

VISOKODOZNA TERAPIJA PRAČENA AUTOLOGNOM TRANSPLANTACIJOM MOŽE DOVESTI DO IZLIJEČENJA U 50 % BOLESNIKA S RELAPSNIM ILI REFRAKTORNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

VIBOR MILUNOVIĆ^{1,2}, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR¹, NIKOLA ZAGORAC⁴, DRAŽEN PERICA⁴,
INGA MANDAC ROGULJ¹, IKA KARDUM-SKELIN³, ANA PLANINC-PERAICA^{1,4}
i SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,4}

¹Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska,

²Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, Washington D.C., Sjedinjene
Američke Države, ³Klinička bolnica Merkur, Zavod za citologiju i citogenetiku, Zagreb

i ⁴Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

„Claire: Sometimes I hate you so much, Justine.“

Lars von Trier, „Melancholia“, 2011

Cilj ovog rada bio je prikazati rezultate liječenja bolesnika s relapsnim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom visokodoznom kemoterapijom praćenom autolognom transplantacijom matičnih stanica u jednoj ustanovi. U retrospektivno istraživanje uključen je 101 bolesnik liječen u razdoblju od 1995. do 2014. godine. Svi su bolesnici primili mijeloablativni protokol BEAM. Ukupna stopa odgovora bila je 92,1 %, medijan praćenja je iznosio 42 mjeseca. Petogodišnje ukupno preživljenje je iznosilo 56 %, a preživljenje bez progresije bolesti 51 %. U svakom ishodu postignut je plato bez daljnjih događaja pokazujući liječidbenu mogućnost ovog pristupa za oko 50 % bolesnika. Prognostički čimbenici povezani s kraćim ukupnim preživljenjem bili su prisutnost B simptoma i anemije u relapsu, odnosno nepostizanje kompletne remisije na visokodoznu terapiju. Bolesnici, koji nisu postignuli drugu kompletu remisiju, imali su kraće ukupno preživljenje s postignutim platom u oko 40 % bolesnika što pokazuje mogućnost autologne transplantacije da donekle umanjí kemorefraktornu bolest kao negativan prognostički čimbenik. Neuspjeh postizanja druge kompletne remisije bio je jedini čimbenik povezan s kraćim preživljenjem bez progresije bolesti. Bolesnici koji nisu postignuli kompletu remisiju na autolognu transplantaciju ili su imali drugi relaps bolesti imali su lošije petogodišnje ukupno preživljenje u iznosu od 31 % i 16 %. Prema našim rezultatima te, sukladno literaturnom pregledu, pokazali smo da je visokodozna terapija praćena autolognom transplantacijom matičnih stanica optimalan pristup ovim bolesnicima.

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, autologna transplantacija matičnih stanica, visokodozna kemoterapija, ukupno preživljenje, prognoza

Adresa za dopisivanje: Vibor Milunović, dr. med.
Lombardi Comprehensive Cancer Centre
Georgetown University
3970 Reservoir Road NW E501, 20007
Washington D.C., USA, (trenutačna adresa)
E-pošta: v_milunov@net.hr
Tel. kontakt: 1 202-640-3346

UVOD

Klasični Hodgkinov limfom (HL) je zloćudna neoplazma B limfocitnog podrijetla s gubitkom diferencijacije B staničnih antigena (1). Karakteriziran je patognomičnim Reed-Sternbergovim i Hodgkinovim stanicama koji čine manje od 1 % tumorske populacije, dok ostatak neoplazme sačinjava upalno promijenjeni mikrookoliš. Prema američkoj bazi podataka SEER incidencija HL-a iznosi 2,7 slućajeva na 100.000 stanovnika s najvećom učestalosti u mlađoj životnoj dobi, odnosno 31,5 % svih novo dijagnosticiranih HL-a pripada u dobnu skupinu između 20 i 35 godina (2). Prognoza HL-a je odlična s ukupnim petogodišnjim preživljenjem (OS prema engl. 'Overall survival') od 79,3 % prema nedavnim podacima EURO CARE-5 populacijske studije, odnosno većina će bolesnika biti izliječena prvom linijom terapije (3).

Bolesnici s uznapredovalom bolesti te u kojih postoje rizićni faktori (Internacionalni prognostićki skor, tablica 1) skloni su relapsu, odnosno 5-godišnje razdoblje bez progresije bolesti iznosi 84 % za 0 rizićnih bodova s padom do 42 % za 5 rizićnih bodova (4). Nadalje, oko 10 % bolesnika s ranom bolesti te 20 do 30 % bolesnika s uznapredovalom bolesti imat će primarno refraktornu bolest ili će doživjeti relaps (5).

Tablica 1.

Međunarodni prognostićki bodovni indeks za Hodgkinov limfom (IPS)

Internacionalni Prognostićki Skor*	Rizićni faktori
	Dob > 45 godina
	Muški spol
	Albumini < 40 g/L
	Hemoglobin < 105 g/L
	Stadij IV
	Leukociti $\geq 15 \times 10^9/L$
	Limfociti < $0.6 \times 10^9/L$

*određuje se samo za uznapredovalu bolest

Preporuke lijećenja ovih bolesnika uključuje visokodoznu terapiju praćenu autolognom transplantacijom perifernih matićnih stanica. Ta saznanja se temelje na dva randomizirana klinićka pokusa. Prvi manji BNLI klinićki pokus uključivao je 40 bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-om (6). Ovaj mali broj bolesnika se može objasniti da je većina predviđenih bolesnika željela sudjelovati u eksperimentalnoj skupini te je stopa ukljućenja bila niska. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine. Prva skupina je primila miniBEAM (karmustin, etopozid, citarabin, melfalan) kemoterapiju dok je druga skupina primila BEAM mijeloablativni proto-

kol (karmustin, etopozid, citarabin, melfalan) praćenu reinfuzijom koštane srži. Jednogodišnje preživljenje bez događaja vezanih uz bolest (EFS prema engl. *Event Free Survival*) i preživljenje bez progresije (PFS prema engl. *Progression Free Survival*) bilo je znaćajno duže u transplantiranoj skupini, dok razlika u OS-u nije bila znaćajna zbog malog broja događaja u obje skupine (5 u BEAM skupini, 9 u miniBEAM skupini). Unatoć ovim dobrim rezultatima, sljedeće klinićko istraživanje provedeno je tek nakon desetak godina suradnjom Njemaćke grupe za Hodgkinov limfom (GHSG prema engl. *German Hodgkin Study Group*) i Europskog udruženja za transplantaciju krvi i koštane srži (EBMT) (7). U ispitivanju je sudjelovao ukupno 161 bolesnik s relapsnim ili refraktornim HL-om koji su primili dva ciklusa dexametazona i BEAM kemoterapije. U daljnju randomizaciju su uključeni samo kemosenzitivni bolesnici. Prva skupina je primila još dva ciklusa dexametazona i BEAM kemoterapije, dok je druga skupina primila mijeloablativni BEAM protokol praćen reinfuzijom matićnih stanica. Primarni ishod pokusa bilo je vrijeme do terapijskog neuspjeha (FFTF prema engl. *Freedom of Treatment Failure*). Medijan praćenja je bio 39 mjeseci i medijan FFTF nije dosegnut u transplantiranoj skupini, a za dexametazon i BEAM skupinu je iznosio 12 mjeseci. Također, skupine se nisu znaćajno razlikovale za OS koji je bio 68 % za tri godine u kemosenzitivnih bolesnika. Sustavni Cochrane pregled je potvrdio da autologna transplantacija matićnih stanica smanjuje rizik za progresiju bolesti (*hazard ratio* = 0,55) te statistićki neznaćajni poboljšanje OS-a (*hazard ratio* = 0,67) (8). Rezultati sustavnog pregleda imaju malu statistićku snagu za dokazivanje zbog malenog broja ispitanika u navedenim klinićkim pokusima te kratkog vremena praćenja. No, unatoć nedostatku odgovarajućih dokaza, autologna transplantacija se primjenjuje u lijećenju bolesnika s relapsom HL-a ili refraktornim HL-om već u devedesetim godinama prošlog stoljeća. Studija EBMT-a je uključila 139 bolesnika s HL-om transplantiranih u razdoblju od 1985. do 1993. godine (9). Petogodišnji OS je iznosio 49,4 %, a PFS 44,7 %. Mortalitet povezan s postupkom transplantacije bio je 6 %. Važno je spomenuti da je dosegnut plato u krivuljama OS-a i PFS-a te je lijećenje autolognom transplantacijom učinkovito u oko 50 % bolesnika. Na temelju svih tih rezultata, visokodozna kemoterapija praćena autolognom transplantacijom čini dio dobre klinićeke prakse prema preporukama svjetskih i nacionalnih smjernica u bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL u slućaju kemosenzitivnosti osnovne bolesti (10-12).

CILJ RADA

Cilj ovog rada je prikazati rezultate lijećenja autolognom transplantacijom perifernih matićnih stanica u bolesnika s relapsnom ili refraktornom HL-u. Primar-

ni ishod studije bio je OS, a sekundarni PFS. Također je učinjena analiza prognostičkih faktora povezane s ovim ishodima: dob, spol, primarno refraktorna bolest (definirana kao nepostizanje kompletne remisije na prvu liniju terapije), vrijeme do relapsa (trajanje prve kompletne remisije manje ili duže od 12 mjeseci), B simptomi pri relapsu (noćno znojenje, neobjašnjiva temperatura iznad 38° C, nenamjerni gubitak tjelesne težine za 10 % u 6 mjeseci), anemija pri relapsu (definirana kao vrijednost hemoglobina manja od 110 g/L), stadij bolesti pri relapsu (stadij I ili II, odnosno III ili IV), kemosenzitivnost (definirana kao postizanje kompletne remisije na visokodoznu terapiju) te visokodozna terapija pri relapsu.

METODE

Retrospektivno smo prikupili podatke o bolesnicima s refraktornim ili relapsnim HL-om koji su primili viso-

kodoznu kemoterapiju praćenu autolognom transplantacijom u razdoblju od 1995. do 2014. godine u našoj ustanovi. Isključni kriteriji bili su HL-a s nodularnom limfocitnom predominacijom te progresija bolesti nakon prve linije visokodozne terapije. Istraživanje je vođeno sukladno dobroj kliničkoj praksi te su svi podatci zaštićeni sukladno Helsinškoj deklaraciji (13).

ISPITANICI

U istraživanje je uključen 101 bolesnik s relapsnim ili refraktornim HL-om liječen visokodoznom kemoterapijom praćenom autolognom transplantacijom matičnih stanica u razdoblju između 1995. i 2014. godine u našoj ustanovi. S obzirom na spolnu razdiobu, 50 ispitanika je muškog, a 51 ispitanika ženskog spola. Medijan dobi pri dijagnozi HL-a iznosio je 30 godina. Klinički podatci za bolesnike na početku praćenja prikazani su u tablici 2.

Tablica 2.
 Osnovne karakteristike bolesnika pri dijagnozi

Karakteristike bolesnika		
Spol	M 46,5 %	Ž 53,5 %
Dob pri dijagnozi	30	
Klinički stadij po Ann Arbour14	I/II 52,8 %	III/IV 48,2 %
Stadij bolesti po GHSG15	Rani, povoljan 12,5 %	
	Rani, nepovoljan 17,0 %	
	Uznepredovala bolest 70 %	
Prisutnost B simptoma*	52,8 %	
Ekstranodalna bolest	14,8 %	
“Bulky” bolest**	33 %	
IPS	2	
Prva linija terapije	ABVD 63,9 %***	
	MOPP-ABV 24,7 %****	
	Ostalo 11,4 %	
Zračenje	27,8 %	
Odgovor	Kompletna/parcijalna remisija 75,3 %	
	Stabilna bolest/progresija 24,7 %	

*B simptomi: noćno znojenje, febrilitet iznad 38°C, gubitak tjelesne težine veći od 10 % u 6 mjeseci

**“Bulky” bolest je definirana kao tumorska masa veća od 6 cm

***ABVD- doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin,

****MOPP-ABV-meklorektamin, vinkristin, prokarbazin, prednison, doksorubicin, bleomicin, vinblastin

Medijan vremena od dijagnoze do autologne transplantacije matičnih stanica iznosio je 19 mjeseci. Medijan dobi pri autolognoj transplantaciji matičnih stanica iznosio je 31 godina. U 60,4 % bolesnika učinjena je au-

tologna transplantacija u razdoblju između 1995. i 2003. godine. Najčešće korištena visokodozna kemoterapija bila je shema miniBEAM. Klinički podatci bolesnika prije autologne transplantacije prikazane su u tablici 3.

Tablica 3.

Karakteristike bolesnika pri autolognoj transplantaciji
 matičnih stanica

Dob	31	
Razdoblje	1995-2003. 60,4 %	
	2004-2014. 39,6 %	
Klinički stadij pri relapsu	I/II 53,5 %	III/IV 46,5 %
Anemija pri relapsu	23,8 %	
B simptomi pri relapsu	34,5 %	
Rani relaps*	30,2 %	
Vrsta visokodozne terapije	miniBEAM 49,5 %	
	BEACOPP** 17,6 %	
	Ostalo 31,9 %	
Kompletna ili parcijalna remisija nakon visokodozne terapije	67,9 %	

*rani relaps je definiran kao relaps između 3 i 12 mjeseci nakon završene prve linije terapije

**BEACOPP-bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

Odgovor na visokodoznu terapiju procijenjen je ultrazvukom površinskih regija limfnih čvorova i abdomena, RTG-om srca i pluća te citološkom punkcijom koštane srži u slučaju prijašnje infiltracije. Većina bolesnika je postigla kompletnu ili parcijalnu remisiju (67,9 %). Bolesnici u kojih je došlo do pogoršanja nakon prve linije visokodozne kemoterapije bili su isključeni iz studije. U svih je bolesnika primijenjena mijeloablativna shema BEAM praćena reinfuzijom matičnih stanica. Odgovor na autolognu transplantaciju matičnih stanica bio je klinički procijenjen mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. U većine bolesnika je učinak liječenja procijenjen na temelju ultrazvuka površinskih regija limfnih čvorova i abdomena, RTG slike srca i pluća, te pozitronske emisijske tomografije s kompjuteriziranim tomografijom kad je to bilo moguće.

STATISTIČKA ANALIZA

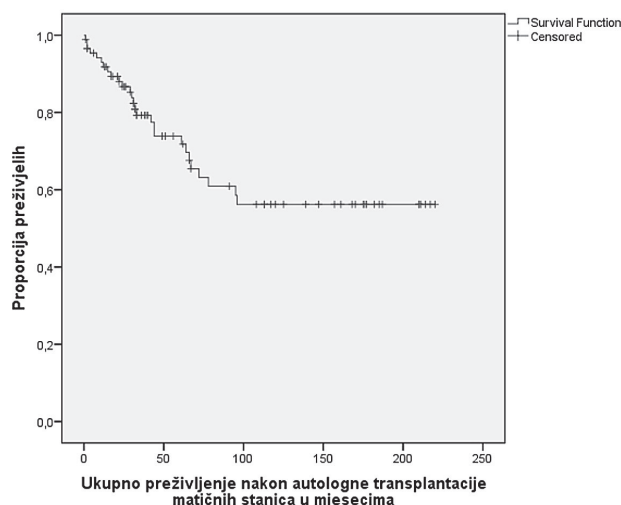
Podatci su prikazani deskriptivnom statistikom, te analizirani po metodi Kaplan-Meier za ishode te tablice života. U analizi prognostičkih čimbenika korišten je log-rank test. Statističkim značajnim rezultatima bili su smatrani oni rezultati s p vrijednosti manjom od 0,05. Sve analize su učinjene pomoću statističkog programa *Statistical Package for Social Sciences* verzija 20.0 (IBM) (16).

REZULTATI

Odgovor na autolognu transplantaciju matičnih stanica i ukupno preživljenje

Ukupni odgovor (ORR prema engl. *Overall Response Rate*) na mijeloablativnu terapiju po shemi BEAM praćenu autolognom transplantacijom matičnih stanica iznosio je 92,1 %. Od toga je bilo ukupno 76,2 % kompletnih remisija te 15,8 % parcijalnih remisija.

Medijan praćenja bolesnika bio je 42 mjeseca. Medijan OS-a (izračunat od datuma autologne transplantacije do datuma smrti ili zadnje kontrole) nije dosegnut te je 56,2 % bolesnika bilo živo nakon 96 mjeseci praćenja s postignutim platom bez daljnjih događaja (sl. 1). Ukupna stopa 5-godišnjeg OS-a iznosila je 56 %.

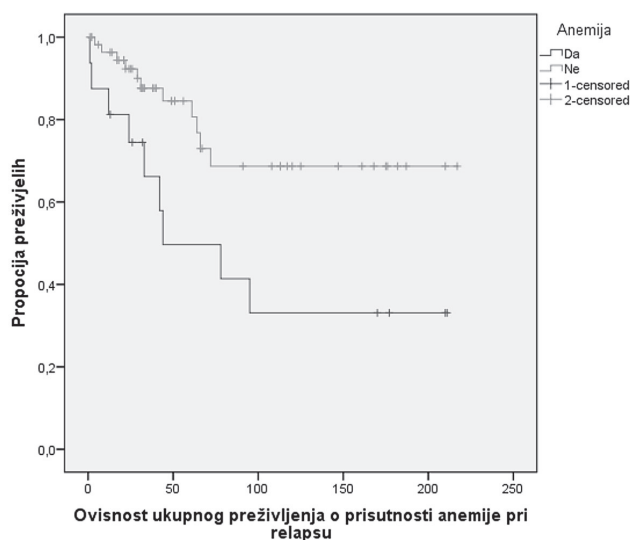


Sl. 1. Ukupno preživljenje nakon visokodozne terapije praćene autolognom transplantacijom matičnih stanica izraženo u mjesecima. Prognostički čimbenici ukupnog preživljenja nakon autologne transplantacije matičnih stanica

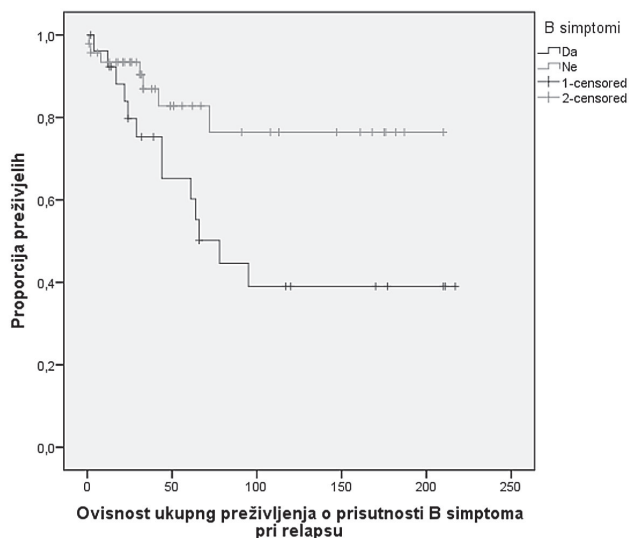
Kao jedan od mogućih čimbenika analizirali smo spolnu razdiobu. Nije bilo statistički značajne razlike u OS-u s obzirom na spol ($p=0,894$). Pri analizi za dobne skupine, kao vrijednost starije životne dobi uzeli smo 45 godine starosti ili više prema IPS bodovnom indeksu (4). Razlika nije bila statistički značajna ($p=0,272$). Treći ispitivani čimbenik su bile godine kada je provedena autologna transplantacija matičnih stanica. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina je transplantirana u razdoblju između 1995. i 2003. godine, dok je u drugoj skupini autologna transplantacija učinjena u razdoblju između 2004. i 2014. godine (vidljivo na tablici 3.). Razlika u preživljenju nije bila statistički značajna ($p=0,902$).

S obzirom na rizične faktore analizirali smo kemorefraktornu bolest pri prvoj liniji terapije, prisutnost anemije pri relapsu, prisutnost B simptoma pri relapsu, klinički stadij po Ann Arbor klasifikaciji pri relapsu, rani relaps, kemosenzitivnost bolesti te vrstu visokodozne terapije.

U analizi OS-a kemorefraktorna bolest se nije pokazala statistički značajnim prognostičkim čimbenikom ($p=0,529$). Prisutnost anemije pri relapsu je statistički značajan čimbenik. Bolesnici, koji su imali anemiju, imali su značajno manji OS (medijan OS-a= 44 mjeseca) za razliku od bolesnika bez anemije u kojih medijan nije dosegnut što je prikazano na sl. 2. ($p = 0,012$). Prisutnost B simptoma pri relapsu također je bio statistički značajan prognostički čimbenik ($p=0,02$). Bolesnici s izraženim B simptomima imali su medijan OS-a u iznosu od 78 mjeseci za razliku od bolesnika bez izraženih B simptoma u kojih medijan nije dosegnut (sl. 3). U daljnoj analizi podijelili smo bolesnike prema kliničkom stadiju određenom po Cotswaldovoj modifikaciji Ann Arbor klasifikacije (14). Razlika u OS-u, s obzirom na klinički stadij nije bila statistički značajna ($p=0,592$). Rani relaps nije bio povezan sa značajnom razlikom u OS-u ($p=0,397$). Bolesnici s drugom kompletnom remisijom nakon visokodozne terapije imali su značajno duži OS (medijan nije dosegnut) za razliku od ostalih bolesnika u kojih je medijan OS-a iznosio 95 mjeseci ($p=0,023$). (sl. 4). S obzirom na moguću „bias“ te činjenicu da pojedini istraživači smatraju i parcijalnu remisiju kao znak kemosenzitivne bolesti, u daljnju smo analizu uključili i bolesnike s parcijalnom remisijom te je razlika i dalje ostala statistički značajna (11,12). Kao što je vidljivo na sl. 4. postignut je plato u OS-u nakon autologne transplantacije u oko 40 % kemorefraktornih bolesnika.

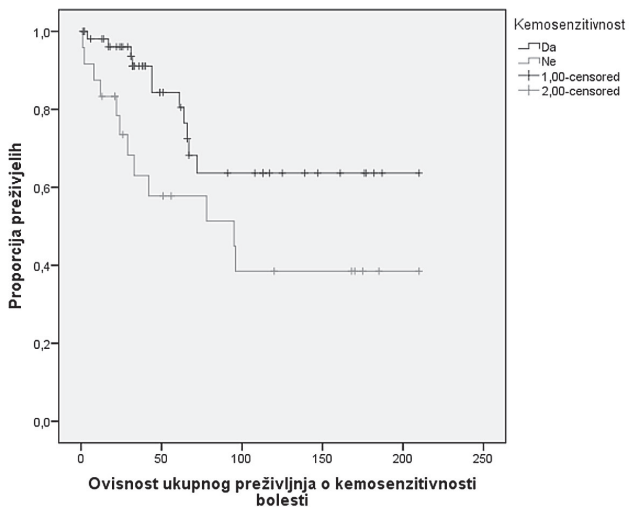


Sl. 2. Ovisnost ukupnog preživljenja nakon autologne transplantacije matičnih stanica o prisutnosti anemije (hemoglobin manji od 110 g/L) pri relapsu



Sl. 3. Ovisnost ukupnog preživljenja nakon autologne transplantacije matičnih stanica o prisutnosti B simptoma*

* (B simptomi su definirani kao prisutnost jednog ili više kliničkih fenomena; noćno znojenje, neobjašnjiva tjelesna temperatura veća od 38°C te nenamjeran gubitak tjelesne težine veći od 10 % u razdoblju od 6 mjeseci)



Sl. 4. Kemosenzitivnost kao prognostički čimbenik ukupnog preživljenja pri autolognoj transplantaciji matičnih stanica*

*kemosenzitivnost je definirana kao postizanje kompletne remisije nakon visokodozne terapije

S obzirom da je visokodozna kemoterapija po shemi miniBEAM bila najčešće (49,5 %) korištena terapija u ovih bolesnika, bolesnike smo podijelili u dvije skupine. Prva skupina je primila kemoterapiju po shemi miniBEAM, dok je druga skupina primila neki od drugih modaliteta visokodozne kemoterapije. Ta razlika nije bila statistički značajna u OS-u te je srednji OS bio podjednak u obe skupine ($p=0,807$).

Kao posljednji prognostički čimbenik analizirali smo odgovor na autolognu transplantaciju matičnih stanica. U bolesnika u kojih je postignuta kompletna re-

misija medijan OS-a nije dosegnut za razliku od parcijalne remisije (medijan 44 mjeseci), stabilne bolesti (29 mjeseci), odnosno progresije bolesti (medijan 2 mjeseca). Ta razlika je statistički značajna ($p < 0,001$). Stopa 5-godišnjeg preživljenja iznosila je 31 % za bolesnike koji nisu postignuli kompletnu remisiju kao odgovor na autolognu transplantaciju matičnih stanica.

Svi navedeni rezultati prikazani su u tablici 4.

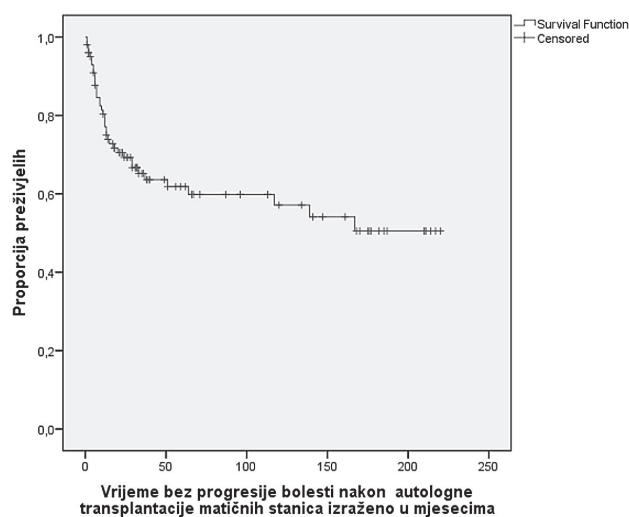
Tablica 4.

Analiza mogućih čimbenika povezanih s ukupnim preživljenjem nakon autologne transplantacije matičnih stanica pomoću log-rank testa

Čimbenik	χ^2	df	p
Spol	0,018	1	0,894
Dob iznad 45 godina	1,200	1	0,272
Razdoblje	0,015	1	0,902
Primarno kemorefraktorna bolest	0,397	1	0,592
Anemija	6,424	1	0,012
B simptomi	5,370	1	0,020
Klinički stadij	0,397	1	0,592
Rani relaps	0,717	1	0,397
Kemosenzitivnost	5,132	1	0,023
miniBEAM	0,060	1	0,807
Odgovor na autolognu transplantaciju	39,233	3	<0,001

Vrijeme bez progresije bolesti i prognostički čimbenici

Medijan PFS-a (računato od datuma autologne transplantacije do relapsa ili zadnje kontrole) u ovoj skupini bolesnika nije dosegnut, odnosno 50,5 % bolesnika nije doživjelo relaps osnovne bolesti nakon 167 mjeseci praćenja s postignutim platom (sl. 5). Petogodišnji PFS iznosio je 51 %.



Sl. 5. Vrijeme bez progresije bolesti nakon autologne transplantacije matičnih stanica

Kemosenzitivnost bolesti prije autologne transplantacije bio je jedini statistički značajni čimbenik. Medijan PFS-a kemorefraktornih bolesnika iznosio je 29 mjeseci dok nije dosegnut u kemosenzitivnih bolesnika ($p=0,036$). Ostali čimbenici nisu bili statistički značajni; spol ($p=0,81$), dob pri autolognoj transplantaciji ($p=0,704$), vremensko razdoblje autologne transplantacije ($p=0,762$), primarno kemorefraktorna bolest ($p=0,606$), klinički stadij pri relapsu ($p=0,518$), prisutnost anemije ($p=0,653$), prisutnost B simptoma ($p=0,112$), rani relaps ($p=0,108$) te upotreba miniBEAM visokodozne terapije ($p=0,81$). Svi navedeni rezultati su prikazani u tablici 5.

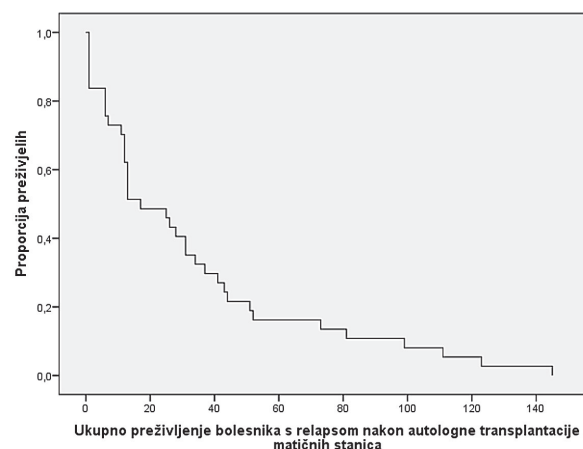
Tablica 5.

Analiza mogućih čimbenika povezanih s vremenom bez progresije bolesti nakon autologne transplantacije matičnih stanica pomoću log-rank testa

Čimbenik	χ^2	df	p
Spol	0,058	1	0,810
Dob	0,144	1	0,704
Razdoblje	0,092	1	0,762
Primarno kemorefraktorna bolest	0,265	1	0,606
Klinički stadij	0,418	1	0,518
Anemija	0,853	2	0,653
B simptomi	2,522	1	0,112
Rani relaps	2,590	1	0,108
Kemosenzitivnost	4,413	1	0,036
miniBEAM	0,058	1	0,810

Ishod bolesnika s relapsom nakon autologne transplantacije matičnih stanica

Tijekom praćenja nakon autologne transplantacije, 37 bolesnika je doživjelo relaps. Medijan OS-a ovih bolesnika iznosio je 17 mjeseci, dok je 5-godišnji OS bio 16 % (sl. 6). Važno je istaknuti da je 29,7 % bolesnika s relapsom živjelo dulje od tri godine.



Sl. 6. Ukupno preživljenje bolesnika koji su doživjeli relaps nakon autologne transplantacije matičnih stanica

RASPRAVA

Ishodi autologne transplantacije matičnih stanica u relapsnom ili refraktornom Hodgkinovom limfomu

Najvažni rezultat naše studije je da je dosegnut plato bez relapsa nakon vremena praćenja od 167 mjeseci ili smrti nakon vremena praćenja od 96 mjeseci, a što ukazuje da je u ovoj skupini bolesnika visokodozna kemoterapija praćena autolognom transplantacijom matičnih stanica učinkovita u 50 % bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-om. Medijan OS-a nije postignut i 56,2 % bolesnika je bilo živo nakon 96 mjeseci praćenja. Također, medijan za PFS nije dosegnut te je 50,5 % bolesnika bilo bez znakova bolesti nakon 167 mjeseci praćenja. Stopa 5-godišnjeg OS-a iznosila je 56 % dok je za PFS iznosila 51 %, što pokazuje da autologna transplantacija može predstavljati liječidbenu opciju u ovom kliničkom okružju. Naši rezultati su usporedivi s rezultatima talijanske skupine autora koja je pokazala 10-godišnji OS od 57 % te PFS od 51 % u svojoj skupini bolesnika (1). Prema literaturnom pregledu rezultate s najduljim praćenjem (medijan praćenja 10 godina) pokazala je britanska skupina na 119 bolesnika (18). Petogodišnja stopa OS-a iznosila je 55 % sa stopom PFS-a u vrijednosti od 44 %. U ovoj studiji je 20 bolesnika razvilo sekundarnu neoplazmu, od toga sedmero akutnu mijeloičnu leukemiju ili mijelodisplastični sindrom sa 10-godišnjim rizikom od 7 % za hematološke neoplazme. U naših bolesnika je zabilježen samo jedan slučaj mijelodisplastičnog sindroma sa smrtnim ishodom, dok za sekundarne solidne neoplazme nismo prikupljali podatke.

BEAM mijeloablativna terapija

Naši rezultati ukazuju na visoki ORR (92,1 %) na BEAM mijeloablativnu terapiju praćenu transplantacijom matičnih stanica. Ti su rezultati sukladni rezultatima Argirisa i sur. koji su pokazali stopu kompletnih remisija na navedenu mijeloablativnu terapiju u HL u iznosu od 92 % (19). Druga retrospektivna studija je uključila 155 bolesnika s primarno refraktornim ili relapsnim HL-om liječenim BEAM mijeloablativnim protokolom (20). U ovih bolesnika ORR je iznosio 74 % s većinom parcijalnih odgovora (46 %). Lošiji ishod je vjerojatno posljedica nepovoljnih rizičnih čimbenika bolesti uključenih bolesnika, tj. postojanja više rizičnih faktora. Nedavna retrospektivna studija je ispitivala različite mijeloablativne protokole u malignim limfomima, odnosno u studiju je bilo uključeno 1012 bolesnika s HL-om (21). BEAM kemoterapija uz kemoterapiju po shemi CBV (ciklofosamid, karmustin, etopozid) pokazala je prednost u obliku 3-godišnjeg OS-a u iznosu od 79 % te stope relapsa u iznosu od 32 %. Nadalje, BEAM je bio superioran što tiče mortaliteta vezanog uz liječenje (TRM

prema engl. *Treatment-Related Mortality*) prema svim ostalim protokolima. TRM za BEAM iznosio je 4 %. Ako ekstrapoliramo naše podatke kao smrtnost u prvih godinu dana kao TRM, za našu skupinu bolesnika TRM je iznosio 9,2 %. Nadalje, u direktnoj usporedbi s CBV kemoterapijom, nedavna retrospektivna skupina iz registra Nebraske na 225 živućih autotransplantiranih bolesnika s HL-om je pokazala bolji 5-godišnji OS od 95 % te PFS od 73 % za BEAM skupinu (22). Bitno je naglasiti da je analiza uključivala samo žive bolesnike bez znakova bolesti. S obzirom na niski TRM, odnosno pokazanu veću učinkovitost naspram drugih mijeloablativnih protokola, BEAM mijeloablativni protokol je, sukladno našim rezultatima, postao vodeći protokol u ovom kliničkom okružju premda vodeće svjetske smjernice zbog nedostatka randomiziranih pokusa ne preporučuju specifični mijeloablativni protokol (10,11).

MiniBEAM kao visokodozna terapija

U polovice naših bolesnika korištena je visokodozna kemoterapija po shemi miniBEAM. U daljnjoj analizi nismo našli razliku u OS-u i PFS-u s obzirom na korištenje miniBEAM terapije, no moramo istaknuti moguću „bias“ u analizi s obzirom na heterogenost ostalih doza kemoterapije. Ukupni ORR na miniBEAM prema retrospektivnoj studiji Martina i sur. iznosio je 84 %, no uz značajnu toksičnost, primarno mijelosupresiju (86 %) te infekcije (61 %) (23). Posljedično je ovaj protokol rjeđe primjenjivan, osobito nakon razvoja novih protokola, primjerice ICE (ifosamid, carboplatin, etopozid) i DHAP (cisplatin, citarabin dexametazon) (24,25).

Prognostički čimbenici povezani s ishodom autologne transplantacije matičnih stanica u relapsnom ili refraktornom Hodgkinovom limfomu

Čimbenici lošeg prognostičnog ishoda su u ovom istraživanju bili: B simptomi i anemija pri relapsu, te kemorefrakternost bolesti na visokodoznu terapiju. Kemorefrakternost bolesti na visokodoznu terapiju bila je jedini čimbenik povezan s lošijim PFS-om. Njemačka GHSG skupina je razvila prognostički indeks na 422 bolesnika s HL-om podvrgnutih autolognoj transplantaciji matičnih stanica (27). U analizi su utvrdili 5 karakteristika povezanih s lošijim ishodom: vrijeme do relapsa, klinički stadij, prisutnost anemije, abnormalne vrijednosti sedimentacije i alkalne fosfataze. U daljnjoj analizi su koristili anemiju, klinički stadij te vrijeme do relapsa (kraće od 12 mjeseci) te razvrstali bolesnike u 4 skupine na temelju OS-a i FFTF-a. Prema našim rezultatima jedino se anemija pokazala značajnom u predikciji lošeg ishoda, ali ne i klinički stadij u relapsu. Za procjenu kliničkog stadija smo najprije koristili ultrazvuk koji ima manju osjetljivost

od PET-CT. To su objektivne poteškoće retrospektivne studije. Usprkos ravnomjernoj podjeli frekvencija kliničkog stadija pri relapsu prikazanih u tablici 2, nismo našli statistički značajnu razliku. Razlog može biti razvrstavanje bolesnika, tj. „upstaging“ i „downstaging“ na temelju ultrazvučne metode, a ne CT-a odnosno PET-CT-a prema preporukama kriterija za odgovor u malignim limfomima iz 1998. i 2007. godine (28,29). Budući da je ovo retrospektivna studija, to je ujedno i ograničenje istraživanja. Moramo naglasiti da je osjetljivost ultrazvuka u dijagnozi HL 60-70 %, specifičnost veća od 90 %, a što ga je činilo prihvatljivim dijagnostičkim sredstvom u prošlosti (30).

Rani relaps (3-12 mjeseci od završetka prve linije kemoterapije) nije bio povezan s lošim ishodom autologne transplantacije matičnih stanica, usprkos što ga većina studija definira kao nepovoljan prognostički čimbenik (27,31,32). Za naše istraživanje to je vjerojatno posljedica malog broja slučajeva ranog relapsa te analize vremena relapsa kao dihotomne, a ne kontinuirane varijable u statističkoj analizi.

Kao jedan od čimbenika povezan s lošijom prognozom bila je i prisutnost sustavnih B simptoma pri relapsu. Prema literaturnom pregledu, Martin i sur. su u svojoj analizi 55 bolesnika s relapsnim i refraktornim HL-om odredili prisutnost B simptoma kao negativni prognostički čimbenik u bolesnika liječenih miniBE-AM kemoterapijom (23). Nadalje, američka skupina iz *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* odredila je prisutnost B simptoma kao neovisni prognostički čimbenik za bolesnike liječene visokodoznom kemoterapijom po shemi ICE (33).

Kemorefraktornost bolesti na visokodoznu terapiju je čimbenik povezan s oba ishoda naše studije. EBMT skupina je pokazala u 139 bolesnika s refraktornim ili relapsnim HL-om da je druga kompletna remisija neovisni prognostički čimbenik OS-a, sukladno našem istraživanju, budući da je za nas definicija kemosenzitivnosti bilo postizanje druge kompletne remisije (9). Također, francuska skupina je odredila kemosenzitivni relaps na 280 bolesnika kao prediktor boljeg OS-a (34). Važan rezultat je postizanje platoa u OS-u u kemorezistentne skupine za oko 40 % bolesnika (sl. 4) autolognom transplantacijom matičnih stanica u bolesnika u kojih nije ostvarena druga kompletna remisija.

Na to pitanje je pokušala odgovoriti skupina Britanske Kolumbije u svojoj analizi 256 primarno refraktornih ili relapsnih HL bolesnika (35). Nakon medijana praćenja od 11,7 godina, 10-godišnja stopa OS-a za primarno refraktorne bolesnike, koji nisu odgovorili na visokodoznu kemoterapiju, bila je 29 %, dok je za kemorefraktorne bolesnike u relapsu bila 59 %. U multivarijantnoj analizi kemorezistentnost na visokodoznu

kemoterapiju nije imala utjecaj na FFS u obje skupine te utjecaj na OS u relapsnoj skupini. Autori zaključuju da autologna transplantacija može biti dobar izbor liječenja i za kemorefraktorne bolesnike zbog parcijalnog nadvladavanja kemorezistencije što rezultira izljećenjem između 30 i 50 % bolesnika. Na tragu tog stava je i naše iskustvo, unatoč postojećih smjernica koje preporučuju ovaj postupak samo u kemosenzitivnih bolesnika (10-12).

Neočekivani rezultat je podudarnost u preživljenju između primarno refraktornih bolesnika i bolesnika u relapsu. Primarna kemofraktorna bolest se tradicionalno smatra visoko rizičnom skupinom u HL-u na temelju različitih studija (36).

Prema literaturnom pregledu, najveće iskustvo dolazi iz GHSG retrospektivne analize koja je uključivala 206 primarno refraktornih bolesnika (37). Petogodišnja stopa OS-a iznosila je 26 %, dok je 17 % bolesnika bilo bez znakova bolesti. Kao najčešći modalitet terapije korištena je visokodozna terapija, a u 33 % bolesnika je učinjena autologna transplantacija što može objasniti ovu lošu prognozu. EBMT iskustvo na 175 primarno refraktornih bolesnika je pokazalo da autologna transplantacija matičnih stanica dovodi do određene kontrole bolesti, odnosno 5-godišnja stopa OS-a je 36 % dok za PFS iznosi 32 % (38). U našoj je studiji bilo malo bolesnika s primarno refraktornom bolesti, a što je vrlo vjerojatno utjecalo na ovaj ishod.

Kao odgovor na problem heterogenosti prognostičkih čimbenika u različitim studijama u ovom kliničkom okružju, Društvo za proučavanje limfoma (*Lymphoma Study Association*, LYSA) je definiralo preporuke o stratifikaciji i zbrinjavanju bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-a (39). Kao rizični čimbenici odabrani su primarno refraktorna bolest, rani relaps te stadij III ili IV pri relapsu.

S obzirom da odabir ovih čimbenika nije proizašao kao rezultat sustavnog pregleda, smatramo da su potrebna prospektivna istraživanja koja će validirati ove čimbenike i pristup LYSA skupine bolesnicima s HL-om pogodnim za autolognu transplantaciju matičnih stanica.

Ishod bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje ili su doživjeli relaps nakon autologne transplantacije matičnih stanica

Ukupno 5-godišnje preživljenje bolesnika, koji nisu postignuli kompletnu remisiju na autolognu transplantaciju matičnih stanica, iznosilo je 31 %. Za bolesnike, koji su doživjeli drugi relaps, 5-godišnji OS iznosio je 16 %. Ovi podatci ukazuju na vrlo lošu prognozu u bolesnika u kojih autologna transplantacija

matičnih stanica nije uspjela. Najveće iskustvo u ovih bolesnika prikazala je EBMT skupina (40). Medijan OS-a iznosio je 29 mjeseci uz 5-godišnju stopu OS-a od 32 % što je više nego u našoj seriji. Ta bi se razlika mogla objasniti s primjenom alogeneične terapije EBMT skupini, odnosno 29 % njihove kohorte bilo je alotransplantirano. U našoj kohorti broj alotransplantiranih bolesnika je gotovo mali.

Liječenje ovih bolesnika je vrlo složeno. Terapijske se odluke donose na temelju općeg zdravstvenog statusa bolesnika te variraju od monoterapije vinblastinom ili gemcitabinom, visokodozne kemoterapije temeljene na gemcitabinu do alogeneične transplantacije matičnih stanica (41). Nove mogućnosti liječenja uključuju brentuksimab vedotin, antiCD30 imunokonjugirano protutijelo. Za liječenje brentuksimab vedotinom su ishodi (PFS) bili bolji u odnosu na konvencionalnu kemoterapiju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL-om nakon autologne transplantacije (42,43). U Hrvatskoj je brentuksimab vedotin odobren za liječenje relapsnog ili refraktornog HL-a nakon autologne transplantacije matičnih stanica odnosno HL-a u kojem autologna transplantacija nije opcija (44,45).

LIMITACIJE

Limitacije ove studije su inherentne svakoj studiji retrospektivne naravi, odnosno heterogenost podataka, zbog dugog razdoblja i različitosti pristupa, otežava analizu. Jedna od limitacija je što se nisu koristili kriteriji za odgovor u liječenju malignih limfoma što može interferirati s preciznošću naših podataka, no kako ova studija nije klinički pokus, nego pokazatelj rutinske kliničke prakse jednog centra ta limitacija ne ugrožava interpretaciju rezultata (28,29). Druga limitacija leži u činjenici da u statističkoj analizi nismo koristili multivarijatnu analizu, no zbog malog broja događaja u studiji premisa takve analize ne bi bila opravdana (46).

ZAKLJUČAK

U ovoj studiji je liječenje visokodoznom terapijom i autolognom transplantacijom matičnih stanica imalo dobar ishod u polovici bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL. Prognostički čimbenici nepovoljnog ishoda bili su anemije, B simptomi pri relapsu odnosno kemorefraktornosti bolesti na visokodoznu terapiju. Rezultati našeg istraživanja su podudarni s većinom suvremenih saznanja liječenja ovih bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Hodgkin lymphoma. Dostupno na URL adresi: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> Datum pristupa informaciji 11/12/2015 godine
3. 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.
4. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
5. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012; 380: 836-47.
6. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH i sur. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.
7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M i sur. 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: 2065-71.
8. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD009411.
9. Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D i sur. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 745-52.
10. Eichenauer DA, Engert A, André M i sur. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 ;25 (Supl 3): iii70-5.
11. Hoppe RT, Advani RH i sur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hodgkin lymphoma Version 2.2015 Dostupno na URL adresi: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf Datum pristupa informaciji: 10/12/2015.
12. Aurer I, Gasparov S, Kralik M i sur. [Lymphoma diagnosis and treatment - second Croatian consensus]. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 63-76.
13. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 dostupno na URL adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> Datum pristupa informaciji 10/12/2015.

14. 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.
15. German Hodgkin Study Group. Risk Groups dostupno na URL adresi: <http://en.ghsg.org/risk-groups> Datum pristupa infromaciji: 10/12/2015
16. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
17. Viviani S, Di Nicola M, Bonfante V i sur. Long-term results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cell transplant as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1251-9.
18. Sirohi B, Cunningham D, Powles R i sur. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1312-9.
19. Argiris A, Seropian S, Cooper DL. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000; 11: 665-72.
20. Chopra R, McMillan AK, Linch DC i sur. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood* 1993; 81: 1137-45.
21. Chen YB, Lane AA, Logan BR i sur. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1046-53.
22. William BM, Loberiza FR Jr, Whalen V i sur. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 417-23.
23. 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.
24. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR i sur. Fosfamide, 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.
25. Josting A, Rudolph C, Reiser M i sur. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628-35.
26. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009; 14: 425-32.
27. Josting A, Franklin J, May M i sur. 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: 221-30.
28. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B i sur. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
29. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME i sur. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.
30. Rochester D, Bowie JD, Kunzmann A, Lester E. Ultrasound in the staging of lymphoma. *Radiology* 1977; 124: 483-7.
31. Martínez C, Canals C, Sarina B i sur. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 2430-4.
32. Sureda A, Constans M, Iriando A i sur. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16: 625-33.
33. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD i sur. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616-23.
34. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P i sur. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Société Française de Greffe de Moëlle. Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 21-6.
35. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25: 2218-23.
36. Castagna L, Carlo-Stella C, Mazza R, Santoro A. Current role of autologous and allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015; 7: e2015015.
37. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-6.
38. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G i sur. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lymphoma Working Party. J Clin Oncol* 1999; 17: 3101-9.
39. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M i sur. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013; 98: 1185-9.5
40. Martínez C, Canals C, Sarina B i sur. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 2430-4.

41. Kuruville J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 4208-17.

42. Younes A, Gopal AK, Smith SE i sur. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183-9.

43. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T i sur. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853-62.

44. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova utvrđenom odlu-

kom o utvrđivanju osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje datum odluke 23.10. 2015 dostupno na URL adresi: <http://www.propisi.hr/print.php?id=4920> datum pristupa informaciji 17/12/2015

45. European Medicines Agency. Adcetris. Brentuximab Vedotin. Product Information. Dostupno na URL adresi: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf datum pristupa informaciji 17/12/2015

46. Stahmuis IH, Bezemer PD, Kuik DJ. Evaluation of univariate ranges with a multivariate standard. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 359-66.

SUMMARY

SALVAGE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION MAY BE CURATIVE IN 50% OF RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

V. MILUNOVIĆ^{1,2}, M. BOGELJIĆ PATEKAR¹, N. ZAGORAC⁴, D. PERICA⁴, I. MANDAC ROGULJ¹,
I. KARDUM-SKELIN³, A. PLANINC-PERAICA^{1,4} and S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,4}

¹*Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology Zagreb, Croatia,* ²*Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, Washington D.C., USA,* ³*Merkur University Hospital, Department of Cytology and Cytogenetics Merkur University Hospital,* ⁴*University of Zagreb, Faculty of Medicine, Zagreb, Croatia*

The main aim of this study was to present outcomes and prognostic factors in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing salvage chemotherapy followed by stem cell transplantation. This retrospective study included 101 adult patients being treated at a single center in the period between 1995-2014. The most commonly used salvage chemotherapy was miniBEAM. All patients received BEAM myeloablative protocol followed by stem cell reinfusion. The ORR was 92.1%. After a median of follow-up of 42 months, 5-year OS rate was 56% with 5-year PFS rate being 51%. In each survival curve, a plateau was achieved implying the curative possibility of autologous stem cell transplantation. Adverse prognostic factors associated with worse OS were presence of B symptoms and anemia at relapse and chemoresistance to salvage chemotherapy, defined as inability to achieve 2nd complete remission. However, in survival curve a plateau was reached indicating that 40% of chemorefractory patients can be cured with this approach. Only prognostic factor associated with inferior PFS was chemoresistance to salvage therapy. Outcomes for patients not responding to or relapsing after stem cell transplantation were less advantageous with 31% and 16% 5-years OS rates, stressing the need for better clinical approach in this subpopulation. Based on our results and according to the literature review, we demonstrate that salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation represents a treatment of choice in transplant-eligible patients suffering from relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.

Key words: classical Hodgkin lymphoma, salvage chemotherapy, stem cell transplantation, overall survival, prognosis