

AUTOLOGNA TRANSPLANTACIJA PERIFERNIH MATIČNIH STANICA U REFRAKTORNOM ILI RELAPSNOM NE-HODGKINOVU LIMFOMU DIFUZNOGA B-VELIKOSTANIČNOG TIPA – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN REFRACTORY OR RELAPSED DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA – A SINGLE CENTRE EXPERIENCE

VIBOR MILUNOVIĆ, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR, VINKO ROSO, VIKTOR ZATEZALO, BOJANA AČAMOVIĆ STIPINOVIĆ, KARLA MIŠURA JAKOBAC, NJETOČKA GREDELJ ŠIMEC, DELFA RADIĆ-KRIŠTO, ANA PLANINC-PERAICA, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ*

Deskriptori: Difuzni B-velikostanični limfom – liječenje; Transplantacija krvotvornih matičnih stanica; Autologna transplantacija; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska primjena; Kimerna monoklonska protutijela – terapijska primjena; Terapija spašavanja; Recidiv; Analiza preživljenja; Prognoza; Retrospektivne studije

Sažetak. Autologna transplantacija perifernih matičnih stanica zlatni je standard u liječenju refraktornog ili relapsnoga kemosenzitivnog difuznog B-velikostaničnog limfoma u pogodnih bolesnika. Cilj je ovog rada prikazati ishode autologne transplantacije perifernih matičnih stanica u bolesnika s refraktornim ili relapsnim ne-Hodgkinovim limfomom difuznoga B-velikostaničnog tipa. Retrospektivno smo analizirali podatke 62-je bolesnika liječenih autolognom transplantacijom u našem centru u razdoblju od 2000. do 2013. godine. Većina bolesnika (71%) liječena je kemoterapijom miniBEAM, a svi su primili mijeloablativnu kemoterapiju BEAM s reinfuzijom vlastitih matičnih stanica. Ukupna stopa odgovora (kompletna i parcijalna remisija) nakon autologne transplantacije iznosila je 75,8%. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 37,2 mjeseca. Medijan preživljenja bez događaja vezanih uz bolest iznosio je 16,9 mjeseci. Čimbenici statistički značajno povezani s ukupnim preživljenjem bili su aktivnost bolesti prije visokodozne spasonosne terapije, odgovor na spasonosnu terapiju. Internacionalni prognostički indeks, stadij bolesti, odgovor na autolognu transplantaciju perifernih matičnih stanica te radioterapija nakon autologne transplantacije. Liječenje rituksimabom nije bilo statistički značajno povezano s ishodom. U ovoj skupini bolesnika autologna je transplantacija perifernih matičnih stanica bila učinkovita u postizanju remisije i preživljenja, što je dobar i očekivan ishod navedenog postupka. Naglašavamo da je i u skupini bolesnika s kemozistentnom bolešću autologna transplantacija bila učinkovita u 32,5% bolesnika.

Descriptors: Lymphoma, large B-cell, diffuse – therapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation, autologous; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use; Antibodies, monoclonal, murine-derived – therapeutic use; Salvage therapy; Recurrence; Survival analysis; Prognosis; Retrospective studies

Summary. Autologous stem cell transplantation represents the gold standard in chemosensitive diffuse B large cell lymphoma in relapse or in refractory setting. The aim of this study was to present the outcome of peripheral autologous stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed diffuse large B cell lymphoma. We retrospectively analysed the data of 62 patients, who underwent this procedure for the period 2000–2013. The majority of patients (71%) were treated with miniBEAM salvage chemotherapy and all received BEAM myeloablative protocol followed by the stem cell reinfusion. The overall response rate for autologous transplantation was 75.8%. Median overall survival was 37.2 months. Median event-free survival was 16.9 months. Factors associated with overall survival were state of disease prior to salvage chemotherapy, chemosensitivity of disease, International prognostic index, disease activity at the relapse, response to autologous transplantation and post-transplantation radiotherapy. The use of rituximab was not significantly correlated to the outcome. In this patient group autologous stem cell transplantation was found to be effective in achieving remission and survival showing the adequate role of this procedure in this clinical setting. We stress out that autologous stem cell transplantation was effective in 32.5% patients with chemorefractory disease after salvage therapy.

Liječ Vjesn 2015;137:276–282

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) čine heterogenu skupinu zloćudnih neoplazma podrijetlom iz limfoidnih stanica. Prema američkoj bazi podataka »Surveillance, Epidemiology and End Results Programme« čine 4,3% svih novodijagnosticiranih zloćudnih novotvorina u Sjedinjenim Američkim Državama s incidencijom od 19,7 na 100.000 bolesnika.¹

Najučestaliji podtip ne-Hodgkinova limfoma u 28% slučajeva difuzni je B-velikostanični limfom (engl. *Diffuse large B cell lymphoma* – DLBCL) te se najčešće javlja u bolesnika starijih od 65 godina.²

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (Vibor Milunović, dr. med.; Martina Bogeljić Patekar, dr. med.; Viktor Zatezalo, dr. med.; Bojana Ačamović Stipinović, dr. med.; Karla Mišura Jakobac, dr. med.; dr. sc. Njetočka Gredelj Šimec, dr. med.; prim. dr. sc. Delfa Radić-Krišto, dr. med.; prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić, dr. med.), **Dom zdravlja Zagreb zapad, Zagreb** (Vinko Roso, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Milunović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: v_milunov@net.hr

Primljeno 14. ožujka 2015., prihvaćeno 28. kolovoza 2015.

U slučaju refraktornog ili relapsnog DLBCL-a primjenjuje se visokodozna terapija praćena transplantacijom vlastitih perifernih matičnih stanica u kemosenzitivnih bolesnika u drugoj kompletnoj remisiji (prema preporukama Europskog udruženja za medicinsku onkologiju).³

Trenutačno, studija PARMA jedina je randomizirana studija u kojoj je ispitan učinak autologne transplantacije u odnosu prema konvencionalnoj kemoterapiji, a obuhvatila je 215 bolesnika s refraktornim ili relapsnim DLBCL-om.⁴ Svi bolesnici dobili su dva ciklusa kemoterapije prema shemi DHAP (deksametazon, cisplatina, citarabin). Isključni kriteriji za autolognu transplantaciju bili su stabilna bolest ili progresija bolesti, tj. kemorezistentnost. U randomizaciju je uključeno 109 bolesnika s kompletnim ili parcijalnim odgovorom na DHAP. Bolesnici u kojih je provedena transplantacija koštane srži primili su protokol BEAC (karmustin, etopozid, citarabin, ciklofosfamid). U ispitanika koji nisu bili randomizirani u skupinu za autotransplantaciju postavljena je kemoterapija prema shemi DHAP s još četiri ciklusa. Ukupni je odgovor iznosio 84% u transplantiranoj skupini, a 44% u skupini ispitanika liječenih samo kemoterapijom. Petogodišnje preživljenje iznosilo je 53% naspram 32% u kontrolnoj skupini, odnosno preživljenje bez progresije bolesti bilo je 46% naspram 12% u kontrolnoj skupini. U nedavno objavljenju populacijskoj studiji Europskog društva za transplantaciju koštane srži u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om petogodišnje preživljenje iznosilo je 63%, a preživljenje bez znakova bolesti 48%.⁵

U liječenju ovog podtipa limfoma najveći je napredak postignut dodatkom rituksimaba, antiCD20-protutijela, klasičnoj kemoterapiji temeljenoj na antraciklinima prema shemi CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, onkovin, prednizon). Usporedba stope preživljenja za DLBCL pokazala je povećanje prosječnoga petogodišnjeg preživljenja s 42% za razdoblje 1997. – 1999. godine na 55,4% u razdoblju od 2006. do 2008. godine, što se pripisuje dodatku rituksimaba.⁶ Također, iskustva istraživača sa Sveučilišta u Britanskoj Kolumbiji pokazala su da bolesnici liječeni u eri rituksimaba, za razliku od bolesnika liječenih u eri prije njega, imaju značajno bolje dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti (69% prema 51%) te ukupno dvogodišnje preživljenje (78% prema 52%).⁷ Primjenom protokola prema shemi RCHOP21 smanjena je i učestalost relapsa pa tako i potreba za autolognom transplantacijom.

Cilj

Cilj je ovog rada prikazati rezultate liječenja bolesnika s refraktornim ili relapsnim DLBCL-om visokodoznom kemoterapijom praćenom autotransplantacijom perifernih matičnih stanica te procijeniti utjecaj ključnih kliničkih čimbenika na ishod. Kao primarni ishod ocijenjeno je ukupno preživljenje, dok je sekundarni ishod bilo preživljenje bez događaja vezanih uz bolest. U analizu učinka na ukupno preživljenje uključeni su ovi čimbenici: spol, dob, odgovor na visokodoznu terapiju, aktivnost bolesti prije visokodozne terapije, prisutnost B-simptoma, Internacionalni prognostički indeks određen prije spasonosne kemoterapije, upotreba rituksimaba u prvoj liniji liječenja, upotreba rituksimaba u visokodoznoj terapiji, radioterapija nakon autologne transplantacije.

Metode

U retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s primarno refraktornim ili relapsnim difuznim B-velikostaničnim limfomom koji su liječeni primjenom visokodoz-

ne terapije praćenom autolognom transplantacijom perifernih matičnih stanica u KB Merkur u razdoblju od 2000. do 2013. godine. Bolesnici s dijagnozom DLBCL-a nastalim transformacijom iz nekoga drugog limfoma ili kompozitnim limfomom bili su isključeni iz studije.

Ispitanici

Pretraživanjem podataka ukupno je nađeno 62-je bolesnika s primarno refraktornim ili relapsnim difuznim B-velikostaničnim limfomom, od toga 34 muškarca i 28 žena. Skupina bolesnika (N = 35, 56,5%) liječenih prije 2005. godine liječena je prema shemi CHOP21, bez rituksimaba u prvoj liniji.

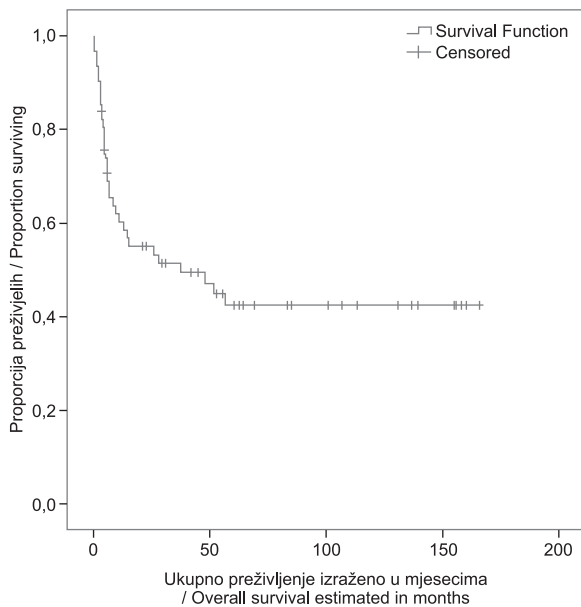
U kasnijem razdoblju 25 je bolesnika (40,3%) liječeno prema shemi RCHOP21. U 7 bolesnika primijenjeno je liječenje prema drugim kemoterapijskim protokolima. Klinički podaci bolesnika uključenih u ovu analizu prikazani su u tablici 1.

Autologna transplantacija perifernih matičnih stanica i visokodozna spasonosna kemoterapija (salvage)

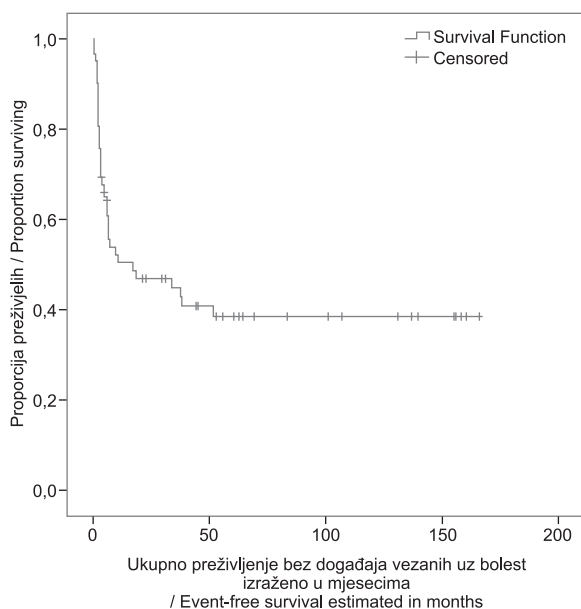
Medijan vremena od dijagnoze do visokodozne salvage kemoterapije i autologne transplantacije perifernih matičnih stanica iznosio je 11,6 mjeseci (raspon 5 mjeseci do 11 godina). U 44 (71%) bolesnika primijenjen je visokodozni kemoterapijski protokol prema shemi miniBEAM (karmustin, etopozid, citarabin, melfalan). U 18 bolesnika upotrijebljeni su drugi kemoterapijski protokoli, primjerice ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid). Učinak ovog liječenja procijenjen je prije provođenja autologne transplantacije perifer-

Tablica 1. Osnovna obilježja skupine bolesnika
Table 1. Descriptive data of the group of patients who underwent ASCT

Spol / Sex	Muškarci / Male	45,2%
	Žene / Female	54,8%
Dob pri dijagnozi (godine) / Age at diagnosis (years)	46,11	
Dob pri autotransplantaciji (godine) / Age at ASCT (years)	47,72	
Prva linija terapije / First line of therapy	CHOP	56,5%
	CHOP-R	40,3%
	Ostalo / Other	3,2%
Stanje bolesti prije visokodozne kemoterapije / Disease status prior to salvage therapy	Refraktorna bolest / Refractory disease	48%
	Rani relaps / Early relapse	7%
	Kasni relaps / Late relapse	24%
	Parcijalna remisija / Partial remission	21%
Internacionalni prognostički indeks / International Prognostic Index	Niski / Low	45,2%
	Niski intermedijarni / Low intermediate	17,7%
	Visoki intermedijarni / High intermediate	29%
	Visoki / High	8,1%
Stadij bolesti pri relapsu prema Ann Arborsoj klasifikaciji / Disease stage at relapse according to Ann Arbor classification	I – II	39,4%
	III – IV	40,4%
B-simptomi pri relapsu / B symptoms at relapse	Da / Yes	25,8%
	Ne / No	74,2%



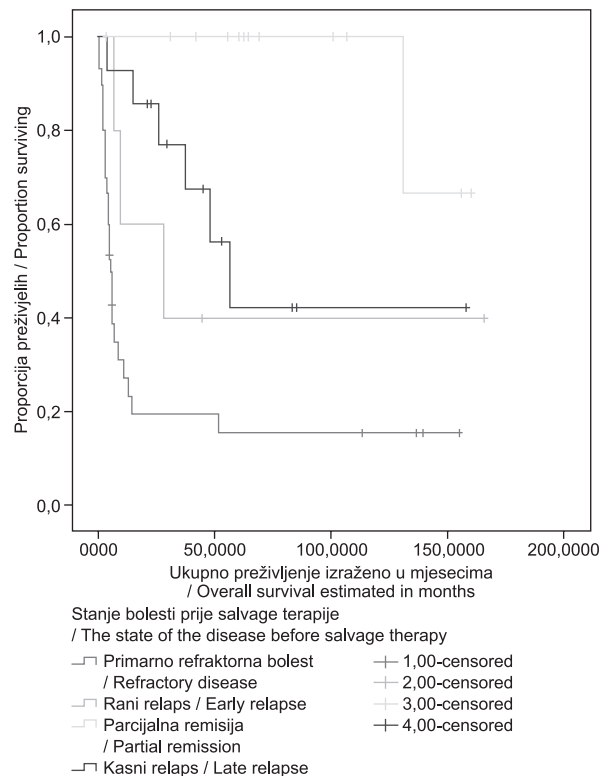
Slika 1. Ukupno preživljenje nakon autologne transplantacije matičnih stanica
Figure 1. Overall survival after ASCT



Slika 2. Ukupno preživljenje bez događaja vezanih uz bolest nakon autologne transplantacije matičnih stanica
Figure 2. Event-free survival after ASCT

nih matičnih stanica prema preporukama Drugoga hrvatskog konsenzusa o dijagnostici i liječenju limfoma.⁸ Kompletna ili parcijalna remisija nađena je u 32 bolesnika (51,6%), i to prije autologne transplantacije, a u 30 bolesnika bila je prisutna stabilna bolest. U bolesnika s pogoršanjem osnovne bolesti, unatoč visokodoznoj terapiji, nije učinjena autologna transplantacija te su navedeni bili isključeni iz daljnje analize.

Svi bolesnici primili su kondicionirajuću kemoterapiju BEAM (karmustin, etopozid, citarabin, melfalan) nakon čega je učinjena reinfuzija perifernih matičnih stanica. Učinak autologne transplantacije matičnim stanicama pro-



Slika 3. Ovisnost ukupnog preživljenja o stanju bolesti prije autologne transplantacije
Figure 3. Overall survival based on disease status

cijenjen je mjesec dana nakon otpusta iz bolnice prema preporukama Drugoga hrvatskog konsenzusa o dijagnostici i liječenju limfoma.⁸ U bolesnika u kojih je prije visokodozne kemoterapije i autologne transplantacije postojala velika tumorska masa (lokalizirani limfni čvor $\geq 7,5$ cm) ili je bila prisutna lokalizirana bolest nakon autotransplantacije, dodatno je provedena radioterapija.

Statistička analiza

U analizi podataka upotrijebljena je deskriptivna statistika te procjena ukupnog preživljenja i preživljenja bez događaja vezanih uz bolest s pomoću Kaplan-Maierove metode. Čimbenici povezani s navedenim ishodom analizirani su univarijantnom Kaplan-Maierovom metodom s Log-Rank testom. Podaci su analizirani u »Statistical Program for Social Science« verzija 20.0.⁹ Razina statističke značajnosti bila je $p < 0,05$.

Rezultati

Kompletna remisija nakon autologne transplantacije perifernih matičnih stanica postignuta je u 39 (62,9%) bolesnika, a parcijalna remisija u 9 (14,5%) bolesnika. Bolest je bila stabilna u 8 (12,9%) bolesnika, a progresija osnovne bolesti nastala je u 6 (9,7%) bolesnika. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika nakon autologne transplantacije iznosilo je 43,6 (raspon od 0,2 do 165,8) mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja u skupini je 37,2 mjeseca, što je prikazano na slici 1. U ovih bolesnika medijan vremena bez događaja vezanih uz bolest bio je 16 mjeseci, što je prikazano na slici 2.

Kao prvi prognostički čimbenik analizirali smo aktivnost bolesti prije visokodozne spasonosne terapije. Najdulje pre-

Tablica 2. *Internacionalni prognostički indeks*
Table 2. *International prognostic index*

Parametar / Parameter	Rizični čimbenik / Risk factor	Grupe prema Internacionalnome prognostičkom čimbeniku / Groups according to International prognostic index
Dob / Age	> 60 godina / years	Niski / Low 0 – 1
ECOG*-status / ECOG* status	≥ 2	Niski intermedijarni / Low intermediate – 2
Laktat dehidrogenaza / LDH	> referentne vrijednosti / reference value	Visoki intermedijarni / High intermediate – 3
Ekstranodalna područja / Extranodal involvement	> 1	Visoki / High > 4
Stadij / Stage	III/IV	

*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

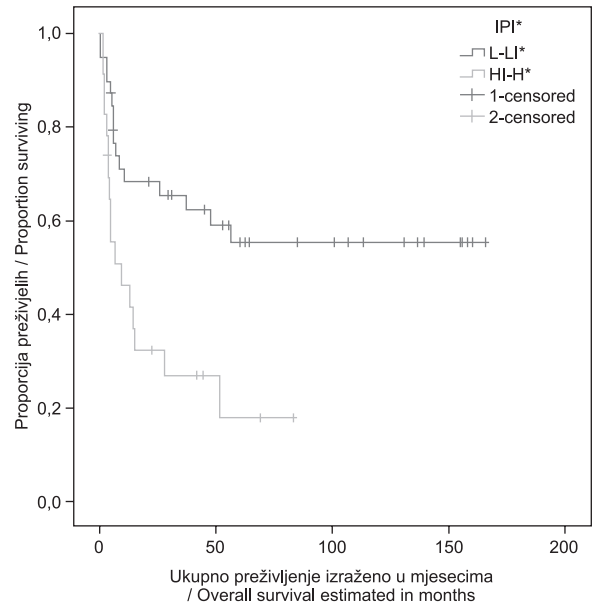
življenje imali su bolesnici s parcijalnom remisijom u kojih nije postignut medijan ukupnog preživljenja. Medijan preživljenja ispitanika, u kojih se dogodio relaps unutar godinu dana od potvrđene kompletne remisije, iznosio je 27,9 mjeseci, dok je za bolesnike s kasnim relapsom (definiranim kao pojava bolesti nakon godinu dana) iznosio 56,3 mjeseca. Najlošije preživljenje imali su ispitanici s primarnom refraktornom bolešću s medijanom preživljenja od 5,1 mjeseca. Razlika je bila statistički značajna ($\chi^2 = 28,6$, d.f. = 3, $p < 0,001$). Navedeni rezultati prikazani su na slici 3. S obzirom na moguću »bias« u analizi ovog čimbenika, usporedili smo povezanost čimbenika s ukupnim preživljenjem od datuma same dijagnoze. Razlika je i dalje bila statistički značajna ($\chi^2 = 26,37$, d.f. = 3, $p < 0,001$).

Drugi čimbenik, koji je analiziran s obzirom na ukupno preživljenje, bio je Internacionalni prognostički indeks za agresivne limfome (IPI) određen prije spasonosne kemoterapije prikazan u tablici 2.¹⁰ Bolesnici s niskim bodovnim skorom IPI imali su značajno bolje ukupno preživljenje za razliku od bolesnika s visokim bodovnim skorom. Razlika je bila statistički značajna ($\chi^2 = 14,44$, d.f. = 5, $p = 0,013$).

U daljnjoj analizi podijelili smo bolesnike u dvije skupine. U prvoj skupini bili su ispitanici s niskim i niskim intermedijarnim IPI-rizikom (N = 39), a u drugoj skupini ispitanici s visokim intermedijarnim i visokim rizikom (N = 23). Bolesnici iz prve skupine imali su statistički značajno bolje preživljenje, ($\chi^2 = 8,79$, d.f. = 1, $p = 0,003$). U drugoj skupini s nepovoljnijim IPI-skorom medijan preživljenja iznosio je 9,3 mjeseca. Ta razlika u preživljenju prikazana je na slici 4.

Kao mogući prognostički faktor analizirali smo klinički stadij bolesti prije visokodozne kemoterapije prema Cotswoldskoj modifikaciji Annarbarske klasifikacije.¹¹ U bolesnika s kliničkim stadijem I/II medijan ukupnog preživljenja nije postignut naspram medijana preživljenja od 13,2 mjeseca u ispitanika s uznapredovalom bolešću, odnosno ispitanika s kliničkim stadijem III/VI ($\chi^2 = 4,77$, d.f. = 1, $p = 0,029$).

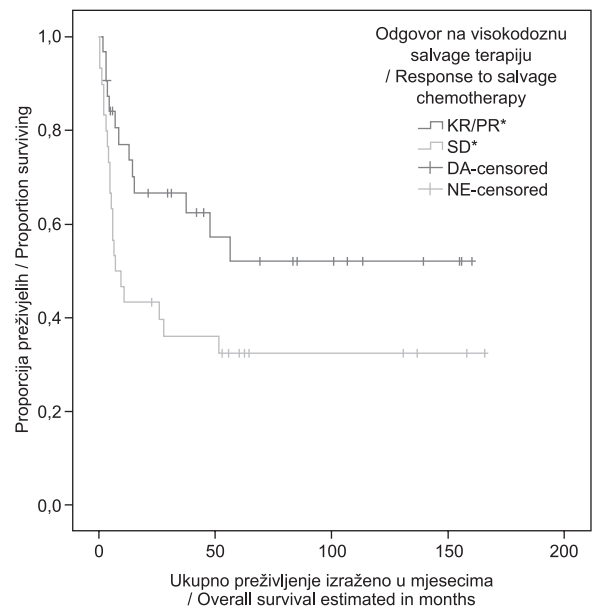
Kemosenzitivnost bolesti analizirana je kao jedan od daljnjih čimbenika. Bolesnici kod kojih je prije autotransplantacije postignuta kompletna ili parcijalna remisija visokodoznom spasonosnom terapijom svrstani su u skupinu onih s kemosenzitivnom bolesti (N = 32). Bolesnici (N = 30) u kojih nije došlo do smanjenja tumorske mase za više od 50% ušli su u skupinu primarno kemorefraktorne bolesti. U



*IPI – Internacionalni prognostički indeks / International Prognostic Index, L – niski / low, LI – niski intermedijarni / low intermediate, HI – visoki intermedijarni / high intermediate, H – visoki / high

Slika 4. *Ovisnost ukupnog preživljenja o Internacionalnome prognostičkom indeksu*

Figure 4. *Overall survival based on IPI categories (low, low-intermediate vs. high, high intermediate)*



*KR – kompletna remisija / complete remission, PR – parcijalna remisija / partial remission, SD – stabilna bolest / stable disease

Slika 5. *Ukupno preživljenje nakon autotransplantacije matičnih stanica ovisno o odgovoru na visokodoznu salvag terapiju*

Figure 5. *Overall survival according to response to salvage chemotherapy*

prvoj skupini medijan ukupnog preživljenja nije postignut, a u drugoj skupini bolesnika s refraktornom bolešću medijan ukupnog preživljenja iznosio je 7 mjeseci ($\chi^2 = 4,19$, d.f. = 1, $p = 0,041$). Važno je istaknuti da je 10 (32,5%) ispitanika iz druge skupine živo nakon 51 mjeseca praćenja. Navedeni su podaci prikazani na slici 5.

Tablica 3. Sažeti prikaz rezultata autologne transplantacije u difuznome B-velikostaničnom limfomu iz literaturnih navoda
Table 3. Literature review results on ASCT in diffuse large B cell lymphoma (retrospective studies, clinical trials)

Autori / Authors	N	OS*	PFS/EFS/DFS**	Vrijeme za vrijednosti / Follow-up	Upotreba R*** u prvoj i/ili drugoj liniji terapije / Use of R*** in first or second line treatment
Phillip i sur./et al. ⁴	215	53%	46%	5 godina / years	ne / No
Mounier i sur./et al. ⁵	470	63%	48%	5 godina / years	da/ne / Yes/no
Mills i sur./et al. ¹²	107	41%	35%	5 godina / years	ne / No
Salar i sur./et al. ³²	395	58%****	/	8 godina / years	ne / No
Josting i sur./et al. ¹⁵	57	47%	25%	2 godine / years	ne / No
Stiff i sur./et al. ²⁰	94	44%	33%	3 godine / years	ne / No
Stein i sur./et al. ²¹	66	34%	26%	5 godina / years	ne / No
Nademanee i sur./et al. ²²	264	55%	47%	5 godina / years	ne / No
Gisselbrecht i sur./et al. ²⁷	396	/	53%	3 godine / years	da / Yes
Martin i sur./et al. ²⁹	163	38%	50%	5 godina / years	da/ne / Yes/no
Smith i sur./et al. ³⁰	226	67/44%*****	25/27%*****	5 godina / years	da/ne / Yes/no

* OS – ukupno preživljenje / Overall Survival; ** PFS – preživljenje bez progresije bolesti / Progression free survival, EFS – preživljenje bez događaja vezanih uz bolest / Event Free Survival, DFS – preživljenje bez bolesti / Disease Free Survival; *** R – rituksimab / rituximab; **** vrijednost iskazana za mijeloablativni protokol BEAM / value for BEAM myeloablativni protokol; ***** vrijednosti iskazane za bolesnike koji jesu ili nisu dobili rituksimab, nema statističke značajnosti / value for subject who received or did not receive rituximab, no statistical difference

Odgovor na autotransplantaciju perifernih matičnih stanica bio je značajan čimbenik ukupnog preživljenja ($\chi^2 = 93,80$, d.f. = 3, $p < 0,001$). 69% bolesnika u kompletnoj remisiji bilo je živo nakon 56 mjeseci praćenja za razliku od bolesnika koji nisu postigli kompletnu remisiju te su imali značajno kraće preživljenje (24 mjeseca za parcijalnu remisiju, 4,5 mjeseci za stabilnu bolest, odnosno 1,5 mjeseci za progresiju bolesti).

Ispitanici u kojih je provedena radioterapija, imali su statistički značajno kraće ukupno preživljenje ($\chi^2 = 8,29$, d.f. = 1, $p = 0,011$). Medijan preživljenja u bolesnika iznosio je 67 mjeseci za razliku od druge skupine bolesnika koji nisu liječeni radioterapijom i u kojih medijan nije dostignut.

Analizirali smo primjenu rituksimaba kao čimbenika povezanog s ukupnim preživljenjem. U prvoj liniji liječenja 26 je bolesnika primilo rituksimab te 12 bolesnika u sklopu visokodozne terapije. Nije uočena statistički značajna razlika za primjenu rituksimaba u prvoj liniji terapije ($\chi^2 = 0,37$, d.f. = 1, $p = 0,54$) niti za njegovu primjenu u sklopu visokodozne terapije ($\chi^2 = 1$, d.f. = 1, $p = 0,309$).

Nije nađena ni statistički značajna razlika za spol ($\chi^2 = 0,18$, d.f. = 1, $p = 0,309$), dobnu skupinu ($\chi^2 = 1$, d.f. = 1, $p = 0,55$) te prisutnost B-simptoma ($\chi^2 = 0,79$, d.f. = 2, $p = 0,67$).

U nastavku smo analizirali sve čimbenike kao prognostičke s obzirom na preživljenje bez događaja povezanih s bolešću. Ispitanici su imali bolje preživljenje s obzirom na stanje bolesti prije visokodozne terapije ($\chi^2 = 28,77$, d.f. = 3, $p < 0,001$), Internacionalni prognostički indeks ($\chi^2 = 14,09$, d.f. = 5, $p = 0,15$), podjelu na rizične skupine s obzirom na Internacionalni prognostički indeks ($\chi^2 = 8,29$, d.f. = 1, $p = 0,04$) te odgovor na visokodoznu terapiju ($\chi^2 = 4,77$, d.f. = 1, $p = 0,029$). U ovoj skupini bolesnika dob, spol, klinički stadij, primjena rituksimaba u prvoj ili drugoj liniji liječenja i prisutnost B-simptoma nisu bili statistički značajno povezani s preživljenjem.

Rasprava

U ovoj skupini bolesnika liječenje mijeloablativnom kemoterapijom BEAM praćeno reinfuzijom vlastitih matičnih stanica bilo je vrlo učinkovito te je postignuta kompletna i parcijalna remisija u 47 bolesnika (75,8%). Medijan ukup-

nog preživljenja iznosio je 37,2 mjeseca s postignutom razinom preživljenja bez smrtnih ishoda. Medijan preživljenja bez događaja vezanih uz bolest iznosio je 16,9 mjeseci. Ovi rezultati upućuju na važnost uloge liječenja primjenom autologne transplantacije u bolesnika s refraktornim ili relapsnim DLBCL-om.

Podudarne rezultate u skupini od 107 bolesnika liječenih prema BEAM-protokolu pokazali su Mills i sur. s postignutom ukupnom stopom odgovora od 73%.¹² Od toga je 41% ispitanika postiglo kompletnu remisiju, a 32% parcijalnu remisiju. U našoj je skupini čak 62,9% bolesnika bilo u kompletnoj, a samo 12,9% u parcijalnoj remisiji. Ta se razlika može objasniti heterogenošću skupina jer je studija uključila i intermedijarne limfome prema tadašnjoj Kielskoj klasifikaciji, dok su u našoj skupini svi bolesnici imali dijagnozu DLBCL-a prema važećoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije. Petogodišnje ukupno preživljenje koje su prikazali Mills i sur. iznosilo je 41%, a preživljenje bez progresije bolesti 35%, što je usporedivo s našim rezultatima.¹² U kliničkoj je praksi mijeloablativna kemoterapija BEAM najčešće upotrebljavani kondicionirajući protokol u relapsnom ili refraktornom DLBCL-u prema vodećim svjetskim smjernicama.¹³ Naši rezultati prikazani u ovom radu sukladni su onima na većim skupinama bolesnika s DLBCL-om nakon primjene autologne transplantacije perifernih matičnih stanica uz mijeloablativnu kemoterapiju BEAM. U tablici 3. prikazani su rezultati sličnih studija (retrospektivnih ili prospektivnih) o ulozi autologne transplantacije u ovom podtipu limfoma.

U 44 (71%) bolesnika uspješno je primijenjena kemoterapija miniBEAM kao spasonosna terapija. Ukupna stopa odgovora bila je 51,6%.¹⁴ Danas se prema vodećim svjetskim smjernicama i u našem centru sve više primjenjuju kemoterapijski protokoli prema shemi DHAP ili ICE.^{13,15,16}

Naši su rezultati pokazali da su za dulje ukupno preživljenje i preživljenje bez događaja vezanih uz bolest prognostički bili značajni aktivnost bolesti prije visokodozne spasonosne terapije, Internacionalni prognostički indeks te odgovor na *salvage* visokodoznu kemoterapiju. Zanimljivo je da naši bolesnici u parcijalnoj remisiji nakon prve linije liječenja imaju najduže ukupno preživljenje. Vose i sur. evaluirali su učinak autologne transplantacije u retrospektivnoj studiji na 184 bolesnika u kojih nije postignuta

kompletna remisija nakon prve linije liječenja.¹⁷ U 63% bolesnika pokazana je stopa odgovora uz petogodišnje preživljenje od 37%. Autori zaključuju da je autologna transplantacija u prvoj parcijalnoj remisiji, u slučaju kemosenzitivnosti bolesti, dobra terapijska opcija. Navedeno podupire i studija GEL-TAMO koja je pokazala da je parcijalna remisija povoljan prognostički čimbenik za ishod autologne transplantacije.¹⁸ Studija Millsa i sur. pokazala je znatno veću stopu ukupnog preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika koji su bili u parcijalnoj remisiji.¹³ Mi smo, u svojih bolesnika, pokazali da u onih s parcijalnom remisijom medijan ukupnog preživljenja nije postignut, za razliku od medijana preživljenja bolesnika s kasnim relapsom od 56,3%. Ovi rezultati pokazuju da je autologna transplantacija dobra metoda liječenja u bolesnika koji su postigli parcijalnu remisiju, uz održanu kemosenzitivnost nakon prve linije kemoterapije. Analizirali smo sve čimbenike (parcijalna remisija, rani relaps, kasni relaps i refraktorna bolest) ovisno o vremenu od same dijagnoze te je parcijalna remisija i dalje bila statistički značajan prediktor.

Kemosenzitivnost je ključan prognostički čimbenik pri autolognoj transplantaciji.²⁰ Stiff i sur. pokazali su trogodišnje ukupno preživljenje od 55% u bolesnika s kemosenzitivnom bolešću u odnosu prema 29% u kemorezistentnih bolesnika,²¹ što je podudarno i s rezultatima drugih istraživanja.^{12,22-24} Drugi istraživači nisu uključili bolesnike s kemorefraktornom bolešću u prospektivne kliničke pokuse. U suvremenim smjernicama liječenja kemorefraktornih bolesnika postoji preporuka o njihovu uključivanju u kliničke studije ili, najbolje, potporno liječenje.¹³ U skupini naših bolesnika s primarno refraktornom bolešću (N = 30) medijan preživljenja bio je 7 mjeseci, a 10 (32,5%) bolesnika bilo je živo nakon 51 mjeseca praćenja, što pokazuje da bi autologna transplantacija mogla biti opravdan pristup ovim bolesnicima. Zbog malenog broja ispitanika ne možemo sa sigurnošću potkrijepiti tu tvrdnju.

Pokazali smo, očekivano, da je Internacionalni prognostički indeks određen prije visokodozne *salvage* terapije povezan s ishodom liječenja. Bolesnici s niskim ili niskim intermedijarnim rizikom imali su statistički značajno bolje preživljenje za razliku od bolesnika s visokim intermedijarnim ili visokim rizikom. Moskowitz i sur. u retrospektivnoj su studiji na 44 bolesnika s agresivnim NHL-om pokazali da je 2,5-godišnje preživljenje upravo u bolesnika s niskim i intermedijarnim IPI-jem 59%, a u onih s visokim samo 9%.²⁵ Iz ovog proizlazi da je liječenje autolognom transplantacijom u skupini bolesnika s nepovoljnim prognostičkim čimbenikom neizvjesno.

U našoj skupini bolesnika liječenje rituksimabom u prvoj liniji liječenja ili u kombinaciji sa *salvage* kemoterapijom nije se pokazalo kao statistički značajan čimbenik u ukupnom preživljenju i preživljenju bez događaja vezanih uz bolest. S obzirom na malen broj bolesnika liječenih rituksimabom u drugoj liniji liječenja, nećemo razmatrati njegovu ulogu u ovoj indikaciji. Prema rezultatima ove studije i prethodno navedenim rezultatima drugih autora, zaključujemo da je autologna transplantacija važan i učinkovit način liječenja u bolesnika s refraktornim ili relapsnim difuznim B-velikostaničnim limfomom.

Retrospektivne studije, kakva je i ova koju smo prikazali, prema definiciji nisu nepristrane. Jedina randomizirana studija u ovom području bila je studija PARMA u kojoj je istraživani ishod autologne transplantacije u difuznome B-velikostaničnom limfomu.⁴ Također su ograničenja ovog istraživanja relativno malen broj bolesnika i događaja u analizi prognostičkih čimbenika te heterogenost podataka.

Iz tog razloga nije provedena multivarijatna analiza (Coxova regresijska analiza) koja zahtijeva veći uzorak, odnosno veći broj događaja da bi bila valjana.³²

Zaključak

U našoj skupini od 62 bolesnika liječena visokodoznom terapijom praćenom autolognom transplantacijom perifernih matičnih stanica postignuta je kompletna remisija u 62,9% bolesnika te parcijalna remisija u 14,5% bolesnika. Medijan ukupnog preživljenja bio je 37,2 mjeseca. Vrijeme bez znakova vezanih uz bolest iznosilo je 16,9 mjeseci. Naši su rezultati sukladni rezultatima drugih grupa te pokazuju da je autologna transplantacija dobra metoda liječenja u primarno refraktornom ili relapsnom difuznom B-velikostaničnom limfomu. Vrlo je vrijedan podatak da ovaj klinički pristup liječenju može biti vrijedan i učinkovit u trećine bolesnika s kemorefraktornom bolešću.

Pokazali smo da je niz prognostičkih čimbenika (kemorefraktorna bolest, visok IPI bodovni skor, primarno refraktorna bolest, bolest rezistentna na indukcijsku terapiju) povezan s lošijim ishodom.

Na temelju naših rezultata, kao i rezultata iz literature, visokodozna spasonosna kemoterapija praćena autolognom transplantacijom perifernih matičnih stanica dobar je terapijski izbor za dobro definiranu skupinu bolesnika.^{3,8,13}

Zaključujemo da su potrebne prospektivne randomizirane kliničke studije u kojima će se novi terapijski protokoli uspoređivati s danas dostupnim protokolima u liječenju bolesnika s refraktornim ili relapsnim DLBCL-om.

Zahvale

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Vesni Kušec i Ingi Mandac Rogulj, dr. med. na pomoći u pripremi rukopisa.

LITERATURA

1. »Surveillance, Epidemiology and End Results Programme«, 2014. Dostupno na: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006;107:265–76.
3. Ghielmini M, Vito U, Kimby E i sur. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24:561–76.
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540–5.
5. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C i sur. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:788–93.
6. Sant M, Minicozzi P, Mounier M i sur. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931–42.
7. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M i sur. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027–33.
8. Auer I, Gasparov S, Kralik M i sur. [Lymphoma diagnosis and treatment – second Croatian consensus]. *Liječ Vjesn* 2013;135:63–76.
9. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
10. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB i sur. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.

12. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:588-95.
13. Zelenetz SD, Gordon LI, Wierda WG i sur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Hodgkin's Lymphoma version 5.2014. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
14. Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD i sur. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113:161-71.
15. Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP i sur. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2005;16:1359-65.
16. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR i sur. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-85.
17. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA i sur. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19:406-13.
18. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A i sur. 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;15:1504-9.
19. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE i sur. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000;96:2399-404.
20. Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ i sur. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: value of augmented preparative regimens - a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1998;16:48-55.
21. Stein RS, Greer JP, Goodman S i sur. Intensified preparative regimens and autologous transplantation in refractory or relapsed intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:257-62.
22. Nademanee A, Molina A, Dagens A i sur. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000;1:46-54.
23. Wheeler C, Strawderman M, Ayash L i sur. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. *J Clin Oncol* 1993;11:1085-91.
24. Chen CI, Roitman D, Tsang R, Stewart AK, Keating A, Crump M. 'Relative' chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:885-91.
25. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR i sur. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:561-7.
26. Lerner RE, Thomas W, Defor TE i sur. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:486-92.
27. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N i sur. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
28. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB i sur. Impact of pre-transplant rituximab on survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1455-64.
29. Martin A, Conde E, Arnan M i sur. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008;93:1829-36.
30. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA i sur. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:262-6.
31. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research* (3. izd.). Blackwell 1994.
32. Salar A, Sierra J, Gandarillas i sur. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:405-12.

Vijesti News

Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju HLZ-a
organizira:

16. Hrvatski poslijediplomski tečaj ginekološke kirurgije i endoskopije
s međunarodnim sudjelovanjem I. Kategorije

»Kurt Semm«

**OB Zabok i bolnica hrvatskih veterana – OB Sisak.
30. 11. – 4. 12. 2015.**

Cijena tečaja: 7600 kn.

Kontakt: prof. dr. sc. Miroslav Kopjar, tel: +385 (0) 91 4240007, E-mail: mkopjar9@gmail.com



16. Simpozij

Hrvatskog društva za ginekološku endoskopiju HLZ-a

»Kontroverze u minimalnoj invazivnoj ginekološkoj kirurgiji«

OB Sisak, 4. 12. 2015.

Odjel ginekologije i opstetricije OB Sisak.

Kotizacija: specijalisti: 700 kn, specijalizanti: 500 kn, umirovljenici: besplatno.

Kontakt: prof. dr. sc. Miroslav Kopjar, tel: +385 (0) 91 4240007, E-mail: mkopjar9@gmail.com,
tajnik: doc. dr. sc. Rajko Fureš: +385 (0) 98 251966

