Současné postavení transplantace krvetvorných buněk v léčbě lymfomů – přehled

The Current Role of Haematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Lymphomas – Review

Válková V.[1], Trněný M.[1,2]

[1] Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. LF UK, Praha
[2] I. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

Přes nesporný pokrok v léčbě první linie dochází u významné části pacientů s lymfoproliferativním onemocněním k relapsům. K účinným metodám léčby těchto pacientů patří především transplantační strategie. Autologní transplantace krvetvorných buněk má již řadu let své standardní postavení v léčbě chemosenzitivních relapsů difuzního velkobuněčného lymfomu, Hodgkinova lymfomu a folikulárního lymfomu. V posledních letech má autologní transplantace krvetvorných buněk své stálé místo rovněž v rámci první linie terapie u některých T-lymfomů a lymfomu z plášťových buněk. Je možné, že se tato situace změní po vyhodnocení klinických protokolů s použitím rituximabu, ať již v rámci první nebo druhé linie terapie, nebo jako součásti přípravného režimu či udržovací terapie. V posledních letech došlo rovněž k významnému posunu z hlediska použití transplantace alogenní, zejména díky zavedení tzv. režimů redukované intenzity (RIC-alo). Řada studií prokázala snížení peritransplantační mortality použitím RIC-alo při zachování GVL efektu. V posledních letech byla významná pozornost věnována rovněž identifikaci prognostických faktorů, které by vedly k časnějšímu zařazení intenzivnější terapie včetně RIC-alo, zejména u lymfomu z plášťových buněk, některých T-lymfomů a Hodgkinova lymfomu. Přesto relapsy zůstávají hlavním problémem selhání terapie a bude zapotřebí přesnější identifikace nemocných vhodných k časné transplantační strategii.

Klíčová slova

lymfom – transplantace – rizikové faktory – relaps – mortalita

Summary

Despite the undeniable progress in first-line treatment, a significant proportion of patients with lymphoproliferative disease still relapse. Transplant strategy is one of the most effective options for such patients. Autologous stem cell transplantation has for many years been the standard position in the treatment of chemosensitive relapse of diffuse large B cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma and follicular lymphoma. Recently, autologous stem cell transplantation has had significant importance in first-line therapy of some T-cell lymphoma and mantle cell lymphoma as well. It is possible that this situation will change after the evaluation of clinical protocols using rituximab, either in first or second-line therapy or as part of the conditioning regimen and maintenance therapy. In recent years, there has also been a significant shift to the use of allogeneic transplantation, particularly through the introduction of so-called reduced intensity (RIC-alo). Many studies have demonstrated a significant reduction in mortality using RIC-alo, while preserving the GVL effect. In recent years, significant attention has also been focused on the identification of prognostic factors that could lead to earlier intensive therapy, including RIC-alo, particularly in mantle cell lymphoma, some T-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. However, relapses remain a major problem of treatment failure and more accurate identification of patients suitable for early transplant strategy will be required.

Key words

lymphoma – transplantation – risk factors – relapse – mortality

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, pruducts, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Veronika Válková, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 2094/1
128 20 Praha 2
e-mail: veronika.valkova@uhkt.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 1. 2010
Přijato/Accepted: 7. 2. 2010

Úvod

Vývoj nových terapeutických postupů, zejména zavedení imunochemoterapie a zlepšení podpůrné péče, vedlo k prodloužení přežití řady nemocných s non-hodgkinským lymfomem (NHL). Přesto u části nemocných dochází k relapsům nebo progresi. Významnou součástí léčby rizikových nemocných s NHL je vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT). Lymfomy představují nejčastější indikaci pro ASCT na světě. Na základě dat hlášených do EBMT (European Bone Marrow Transplant) za rok 2005 to bylo zhruba 12 300 pacientů a nic nenasvědčuje tomu, že by se transplantační aktivita v posledních letech snížila [1]. K vysokému počtu transplantací přispívá i fakt, že v současnosti neexistuje věkový limit pro provedení ASCT. Přes významné postavení ASCT, daného především akceptovatelnou toxicitou, je zde potenciální riziko perzistence nádorových buněk při nedostatečné eradikaci základního onemocnění, které spolu s chyběním tzv. GVL (graft versus lymphoma) efektu představuje vyšší riziko relapsů.

Jednou z možných příčin relapsů je perzistence lymfomových buněk v převedeném štěpu. Ve snaze eliminovat tuto příčinu byla vyvinuta řada technik „in vitro" čištění (purging) štěpů před ASCT. Tyto manipulace však mohou být provázeny někdy i významnou ztrátou kmenových buněk. Navíc randomizované prospektivní studie [2,3] neprokázaly zlepšení přežití použitím těchto postupů. Pravděpodobnou příčinou relapsů je tedy spíše nedostatečná eradikace základního onemocnění přípravným režimem.

Naproti tomu použití rituximabu jako součásti přípravných režimů před ASCT („in vivo" purging) zaznamenalo slibné výsledky z hlediska kontroly onemocnění, bez významného zvýšení toxicity. Další potenciální výhodu představuje použití monoklonální protilátky v kombinaci s radioizotopem jako součást ASCT. Přidání radioaktivní komponenty umožňuje léčit jak CD-20 pozitivní tumor, tak i CD-20 negativní buňky – efektem „křížové palby". Zároveň však přítomnost CD 20+ buněk v kostní dřeni vede i k ozáření krvetvorných buněk, což lze vyřešit záchranným podáním těchto buněk v autologním štěpu. Radio-imunokonjugát lze podat buď ve standardní dávce v kombinaci s vysokodávkovaným režimem, nebo v dávce eskalované, kdy lze díky cílenému působení na místa s CD 20+ buňkami dosáhnout vyšší dávky radiace ve srovnání s klasickým celotělovým ozářením – až 27 Gy. Z předběžných výsledků studií s radio-imunokonjugáty v kombinaci s ASCT se zdá, že toxicita režimů jak BEAM+ ^{131}I-tositumomab [4], tak BEAM + ^{90}Y-ibritumomab [5] je srovnatelná se samotnou kombinací BEAM.

Transplantace alogenní (alo-SCT) nabízí možnost „ideálně čistého" štěpu a zejména využití GVL efektu, zprostředkovaného dárcovskými imunokompetentními buňkami (zejména T-lymfocyty). Klinickým korelátem tohoto GVL fenoménu je nižší riziko relapsů a odpověď na podání infuze dárcovských lymfocytů (DLI). V případě standardní myeloablativní alo-SCT však vysoká peritransplantační mortalita (non-relapse mortality – NRM) zcela stírá potenciální výhodu nižšího rizika relapsu.

Významná morbidita a mortalita spojená se standardní myeloablativní alo-SCT vedla k hledání méně toxických postupů. Tuto možnost představují alogenní transplantace po přípravě režimy redukované intenzity (RIC-alo), kde hlavním principem léčby je navození dostatečné imunosuprese (možnost menšího poškození chemoterapií) pro postupný nástup účinku dárcovské imunity. Na základě recentních analýz výsledků alogenních transplantací se zdá, že není rozdíl mezi transplantacemi od HLA shodných sourozenců a HLA shodných nepříbuzných dárců [6,7].

Klasifikace lymfoproliferací prošla v posledních desetiletích značnými změnami, což vedlo k přesnějšímu klinickému zařazení jednotek dle biologického chování. Tyto změny však jsou provázeny obtížemi při retrospektivním srovnání historických souborů s nově zavedenými léčebnými postupy. V tomto přehledu bude dále podrobněji popsána současná role transplantační strategie v léčbě nejčastějších typů non-hodgkinských lymfomů a Hodgkinova lymfomu.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Autologní transplantace

Autologní transplantace jako součást první linie u DLBCL

Prognóza mladších pacientů s prognosticky dobrými charakteristikami je v současnosti při použití kombinované imunochemoterapie velmi dobrá [8]. Naproti tomu pacienti s IPI (international prognostic index) středním až vysokým nebo vysokým mají prognózu významně horší a jsou potenciálními kandidáty pro časné zařazení ASCT.

Byla provedena řada klinických studií porovnávajících výsledky standardní chemoterapie vs ASCT v první linii terapie. Čtyři velké randomizované studie potvrdily výhodu časné ASCT u prognosticky nepříznivých nemocných [9–12]. Jiné studie tuto výhodu nepotvrdily [13–15]. Problémem jak při srovnání jednotlivých studií, tak při plánování nových je chybění konsenzu o prognostických faktorech. Významem prognostických faktorů se zabývala např. studie GELA [16], kde jako prognosticky nepříznivé byly identifikovány: věk nad 35 let, postižení kostní dřeně, více než 1 extranodální postižení, typ antracyklinu a dávka antracyklinu a cyklofosfamidu.

Metaanalýza 15 randomizovaných studií s 2 728 pacienty [17] zkoumala vliv ASCT v první linii terapie u nemocných s agresivním lymfomem. Jednoznačně nebylo prokázáno zlepšení celkové doby přežití (overall survival – OS) nebo přežití do selhání (event-free survival – EFS) u pacientů s dobrými prognostickými rysy. Role ASCT v první linii terapie u prognosticky nepříznivých nemocných však zůstává nadále nejednoznačná a je předmětem studijních protokolů.

V současnosti se jako jedna z možností zlepšení výsledků v této skupině pacientů nabízí zařazení nových látek, jako je rituximab (anti-CD-20 protilátka), do intenzifikovaných chemoterapeutických režimů následovaných ASCT. Recentně byla publikována práce aplikující tzv. R-IPI na pacienty léčené R-CHOP v první linii a formulovány tři prognostické skupiny nemocných, kdy právě pro skupinu se špatnými prognostickými rysy by R-ASCT mohla mít v první linii význam (termínem R- je míněno přidání rituximabu k chemoterapii nebo režimům

předcházejícím ASCT, R-IPI pak prognostický index platný pro pacienty léčené rituximabem) [18]. Některé práce srovnávající výsledky historických dat ASCT vs R-ASCT v první linii nasvědčují zlepšení prognózy ve skupině s rituximabem [19,20]. Naproti tomu byla recentně prezentována studie srovnávající intenzifikovanou standardní chemoterapii s vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT, obojí v kombinaci s rituximabem (R-CHOEP 14 vs R-MegaCHOEP), která byla předčasně zastavena pro jednoznačně horší výsledky u skupiny s vysokodávkovanou chemoterapií (Schmitz, ASH 2009).

Další z možností potenciálního snížení relapsů je udržovací léčba rituximabem po ASCT [21].

Autologní transplantace u relabujících DLBCL

Pilotní práci v další léčebné strategii u těchto nemocných představovala PARMA studie [22], která prokázala jednoznačné zlepšení prognózy u relabujících nemocných, kteří odpověděli na salvage (záchranný) režim DHAP a byli dále léčeni ASCT, oproti pacientům pokračujícím dalšími cykly standardní chemoterapie. Následná analýza při prodloužení sledování uvedeného souboru na 8,3 roku potvrdila výhodu ASCT pouze pro pacienty s IPI ≥ 1. Na základě těchto výsledků se stala ASCT standardní metodou léčby u mladších nemocných s chemosenzitivním relapsem agresivního lymfomu. Později byla formulována řada prognostických faktorů významných pro odpověď na ASCT; čas do relapsu, rozsah předchozí terapie, rozsah postižení při relapsu a zejména odpověď na salvage chemoterapii. Byly zkoumány možnosti, jak zvýšit počet kompletních remisí (CR) po salvage terapii. Jednoznačné zlepšení výsledků v léčbě relabujících pacientů bylo prokázáno u rituximabu (DHAP vs R-DHAP) [23], podobně vyznívají předběžné výsledky jiného srovnání (ICE vs R-ICE) [24]. Zdá se tedy, že přidání rituximabu ke standardním salvage režimům vede ke zvýšení počtu CR, konkrétní volba optimálního režimu však zůstává nejasná. Výsledky recentní studie CORAL neprokazují rozdíl mezi R-ICE a R-DHAP [25].

Důležitým faktorem je rovněž použití rituximabu v iniciální léčbě; dle dat skupiny GELA (LNH 98-5) [26] je prognóza pacientů relabujících po iniciální terapii s rituximabem horší než u pacientů léčených pouze chemoterapií. Podobné výsledky přináší výše uvedená studie CORAL [25].

Autologní transplantace u primárně refrakterních nebo chemorezistentních DLBCL

Prognóza pacientů s primárně refrakterním onemocněním nebo relapsem nereagujícím na salvage terapii zůstává i po ASCT špatná. Jednou z možností u této skupiny nemocných je snaha o zlepšení účinnosti salvage režimů, protože část pacientů primárně chemorezistentních může na salvage chemoterapii odpovědět a následnou konsolidací ASCT je možné prodloužit jejich přežití. Podle práce skupiny GEL/TAMO [27] lze ASCT zachránit zhruba 1/3 pacientů, kteří nedosáhnou CR po iniciální léčbě s antracykliny. Tato skupina však zahrnovala jak pacienty, kteří dosáhli pouze parciální remise (65 %), tak chemorezistentní nemocné (35 %). Prognóza pacientů chemorezistentních před ASCT nebo s IPI 2–3 byla špatná a ASCT je pravděpodobně pro tuto skupinu nevhodná (CR dosáhlo po ASCT 54 % pacientů transplantovaných v parciální remisi a pouze 15 % pacientů chemorezistentních). Zajímavé z tohoto pohledu je pozorování lepších výsledků po stejném salvage režimu a následné ASCT pro pacienty relabující po předchozím dosažení CR oproti pacientům, kteří nedosáhli CR po indukci [28]. Jedním z možných vysvětlení může být primárně odlišná biologická povaha onemocnění.

V současnosti tedy není ASCT doporučena v léčbě primárně refrakterních nebo relabujících pacientů, kteří neodpovídají na salvage terapii. Pro tyto nemocné je zapotřebí hledat alternativní léčebné strategie, optimální je jejich zařazení do klinických studií s novými léky.

Alogenní transplantace u DLBCL

Pacienti s chemosenzitivním relapsem DLBCL léčení autologní transplantací mají 40–50% šanci na dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění. Nicméně existuje prognosticky nepříznivá skupina nemocných, např. pacienti s reziduálním postižením dle funkčních zobrazovacích technik v době před ASCT [29], a zejména pacienti relabující po ASCT, jejichž medián přežití je kratší než 12 měsíců.

Srovnání výsledků alo-SCT a ASCT ve skupině agresivních lymfomů neprokázalo výhodu alo-SCT [30,31] především díky vysoké toxicitě. Myeloablativní alo-SCT je navíc obecně určena pouze pro mladší, jinak zdravé pacienty. Průměrný věk u DLBCL při diagnóze je kolem 64 let (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997) [32], a tudíž pro řadu pacientů není tento léčebný přístup vhodný. V posledních 10 letech proběhla řada studií zkoumajících místo RIC-alo v léčbě agresivních lymfomů. Většina prací však zahrnuje malé počty pacientů, navíc s různými prognostickými charakteristikami, což činí obecnější závěry či srovnání obtížnými. Přežití bez progrese onemocnění (progression-free survival – PFS) v těchto pracích se pohybuje kolem 13–34 % [33–35]. Většina relapsů se objevuje časně po alo-SCT, což odráží jak agresivitu choroby, tak nedostatek doby k plnému rozvinutí GVL efektu. Z tohoto pohledu je RIC-alo vhodná pouze pro nemocné s DLBCL se zachovalou chemosenzitivitou, s co nejmenší nádorovou náloží před alo-SCT. Recentní práce referují OS ve 2–4 letech 40–50 %, nicméně prognóza chemorezistentních pacientů je signifikantně horší a alo-SCT není pro tuto skupinu doporučena [36,37]. Zajímavá je i práce zabývající se přímo skupinou chemorezistentních agresivních lymfomů udávající PFS v 5 letech 46 % pro nemocné transplantované ve fázi „stable disease" vs 7 % pro nemocné s progredujícím onemocněním [38]. Pro pacienty s rychle progredujícím chemorezistentním onemocněním je zapotřebí hledat alternativní postupy. Jednou z variant může být i tandemová transplantace zahrnující ASCT a následně RIC-alo-SCT [39–40].

T-lymfomy

Malignity pocházející z linie T nebo NK buněk zahrnují heterogenní skupinu tvořící zhruba 10–15% NHL v západních zemích. Z hlediska možnosti hodnocení klinických dat bude dále pojednáno zejména o těchto podskupinách: anaplastický velkobuněčný lymfom (anaplastic large-cell lymphoma – ALCL) ALK+

(ALCL kináza pozitivní) s dobrou prognózou, ALCL ALK–, jinak nespecifikovaný periferní T-lymfom (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified – PTCL-NOS), angioimunoblastický T-lymfom (AITL) a skupině prognosticky nepříznivých extranodálních T/NK malignit (v přehledech studií nejsou zahrnuty kožní T-lymfomy). Výsledky léčby těchto lymfomů jsou ve srovnání s DLBCL horší, s celkovým přežitím v 5 letech kolem 25–30 %, kromě ALK+ lymfomů [41]. Proto zaujímá transplantační strategie v této skupině významné postavení.

Autologní transplantace u T-lymfomů

V posledních letech byly publikovány práce, které prokazují srovnatelnou účinnost této metody s léčbou DLBCL [42–44], a dosud je víceméně považována za standardní metodu léčby chemosenzitivních relapsů. V jedné z nejrozsáhlejších prací španělské skupiny GEL/TAMO [45] byly identifikovány významné negativní prognostické faktory, jako je vysoké riziko dle IPI a zvýšené hodnoty beta-2 mikroglobulinu, které spolu s chemorezistencí identifikují nemocné, pro něž ASCT není vhodnou metodou, a je zapotřebí hledat jiné strategie. Celkově se pak uvádí dosažení kontroly onemocnění zhruba u 1/3 nemocných.

Vzhledem k výše uvedeným prognosticky nepříznivým skupinám nemocných je v poslední době rovněž intenzivně zkoumána role ASCT v první linii terapie. Dosud publikovaná data udávají lepší výsledky, s PFS ve 3 letech 36–59 % [46–48], než po standardní chemoterapii. Přesto chemorezistentních zůstává zhruba 30 % pacientů, pro které je třeba hledat nové léčebné postupy. Jednou z možností zlepšení prognózy pacientů transplantovaných v rámci 1. linie terapie je pak především časné zařazení alternativních salvage režimů. Například v práci Rodrigueze et al [49] bylo tímto způsobem dosaženo OS ve 3 letech 72 %, navíc nebyl rozdíl, zda bylo chemosenzitivity před ASCT dosaženo přímo indukcí, nebo časnou salvage.

Lze shrnout, že ASCT je v současné době účinnou metodou léčby u některých typů T-lymfomů jak v salvage terapii, tak zejména jako konsolidace první CR u rizikových pacientů. U chemorezistentních pacientů je nutné hledat alternativní postupy.

Alogenní transplantace u T-lymfomů

Stejně jako v případě DLBCL není dosud postavení alo-SCT u T-lymfomů jasné, přestože v posledních letech přibývá zpráv o účinnosti této metody s povzbudivými výsledky dosažení OS a PFS až 70 % a 60 % ve 3 letech. Práce zahrnují jak RIC-alo, tak standardní alo-SCT, přičemž výsledky jsou zhruba srovnatelné (NRM kolem 20–30 %) [50–52]. Z recentní práce francouzských autorů [51] vyplývají zajímavé poznatky: dosažení plateau po 18 měsících, GVL efekt pozorovaný po podání DLI u relabujících pacientů a účinnost této metody i u části chemorezistentních případů (OS v 5 letech 29 %).

Alo-SCT tedy přestavuje pro tuto skupinu nemocných významnou alternativu. Je určena především pro chemorezistentní onemocnění nebo vysoce rizikové nemocné, u kterých je pravděpodobnost účinnosti ASCT malá (vysoké IPI, elevace beta-2 mikroglobulinu).

Optimálním postupem je zařazení co nejvíce pacientů do klinických studií.

Burkittův lymfom a lymfoblastový lymfom

Obě tyto histologické varianty patří mezi vysoce agresivní lymfomy. Stejně jako lymfoblastová leukemie i lymfoblastový lymfom (LL) u dospělých odpovídá hůře na standardní chemoterapii. Recentní práce [53] nasvědčují tomu, že alo-SCT u dospělých pacientů s akutní lymfatickou leukemií (ALL) se standardním rizikem má větší šanci na dosažení dlouhodobé remise. V rozsáhlé multicentrické studii [54] byla zkoumána role ASCT u vybraných pacientů s LL a Burkittovým lymfomem (BL) (bez postižení CNS a rozsáhlejší infiltrace kostní dřeně), s dosažením 73 % a 40 % EFS v 5 letech. Data EBMT a UK Lymphoma Group [55] neprokázala výhodu ASCT vs standardní chemoterapie v konsolidační léčbě LL. Rozsáhlá srovnávací studie EBMT [31] neprokázala výhodu alo-SCT oproti ASCT v léčbě BL ani LL. Naproti tomu u prognosticky nepříznivých pacientů s LL byla prokázána výhoda alo-SCT oproti ASCT či standardní chemoterapii.

Vzhledem k dobré odpovědi BL na intenzivní chemoterapii je použití transplantační strategie vhodné u vysoce rizikových nebo relabujících nemocných. U LL je pravděpodobně účinnější alo-SCT, její místo však v současnosti není jednoznačné.

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (follicular cell lymphoma – FCL) je po DLBCL druhým nejčastějším lymfomem na světě. Přestože je tento typ lymfomu standardní terapií nevyléčitelný, může řada pacientů žít bez významnějších příznaků řadu let. Za posledních 30 let byl medián přežití uváděn kolem 10 let. Tento průběh se mění zavedením monoklonálních protilátek do standardních léčebných protokolů a řada recentních prací nasvědčuje možnému prodloužení mediánu přežití na 12–14 let. Klinický průběh však může být extrémně variabilní, s agresivním průběhem a úmrtím do 1 roku, až po stabilní průběh bez potřeby terapie v průběhu 10–20 let. Zvláště špatnou prognózu mají pacienti s transformací do vyššího stupně malignity, která se může objevit až u 1/3 nemocných. Zavedení monoklonálních protilátek může pravděpodobně snížit počet pacientů indikovaných k SCT.

Autologní transplantace

Autologní transplantace jako součást první linie u FCL

ASCT může vést k prodloužení remise u FCL. Velké studie prokázaly vyšší počet dosažených CR včetně molekulárních remisí a zlepšení EFS v transplantované skupině, celkové přežití se však signifikantně nelišilo od standardní chemoterapie [56–58]. Rovněž první studie italské skupiny GITMO [59] srovnávající R-CHOP s použitím rituximabu v režimu před ASCT neprokázala rozdíl v OS, navíc excelentní výsledky ASCT u posléze relabujících pacientů svědčí proti jejímu použití v první linii.

Lze shrnout, že ASCT je možno provést jako součást první linie terapie v rámci klinických studií, v současnosti ji však nelze považovat za standardní léčebný postup u FCL.

Autologní transplantace v léčbě relapsů FCL

Účinnost ASCT u relabujících FCL byla zkoumána řadou studií. EBMT studie (CUP trial) je dosud jedinou prospektivní

randomizovanou studií, která prokázala jednoznačně vyšší účinnost ASCT oproti standardní chemoterapii a současně nepotvrdila účinnost „in vitro purgingu" štěpu před ASCT [60]. Celkové přežití ve 4 letech bylo 77 %, 71 % a 46 % pro čištěnou ASCT, nečištěnou ASCT a chemoterapii. Řada dalších (retrospektivních) rozsáhlejších prací s delší dobou sledování potvrdila účinnost ASCT u relabujících FL; OS v 10 letech 57 % pro netransformované, 56 % v 5 letech pro transformované [61]. Jiná práce uvádí OS 52 % v 10 letech [62]. Významným negativním faktorem v těchto studiích byla vysoká incidence sekundárních MDS/AML (až 15–21 % v 7 letech). Významným faktorem pro rozvoj těchto malignit však bylo především použití TBI v režimu před ASCT. V současnosti lze použití ASCT v léčbě relapsů FL považovat za standardní, bez použití „in vitro purgingu", u pacientů s infiltrací kostní dřeně méně než 20 % [60].

Monoklonální protilátky jako součást transplantační strategie u FCL

Bylo prokázáno, že rituximab v udržovací terapii zlepšuje OS a snižuje riziko relapsu [63] a pravděpodobně sníží počet pacientů indikovaných k ASCT. Rituximab však rovněž může vést ke zlepšení výsledků transplantační léčby. Recentní studie prokázala snížení rizika progrese při použití monoklonální protilátky jako součásti přípravného režimu před ASCT [64]. Rovněž použití radio-imunokonjugátů jako součásti ASCT se zdá být nadějnou metodou, především omezením expozice zdravých orgánů se zachováním kurativní dávky radiace na tumor [65].

Alogenní transplantace u FCL

Řada retrospektivních prací prokázala nižší riziko relapsu ve srovnání s ASCT, což spolu s průkazem dosažení klinických i molekulárních remisí po vysazení imunosuprese nebo podání dárcovských lymfocytů (donor lymphocyte infusion – DLI) svědčí pro nesporný potenciál GVL efektu [66,67]. Hlavním problémem, který brání širšímu použití myeloablativní alo-SCT, je vysoká peritransplantační mortalita, jež stírá výhodu GVL efektu.

Proto je nyní pozornost zaměřena především na RIC-alo, které představují u FL zvláště atraktivní možnost, a to z hlediska vyššího zastoupení výrazně předléčených, starších nemocných a v neposlední řadě též z hlediska biologického chování folikulárního lymfomu (FL), jejichž pomalý průběh umožňuje pozvolný nástup GVL efektu. Pilotní prací v oblasti RIC-alo představují data z MD Anderson [68] s impozantními výsledky (OS ve 2 letech 80 %). Další práce potvrdily nejlepší výsledky RIC-alo právě ve skupině FL (EBMT data) [33]. Dobrých výsledků bylo dosaženo i s použitím in vivo T-deplece pomocí alemtuzumabu, s významným snížením toxicity dané GVHD při srovnatelném PFS [69]. Excelentní výsledky pak jsou udávány v recentní práci Khouriho (PFS 83 % v 5 letech) s použitím rituximabu peritransplantačně [70]. Retrospektivní francouzská studie [71] prokázala účinnost RIC-alo u relabujících FL (OS ve 3 letech 66 % a 64 % pro pacienty v CR a PR), nicméně chemorezistence a GVHD byly v multivariantní analýze významnými rizikovými faktory (OS 32 % a TRM 63 % ve 3 letech). Jiná studie srovnávající RIC-alo se standardní alo-SCT popisuje vyšší riziko relapsu pro RIC-alo [72].

Přestože existuje řada argumentů pro časnější zařazení alo-SCT v léčbě FL (zachování chemosenzitivity a menšího předléčení), je stále zapotřebí delší sledování dlouhodobé toxicity této metody, která i přes veškeré pokroky zůstává významná. Rovněž není jasná ani volba typu přípravného režimu.

V současnosti tedy neexistuje standardní indikace k provedení alo-SCT u FL, nicméně může představovat kurativní léčebnou modalitu, a proto by měla být v léčbě relapsů zvažována, zejména u mladších nemocných s vhodným dárcem.

Lymfom z plášťových buněk

Autologní transplantace u lymfomu z plášťových buněk

Ačkoliv je lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) historicky označován za indolentní lymfom, ve většině případů se vyznačuje agresivním klinickým průběhem s mediánem přežití kolem 3–4 let [73]. Standardní chemoterapie nevede k dlouhodobé kontrole onemocnění a nepředstavuje kurativní přístup. Proto byly v indukční léčbě zkoušeny různé eskalované režimy a řada pracovních skupin potvrdila účinnost vysokodávkovaného cytarabinu (HD Ara-C) v různých kombinacích [74,75]. Alternativu těchto časných intenzifikací představuje konsolidace ASCT po standardní chemoterapii [76]. Naproti tomu výhoda přidání rituximabu k eskalované indukci (HyperCVAD/MA) není dosud zcela jasná. Další zlepšení prognózy mladších pacientů s MCL pak představuje jak zařazení rituximabu + HD Ara-C do iniciální terapie, tak následná ASCT s přidáním rituximabu jako součást první linie terapie [77] (PFS v letech 66 %). Tento postup je v současné době v evropských zemích považován za standardní. Nový terapeutický přístup představuje použití radio-imunokonjugátů, jak v indukci, konsolidaci nebo jako součást vysokodávkovaných režimů s ASCT [78].

Alogenní transplantace u MCL

Alogenní transplantace představuje pravděpodobně jedinou potenciálně kurativní metodu v léčbě MCL. První výsledky RIC-alo z registru EBMT [33] u výrazně předléčených pacientů byly obecně špatné. Nadějnější výsledky byly referovány jednotlivými centry [79–80]. Recentně byla publikována práce popisující 17letou zkušenost MD Anderson Cancer Center s transplantacemi u MCL [81]. Autoři shrnují, že dlouhodobé kontroly lze dosáhnout jednak přidáním rituximabu k ASCT jako konsolidace první remise, u relabujících nemocných pak použitím RIC-alo. Výsledky ASCT v léčbě relapsů MCL jsou špatné, bez známek zlepšení po přidání rituximabu.

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom tvoří asi 11 % všech lymfomů v západních zemích a zhruba 15 % všech nádorů u mladých dospělých.

Prognóza pacientů s nově diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem (HL) je v současnosti velmi dobrá a téměř 80 % lze iniciální terapií vyléčit [82]. Problém tvoří skupina pacientů, kteří zrelabují po první linii terapie. Jejich prognóza je nejistá.

Autologní transplantace u HL

V posledních letech je pozornost zaměřena především k nalezení optimálního

prognostického indexu pro pacienty v relapsu s cílem identifikovat nemocné, jejichž prognóza je i po ASCT špatná. Jako negativní prognostické faktory byly popsány: performance status, selhání 2 a více linií chemoterapie, mediastinální postižení [83] nebo B symptomy, extranodální postižení, krátká první CR [84]. Jiné práce uvádějí: postižení kostní dřeně a plic, přítomnost uzlin větších než 2 cm [85] nebo pokročilá stadia při diagnóze, radioterapie před ASCT, krátká 1. CR a přítomnost onemocnění v době ASCT [86]. Dosud největší práce popisující prognostické skóre pro relabující HL pochází z Německa [87]. V multivariantní analýze na souboru 471 pacientů byly identifikovány následující rizikové faktory: doba do relapsu (12 měsíců vs nad 12 měsíců), klinické stadium v relapsu (KS III nebo IV) a přítomnost anemie v době relapsu (u mužů pod 120 g/l; u žen pod 105 g/l Hgb). Období bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) v 5 letech 45 %, 32 % a 18% pro pacienty se skóre 0–1, 2 a 3. Tento index by mohl sloužit k širšímu použití v rozhodování o klinickém postupu u relabujících nemocných s HL.

Autologní transplantace v léčbě relapsů HL

Řada studií prokázala účinnost ASCT v léčbě relapsů HL s dlouhodobým dosažením přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) kolem 30–65 %. Byly to však zejména dvě randomizované studie, prokazující jednoznačnou výhodu ASCT oproti standardní chemoterapii [88], s FFTF ve 3 letech 55 % vs 34 % [89], které vedly k doporučení ASCT v léčbě prvního relapsu, a to i pro prognosticky nejpříznivější pacienty.

Autologní transplantace v léčbě primárně refrakterního HL

Jako primárně refrakterní onemocnění je definována progrese v průběhu první linie terapie nebo do 3 měsíců po jejím skončení. Prognóza těchto nemocných je obecně velmi špatná. Nicméně na rozdíl od situace u non-hodgkinských lymfomů, zhruba 20–30 % nemocných s HL má díky ASCT šanci na vyléčení [90]. Základním prognostickým faktorem u této skupiny nemocných je odpověď na salvage terapii. Pacienti s primárně refrakterním HL, kteří odpoví na salvage terapii, mají stále šanci na dosažení kontroly onemocnění po ASCT [91,92]. Naopak pacienti, kteří neodpoví na první ani druhou linii terapie, jsou kandidáty pro jiné terapeutické přístupy, jako je např. alogenní transplantace.

Rovněž prognóza pacientů s relapsem po ASCT je převážně špatná, s mediánem přežití kolem 1–2 let, nicméně zde opět záleží na prognostických faktorech, jako je relaps do 12 měsíců po ASCT nebo pokročilá klinická stadia v relapsu, přítomnost extranodálního postižení či anemie pod 100 g/l Hgb.

Alogenní transplantace u HL

Neexistují randomizované studie srovnávající výsledky autologních a myeloablativních alo-SCT, informace jsou tedy dostupné jen na základě registrových dat či retrospektivních srovnání. Data EBMT [31] referují výsledky standardních alo-SCT s OS a PFS ve 4 letech 25 % a 15 % a NRM 52 %, podobné výsledky ukazují též data CIBMTR [93]. Jiné studie udávají podobnou NRM, rovněž však signifikantně nižší riziko relapsu pro alo-SCT vs ASCT [94,95]. Na základě těchto dat lze tedy předpokládat nižší frekvenci relapsů po alo-SCT, avšak díky vysoké toxicitě tato metoda nepřináší žádnou výhodu ve srovnání s ASCT.

V posledních letech byla proto věnována maximální pozornost použití RIC-alo v léčbě prognosticky nepříznivých pacientů s HL. Recentně publikovaná a dosud nejrozsáhlejší studie srovnávající výsledky myeloablativních alo-SCT a RIC-alo u HL pochází z dat EBMT [96]. Přestože bylo ve skupině RIC-alo více významně předléčených nemocných, s vyšším zastoupením předchozí ASCT, byly výsledky signifikantně lepší (28 vs 22 % OS a 23 vs 46 % NRM ve 2 letech). Nezávislým negativním prognostickým faktorem byla přítomnost bulky (velké nádorové masy) postižení, chemorezistence a myeloablativní režim. Dosud největší soubor referující výsledky RIC-alo u HL představuje recentní EBMT analýza [97]. Peritransplantační mortalita ve 3 letech byla 21 %, OS a PFS ve 3 letech 43 % a 25 %. Největším problémem zůstává progrese základního onemocnění (59 % v 5 letech), s významně horšími výsledky pro pacienty s chemorezistentním onemocněním a špatným performance status, pro které ani alogenní transplantace nepřináší zlepšení prognózy. Další práce udává výsledky souboru [98] s významným zastoupením nepříbuzných dárců (matched unrelated donors – MUD) (57 %) s OS a PFS ve 2 letech 64 a 32 %. Naopak britská skupina popisuje výsledky RIC-alo s použitím alemtuzumabu [99] se signifikantně horší NRM ve skupině MUD (34 % vs 7 %). Tato data byla recentně aktualizována [100] a prokázala výhodu RIC-alo oproti standardní terapii pro nemocné s relapsem HL po ASCT. Co se týče alternativních dárců, je zajímavá práce [101] srovnávající výsledky RIC-alo transplantací od příbuzných (identical siblings – IS), nepříbuzných (unrelated donors – URD) a haploidentických dárců s OS v mediánu sledování 20 měsíců 47, 74 a 71 % a incidencí relapsu/progrese 55, 65 a 35 %. Překvapivě lepší výsledky z hlediska rizika relapsu pro skupinu haploidentických transplantací podporují význam GVL efektu u neshodných transplantací. Data o efektu podání DLI svědčí pro existenci GVL efektu v řadě výše uvedených studií, ačkoli není pravděpodobně tak markantní jako u non-hodgkinských lymfomů.

Souhrně lze konstatovat, že role myeloablativní alo-SCT u HL je velmi omezená a většina pacientů indikovaných k alogenní transplantaci je léčena RIC-alo. Přestože se jedná o skupinu výrazně předléčených nemocných (převážně relapsy po ASCT), zhruba třetina až polovina z nich má po RIC-alo šanci na dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění. Významným prognostickým faktorem je chemosenzitivita a performance status v době HSCT, typ dárce pravděpodobně nemá na přežití významnější vliv. Přestože je v současnosti ASCT standardní metodou v léčbě relapsů HL, je možné, že budou identifikováni nemocní, například s infiltrací kostní dřeně nebo perzistencí nálezu dle PET/CT, pro které bude zvažována možnost časnějšího zařazení alogenní transplantace.

Souhrn a perspektivy

Transplantační strategie má v léčbě lymfomů významné postavení. Autologní transplantace má standardní místo s kurativním potenciálem v léčbě chemo-

Tab. 1. Pravděpodobné současné místo transplantací u vybraných typů lymfomů.

Typ lymfomu	Stav onemocnění	ASCT	Alo-SCT
DLBCL	CR 1	zvážit	ne
	PR 1, chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	ano	ne
	stabilní onemocnění (ne progrese)	ne	zvážit
	refrakterní	ne	ne
folikulární lymfom	CR 1	ne	ne
	PR 1	zvážit	ne
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	ano	zvážit
	refrakterní	ne	zvážit
MCL	CR 1	ano	zvážit
	PR 1	ano	zvážit
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	zvážit	ano
	refrakterní	ne	zvážit
T-lymfom	CR 1	zvážit	zvážit
	PR 1	zvážit	zvážit
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	zvážit	ano
	refrakterní	ne	zvážit
Hodgkinův lymfom	CR 1	ne	ne
	PR 1	zvážit	ne
	1. linie – chemorezistentní	zvážit	zvážit
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	ano	ne
	relaps po ASCT pozdní/časný	zvážit/ne	zvážit/zvážit
	refrakterní	ne	zvážit
lymfoblastový lymfom	CR 1	ne	zvážit
	PR 1	ano	ano
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	zvážit	ano
	refrakterní	ne	ne
Burkittův lymfom	CR 1	ne	ne
	PR 1	ano	zvážit
	chemosenzitivní relaps ≥ CR 2	zvážit	ano
	refrakterní	ne	ne

DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) – difuzní velkobuněčný B-lymfom, MCL (mantle cell lymphoma) – lymfom z plášťových buněk, CR 1 (complete remission) – 1. kompletní remise, PR 1 (partial remission) – 1. parciální remise, CR 2 – 2. kompletní remise, ASCT (autologous stem cell transplantation) – autologní transplantace krvetvorných buněk, alo-SCT (allogeneic stem cell transplantation) – alogenní transplantace krvetvorných buněk

senzitivních relapsů DLBCL a HL. Dosud standardní postavení má ASCT rovněž jako součást konsolidace druhé remise u FL. U MCL je použití ASCT jako součást intenzifikované indukce u rizikových nemocných považována rovněž za standardní přístup. Složitější je v současnosti situace u T-lymfomů, kde ASCT má v současnosti své místo v léčbě relapsů ALCL (ALK+), u ostatních rizikových T-lymfomů pak zejména jako součást indukce v rámci klinických protokolů. V současnosti nelze ASCT doporučit jako standardní metodu v léčbě první linie jak DLBCL, tak FL, přestože použití nových typů eskalované indukce a přípravných režimů může vést ke zlepšení prognózy vysoce rizikových nemocných. Ideální je zařazení takových pacientů do klinických studií.

Perspektivní zlepšení výsledků ASCT představují nové pokroky v předtransplantačních režimech, zejména použití rituximabu jako „in vivo čištění" štěpu a dále k dosažení clearence minimální reziduální choroby v udržovací terapii po transplantaci, stejně jako rostoucí použití radio-imunokojugátů jako součásti přípravných režimů.

Alogenní transplantace v léčbě lymfomů zatím standardní postavení nemá. Standardní myeloablativní alo-SCT je díky vysoké toxicitě indikována jen zcela výjimečně, u vybraných mladých nemocných, bez přítomnosti komorbidit. Prokázané snížení NRM při použití RIC-alo

indikace standardní alo-SCT významně snížilo, přesto je zapotřebí delší doba sledování pro zhodnocení skutečné toxicity a incidence relapsů u RIC-alo. V roce 2009 byla publikována poslední doporučení EBMT [102], jejichž součástí jsou i transplantace u lymfoproliferací. V těchto doporučeních alogenní transplantace standardní místo nemá, nicméně ve světle nových poznatků a výsledků recentních studií se pro některé skupiny těchto chorob stává stále častěji zvažovanou alternativou. Jako součást klinických protokolů je zkoumána role RIC-alo v rámci salvage terapie u relapsů MCL, PTCL a HL. V léčbě jiných agresivních lymfomů má své místo pravděpodobně jen u chemosenzitivních, opakovaně relabujících onemocnění, ideálně s minimální přítomností nádoru v době transplantace. U pokročilejších, rychle probíhajících onemocnění představují alternativu tandemové transplantace – ASCT s následnou konsolidací RIC-alo.

V tab. 1 jsou orientační indikace transplantací u popisovaných lymfomů, které vycházejí jak z oficiálních doporučení EBMT, tak z aktuální praxe. Výkon lze ve specializovaných centrech provést, vždy však po důkladném zvážení všech rizik a individuálním posouzení přínosu pro konkrétního pacienta. Důvodem pro zvažování alogenní transplantace nemusí být jen vysoké riziko základního onemocnění, ale i např. nedostatečný sběr pro ASCT, infiltrace kostní dřeně v době plánovaného sběru PBPC apod.

Ideální by bylo zařazení těchto pacientů do klinických protokolů.

Literatura

1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al. Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2007; 39(2): 71–87.

2. Williams CD, Goldstone AH, Pearce RM et al. Purging of bone marrow in autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched comparison with unpurged cases by the European Blood and Marrow Transplant Lymphoma Registry. J Clin Oncol 1996; 14(9): 2454–2464.

3. van Heeckeren WJ, Vollweiler J, Fu P et al. Randomised comparison of two B-cell purging protocols for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: in vivo purging with rituximab versus ex vivo purging with CliniMACS CD34 cell enrichment device. Br J Haematol 2006; 132(1): 42–55.

4. Vose JM, Bierman PJ, Enke C et al. Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23(3): 461–467.

5. Krishnan A, Nademanee A, Fung HC et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26(1): 90–95.

6. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. J Clin Oncol 2006; 24(36): 5695–5702.

7. Avivi I, Montoto S, Canals C et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2009; 147(5): 719–728.

8. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7(5): 379–391.

9. 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 lym-phomes de l'Adulte study. J Clin Oncol 2000; 18(16): 3025–3030.

10. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med 1997; 336(18): 1290–1297.

11. Santini G, Salvagno L, Leoni P et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998; 16(8): 2796–2802.

12. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 2004; 350(13): 1287–1295.

13. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA et al. 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(10): 1546–1552.

14. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. J Natl Cancer Inst 2001; 93(1): 22–30.

15. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for „aggressive" lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20(22): 4413–4419.

16. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2004; 22(14): 2826–2834.

17. Greb A, Bohlius J, Trelle S et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma – results of a comprehensive meta-analysis. Cancer Treat Rev 2007; 33(4): 338–346.

18. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. 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(5): 1857–1861.

19. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E et al. Gruppo Italiano Multiregionale Linfomi e Leucemie (GIMURELL). Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. Haematologica 2009; 94(9): 1250–1258.

20. Tmrneny M, Pytlik R, Belada D et al.Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Rituximab, Intensive Induction and High-Dose Consolidation: The Final Analysis of the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) R-Mega-CHOP-ESHAP-BEAM (R-MEB) Trial. Blood 2007; 110(11): 14A.

21. Haioun C, Mounier N, Emile JF et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2009; 20(12): 1985–1992.

22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333(23): 1540–1545.

23. Vellenga E, van Putten WL, van ,t Veer MB et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. Blood 2008; 111(2): 537–543.

24. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. 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(10): 3684–3688.

25. Gisselbrecht C et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. J Clin Oncol 2009; 27: 15 (suppl; abstr 8509).

26. Coiffier B. Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2004; 31 (1 Suppl 2): 7–11.

27. Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. Ann Oncol 2004; 15(10): 1504–1509.

28. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE et al. High dose chemo-radiotherapy and autologous stem cell transplantation for patiens with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. Blood 2000; 96: 2399–2404.

29. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005; 106(4): 1376–1381.

30. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. J Clin Oncol 1992; 10(11): 1690–1695.

31. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC et al. European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31(8): 667–678.

32. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89(11): 3909–3918.

33. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood

and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood 2002; 100(13): 4310–4316.
34. Morris E, Thomson K, Craddock C et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104(13): 3865–3871.
35. Armand P, Kim HT, Ho VT et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(4): 418–425.
36. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M et al. Low non-relapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(1): 78–85.
37. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27(3): 426–432.
38. Hamadani M, Benson DM Jr, Hofmeister CC et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 547–553.
39. Gutman JA, Bearman SI, Nieto Y et al. Autologous transplantation followed closely by reduced-intensity allogeneic transplantation as consolidative immunotherapy in advanced lymphoma patients: a feasibility study. Bone Marrow Transplant 2005; 36(5): 443–451.
40. Buser AS, Stern M, Bucher C et al. High-dose chemotherapy using BEAM without autologous rescue followed by reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation for refractory or relapsing lymphomas: a comparison of delayed versus immediate transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39(6): 335–340.
41. Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111(12): 5496–5504.
42. Blystad AK, Enblad G, Kvaløy S et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. Bone Marrow Transplant 2001; 27(7): 711–716.
43. Song KW, Mollee P, Keating A et al. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003; 120(6): 978–985.
44. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J et al. Autolgous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006; 134(2): 202–207.
45. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea, Spanish Lymphoma/Autologous Bone Marrow Transplant Study Group. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. Haematologica 2007; 92(8): 1067–1074.
46. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27(1): 106–113.
47. 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(9): 1533–1538.
48. Mercadal S, Briones J, Xicoy B et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya I Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2008; 19(5): 958–963.
49. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from the Gel-Tamo Study Group. Eur J Haematol 2007; 79(1): 32–38.
50. Corradini P, Dodero A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004; 22(11): 2172–2176.
51. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Francaise de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008; 26(14): 2264–2271.
52. Valkova V, Benesova K, Vitek A et al. The results of allogeneic transplants in patients with malignant lymphoma-a retrospective analysis of data from the Czech National Registry; Neoplasma 2009; 56(1): 76–83.
53. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 2008; 111(4): 1827–1833.
54. van Imhoff GW, van der Holt B, Mackenzie MA et al. Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-hodgkin's lymphoma: comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. J Clin Oncol 2005; 23(16): 3793–3801.
55. Sweetenham JW, Santini G, Qian W et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. J Clin Oncol 2001; 19(11): 2927–2936.
56. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. 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(9): 2667–2674.
57. Deconinck E, Foussard C, Milpied N et al. GOELAMS. 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(10): 3817–3823.
58. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. 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(8): 2540–2544.
59. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F et al. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood 2008; 111(8): 4004–4013.
60. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. 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(21): 3918–3927.
61. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13(8): 956–964.
62. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia 2007; 21(11): 2324–2331.
63. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. 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(10): 3295–3301.
64. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(1): 36–42.
65. Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. Blood 2003; 102(7): 2351–2357.
66. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003; 102(10): 3521–3529.
67. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP et al. Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. Br J Haematol 2008; 141(2): 235–243.
68. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. Blood 2001; 98(13): 3595–3599.
69. Morris E, Thomson K, Craddock C et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104(13): 3865–3871.
70. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. Blood 2008; 111(12): 5530–5536.
71. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R et al. French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Haematologica 2007; 92(5): 627–634.
72. Hari P, Carreras J, Zhang MJ et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloab-

lative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(2): 236–245.
73. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. Cancer 1998; 82(3): 567–575.
74. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem cell transplantation: an aktive regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16(12): 3803–3809.
75. Lefrère F, Delmer A, Suzan F et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regiment followed by high- dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of komplete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. Leukemia 2002; 16(4): 587–593.
76. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. 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(7): 2677–2684.
77. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008; 112(7): 2687–2689.
78. Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH et al. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. Blood 2002; 99(9): 3158–3162.
79. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21(23): 4407–4412.
80. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004; 104(12): 3535–3542.
81. Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009; 113(18): 4144–4152.
82. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348(24): 2386–2395.
83. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR Jr et al. Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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 J Clin Oncol 2003; 21(20): 3744–3753.
84. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16–213) with or without cisplatin (CBV +/– P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. Blood 1995; 86(2): 451–456.
85. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. Blood 1997; 89(3): 801–813.
86. Sureda A, Constans M, Iriondo A et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Ann Oncol 2005; 16(4): 625–633.
87. Josting A, Franklin J, May M et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol 2002; 20(1): 221–230.
88. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341(8852): 1051–1054.
89. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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(9323): 2065–2071.
90. Constans M, Sureda A, Terol MJ et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. Ann Oncol 2003; 14(5): 745–751.
91. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004; 124(5): 645–652.
92. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000; 96(4): 1280–1286.
93. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1996; 14(2): 572–578.
94. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR et al. Allogeneic, syngeneic and autologous transplanation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. J Clin Oncol 1993; 11(12): 2342–2350.
95. 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(23): 4314–4321.
96. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2008; 26(3): 455–462.
97. Robinson SP, Sureda A, Canals C et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica 2009; 94(2): 230–238.
98. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. Haematologica 2008; 93(2): 257–264.
99. 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(9475): 1934–1941.
100. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P et al. Improved outcome following reduced intensity allogeneic transplantation in Hodgkin's lymphoma relapsing post-autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41(9): 765–770.
101. Burroughs LM, Maris MB, Sandmaier BM et al. HLA-matched related or unrelated donor nonmyeloablative conditioning and hematopoietic cell transplant for patients with advanced Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2004: 10: 73.
102. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010; 45(2): 219–234.