



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Transplantacje komórek krwiotwórczych w przewlekłej białaczce limfocytowej



Stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia

Wojciech Legieć^{1,*}, Iwona Hus^{1,2}, Marek Hus¹

¹Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- transplantacja komórek krwiotwórczych
- marginalna choroba resztkowa
- przewlekła białaczka limfocytowa

Keywords:

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- Minimal Residual Disease
- Chronic Lymphocytic Leukemia

ABSTRACT

Despite the significant progress that has been made in recent years in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), mainly due to the introduction of monoclonal antibodies, allogeneic hematopoietic cell transplantation remains the only method that could potentially cure CLL. However, because of high peritransplant mortality, this method is reserved only for patients with high-risk CLL. Autologous transplantation is currently not recommended for patients with CLL due to the lack of advantage over the standard first-line FCR immunochemotherapy and the lack of efficacy in high-risk CLL.

© 2014 Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Wprowadzenie

Pierwsze próby stosowania transplantacji komórek krwiotwórczych (*stem cell transplantation*; SCT) w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL) miały miejsce w latach 90. ubiegłego wieku [1, 2]. Możliwość zniszczenia klonu białaczkowego przez wysokodawkową chemioterapię stanowiła podstawę merytoryczną uzasadniającą rozpoczęcie badań nad rolą

transplantacji w terapii PBL. Od pierwszych zastosowań metod transplantacyjnych w leczeniu tej choroby ulegały one licznym modyfikacjom. Wszystkie dostępne rodzaje transplantacji były stosowane chorych na PBL, a zdobyte przez wiele lat doświadczenia pozwoliły na tymczasowe ustalenie miejsca transplantacji komórek krwiotwórczych w terapii tej choroby – tymczasowe, z uwagi na stały postęp w poznawaniu biologii PBL i pojawianie się nowych, coraz bardziej skutecznych i bezpiecznych leków [3, 4].

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 53 45 468; fax: +48 81 53 45 605.

Adres email: w.legiec@onet.eu (W. Legieć).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.012>

0001-5814/© 2014 Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Autotransplantacje komórek krwiotwórczych w PBL (autoSCT)

Pierwsze próby stosowania autoSCT w PBL, prowadzone jeszcze w latach 90., budziły nadzieje na uzyskanie istotnego wpływu na przebieg choroby i tym samym poprawę rokowania pacjentów. Były one stosowane przede wszystkim jako część leczenia pierwszoliniowego, po wstępnej chemioterapii w różnych układach – takich jak CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), mini-CHOP, FC (fludarabina, cyklofosfamid) czy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuskymab), i pozwoliły uzyskać istotne wydłużenie czasu do progresji choroby (*progression-free survival*; PFS) [5, 6]. W roku 2011 Sutton i wsp. [5] przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym chorzy z nowo rozpoznaną PBL w stadium B lub C wg Bineta, w wieku ≤ 65 rż., otrzymywali wstępnie 3 cykle mini-CHOP i 3 cykle fludarabiny. Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (*complete response*; CR), byli randomizowani do dwóch grup – obserwacyjnej lub poddawanej autoSCT. Mobilizację komórek macierzystych przeprowadzano z zastosowaniem lenograstymu w dawce $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$ przez 5–6 dni. Pozostali chorzy, którzy nie uzyskali CR, byli również randomizowani do dwóch grup – poddawanej autoSCT lub poddawanej chemioterapii w układzie FC (3 cykle). Przed planowaną autoSCT chorzy otrzymywali jeden do dwóch cykli chemioterapii w układzie DHAP (cisplatyna, arabinozyd cytozyny, deksametazon) + lenograstym w dawce $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$, a następnie przeprowadzana była afereza komórek macierzystych. Za minimalną, niezbędną do transplantacji liczbę komórek macierzystych uznano $2 \times 10^6/\text{kg}$ m.c. W protokole kondycjonującym przed autoSCT podawano cyklofosfamid w dawce $60 \text{mg}/\text{m}^2/\text{dobę}$ przez 2 dni z frakcjonowanym napromienianiem całego ciała (10 Gy) przez 3 dni. Po 3 latach obserwacji przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival*; EFS) w grupie, która uzyskała CR po wstępnym leczeniu, wynosiło 79,8% dla chorych poddanych autoSCT i 35,4% dla chorych obserwowanych. Zastosowanie autoSCT jako konsolidacji po wstępnej chemioterapii, w wyniku której uzyskano CR, wpłynęło na istotne wydłużenie EFS. Nie obserwowano jednak różnicy dotyczącej całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS). U chorych, którzy nie uzyskali CR przed randomizacją, nie obserwowano żadnych różnic ani dotyczących EFS, ani OS w zależności od zastosowania DHAP i autoSCT lub FC (EFS, odpowiednio: 48,9%, vs 44,4%). W roku 2014 Magni i wsp. [8] opublikowali wyniki pierwszego randomizowanego badania, w którym porównali wyniki zastosowania wysokodawkowej chemioterapii + autoSCT jako konsolidacji po FCR z samą chemioimmunoterapią (FCR). Ostatecznie potwierdzili oni wcześniej prezentowane wyniki mniejszych, nierandomizowanych badań, że zastosowanie procedury autoSCT jako części pierwszoliniowego leczenia PBL nie jest związane z wydłużeniem całkowitego przeżycia chorych i nie ma przewagi nad standardowym leczeniem pierwszej linii, jakim obecnie jest chemioimmunoterapia w układzie FCR. Długoterminowa obserwacja pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków związanych ze stosowaniem autoSCT u chorych na PBL:

- autoSCT pozwala na skuteczne kontrolowanie aktywnej choroby,
- autoSCT wydłuża przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival*; EFS) i czas do progresji choroby (*progression free survival*; PFS), jednak nie przekłada się to na wydłużenie całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS),
- autoSCT w PBL nie przełamuje oporności na standardową terapię u chorych z delecją 17p i nie ma zastosowania jako terapia ratunkowa w opornej/nawrotowej PBL.

Procedura autoSCT jest dobrze tolerowana i związana z małą śmiertelnością okołoprzeszczepową wynoszącą około 4% (*treatment-related mortality*; TRM), wiąże się jednak z około 8% ryzyka rozwoju wtórnych zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek. W obserwacji długoterminowej zwiększona jest również zachorowalność na guzy lite [6, 7]. Z uwagi na wykazany w badaniu Magni i wsp. [8] brak przewagi konsolidacji w postaci autoSCT nad immunochemioterapią FCR oraz brak skuteczności u chorych na PBL wysokiego ryzyka, autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych nie jest aktualnie zalecana w leczeniu PBL.

Allotransplantacje komórek krwiotwórczych w PBL (alloSCT)

Zastosowanie alloSCT jest według aktualnej wiedzy, jedynym sposobem terapii, który stwarza szansę na wyleczenie PBL. Czynnikiem decydującym o skuteczności allotransplantacji w PBL jest obecność silnego efektu przeszczep przeciwko białaczce (*graft versus leukemia*; GVL) [9].

Wskazania do alloSCT określone przez EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*) w 2007 roku są następujące:

- oporność lub wczesny nawrót (< 12 miesięcy) po leczeniu analogami purynowymi,
- nawrót w ciągu 24 miesięcy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie schematami zawierającymi analogi purynowe lub po autologicznej transplantacji komórek macierzystych,
- obecność mutacji p53 (del17p) – u chorych ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia [10].

Zastosowanie mieloablacyjnych (*meloablative conditioning*; MAC) protokołów transplantacyjnych w PBL jest ograniczone ze względu na dużą toksyczność chemioterapii, szczególnie w odniesieniu do starszego wieku większości chorych i obecności u nich licznych chorób współistniejących [6].

Istotne zmniejszenie częstości wczesnych powikłań oraz śmiertelności okołoprzeszczepowej nastąpiło wraz z zastosowaniem w allotransplantacjach protokołów niemeloablacyjnych lub tych o zredukowanej intensywności kondycjonowania (*reduced intensity conditioning*; RIC). Współczynnik wczesnych zgonów w pierwszych 100 dniach od allotransplantacji zmniejszył się z około 40% w protokołach z klasycznym kondycjonowaniem do około 3% w protokołach RIC [11]. Dreger i wsp. [12] w roku 2010 przedstawili wyniki niemeloablacyjnych transplantacji u 90 chorych z grupy wysokiego ryzyka. Protokół niemeloablacyjny składał się z fludarabiny, cyklofosfamid i globuliny antytymocytarnej. Dawcy alternatywni (inni niż zgodni – rodzinni) stanowili 59%. Częstość nawrotów w czwartym roku po transplantacji wynosiła 40%, PFS i OS w tym samym czasie wyniosły odpowiednio 42% i 70%. Podobne wyniki w 5-letniej obserwacji uzyskali Brown

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328282>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328282>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)