

PŘEHLED ZKUŠENOSTÍ S VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ NÁSLEDOVANOU AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÝCH BUNĚK U PACIENTŮ S FOLIKULÁRNÍMI LYMFOMY A S LYMFOMEM Z PLAŠŤOVÝCH BUNĚK

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN FOLLICULAR AND MANTLE CELL LYMPHOMA. A REVIEW

ADAM Z., MAYER J., VÁŠOVÁ I., KRÁL Z., VORLÍČEK J.

II. INTERNÍ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FNŠP BRNO BOHUNICE

Souhrn: Přínos vysokodávkované chemoterapie u nízké maligních folikulárních lymfomů není definitivně zhodnocen vzhledem k mnohaletému přirozenému průběhu nemoci. Některé klinické studie potvrdily dosažení delší remise vysokodávkovanou chemoterapií ve srovnání se standardní cytostatickou léčbou a z toho se nepřímo usuzuje na pozitivní vliv vysokodávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací na celkové přežití alespoň některých skupin pacientů s folikulárními lymfomy.

Očekává se, že vysokodávkované chemoterapie prodlouží celkové přežití pacientů s folikulárními lymfomy v transformaci a pacientů s lymfomem z plášťových buněk. V textu jsou diskutovány současné zkušenosti a indikace této léčby.

Klíčová slova: Folikulární lymfom - Lymfom z plášťových buněk - Autologní transplantace krvetvorných buněk.

Summary: It is difficult to synthesize the transplantation literature in low-grade lymphoma because of the long and variable natural history of the disease. Due to insufficient follow-up, none of the studies indicated that high dose chemotherapy and autologous bone marrow of peripheral blood stem cell transplantation prolongs the overall survival. The available data hint that longer remission duration may be attained with high-dose therapy as compared with conventional treatment. This remission-prolongation is regarded as indirect proof of a positive impact of high dose chemotherapy on the overall survival at least in some groups of patients with follicular lymphoma.

Prolongation of overall survival is expected in patients with follicular lymphoma in transformation and with mantle cell lymphoma as a result of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation.

Key Words: Follicular lymphoma - Mantle cell lymphoma - Autologous hematopoietic stem cells transplantation.

1. ÚVOD

Skupina nízké maligních ne Hodgkinských lymfomů je tvořena mnoha nosologickými jednotkami. Nejvyšší incidenci z nich mají folikulární lymfomy (centroblasticko-centrocytické dle Kielské klasifikace), které jsou dokonce nejčastějším typem mezi všemi ne Hodgkinskými lymfomy. Pro folikulární lymfomy je charakteristický několikaletý pozvolný průběh, paliativní efekt chemoterapie a časté relapsy po remisích navozených klasickou chemoterapií. Centrocytický lymfom (mantle cell lymphoma, neboli lymfom z plášťových buněk) je mnohem agresivnější a má výrazně horší prognózu ve srovnání s folikulárními lymfomy. Biologické chování těchto lymfomů i principy jejich standardní léčby přehledně uvádí Klener, 1997 a další autoři (Manus, 1997, Miller, 1997, Swinnen, 1997, Liu, 1997, Lam, 1997, Connors, 1997).

Folikulární lymfomy jsou většinou senzitivní na primární léčbu, tedy na záření i na chemoterapii. Přestože tato léčba dosahuje vysoký počet léčebných odpovědí, nevede k trvalému vyléčení ani k dlouhodobým remisím. Chemosenzitivita nízké maligních lymfomů a fakt, že vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace zlepšila výsledky konvenční chemoterapie pacientů s maligními lymfomy střed-

ního a vysokého stupně malignity, dává racionální podklad pro podání vysokodávkované chemoterapie i pacientům s nízké maligními lymfomy (Mayer, Vorlíček, 1997).

Úvodem definujeme pojmy krvetvorná tkáň, krvetvorné buňky, štěp krvetvorné tkáně nebo též krvetvorných buněk (buněk). Těmito pojmy označujeme jak odebranou kostní dřeň pro účely pozdější transplantace tak kmenové krvetvorné (hemopoetické) buňky získané z periferní krve (Peripheral Blood Stem Cells - PBSC) za účelem transplantace. Podrobnosti o jejich získávání uvádí Mayer a Vorlíček, 1995 a 1997.

U nízké maligních folikulárních lymfomů je díky jejich indolentnímu průběhu velmi obtížné a zdlouhavé prokázat lepší či horší efektivitu léčby kritériem celkového přežití (overall survival). Často se proto hodnocení léčby spokojí s délkou bezpříznakového přežití (event-free survival). Prodloužení bezpříznakového přežití však nemusí mít odezvu v prodloužení celkového přežití, a proto je autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk u nízké maligních lymfomů stále živě diskutována (Horning 1997, Verdonck, 1977).

Cílem textu je podat přehled zkušeností s autologními transplantacemi v této skupině pacientů a vyvodit z nich závěry pro praxi.

U pacientů s nízkými maligními lymfomy je možná i alogenní transplantace krvinek. Cílem textu je zhodnotit přínos autologních transplantací krvinek a proto se o transplantaci krvinek od zdravého dárce zmíníme jen okrajově. Problematika alogenních transplantací je velmi složitá a zasloužila by si samostatný článek. Alogenní transplantace u nízkých maligních lymfomů se spojuje s vyšší mortalitou než je tomu u autologního postupu. Reakce štěpu proti hostiteli je zřejmě u nízkých maligních lymfomů spojena s intenzivní reakcí štěpu proti nemoci (Graft versus Disease Reaction), takže pacienti, kteří nepodlehnu komplikacím a nežádoucím účinkům provázejícím alogenní transplantaci, mají zpravidla podstatně delší trvání remise a počet relapsů je zásadně menší než po autologní transplantaci (Hornig, 1997, Mandinger, 1998, Verdonck, 1997). Publikované zprávy o alogenní transplantaci krvinek u pacientů s nízkými maligními lymfomy obsahují většinou jen nečetné soubory pacientů. Dle zprávy International Bone Marrow Transplant Registry z roku 1995 dosahovala mortalita spojená s alogenní transplantací v této skupině pacientů 42 % (van Besien, 1995). Nejnovější srovnání výsledků alogenní a autologní transplantace v relativně velkém souboru pacientů publikovali v roce 1998 francouzští autoři. Alogenní transplantaci bylo léčeno 72 pacientů, autologní 144 pacientů. Výsledkem byl přibližně shodný počet kompletních remisí, 86 % po alogenní a 78 % po autologní transplantaci. S transplantací spojená mortalita byla ve skupině s alogenní transplantací 30 %, ve skupině s autologní transplantací 4 %. Po alogenní transplantaci byl však pozorován extrémně nízký počet relapsů, 12 % během 60 měsíců, s platem po 15 měsících, což kontrastovalo s 55 % relapsů po 60 měsících ve skupině léčené autologní transplantací. V této skupině nebylo patrné žádné plato (Attal, 1998). Vývoj postupů alogenní transplantace směřuje k nižšímu počtu s transplantací spojených komplikací a postupně je snižována mortalita tohoto léčebného postupu. Máme tedy naději, že zdokonalující se metodika alogenních transplantací bude dále snižovat pravděpodobnost úmrtí v souvislosti s alogenní transplantací a tím bude více využíván léčebný efekt reakce štěpu proti nemoci. V dalším textu se však budeme věnovat jen autolognímu přístupu.

2. OTÁZKY A PROBLÉMY SPOJENÉ S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ FOLIKULÁRNÍCH LYMFOMŮ

Autotransplantační léčbu lze použít jako léčbu první volby, jako zakončení iniciační konvenční cytoredukční chemoterapie, nebo až po léčbu prvního nebo dalšího relapsu po remisi navozené klasickou chemoterapií (Lazarus, 1995, Mills, 1995, Morel, 1995, Schouten, 1996). První výsledky autologních transplantací krvinek prokázaly dosažitelnost delších remisí než jsou obvyklé po klasické chemoterapii, při nízké peri- a potransplantační mortalitě (Colombat, 1994, Bastion, 1995, Gribben, 1997). Ojedinelé lze nalézt zprávy o pacientech zůstávajících po této léčbě v remisi po 10 let (Fouillard, 1991).

S vysokodávkovanou chemoterapií nízkých maligních lymfomů je méně zkušeností než u lymfomů středního a vysokého stupně malignity. Mnohaletá životní perspektiva těchto pacientů vyvolává zdrženlivost v aplikaci agresivních postupů a problémem je i samotný autologní štěp. Nízké maligní lymfomy se oproti lymfomům vyšší malignity vyznačují podstatně častější infiltrací kostní dřeně, a proto se předpokládá u folikulárních lymfomů kontaminace získaného štěpu krvinek tkáně maligními buňkami. Vysokodávkovaná chemoterapie nízkých maligních lymfomů je tedy spojena s následujícími otázkami

1. Má vliv případná kontaminace štěpu krvinek tkáně vliv na účinnost vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací? Souvisí relaps nemoci s reinfuzí relativně malého množství maligních buněk, anebo je dílem nedokonalé eliminace nemoci předtransplantační léčbou?

2. Jaký má vliv negativní selekce - snaha o zabití maligních buněk ve štěpu?
3. Jaký vliv má pozitivní selekce - vybrání čistých hemopoetických progenitorů ze sebraného materiálu?
4. Má vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvinek vliv na celkové přežití?

2.1. Podílí se reinfúze malého množství maligních buněk na relapsu?

Jak je již výše uvedeno, u nízkých maligních lymfomů je velmi častá infiltrace kostní dřeně, která může přetrvávat i po indukční chemoterapii a maligní buňky se tedy zákonitě dostanou do štěpu pro autologní transplantaci. Je proto otázkou, zda relaps nemoci souvisí s reinfuzí malého množství maligních buněk, nebo zda je způsoben nedokonalým zničením maligní buněčné populace vysokodávkovanou chemoterapií. Tato otázka provází autologní transplantační léčbu mnohých jiných maligních chorob. Brenner a jeho spolupracovníci prokázali, že u pacienta s leukémií se reinfundované genově označené buňky podílely na relapsu nemoci (Brenner, 1993). Podobně to bylo prokázáno u chronické myeloidní leukémie (Deisseroth, 1994). V případě folikulárních lymfomů nejsou experimentální data, která by na tuto otázku přímo odpovídala. Z analogie lze však soudit na negativní vliv přítomnosti maligních buněk ve štěpu na osud pacienta.

Přetrvávání genu bcl-2 v buňkách kostní dřeně i po transplantaci bylo spojeno kratším trváním remise (Gribben, 1991). Přínosné bylo poznání, že kontaminace maligními buňkami je mnohem menší v koncentrátech kmenových hemopoetických buněk z periferní krve než v kostní dřeni (McCann, 1996). To je důležité, neboť množství residuální kontaminace má vstah k pravděpodobnosti relapsu.

2.2. Jsou všechny lymfocyty s translokací (14,18) maligní a schopné další proliferace?

Není jasné, zda všechny buňky v periferní krvi s translokací (14,18) a s rearanžováním bcl-2 genu, které jsou tím pádem považovány za maligní, jsou i klonogenní. To znamená, mají-li zachovanou schopnost proliferace (Graninger, 1987). Jedna z prvních prací uvádí pouze jeden sběr periferních kmenových buněk s přítomností maligní populace, která byla prokázána metodou tkáňové kultivace v souboru 20 pacientů s histologicky prokázanou infiltrací kostní dřeně lymfomovými buňkami (Sharp 1992). Je otázka, zda u zbývajících 19 pacientů nebyly v periferní krvi přítomny buňky s translokací (14,18), ale bez možnosti proliferace. Průkaz přítomnosti rearanžované informace bcl-2 v lymfocytech nemusí ještě znamenat, že jsou to klonogenní maligní buňky.

V Heidelbergu detekovali translokaci (14,18) metodou PCR u 22 z 29 sběrů PBSC (Haas, 1994). Po transplantaci s reinfuzí tohoto kontaminovaného štěpu mělo 5 pacientů nakonec bcl-2 negativní kostní dřeň i periferní krev. To znamená, že i přes infúzi kontaminovaného štěpu může být pacient nakonec bez průkazu bcl-2 (Haas, 1994).

2.3. Zlepší se osud pacientů, podá-li se transplantát z něhož jsou odstraněny maligní buňky?

Na tuto otázku nejsou přímé odpovědi z klinických studií a proto se používají nepřímé důkazy. Typickým argumentem pro čištění transplantátu, jsou následující data:

Z pacientů, kteří byli stý den po transplantaci v remisi a u nichž byly použity periferní kmenové buňky bez přítomnosti maligních buněk, bylo po 5 letech 64 % bez známek nemoci. V případě použití kostní dřeně to bylo 57 %. Z pacientů, kteří měli sice histologicky kostní dřeň bez infiltrace, ale metodou Southern blotting u nich byly prokázány maligní buňky, dosáhlo pětiletého bezpříznakového období jen 17 % pacientů (Sharp, 1996). Logická úvaha i výsledky menších studií mluví ve prospěch podávání štěpu bez anebo jen s minimálním množstvím maligních buněk (Gribben 1993 a 1994). Největší srovnávací

číslo uvádí analýza dat European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry z roku 1996. Registr obsahoval celkem 270 pacientů všech typů NHL s transplantací čištěného kostního štěpu. Analýza celé této skupiny neprokázala statisticky významně delší bezpříznakový interval ani celkové přežití ve srovnání s jinými vybranými pacienty bez upraveného kostního štěpu. Ve skupině s čištěným transplantátem bylo celkové pětileté přežití 54 %, ve skupině s nečištěným štěpem 48,3 %. Bepříznakové pětileté přežití dosáhlo 44,3 % s čištěným a 44,6 % s nečištěným štěpem.

Důležitá je však analýza podskupiny 50 pacientů s nízké maligními lymfomy, u nichž proběhla transplantace s čištěným štěpem, prokazující nevýznamný vliv na bezpříznakové ale zásadní vliv na celkové přežití. Pětileté bezpříznakové přežití dosáhlo 48,4 % s čištěným transplantátem a 44,2 % s nečištěným transplantátem. Celkové pětileté přežití dosáhlo ve skupině s čištěným transplantátem 83,9 % pacientů a jen 47,6 % s nečištěným transplantátem ($p = 0,00184$). Analýza udává lepší výsledky transplantací režimů bez celotělového ozáření (Williams, 1996). Předchozí analýza EBMT registru přednost čištění nepopsala (Schouten, 1994).

Jakkoliv se zdá, že uvedená data svědčí pro přednost použití čištěného kostního štěpu před nečištěným, nejsou však zatím stále dostatečně přesvědčující. Někteří výzkumní pracovníci totiž tvrdí, že k tomu, aby čištění krve tvorné tkáně mělo zásadní přínos, je třeba zlepšit možnosti eradikace tumoru.

Alternativou vysvětlení, že reinfúze maligních buněk akceleruje relaps je konstatování, že úspěšnost odstranění maligních buněk ze štěpu závisí na aktuální mase nádorových buněk. U pacientů s více než 5% maligních buněk v kostní dřeni se nedařilo současnými metodami dosáhnout koncentrát bez maligní populace (prokazatelné metodou PCR). Zda podaří získat štěp krve tvorné tkáně bez kontaminace maligními buňkami, to tedy souvisí i s vlastní chemosenzitivitou nemoci (Horning, 1997).

2.4. Jaká jsou aktuální data Evropského transplantčního registru?

Celkem bylo do roku 1993 do Evropském registru nahlášeno 480 transplantací u pacientů s nízké maligními lymfomy. Předpokládáné pětileté přežití těchto pacientů je 60% a pětileté bezpříznakové přežití 38% (Rohatiner, 1997).

3. ZKUŠENOSTI S TRANSPLANTACÍ NÍZKE MALIGNÍCH FOLIKULÁRNÍCH LYMFOMŮ BEZ ČIŠTĚNÍ ŠTĚPU

Universita v Nebrasce uvedla v roce 1994 výsledky léčby 79 pacientů s nízké maligními lymfomy, progredujícími při konvenční chemoterapii. Tito pacienti podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací bez upravování štěpu. V době hodnocení u 43 % pacientů trval bezpříznakový interval déle než 13 měsíců (Kessinger, 1994).

V roce 1997 tato skupina již zveřejnila výsledky autologních transplantací krve tvorných buněk u jednoho sta pacientů s nízké maligními lymfomy v první či vyšší remisi. Zprvu používali k transplantaci kostní dřeň, později kmenové hemopoetické buňky z periferní krve. Čtyři roky po transplantaci žilo 65 % pacientů, bez příznaků nemoci po 4 letech bylo 44 % pacientů. Účinnost autologních transplantací byla negativně ovlivňována mírou předchozí cytostatické léčby. Přítomnost či nepřítomnost infiltrace kostní dřene měla také vliv. Čtyřleté bezpříznakové přežití dosáhlo 72% pacientů bez infiltrace kostní dřene a jen 57% s infiltrací kostní dřene v době odběru štěpu. Autoři soudí, že jejich výsledky jsou srovnatelné s výsledky jiných studií, ve kterých byl použit čištěný krve tvorný štěp dřene (Bierman, 1997).

Také Francouzi v roce 1995 prohlásili, že jejich výsledky autologních transplantací u nízké maligních lymfomů se zásadně neliší od výsledků jiných studií s čištěním kostní dřene. Po dvou letech žilo 86% transplantovaných a přitom 53 % pa-

cientů bylo po 2 roky bez příznaků nemoci. Navíc udávali, že vysokodávkovaná chemoterapie byla efektivní u pacientů s transformací v lymfomy vyššího stupně malignity a že výsledky autologní transplantací léčby pacientů v histologické transformaci se statisticky významně nelišily od ostatních (Bastion, 1995).

V roce 1997 však ze známého francouzské hematologické centra profesora Harrousseau v Nantes vyšlo první randomizované srovnání transplantací s čištěným nebo nečištěným krve tvorným štěpem (negativní selekce). Studie byla zaměřena jen na pacienty s folikulárními lymfomy v 1. či 2. remisi. Průměrná délka sledování byla 33 měsíců a za tu dobu bylo dosaženo mediánu bezpříznakového intervalu ve skupině s nečištěným štěpem 40 měsíců, zatímco ve skupině s čištěným štěpem v době hodnocení nebyl ještě tento medián stanoven, což znamená že bude delší než 40 měsíců. Průměrné pětileté přežití bylo vypočítáno na 60% ve skupině s nečištěným štěpem a 81% ve skupině s čištěným krve tvorným štěpem (Bulabois, 1997). Uvedené výsledky však stále nehovoří o vlivu autologních transplantací na délku celkového přežití. Kladný vliv autologní transplantace krve tvorných buněk na celkové přežití předpokládají holandští lékaři. U 12 rizikových pacientů s folikulárními lymfomy trval medián bezpříznakového intervalu po autologní transplantaci léčbě 1044 dní. Potransplantační remise byla delší než předchozí remise (při konvenční léčbě opak bývá pravdou). Proto se soudí, že autologní transplantaci léčba má schopnost prodloužit celkové přežití (Schouten, 1996). Pacienti transplantovaní v druhé a vyšší remisi mají delší bezpříznakové období než konvenčně léčení nemocní. To by také mohlo nepřímě svědčit i pro pozitivní vliv vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krve tvorných buněk na celkové přežití (Rohatiner, 1994). Je zde však nevyřešená otázka léčby relapsu po vysokodávkované chemoterapii.

4. ZKUŠENOSTI S TRANSPLANTACÍ NÍZKE MALIGNÍCH FOLIKULÁRNÍCH LYMFOMŮ S ČIŠTĚNÍM ŠTĚPU

4.1. Negativní selekce (purging) autologního štěpu krve tvorné tkáně.

Termín negativní selekce se používá pro postupy, jejichž cílem je zničit maligní buňky ve štěpu krve tvorné tkáně při minimálním poškození fyziologických krve tvorných buněk.

Čištění odebrané kostní dřene je obtížnější než čištění kmenových buněk získaných z periferní krve. Byly zkoušeny chemické metody čištění - inkubace s 4-hydroperoxy-cyklofosfamidem, což bylo spojeno se značně opožděnou obnovou krve tvorby. Tato metoda proto nenalezla u lymfomů širšího uplatnění (Mayer, Kobylka, 1996).

Další metody využívají monoklonální protilátky proti některým antigenům B-lymfocytů, které na svém povrchu nesou i maligní buňky folikulárních lymfomů. K odstranění buněk s navázanými protilátkami se někdy používá komplement, jindy imunomagnetické sféry. Těmito metodami lze zredukovat počet maligních buněk na 1% až 0,001% původního obsahu (Habekorn, 1995, Kiesel, 1987).

Problém je v tom, že i použití monoklonálních protilátek pro takzvanou negativní selekci neodstraní všechny maligní buňky, neboť četnost antigenů na povrchu buněk značně kolísá. Zatím proto není známa metoda, která by spolehlivě odstranila maligní buňky z autologního štěpu.

Rohatiner a kolektiv ze St. Bartholomews Hospital (Anglie) provedli transplantaci u 64 pacientů s nízké maligními lymfomy ve druhé nebo delší parciální nebo kompletní remisi. Získaná kostní dřeň byla promyta protilátkou antiCD20 a komplementem. Bepříznakový interval 3,5 let dosáhlo 55% autologně transplantovaných. Délka remise nekorelovala s faktem, zda transplantace byla provedena v 2. nebo v delší remisi. Délka bezpříznakového intervalu byla delší než v kontrolní skupině s klasickou chemoterapií. Vliv autologní trans-

plantace na celkovou délku přežití však tato studie pro krátké sledování neprokázala (Rohatiner, 1994)

Další práce, která upozorňuje na přednost štěpu bez maligních buněk, je z Dana Farber Cancer Institute (USA). Tam používali kombinaci monoklonálních protilátek na čištění kostní dřeně u 114 pacientů nereagujících na konvenční terapii. Dvouletý bezpříznakový interval po transplantaci dosáhlo 70 % pacientů v CR a jen 45 % pacientů v PR před transplantací. Pacienti s nekontaminovaným štěpem měli lepší výsledky z hlediska bezpříznakového přežití než pacienti s přetrvávající kontaminací po provedené negativní selekci. Nejdelší remise byly u pacientů, u nichž nebyla detekována bcl-2 translokace v žádném vzorku po imunologickém čištění a u nichž bylo také negativní kontrolní vyšetření kostní dřeně po transplantaci. Pacienti, u nichž translokace 14/18 po transplantaci byla stále patrná, byli ohrožení časným relapsem. Tyto závěry publikovali již v roce 1991 a znovu v roce 1996, kdy k těmto závěrům došli v homogennějším souboru pacientů, u nichž byla transplantací léčba použita po indukční chemoterapii CHOP u nově diagnostikovaných pacientů. Třiletého bezpříznakového intervalu dosáhlo 63 % pacientů a tříletého přežití 89 % pacientů (Freedman, 1996, Gribben, 1991, 1993 a 1994). V roce 1997 již referovali o 153 pacientech transplantovaných s čištěnou dření. Po 7 letech od léčby bylo 40 % pacientů bez recidivy, celkové 7 leté přežití od transplantace dosáhlo 70 %. V této zprávě se poprvé udává, že autologní transplantace prodloužila délku remise i celkové přežití (Freedman, 1997). Standfordská skupina (USA) používá negativní imunologické selekce již od roku 1988. Pětiletého přežití dosáhlo 87 % pacientů, pětiletého bezpříznakového přežití 67 % pacientů (Horning, 1997).

4.2. Pozitivní selekce (purging) autologního štěpu krvetvorné tkáně.

Termín pozitivní selekce se používá pro postupy, jejichž cílem je izolovat ze získaného krvetvorného štěpu pouze fyziologické buňky krvetvorby. Klasickým postupem je pozitivní

selekce buněk obsahující CD34 antigen. Antigen CD34 je glykoprotein přítomný na 1 - 3 % buněk kostní dřeně, zahrnujících blasty a všechny časně progenitorové buňky. CD34 se nenachází na diferencovanějších buňkách kostní dřeně, jako jsou lymfocyty, granulocyty, erytrocyty a destičky a není přítomen na maligních lymfomových buňkách. Proto lze pomocí antiCD34 protilátky oddělit progenitorové buňky kostní dřeně od ostatních buněk. Zeudek uvádí, že pozitivní imunoselekce je schopna redukovat počet maligních buněk o 99 % ale že je třeba ještě dalších metod k dokonalému odstranění maligních buněk (Zeudek, 1995). Positivní selekce založená na imunomagnetickém principu, stejně jako biotin-avidinová selekce, dosahují redukci maligních buněk v průměru o tři řády, čili na 0,1 %. Oba selekční postupy jsou spojeny s 50 % ztrátou hemopoetických progenitorů (Fruehauf, 1994, Gorin, 1995). Přehled všech používaných metod uvádí Beaujean, 1997. Přihojení takto čištěného štěpu je vhodné s použitím nečištěného štěpu, a proto tento způsob čištění (purging) nabývá v posledních letech na oblibě (Brugger, 1994). Francouzská skupina použila této pozitivní selekce pro léčbu 8 pacientů, kteří relabovali a přitom měli za sebou již intenzivní chemoterapii. Po autologní transplantaci nemoc u třech pacientů relabovala do jednoho roku, u dalších pěti byla remise delší než rok (Marin, 1997). Další studie, sledující význam PCR negativity štěpu i kostní dřeně po transplantaci jsou v běhu (McQuaker, 1997). Souhrn studií hodnotících vysokodávkovanou chemoterapii u folikulárních lymfomů je uveden v tabulce 1.

5. AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE U PACIENTŮ S HISTOLOGICKOU TRANSFORMACÍ FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU

V této skupině pacientů byla vysokodávkovaná chemoterapie testována nejdříve, neboť pacienti s histologickou transformací očekávají krátký interval života. První zkušenosti Schoutena a kol. byly nepříznivé, přežití transplantovaných bylo krátké (Schouten, 1989, 1994, Foran, 1997) Tyto nepříznivé zprávy však nepotvrdila další studie z Bostonu, z Dana Farber Cancer Institut (Tak-

Tabulka 1.

Výsledky autotransplantační léčby pacientů s níže maligními folikulárními lymfomy

Autor	Fáze nemoci při transplantaci	n	Štěp	Účinek autotransplantace
Bierman	selhání standard. ch.	28	N PBSC	21měsíční p. 60 %
Freedman 1991	senzitiv relaps nekompletní 1. remise	69	neg. s. BM	53% dvouleté bezpříznakové p.
Gribben 1991	selhání standard. ch.	114	neg. s. BM	dvouleté bezpříznakové p. 70 % pac. v CR před T. 45 % pac. v CR před T.
Colombat 1994	senzitiv relaps nekompletní 1. remise	42	N, BM PBSC	58 % bezpříznakový int. 83% celkové přežití při medián u sledování 43 měsíců
Kessinenger 1994	selhání standard. ch.	79	N PBSC	43% třináctiměsíční bezpříznakové p.
Rohatiner 1994	2. a další a remise	64	N BM	55% tříleté bezpříznakové p.
Bastion 1995	1.-3. nekompl. remise, progrese	60	N PBSC	53% tříleté bezpříznakové p. 86% dvouleté celkové p.
Morel 1995	1. remise	34	chem. p. BM	80% čtyřleté celkové p. 55% čtyřleté bezpříznakové p.
Friedman 1996	1. remise	83	neg. s. BM	89% tříleté celkové 63% tříleté bezpříznakové p.
Bierman 1997	selhání standardní ch.	100	N. BM. PBSC	65% čtyřleté celkové p. 44% čtyřleté bezpříznakové p.
Bulabois 1997	1. nebo 2. remise	22	N. BM nebo PBSC	60% pětileté celkové p. medián remise 40 měsíců
		44	s. BM nebo PBSC	81% pětileté celkové p. medián remise > 40 měsíců
Horning 1997	1. remise	37	neg. s. BM	87% pětileté celkové p. 67% pětileté bezpříznakové

N = naturální, nečištěný, BM = Bone marrow = kostní dřeň, PBSC = Peripheral Blood Stem Cells neboli kmenové hemopoetické buňky získané z periferní krve, s = selekce, neg. s. = negativní selekce, ch = chemoterapie, p = přežití

vorian, 1987, Freedman, 1991), kteří nenalezli zásadního rozdílu mezi pacienty s folikulárními lymfomy a pacienty v transformaci. Autoři z Kanady charakterizují výsledky této skupiny pětiletým přežitím přibližně 30% pacientů (Simpson, 1997).

6. LYMFOM Z PLÁŠTOVÝCH BUNĚK

Lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma dle REAL klasifikace, neboli centrocystický lymfom dle Kielské klasifikace) tvoří speciální chorobu z malých lymfocytů. Histologii, názvosloví a problémům diferenciální diagnostiky této nosologické jednotky je věnován podrobný přehled v časopise Čs. Patologie (Fakan, 1998). Lymfom z plášťových buněk je v REAL klasifikaci (na rozdíl od Kielské klasifikace) již řazen do skupiny agresivních lymfomů. Medián přežití pacientů s touto diagnózou se udává kolem 40 měsíců, výsledky jednotlivých studií kolísají od 34 do 45 měsíců. Lymfom je zpočátku dobře citlivý na léčbu. Standardní chemoterapii je dosahováno léčebné odpovědi v průměru u 80% pacientů. U velké části je odpověď hodnocena jako kompletní remise. Nicméně i po dosažení kompletní remise lymfom brzy relabuje a stává se na další léčbu rezistentní (Coiffier, 1998). Výsledky klasické chemoterapie centrocystického lymfomu jsou tedy velmi neutěšené. Význam vysokodávkované chemoterapie této skupiny nemocných je intenzivně zkoumán a diskutován. Skupina z Heidelbergu léčila autologní transplantací 13 pacientů. Jeden časně po transplantaci zemřel, dva relabovali po 10 a 11 měsících a zbývajících 10 bylo v době hodnocení v remisi s průměrnou délkou sledování 18 (10 - 47) měsíců. Autoři z Heidelbergu proto soudí, že tento léčebný způsob může prodloužit i celkovou délku života těchto pacientů (Haas, 1996). Další mírně pozitivní zprávu uvádí transplantáční skupina z Dana Farber Cancer institutu z Bostonu. Křivka počtu přežívajících po vysokodávkované chemoterapii stále klesala, nebylo dosaženo žádného platá, a tedy není pravděpodobné, že by tato léčba měla alespoň u některých pacientů potenciál nemoc vyléčit. Vysokodávkovaná chemoterapie snad alespoň mírně prodloužila přežívání pacientů. Bezpříznakové přežití a celkové přežití po 4 letech od transplantace vychází na 31% a 62%, což je mírně lepší než jsou výsledky klasické chemoterapie (Freedman, 1998). Podobná data dokumentující mírné prodloužení přežití byla publikována autory Španělské studie (Conde, 1997). Oproti těmto mírně pozitivním zprávám, lze v literatuře najít i skeptické hodnocení této léčby, jako je konstatování, že autologní transplantace u 16 pacientů dosáhla mediánu bezpříznakového intervalu jen 249 dní a mediánu celkového přežití 317 dní. Předpoklad pro tříleté celkové přežití mělo jen 24% pacientů (Ketterer, 1997).

Četné další publikace uvádějí sice vysoký počet léčebných odpovědí ale mají krátký interval sledování, takže nepřinášejí informaci, zda vysokodávkovaná chemoterapie těmto pacientům život prodlouží či neprodlouží (Dreger, 1997, 1998, Gressin, 1997) Stewart, 1995)).

Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace u pacientů s lymfomem z plášťových buněk (centrocystickým lymfomem) dosahuje delších remisí, než klasická chemoterapie a s tím je spojena naděje na prodloužení života. Definitivní zhodnocení vysokodávkované chemoterapie u pacientů s touto diagnózou přinesou výsledky klinických randomizovaných studií v následujících letech.

7. ZÁVĚR

7.1. Kdy indikovat vysokodávkovanou chemoterapii u pacientů s folikulárními maligními lymfomy?

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvevorných buněk dosahuje u pacientů s folikulárními lymfomy delších remisí než klasická chemoterapie. Důkazů pro toto tvrzení je již dosti. Prokázat, že vysokodávkovaná léčba prodloužuje i délku celkového přežití, je časově velmi zdoluhavé, a proto přímý důkaz nemáme. Zatím na tuto možnost pouze usuzujeme na základě nepřímých důkazů.

Provádět autologní transplantaci u všech nově diagnostikovaných pacientů, nebo její indikaci v této skupině pacientů nějak omezit? Na tuto otázku neznáme přesnou, tedy na průkazných faktech založenou odpověď. Z předestřených dat jsou odvozeny následující závěry.

1. Vysokodávkovanou chemoterapii považujeme za vhodnou jako konsolidaci druhé remise, obzvláště pro pacienty s první remisí kratší než jeden rok.
2. Vysokodávkovaná chemoterapie je pravděpodobně přínosem pro pacienty v první remisí, kteří mají nepříznivé prognostické známky.
3. Bude-li podána vhodná udržovací terapie, je možné předpokládat přínos autologních transplantací jako konsolidace (prohloubení) první remise.
4. Imunologický způsob čištění krvevorného štěpu je možný, jeho pozitivní dopad na délku přežití však zatím nebyl jednoznačně prokázán. Indikace vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací u nehodgkinských lymfomů jsou shrnuty v tabulce 2.

Tato tabulka vychází z publikovaných dat, dále z doporučení

Tabulka 2.

Indikace vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace hemopoetických buněk u nehodgkinských lymfomů

Níže maligní NHL	Autotransplantační léčba dosahuje delších remisí, dosahuje remisí i u pacientů rezistentních na standardní chemoterapii. Prodloužení celkové délky života zatím pro nutnost dlouhodobého sledování neprokázáno. Autotransplantační léčba se používá v první remisí či v návaznosti na první chemosenzitivní relaps.
Středně maligní NHL	Autotransplantační léčba. Indikováno po prvním relapsu.
Vysoce maligní NHL	Autotransplantační léčba indikována po prvním relapsu. Indikace v 1. kompletní remisí u rizikových pacientů je předmětem klinických studií.

Hematologické společnosti ČLS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP publikovaném v časopise Praktický lékař (Kozá, 1997) a dále z doporučení podvýboru EBMT publikovaném v časopise Bone Marrow Transplantation (Goldman, 1998).

7.2. Kdy indikovat vysokodávkovanou chemoterapii u pacientů s lymfomem plášťové zóny?

Výsledky klasické chemoterapie jsou u pacientů s lymfomem z plášťových buněk frustrující. Průkaz přínosu vysokodávkované chemoterapie (velká prospektivní randomizovaná studie) u tohoto lymfomu zatím chybí. Je proto žádoucí vhodné pacienty léčit vysokodávkovanou chemoterapii v rámci klinických studií.

7.3. Co po autologní transplantaci

Toto je velmi důležitá otázka na kterou zatím neumíme odpovědět. Testovány byly: interferony, interleukin-2, interleukin-3, přirozené monoklonální protilátky, bispecifické monoklonální protilátky, imunotoxiny, radioimunokonjugáty vakcína. Z uvedených postupů je v praxi nejvíce zkušeností s interferonem alfa. Je známo, že interferon alfa prodlužuje remisí u pacientů s folikulárními lymfomy a že jeho účinek je největší ve skupině pacientů s minimální zbytkovou nemocí. Proto je interferon alfa nejčastěji používanou alternativou udržovací léčby u pacientů s folikulárními lymfomy v kompletní remisí po vysokodávkované chemoterapii. Přehled zkušeností s imunomodulačními postupy (interferon alfa), s aplikací monoklonálních protilátek a dalšími novějšími postupy jsme uvedli v článku o folikulárních lymfomech (Adam a kol., v tisku). Jejich přehled uvádí například Schnell, 1997.

1. Adam, Z., Mayer, J., Prokeš, B. et al.: Léčba folikulárních lymfomů. *Klinická Onkologie*, v tisku.
2. Attal, M., Socie, G., Molina, M. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for refractory and recurrent follicular lymphoma: a case matched analysis with autologous transplantation from the french bone marrow transplant group registry. *Bone Marrow Transplant*, 21, 1998, Suppl. 1, s. 174A, Abstr. č. 601.
3. Bastion, Y., Brice, P., Haioun, C. et al.: Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor prognosis follicular lymphoma. *Blood*, 86, 1995, 8, s. 3257 - 3262.
4. van Besien, K. W., Rowlings, P. A., Sobocinski, K. A. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for low grade lymphoma. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 1995, s. 401A.
5. Beujean, F.: Methods of CD34+ cell separation. Comparative analysis. *Transfus. Sci.* 18, 1997, 2, s. 251 - 261.
6. Bierman, P. J., Vose, J. M., Anderson, J. R. et al.: High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 2, s. 445 - 450.
7. Bierman, P. J., Vose, J. M., Armitage, J. O. et al.: High-dose therapy followed by autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Proceedings Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 11, 1991, abstr. 1074.
8. Brenner, M. K., Rill, D. R., Moen, R. C. et al.: Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. *Lancet*, 341, 1993, s. 85 - 86.
9. Brugger, W., Henschler, R., Heimfeld, S. et al.: Positively selected blood CD34+ cells and unseparated peripheral blood progenitor cells mediated identical hematopoietic engraftment after high-dose VIO16, ifosfamide carboplatin and epirubicin. *Blood*, 84, 1994, s. 1421 - 1426.
10. Bulabois, C. E., Milpied, N., Mahe, B. et al.: Purged or unpurged autologous stem cell transplantation for 66 patients with follicular lymphomas: A single center experience. *Blood*, 90, 1997, 10, Suppl. 1, part I, str. 400b, Abstr. č. 4548.
11. Colombat Ph., Donadio, D., Fouillard, L. et al.: Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogreffe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant*, 13, 1994, s. 157 - 162.
12. Coiffier, B.: Which treatment for mantle cell lymphoma patients. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 1, s. 3 - 5.
13. Conde, E., Bosch, R., Arranz, D. et al.: Autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. The experience of GEL/TAMO Spanish cooperative group. *Blood*, 90, 1997, 10, Suppl. 1, s. 232A, Abstr. č. 1020.
14. Connors, J. M., O'Reilly, S. E.: Treatment considerations in the elderly patient with lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*, 11, 1997, č. 5, s. 949 - 961.
15. Deisseroth, A. B., Zu, Z., Claxton, D. et al.: Genetic marking sgisw that Ph-cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia contribute to relapse after autologous bone marrow transplantation in CML. *Blood*, 83, 1994, s. 3068 - 3076.
16. Dreger, P., Neuhoft, N., Kuse, R. et al.: Sequential high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for treatment of mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 8, 1997, s. 401 - 403.
17. Dreger, P., Held, H., Sonnen, R. et al.: Treatment of mantle cell lymphoma with sequential high-dose therapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 21, 1998, Suppl. 1, s. 169A, abstr. č. 583.
18. Fakan, F., Plank, L., Szepe, P. et al.: Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)-histopatologické a klinické znaky. *Čs. Patol.*, 34, 1998, č. 2, s. 47 - 53.
19. Freedman, A., Gribben, D., Neuberg, P. et al.: Long-term prolongation of disease-free and overall survival following autologous bone marrow transplantation in patients with advanced relapsed follicular lymphoma. *Proceedings Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 16, 1997, May 17 - 20, s. 89a, abstr. č. 314.
20. Freedman, A., Gribben, D., Neuberg, P. et al.: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*, 88, 1996, s. 2780 - 2786.
21. Freedman, A., Neuberg, D., Gribben, J. G. et al.: High-dose chemoradiotherapy and anti-B-Cell monoclonal antibody purged autologous bone marrow transplantation in mantle cell lymphoma: No evidence for long-term remission. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 1, s. 13 - 18.
22. Freedman, A. S., Ritz, J., Neuberg, D. et al.: Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 77, 1991, 2524 - 2529.
23. Fruehauf, S., Habekorn, M., Hoeft, R. et al.: Isolation of CD34 cells from leukapheresis products: evaluation of lymphoma purging. In Wunder et al., eds, *Hematopoietic stem cells: the Mulhouse manual* AlphaMed Press, Dayton, OH, 1994, 247 - 253.
24. Foran, J. M., Rohatiner, A. J., Norton, J. et al.: High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma. *Proceedings Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 16, 1997, May 17 - 20, s. 17a, abstr. č. 59.
25. Fouillard, L., Gorin, N. C., Laporte, J. Ph. et al.: Feasibility of autologous bone marrow transplantation for early consolidation of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, 46, 1991, 279 - 284.
26. Goldman, J. M., Schmitz, N., Niethammer, D. et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplantation*, 21, 1998, s. 1 - 7.
27. Gorin, N. C., Lopez, M., Laporte, J. P. et al.: Preparation and successful engraftment of purified CD34+ bone marrow progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 85, 1995, 1647 - 1654.
28. Graninger, W. B., Seto, M., Boutain, B. et al.: Expression of bcl-2 and bcl-2-Ig fusion transcripts in normal and neoplastic cells. *J. Clin. Invest.*, 80, 1987, 1512 - 1515.
29. Gressin, R., Legouffe, E., Leroux, D. et al.: Treatment of mantle-cell lymphomas with VAD +/- chlorambucil regimen with or without subsequent high-dose therapy and peripheral blood stem-cell transplantation. *Ann. Oncol.*, 8, 1997, Suppl. 1, s. 103 - 106.
30. Gribben, J. G.: Bone marrow transplantation for low-grade B-Cell malignancies. *Current Opinion in Oncology*, 9, 1997, s. 117 - 121.
31. Gribben, J. G., Freedman, A. S., Neuberg, D. et al.: Immunological purging of marrow assessed by PCR before autologous bone-marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 325, 1991, 1525 - 1533.
32. Gribben, J. G., Neuberg, D., Barber, M. et al.: Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relaps than detection in bone marrow. *Blood* 83, 1994, s. 3800 - 3807.
33. Gribben, J. G., Neuberg, D., Freedman, A. S. et al.: Detection by polymerase chain reaction of residual cells with bcl-2 translocation is associated with increased risk of relaps after autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 81, 1993, s. 3449 - 3457.
34. Haas, R., Moos, M., Karcher, A. et al.: Sequential high-dose therapy with peripheral blood progenitor-cell support in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, 8, s. 1685 - 1692.
35. Haas, R., Moos, M., Mohle, R. et al.: High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in low-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 17, 1996, s. 149 - 155.
36. Habekorn, M., Fruehauf, S., Haas, R. et al.: Comparison of CD34 selection and B-cell depletion for lymphoma cell purging from leukapheresis products. In Zeller et al.: *Reduction of Anticancer Drug Toxicity. Pharmacol., Biologic. Immunologic and Gene Therapeutic Approaches.* Contr. Oncol. Karger Basel, 48, 1995, s. 112 - 117.
37. Horning, S. J.: High-dose therapy and transplantation for low-grade lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.*, 11, 1997, s. 919 - 923.
38. Horning, S. J., Negrin, R. S., Hoppe, R. T. et al.: High-dose therapy and autografting for follicular low-grade lymphoma in first remission: The Stanford experience. *Blood*, 90, 1997, 10, Suppl. 1, Part 2, s. 594A, abstr. č. 2641.
39. Kessinger, A., Vose, J. M., Bierman, P. J. et al.: Peripheral stem cell transplantation in malignant lymphomas. *Hematol. Oncol. Ann.*, 2, 1994, s. 47 - 52.
40. Ketterer, N., Salles, G., Espinouse, C. et al.: Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 8, 1997, 7, s. 701 - 704.
41. Kiesel, S., Haas, R., Moldenhauer, G. et al.: Removal of cells from a malignant B-cell line from bone marrow with immunomagnetic beads and with complement and immunoglobulin switch variant mediated cytotoxicity. *Leukem. Res.*, 11, 1987, s. 1119 - 1125.
42. Klener, P.: Léčebné možnosti u ne Hodgkinských lymfomů. *Vnitřní Lék.*, 43, 1997, 5, s. 320 - 325.
43. Koza, V., Indrák, K., Ivašková, E. et al.: Indikace k alogenním a autogenním transplantacím krve a kostní dřeně. *Praktický Lékař*, 77, 1997, 10, s. 476 - 481.
44. Lam, K. S., Zhao, Z. G.: Targeted therapy for lymphoma with peptides. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*, 11, 1997, č. 5, s. 1007 - 1010.
45. Lazarus, H. H.: Bone marrow transplantation in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Lymphoma*, 17, 1995, s. 199 - 210.
46. Liu, S., Press, O.: The potential for immunocombinates in lymphoma therapy. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*, 11, 1997, č. 5, s. 987 - 1005.
47. Mandigers, C. M. P., Raemaekers, J. M. M., Schattenberg, A. V. M. B. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell depleted marrow grafts for patients with poor risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Haematol.*, 100, 1998, s. 198 - 206.
48. Marin, G. H., Cortivo, L. D., Gayuela, J. M. et al.: Peripheral blood stem cell CD34+ autotransplant in relapsed follicular lymphoma. *Hematol. Cell Therap.*, 39, 1997, s. 33 - 40.
49. Mayer, J., Kobylka, P.: Čištění kostní dřeně před autogenní transplantací oxazafosforinovými cytostatiky (4-hydroxyperoxycyklofosfamidem a mafosfamidem). *Vnitřní Lék.*, 43, 1997, č. 7, s. 474 - 480.
50. Mayer, J., Vorlíček J.: Transplantace kmenových krvetvorných buněk periferní krve. Část I až 3. *Vnitřní Lék.*, 41, 1995, č. 4, s. 258 - 270.
51. Mayer, J., Vorlíček, J.: Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kmenových krvetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů. Brno, Masarykova universia 1997, 70 s.
52. McCann, J. C., Kanteti, R., Shilepsky, B. et al.: High degree of occult tumor contamination in bone marrow and peripheral blood stem cell of patients undergoing autologous transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biology of Blood Marrow Transplant*, 2, 1996, s. 37 - 43.
53. McQuaker, I. G., Haynes, A. P., Anderson, S. et al.: Engraftment and molecular monitor of CD34+ peripheral blood stem cell transplants for follicular lymphoma. A pilot study. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 6, s. 2288 - 2295.
54. Miller, T. P., LeBlanc, M., Grogan, T. et al.: Follicular lymphomas. Do histologic subtype predict outcome? *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*, 11, 1997, č. 5, s. 893-899.

55. Mills, W., Chopra, R., McMillan, A., et al.: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, s. 588 - 595.
56. Morel, P., Laporte, J. P., Noel, M. et al.: Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy may prolong remission in newly diagnosed high-risk follicular lymphoma. A pilot study of 24 cases. *Leukemia*, 9, 1995, s. 576 - 582.
57. Rohatiner, A. Z. S., Johnson, P. W. M., Price, C. G. A. et al.: Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, 6 s. 1177 - 1184.
58. Rohatiner, A. Z. S., Freedman, A., Nadler, L. et al.: Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for follicular lymphoma. *Ann. Oncol.*, 5, 1994, Suppl. 2, s. 143 - 146.
59. Rohatiner, A. Z. S., Gorin, N. C., Taghipour, G. et al.: High-dose therapy for low-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, 19, 1997, Suppl 1, s. 2, Abstr. č. O607.
60. Simpson, D. R., Gandhi, A. K., Steward, M. et al.: Autologous marrow and or blood cell transplantation for transformed non-Hodgkin's lymphoma. *Proceedings Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 16, 1997, May 17 - 20, s. 11a, abstr. č. 391.
61. Sharp, J. G., Crouse, D. A.: Marrow contamination: Detection and significance. In: *High-Dose Cancer therapy: Pharmacology hematopoietins and stem cells*, edited by J. O. Armitage, K. H. Antman, Baltimore, Williams and Wilkins, 1992, s. 226 - 248.
62. Sharp, J. G., Kessinger, A., Mann, S. et al.: Outcome of high-dose therapy and autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphomas based on the presence of tumor in the marrow or infused hematopoietic harvest. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996, 214 - 219.
63. Schnell, R., Bart, S., Diehl, V. et al.: Non-Hodgkin's lymphoma: A review of immunotherapeutic approaches to treatment. *Biodrugs* 8, 1997, Sep., 3, s. 216 - 234.
64. Schouten, H. C.: Aggressive treatment in follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Hosp. Med.*, 56, 1996, 10, s. 525 - 528.
65. Schouten, H. C., Bierman, P. J., Vaughan, W. P. et al.: Autologous bone marrow transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma before and after histologic transformation. *Blood*, 74, 1989, s. 2579 - 2584.
66. Schouten, H. C., Colombat, Ph., Verdonck, L. F. et al.: Autologous bone marrow transplantation for low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 5, 1994, Suppl. 2, s. 147 - 149.
67. Schouten, I. C., Raemaekers, J. J. M., Kluin-Nelemans, H. C. et al.: High-dose therapy followed by bone marrow transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.*, 73, 1996, 273 - 277.
68. Stewart, D. A., Vose, J. M., Weisenburger, D. D. et al.: The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 6, 1995, s. 263 - 266.
69. Swinnen, J. L.: Treatment of organ transplant-related lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*, 11, 1997, č. 5, s. 963-973.
70. Takvorian, T., Canellos, G. P., Ritz, J. et al.: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with poor prognosis. *N. Engl. J. Med.*, 316, 1987, s. 1499 - 1505.
71. Verdonck, L. F.: Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 90, 1997, 10, s. 4201 - 4205.
72. Williams, C. D., Goldstone, A. H., Pearce, R. M. 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.*, 14, 1996, 9, 2454 - 2464.
73. Zeudek, M., Sana, I., Salzmann, D. et al.: Depletion of lymphoma cells from bone marrow: use of sequential positive and negative immunoselection. Third International symposium of recent advances in hematopoietic stem cell transplantation. San Diego, USA, March 16 - 18, 1995, Abstr.

knihy

THE BASIC SCIENCE OF ONCOLOGY, THIRD EDITION
I. F. TANNOCK, R. P. HILL
 MCGRAW-HILL, NEW YORK-LONDON 1998
 539 STR., 285 OBR., 67 TAB., ISBN 0-07-105484-7, CENA 41,99 GBP

Tato kniha vycházející již ve třetím vydání (prvé je z r. 1987 a druhé z roku 1992) byla napsána 34 odborníky z Kanady a USA pod vedením editorů z univerzity v Torontu. Text je rozdělen do 20 kapitol s následující tematikou: úvod do biologie nádorů, epidemiologie, metody genetické analýzy, genetické základy nádorů, viry a onkogeny, růstové faktory, proliferace a smrt buněk, chemická a radiační karcinogenéza, mimobuněčné prostředí a rakovina, progres nádorů a metastázy, imunologie vztahující se k nádorům, hormony a rakovina, molekulární a buněčné základy radioterapie, experimentální radioterapie, buněčné a molekulární základy chemoterapie, farmakologie protinádorových látek, odolnost vůči protinádorovým látkám a experimentální chemoterapie, biologická léčba nádorů, hypertermie a fotodynamická terapie, aplikace diagnostických testů, prognostických faktorů a volba léčebných postupů. V závěru je připojen rozsáhlý slovník vysvětlující terminologii používanou v knize. Dále uvedená tvrzení vybraná ze souhrnů kapitol mají alespoň částečně ilustrovat obsah tohoto velmi zajímavého a aktuálního díla. Epidemiologické studie prokazují značné rozdíly ve výskytu a mortalitě zhoubných nádorů, jež jsou způsobeny jak zděděnými rozdíly mezi populacemi tak environmentálními faktory. Znalost těchto faktorů dovoluje realizaci preventivních programů zaměřených buď na vysoce rizikové podskupiny obyvatel (např. genetický screening) nebo častou detekci nemocí (např. mamografická vyšetření). Je mnoho důkazů podporujících závěr, že zhoubné nádorové onemocnění je nemocí genetickou; zhoubné bujení nastupuje po dvou nebo více mutacích v kmenových buňkách tkání, ale vývoj nádoru závisí na kinetice buněčné proliferace a četných hostitelských faktorech jako např. růstových faktorech a odolnosti hostitele. Některé nádory, např. retinablastom a Wilmsův tumor vznikají primárně akvizicí zděděných a somatických genetických změn v jednom genetickém místě, zatímco jiné - zahrnující sporadické nádory plic,

močového měchýře a střeva - pocházejí ze získaných genetických abnormalit v genech, snad jako důsledek expozice environmentálními faktory.

Na základě znalosti mechanismu působení karcinogenů je možné upravovat biochemické nebo buněčné obranné mechanismy s cílem snížit riziko vzniku zhoubného nádoru. Avšak zatím nejefektivnější metodou k redukci zhoubných nádorů je potlačení expozice vysoce rizikovým činitelům např. kouření tabáků. Mnohé studie metastatického procesu odkryly řadu vlastností - zejména ty, jež jsou spojeny s buněčnou adhesí a sekrecí proteolytických enzymů - spojených s tímto procesem, ale snaha o identifikaci specifických biochemických vlastností, jež charakterizují všechny metastatické buňky, je zatím neúspěšná. Naopak, různé biochemické změny v buňkách produkují fenotypy, jež zvyšují schopnost buněk tvořit metastázy. Aktuální problematikou radioterapie je předpověď odezvy tkání k frakcionovanému ozaření a tím i výsledku léčby u jednotlivých pacientů na základě znalosti radiosenzitivity nádoru a normální tkáně, kinetiky nádorových buněk a rozsahu hypoxie.

Zvláštní zmínku zasluhuje poslední kapitola o hodnocení diagnostických testů, prognóze onemocnění, zdrojích biasu (systematických chyb) v prognostických studiích, účelu klinických trialů, hodnocení kvality života nemocných a ekonomických analýzách. I když obdobné kapitoly se vyskytují i v mnoha jiných knihách, výklad v díle Tannockově a Hillově je předčí pěkně uspořádaným a mimořádně názorovým výkladem.

Autoři v předmluvě zdůrazňují, že třetí vydání bylo ve srovnání s druhým zcela přepracováno, aby byl zachycen značný pokrok v uplynulých letech dosažený v oblasti základních disciplín onkologie. Editoři odvedli vynikající práci - text je velmi přehledný, obsah kapitol je uveden na jejich začátku, v závěru každé kapitoly je souhrn, překrývání obsahu jednotlivých kapitol je minimální. V textu jsou odvolávky jen na nejdůležitější literaturu, výklad je jednotlivý a málo narušovaný uváděním protichůdných názorů přebíraných z citovaných prací; jeho srozumitelnosti napomáhají podrobné legendy k ilustracím. Tuto výtečnou knihu ocení jistě nejen odborníci z praxe, ale i pedagogové, kterým poskytne podněty pro zlepšování přednášek a dalších výukových materiálů.

V. H.