocą testu *log-rank*. Zmienne wykazujące  $p<0,05$  w analizie jednowariantowej poddano analizie wielowariantowej z użyciem testu proporcjonalnego ryzyka Coksa.

### Wyniki

#### Liczba przeszczepionych komórek i regeneracja po przeszczepieniu

Mediany liczby przeszczepionych komórek jednojądrzastych wynosiły  $3,4\times 10^8/\text{kg m.c.}$  (0,04–16,5), w tym komórek CD34+  $3,6\times 10^6/\text{kg m.c.}$  (0,3–41). Regeneracja przebiegała następująco: WBC do  $1\times 10^9/\text{l}$  mediana po 14 dniach (7–70), granulocytoza do  $0,5\times 10^9/\text{l}$  mediana po 15 dniach (10–73), płytki do  $50\times 10^9/\text{l}$  mediana po 18 dniach (8–456).

#### Przebieg po przeszczepieniu

Do 100. dnia po przeszczepieniu zmarło 5 chorych (2,9%). Progresja choroby nastąpiła u 61 na 173 chorych (35%). Spośród 61 pacjentów z progresją po AHCT 29 zmarło pomimo dalszych prób leczenia. 7-letnie prawdopodobieństwo OS i PFS dla całej grupy wyniosło odpowiednio 72 i 56%, przy medianie czasu obserwacji 3,9 lat (0,8–11,6).

**Tabela 1.** Charakterystyka pacjentów  
**Table 1.** The characteristics of patients

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| mediana wieku (zakres) w latach       | 28 (16–63) |
| mężczyzna/kobieta                     | 81/92      |
| podtyp histologiczny                  |            |
| LP                                    | 8          |
| MC                                    | 50         |
| NS                                    | 99         |
| LD                                    | 6          |
| nieokreślony                          | 10         |
| stopień zaawansowania przy diagnozie  |            |
| I                                     | 4          |
| II                                    | 62         |
| III                                   | 46         |
| IV                                    | 61         |
| A/B objawy                            | 45/128     |
| czas od diagnozy do AHCT (mies.)      | 24 (7–192) |
| liczba cykli chemioterapii przed AHCT | 12 (4–38)  |
| liczba linii chemioterapii przed AHCT | 2 (1–7)    |
| stan choroby w momencie AHCT          |            |
| całkowita remisja 1                   | 17         |
| całkowita remisja >2                  | 40         |
| częściowa remisja 1                   | 52         |
| częściowa remisja >2                  | 35         |
| brak remisji/nawrót                   | 16/13      |

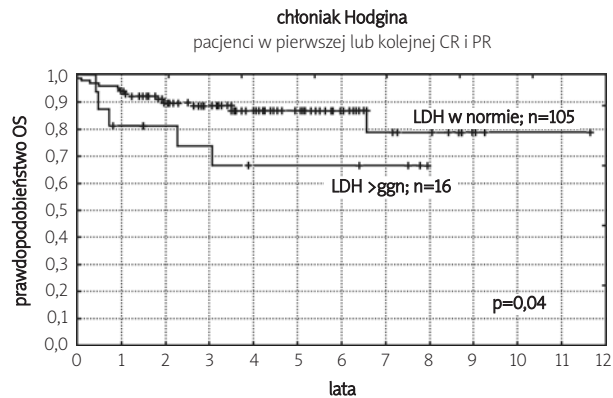
LP – dominacja limfocytów, lymphocyte predominance; MC – mieszana-komórkowa, mixed cellularity; NS – stwardnienie guzowate, nodular scleriosis; LD – deplecja limfocytów, lymphocyte depletion

### Czynniki prognostyczne

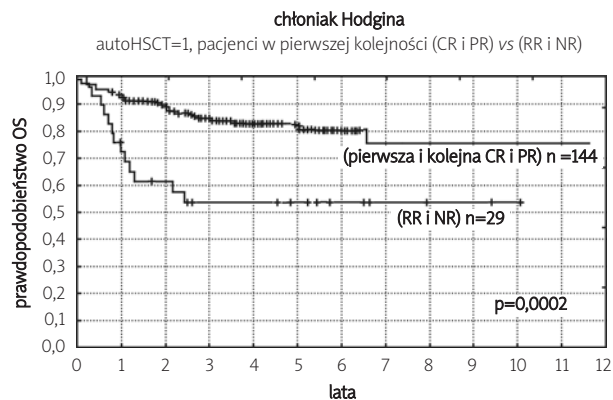
Następujące zmienne poddano analizie jednowariantowej, celem wykazania możliwego wpływu na OS, PFS i RI:

- podtyp histologiczny i stan zaawansowania choroby przy rozpoznaniu,
- aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) przed AHCT,
- liczba linii chemioterapii poprzedzających AHCT,
- zastosowane kondycjonowanie (CBV vs BEAM),
- wiek i stan remisji choroby w momencie AHCT,
- liczba przeszczepionych komórek jednojądrzastych i CD34+,
- źródło komórek macierzystych użytych do AHCT.

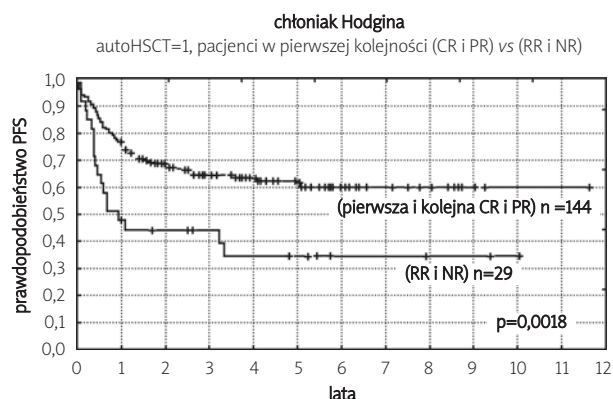
Spośród powyższych wpływ na mniejsze prawdopodobieństwo OS ( $p<0,1$ ) wykazały zwiększona aktywność LDH przed transplantacją, brak remisji przy AHCT, krew obwodowa jako źródło komórek macierzystych oraz liczba przeszczepionych komórek CD34+  $\leq 3,6\times 10^6/\text{kg}$  masy ciała. Mniejsze prawdopodobieństwo PFS wystąpiło, gdy liczba linii chemioterapii przed AHCT była >2, aktywność LDH przekraczała górną granicę normy (ggn), źródłem komórek macierzystych była krew obwodowa i przeszczep był wykonywany u pacjentów z chorobą oporną, tzn. przy braku remisji. Prawdopodobieństwo nawrotu (RI) było istotnie zwiększone, gdy źródłem komórek macierzystych była krew obwodowa, liczba linii chemioterapii przekraczała dwie i pacjent nie był w remisji w momencie AHCT. Parametry te były na-



**Ryc. 1.** Prawdopodobieństwo OS u chorych z chłoniakiem Hodgkina w pierwszej lub kolejnej CR i PR w zależności od aktywności LDH  
**Fig. 1.** The influence of LDH activity on the probability of OS in patients with Hodgkin lymphoma transplanted in the first or subsequent CR



**Ryc. 2.** Prawdopodobieństwo OS u chorych z chłoniakiem Hodgkina w zależności od stadium choroby w momencie AHCT  
**Fig. 2.** The influence of disease status at AHCT on the probability of OS in patients with Hodgkin lymphoma



**Ryc. 3.** Prawdopodobieństwo PFS u chorych z chłoniakiem Hodgkina w zależności od stadium choroby w momencie AHCT  
**Fig. 3.** The influence of disease status at AHCT on the probability of PFS in patients with Hodgkin lymphoma

stępnie włączone do analizy wielowariantowej. Dwie niezależne zmienne w analizie wielowariantowej wpływały na OS – stan remisji choroby (CR/PR vs NR/RR), współczynnik ryzyka 3,7,  $p=0,0006$  oraz aktywność LDH (N vs >ggn),

współczynnik ryzyka 3,  $p=0,008$ . Brak remisji w momencie AHCT niezależnie wpływał na mniejsze prawdopodobieństwo PFS (CR/PR vs NR/RR), współczynnik ryzyka wynosił 3,  $p=0,002$ . Prawdopodobieństwo nawrotu było znacząco zwiększone u chorych przeszczepianych w NR/RR w porównaniu z CR/PR, współczynnik ryzyka 2,5;  $p=0,001$ .

### Porównanie pacjentów przeszczepionych w CR1 (n=17) i PR1 (n=52)

Analizowane grupy nie różniły się pod względem prawdopodobieństwa nawrotu choroby (RI), czasu przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS). Siedmioletnie PFS i OS w grupie CR1 wynosiło odpowiednio 75 i 86%. Prawdopodobieństwo wznowy choroby było znamienne wyższe u chorych z podwyższeniem LDH w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi wartościami 56 vs 23% ( $p=0,04$ ), również PFS i OS były niższe w pierwszej grupie pacjentów ( $p=0,09$  i  $0,06$  odpowiednio).

### Porównanie pacjentów poddanych AHCT w CR >1 (n=57) względem PR >1 (n=87)

Nie wykazano różnic pomiędzy tymi grupami uwzględniając prawdopodobieństwo wznowy, PFS i OS. U chorych przeszczepianych w całkowitej remisji 7-letnie PFS i OS wynosiło odpowiednio 61 i 69%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia było większe u chorych z prawidłową aktywnością LDH i wynosiło 80% po 5 latach w porównaniu do 66% w grupie z wysoką aktywnością LDH ( $p=0,04$ ) (ryc. 1).

### Porównanie pacjentów w CR >2 (n=40) względem PR >2 (n=35)

Nie wykazano różnic pomiędzy tymi grupami, uwzględniając prawdopodobieństwo wznowy, PFS i OS.

### Porównanie pacjentów w pierwszej lub kolejnych CR i PR (n=144) względem chorych poddanych AHCT w fazie NR/RR (n=29)

Wykazano znamienne statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wznowy choroby: 32% po 7 latach, w grupie CR i PR w porównaniu do 62% w grupie nawrotu lub opornej choroby, również przeżycie bez progresji oraz całkowite przeżycie w pierwszej grupie chorych było dłuższe, odpowiednio 61 vs 35% oraz 76 vs 54% ( $p=0,018$  i  $p=0,0002$ ) (ryc. 2. i 3.).

### Dyskusja

Wysokodawkowana chemioterapia z następczym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych jest obecnie szeroko stosowana w przypadkach zaawansowanego i obciążonego niekorzystnymi czynnikami ryzyka chłoniaka Hodgkina i może umożliwić pacjentom długotrwałe przeżycie bez cech progresji choroby [5]. Celem tego typu terapii jest uzyskanie długotrwałej remisji (u chorych przeszczepianych w NR lub PR), bądź eradykacja choroby resztkowej (pacjenci w CR). Prawdopodobieństwo 7-letniego OS i PFS dla całej badanej populacji wyniosło 72 i 56% i wyniki te były porównywalne do uzyskanych przez nas w oparciu o analizę pierwszych 100 przeszczepianych chorych [8]. Rezultaty te są również porównywalne

do wyników analiz uzyskanych przez inne grupy badaczy [3, 7, 9, 10]. Najważniejszym czynnikiem determinującym wyniki AHCT jest stan choroby w momencie wykonywania przeszczepienia, co udowodniono w oparciu o duże grupy pacjentów [3, 10, 11] i co potwierdza także niniejsza publikacja. Pacjenci przeszczepiani w fazie całkowitej i częściowej remisji mieli OS i PFS po 7 latach odpowiednio 76 i 61%. Chorzy z niską odpowiedzią na leczenie, u których zabieg wykonywano przy braku remisji jako ratunkowy, wykazywali wysoce znacząco krótsze całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji w porównaniu do chorych w CR i PR. Różnic tych natomiast nie wykazano, analizując populacje chorych przeszczepianych w pierwszej lub kolejnej CR względem pacjentów w pierwszej lub kolejnej PR. Podobne były wnioski z badania wielośrodkowego [3]. Brak różnic może w tym wypadku wynikać z tego, że skuteczność zwiększonej dawki jest zależna głównie od wrażliwości na leczenie, a być może w mniejszym stopniu od tego, czy odpowiedź oceniono jako CR lub PR. Jest to związane z niedoskonałością zastosowanych metod oceny stanu remisji, które jest najczęściej oparte o badania obrazowe. Ważne jest natomiast, że przy wrażliwości na chemioterapię wysokodawkową kondycjonowanie przed AHCT doprowadza do usunięcia choroby resztkowej i w efekcie daje dobry efekt w obu grupach. Obserwacje te sugerują potrzebę opracowania lepszych metod oceny zarówno odpowiedzi na leczenie, jak i jakości remisji w chłoniaku Hodgkina. Przy obecnych kryteriach wskazania do AHCT są uzasadnione przy odpowiedzi na leczenie, prowadzącej zarówno do całkowitej, jak i częściowej remisji, natomiast w przypadku braku choćby częściowej odpowiedzi na standardowe leczenie wskazanie do AHCT budzi wątpliwości i musi być rozpatrywane indywidualnie jako postępowanie ratunkowe lub w ramach protokołów badawczych.

Podkreślenia wymaga jednak fakt, że nawet w grupie chorych z małą odpowiedzią na standardowe leczenie i brakiem remisji przed AHCT, OS i PFS sięgały w analizowanej przez autorów populacji odpowiednio 54 i 35%. Obserwacje te są podobne do podawanych przez innych autorów; OS i PFS odpowiednio 50 i 38% [12]. Wyniki te dowodzą, że nawet w grupie chorych bez jakiegokolwiek remisji, AHCT może doprowadzić do przetamania pierwotnej oporności na leczenie, a zatem ten rodzaj leczenia może być wskazany w określonych przypadkach. Należy jednak wtedy również rozważyć wykonanie transplantacji allogenicznej.

W przedstawionym badaniu nie analizowano wpływu kondycjonowania przy użyciu TBI, gdyż ten sposób przygotowania użyto tylko u 3 chorych. Procedura ta niekorzystnie wpływa bowiem na prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia i przeżycia bez choroby, jak również znacząco zwiększa śmiertelność okołoprzeszczepową [5].

Wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) przed AHCT wiązała się ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem nawrotu u chorych transplantowanych w pierwszej CR i PR oraz zmniejszającą prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia przy porównaniu całych grup CR i PR.

Leczenie z użyciem przeszczepienia komórek macierzystych w analizowanej przez autorów populacji chorych było bezpieczne, nie obserwowano ciężkich powikłań infekcyjnych, a śmiertelność okołoprzeszczepowa do 100. dnia po zabiegu

wynosiła 2,9% i była niska w porównaniu do obserwacji dokonanych przez innych autorów, gdzie sięgała 4–13% [15].

## Podsumowanie i wnioski

AHCT jest efektywną metodą leczenia chłoniaka Hodgkina w razie niepełnej skuteczności metod standardowych lub obecności wskaźników wysokiego ryzyka. Śmiertelność zależna od procedury jest niska. Badanie potwierdza korzyści wynikające z zastosowania AHCT u chorych wykazujących przynajmniej częściową wrażliwość na leczenie, czego dowodem jest uzyskanie CR lub PR. Obecność resztkowej choroby nowotworowej, wyrażająca się uzyskaniem przed zabiegiem autotransplantacji szpiku częściowej, a nie całkowitej remisji nie wpływa więc istotnie na wyniki i nie stanowi przeciwwskazania do zakwalifikowania do AHCT. Wysoka aktywność LDH przed zabiegiem wiąże się z tendencją do gorszych wyników AHCT. U chorych z pierwotną opornością na konwencjonalną chemioterapię i/lub opornością w nawrocie, wykazano wyższą częstość nawrotów i niższe wskaźniki przeżycia po AHCT, w takich przypadkach należy więc rozważyć zabieg transplantacji allogenicznej lub leczenie w ramach badań klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1992; 326: 678-87.
2. Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10: 210-8.
3. Czyż J, Dziadziuszko R, Knopińska-Postulszyna W, et al. 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: 1222-30.
4. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4314-21.
5. Subira M, Sureda A, Martino R, et al. Autologous stem cell transplantation for high risk Hodgkin's disease: improvement over time and impact of conditioning regimen. *Haematologica* 2000; 85: 167-72.
6. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D, Yahalom J, Clarkson BD. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiotherapy. *Clin Oncol* 1990; 8: 1173-86.
7. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16: 625-33.
8. Holowiecki J, Giebel S, Wojnar J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for high-risk Hodgkin's Disease: a single center experience with the first 100 patients. *Transplant Proc* 2002; 34: 3378-83.
9. Neben K, Hohaus S, Goldschmidt H, Egerer G, Voso MT, Ho AD, Haas R. High dose therapy with peripheral stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: long term outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* 2000; 79: 547-555.
10. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, et al. 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: 1395-404.
11. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD, Horning SJ. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent and refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 14-22.

12. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999, 17: 534-45.
13. Alvarez I, Sureda A, Caballero M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 172-83.
14. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934-41.
15. Lancer JE, Rapoport AP, Brasacchio R. Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22: 265-71.

#### **Adres do korespondencji**

dr hab. **Beata Stella-Hotowiecka**  
Klinika Hematologii  
Śląska Akademia Medyczna  
ul. Reymonta 8  
40-027 Katowice  
tel. +48 32 259 21 37  
faks +48 32 255 49 85  
e-mail: stellaholo@slam.katowice.pl