

ROLUL TRANSPLANTULUI MEDULAR ȘI DE CELULE STEM ÎN TRATAMENTUL LIMFOAMELOR MALIGNNE NON-HODGKINIENE (LMNH)

Ana-Maria Vlădăreanu*, A. Coliță**, Diana Cășleanu***, Mirela Lăcătuș****

REZUMAT

Chimioterapia convențională permite o rată de supraviețuire pe termen lung de 30 - 40% pentru pacienții cu limfoame maligne non-hodgkiniene cu grad intermediar și înalt de agresivitate. De multe ori boala este refractară la chimioterapia inițială sau apar recăderi. Acești pacienți au prognostic nefavorabil și obținerea unei noi remisii cu chimioterapia convențională este rară.

În cazul limfoamelor maligne non-hodgkiniene cu evoluție indolentă, curba de supraviețuire pe termen lung este continuu descendentă, spre deosebire de celelalte tipuri unde prezintă platou (4). Încercările de creștere a dozelor în schemele de chimioterapie nu au determinat o creștere semnificativă a supraviețuirii.

Din aceste motive s-a considerat că escaladarea chimioterapie până la doze mieloablative, care necesită reanimare hematologică prin infuzie de celule progenitoare, ar putea determina eradicarea clonei maligne, la pacienții care nu răspund la chimioterapia convențională.

În 1978, cercetătorii de la National Cancer Institute din Bethesda au raportat primele succese în tratamentul LMNH refractare prin utilizarea chimioterapie în doze mari ("high-dose therapy") urmată de autotransplant de măduvă osoasă.

Cuvinte cheie: transplant medular, celule stem, tratament limfoame non-hodgkiniene

ABSTRACT

The role of medular transplant and stem cells transplant in the treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

Conventional chemotherapy for patients with low- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma allows an overall survival rate of 30 - 40%. The disease is often refractory to initial chemotherapy or develops relapses. These patients have a poor prognosis and it is rarely obtained a new remission using standard chemotherapy.

As concerns indolent non-Hodgkin's lymphoma, overall survival slope is continuously descendent, different from that in other types of NHL which is flat (4). Attempts to increase agents' doses in chemotherapy regimens haven't resulted in a significant extension of overall survival.

For these reasons, it was considered that enhancing chemotherapy doses until the myeloablative level (which may require haematological support using a progenitor cell infusion) might cause in patients who are not responding to conventional chemotherapy malignant clone destruction.

In 1978, the scientists from Bethesda National Cancer Institute reported first positive results in the treatment of refractory non-Hodgkin's lymphomas using high-dose therapy followed by auto bone marrow transplant.

Key words: medular transplant, stem cells, treatment of non-Hodgkin's lymphoma

I. Date generale privind terapia de transplant în LMNH

1. Rațiunea folosirii terapiei citotoxice în doze mari

Rațiunea folosirii terapiei citotoxice în doze mari a fost invocată de aspectul relației intensitate de doză - răspuns care a fost demonstrată de Skipper și Schabel în studii pe animale (30).

Intensitatea de doză se definește prin cantitatea de drog administrată pe suprafața corporală în unitatea de timp și se exprimă în mg/m²/săptămână.

Creșterea intensității de doză poate mări șansa de vindecare în limfoame și în cancerele chimiosensibile (de ovar, colon, sân, pulmon), pe acest principiu bazându-se esența primei părți obligatorii a transplantului în hematologie: salvagardarea chimioterapie („high-dose therapy”) însoțită

sau nu de radioterapie ablativă și urmate obligatoriu de reinfuzie de celule ce pot recupera hematopoieza - celule progenitoare.

Studiile farmacologice arată că majoritatea agenților alkilanți nu prezintă rezistență încrucișată, chiar pot avea frecvent efect sinergic.

Aceste studii susțin folosirea combinațiilor de agenți alkilanți în doze mari în încercarea de a învinge boala rezistentă la tratament convențional.

Toxicitatea medulară este primul obstacol care limitează doza de agenți alkilanți. Folosind transplantul autolog de măduvă osoasă sau de celule stem din periferie se poate depăși această limită și se pot face studii cu doze crescute de agenți alkilanți. S-a demonstrat că este posibilă o creștere de 2 până la 7 ori a dozelor uzuale înainte ca toxicitatea non-hematologică să limiteze doza. Efectele toxice non-hematologice care limitează doza sunt gastrointestinale (mucozită și/sau enterită), cardiace, hepatice, pneumopatia interstițială, neurologice.

* Dr. Ana-Maria Vlădăreanu, medic primar hematologie clinică și hemobiologie, șef lucrări UMF „Carol Davila”, Clinica de Hematologie Colțea, București

**Dr. Andrei Coliță, medic specialist hematologie, asistent universitar UMF „Carol Davila”, Clinica de Hematologie Colțea, București

***Dr. Diana Cășleanu, medic specialist hematologie clinică, Clinica de Hematologie Colțea, București

**** Mirela Lăcătuș, medic rezident

2. Rațiunea folosirii transplantului de celule stem hematopoietice

Din moment ce chimioterapia în doze mari și/sau radioterapia determină aplazia medulară sau cel puțin mielosupresia severă și prelungită, autotransplantul medular este folosit pentru a grăbi restaurarea hematologică, aducând suportul de celule stem necesare refacerii hematopoiezei.

Allotransplantul de celule stem, pe lângă refacerea hematopoiezei, are avantajul efectului imunologic de grefă contra limfom (GVL) capabil să controleze boala minimă reziduală, dar responsabil și de dezvoltarea reacției de grefă contra gazdă, complicația cea mai redutabilă a acestei proceduri.

3. Principalele tipuri de transplant utilizate în tratamentul LMNH

Autotransplantul se poate face folosind fie celule stem din măduva osoasă (transplant medular autolog - Auto Bone marrow transplant - auto BMT), fie celule stem periferice obținute prin procedura de mobilizare (transplant de celule stem periferice - Auto Peripheral blood stem cell transplant - Auto-PBSCT).

Avantajele folosirii autotransplantului ar fi:

1. evită găsirea unui donor compatibil;
2. terapia imunosupresivă nu este necesară;
3. nu există risc pentru graft-versus host disease (GVHD).

Dezavantajele potențiale:

1. absența graft-versus tumor efect;
2. risc de reinfuzie a celulelor tumorale, deși pacienții sunt cercetați atât prin examene histologice, cât și prin teste de biologie moleculară pentru a detecta afectarea medulară ocultă.

Utilizarea celulelor stem periferice (22) este tot mai mult preferată datorită următoarelor *avantaje*:

- reducerea semnificativă a perioadei aplaziei, în principal a duratei neutropeniei și trombocitopeniei;
- risc mai redus de contaminare tumorală;
- absența riscului anesteziei generale (necesară în cazul recoltării de măduvă osoasă);
- colectarea unui număr de celule stem de 10 ori mai mare decât în cazul măduvei osoase.

Allotransplantul se face utilizând fie celule stem medulare (Allo-BMT), fie celule stem periferice (Allo-PBSCT) și se asociază cu un risc redus de recădere, dar prezintă o toxicitate mai mare, ceea ce face ca mortalitatea generală să fie mai mare decât în cazul autotransplantului. Complicația cu morbiditatea și mortalitatea cea mai importantă este reacția de grefă contra gazdă.

În ultimii 5 ani, prin introducerea „mini“ transplantelor sau a transplantelor non-mieloablative, s-a redus mult toxicitatea procedurii și s-a utilizat tot mai mult efectul de grefă contra limfom, înregistrându-se o creștere de 45% a numărului de allotransplante în LMNH (18).

4. Indicațiile și utilizarea transplantului medular în tratamentul LMNH:

În ordine istorică cronologică, transplantul medular a început să fie aplicat pacienților cu limfoame agresive.

Studiile inițiale cuprindeau pacienți cu limfoame

refractare în stadii avansate la care s-a obținut un răspuns acceptabil, dar o proporție mică de supraviețuiri pe termen lung. Rezultatele promițătoare au condus la încercarea acestei metode ca tratament intensiv după terapia de inducție de primă linie la pacienții cu risc mare de recădere, cu lipsă de răspuns (ex.: pacienți cu bulky disease) sau cu factori de prognostic nefavorabili.

În prezent cele mai importante indicații ale transplantului medular în terapia LMNH sunt reprezentate de:

- parte integrantă a terapiei de salvare
- în cadrul terapiei de consolidare în prima remisiune

Mai multe grupuri de cercetători (13), (28) au evaluat chimioterapia în doze mari și transplantul autolog în timpul remisiunii ca terapie de consolidare sau intensificare la pacienții cu limfoame nehodgkiniene cu risc mare de recădere. O strategie similară s-a încercat la pacienții cu o a doua remisiune după recădere.

- terapie inițială

Câteva studii (9), (15) au folosit regimurile intensive ca terapie inițială în LMNH agresive.

Au fost folosite TACC (tioguanină, cytarabină, ciclofosamidă, lomustin) și BAVC (carmustin, cytarabină, etoposide, ciclofosamidă) + radioterapie, chimioterapie + transplant autolog. Rezultatele (20) nu par să fi adus o îmbunătățire evidentă. Teoretic, afectarea medulară nedetectabilă poate produce recăderea.

II. Principalele indicații ale transplantului și tipurile de LMNH

A. Transplantul de celule stem în LMNH indolente

Terapia mieloablativă asociată cu autotransplant de celule stem nu a fost larg utilizată în tratamentul limfoamelor indolente din câteva rațiuni:

- 1) procedura are mortalitate și morbiditate potențială care pare nejustificată în cazul unei afecțiuni pentru care tratamentele convenționale asigură o supraviețuire suficient de lungă
- 2) mulți pacienți au vârstă înaintată și au determinare medulară în momentul diagnosticului
- 3) încercările de intensificare a tratamentului nu au crescut semnificativ supraviețuirea.

1. Limfoame foliculare

a) Terapia mieloablativă și autotransplantul de celule stem pentru limfoamele în recădere

Terapia mieloablativă (condiționare) constă cel mai frecvent în asocierea ciclofosamidă + iradiere corporeală totală (ICT) sau chimioterapie BEAM (BCNU, etoposid, ara-C, melphalan) (2).

Un posibil factor limitant al transplantului autolog este prezența celulelor maligne în grefon. Măduva poate fi epurată de boala reziduală folosind câteva metode: 1) cu anticorpi monoclonali specifici (MoAbs) direcționați împotriva antigenelor de suprafață ale limfocitelor B sau T; 2) cu tehnici farmacologice - mafosamidă; 3) combinarea celor două metode (39).

Conform unui studiu al EBMT publicat în 1997 (33) efectuat pe 374 de pacienți cu LMNH indolente, majoritatea foliculare, FFS (failure free survival) - supraviețuirea fără

recădere la 5 ani este de 38%, iar supraviețuirea generală la 5 ani este 60% indiferent de regimul de condiționare utilizat.

Factorii de prognostic favorabil (34) sunt:

- starea de remisiune la momentul aplicării terapiei mieloablative;
- vârsta tânără;
- purjarea in vitro în cazul utilizării măduvei ca sursă de celule stem;
- Date recente consideră cel mai important factor de prognostic absența rearanjărilor genei bcl-2 în grefonul reinfuzat.

b) Terapia mieloablativă și autotransplantul de celule stem pentru limfoamele în prima remisiune completă (RC1 - CR1)

- Terapia mieloablativă a început să fie utilizată în cadrul protocolului de consolidare la pacienții în prima remisiune completă.
- Grupul german de studiu al limfoamelor de joasă malignitate (GLSG) (21) a completat recent primul studiu prospectiv, randomizat, care compară terapia mieloablativă urmată de autotransplant de celule stem versus terapia convențională cu α -interferon. Acest studiu demonstrează o prelungire semnificativă a FFS (70% vs 40%) pentru pacienții care primesc terapie mieloablativă și transplant de celule stem.

c) Terapia mieloablativă și autotransplantul de celule stem pentru limfoamele în transformare

Prognosticul pacienților care prezintă transformare în forme agresive este extrem de nefavorabil.

Unele centre au încercat terapie mieloablativă și transplant de celule stem la acești pacienți, rezultatele fiind de 23% FFS la 4 ani comparativ cu 53% pentru lotul fără transformare (14).

d) Terapia mieloablativă și allotransplantul de celule stem

Terapia mieloablativă combinată cu allotransplantul de celule stem asociază suplimentar efectul de grefă contra limfom (GVL), responsabil de rata mai redusă de recădere.

Un studiu recent efectuat de Attal et al. pe 216 pacienți raportați la Registrul francez de transplant de măduvă osoasă tratați între 1986 - 1996 arată o rată inițială de răspuns comparabilă 86% pentru allotransplant și 78% pentru autotransplant. Ulterior, rata de recădere a fost de 12% la 60 de luni, cu evoluție ulterioară în platou pentru allotransplant și de 55% pentru autotransplant ($p < 0,001$). Supraviețuirea generală la 4 ani nu este însă semnificativ diferită - 53% pentru allotransplant și 45% pentru autotransplant.

e) „mini“ allotransplantul non-mieloablative

- Mortalitatea și morbiditatea ridicată a terapiei mieloablative asociată cu allotransplant de celule stem limitează aplicarea acesteia la pacienți tineri și cu o condiție generală bună, ceea ce nu este cazul pacienților cu limfoame foliculare.
- O strategie alternativă a fost introdusă în ultimii ani și încearcă utilizarea unor regimuri non-mieloablative, dar suficient de imunosupresive, pentru a permite grefarea și dezvoltarea efectului de grefă contra limfom (GVL).
- Pacienții pot beneficia de administrarea ulterioară de infuzii de limfocite de la donator (Donor

Lymphocyte infusion - DLI) pentru a amplifica efectul GVL. Regimurile preparative includ Fludarabină și analogi purinici eficienți împotriva limfoamelor indolente.

- Problema principală a acestei terapii este dezvoltarea reacției de grefă contra gazdă (GVHD - graft versus host disease), pentru surmontarea căreia se încearcă diverse strategii - infuzia de grefe cu depleție de limfocite T (T cell depleted infusion), infuzia de doze progresiv crescând de limfocite T, etc. (17).

Rezultatele mini allotransplantelor în LMNH sunt promițătoare și probabil că vor servi drept platformă de pornire pentru imunoterapia antigen-specifică - mini allogrefa va diminua masa tumorală, iar pe masa restantă va acționa imunoterapia antigen-specifică.

2. Limfom limfocitic cu celulă mică

Datele referitoare la utilizarea transplantului la pacienții cu limfom limfocitic cu celulă mică sunt reduse datorită incidenței mici a afecțiunii. În principal, este utilă o comparație cu datele pacienților cu leucemie limfatică cronică (LLC).

O treime dintre pacienții care au efectuat autotransplant au supraviețuire fără boală pe termen lung, (29) grevată însă de o incidență crescută a infecțiilor oportuniste secundare, datorate imunodeficienței umorale (cauzată de nivelurile joase de imunoglobuline) și tratamentul pregătitor cu Fludarabină.

Allotransplantul se asociază de asemenea specific cu o mortalitate foarte mare legată de procedură (46%), motiv pentru care nu este indicat nici când există un donator HLA identic înrudit (24).

3. Limfom limfoplasmocitoid

Experiența transplantului în această afecțiune este redusă, însă dată fiind incurabilitatea bolii cu terapii convenționale, terapia ablativă combinată cu autotransplantul poate constitui o alternativă în cazul pacienților tineri (16).

4. Limfomul de manta

Terapia mieloablativă și autotransplantul de celule stem au fost utilizate la un număr redus de pacienți datorită vârstei avansate la momentul diagnosticului (media de vârstă peste 60 de ani) și datorită ratei mici de remisiuni complete (rata mult inferioară altor LMNH de malignitate joasă) (16).

Un raport recent de la M.D. Anderson Cancer Center (5) prezintă rezultate promițătoare raportat însă la o durată scurtă de urmărire a pacienților.

Indicația de elecție a terapiei mieloablative combinată cu autotransplantul de celule stem în limfomul de manta este restrânsă pentru pacienții tineri (sub 50 de ani) și cu un status de performanță acceptabil.

Concluzii

Indicația pentru terapie mieloablativă și transplant de celule stem este dificilă în cazul pacienților cu limfoame indolente și depinde de doi factori esențiali: vârsta pacientului și durata supraviețuirii expectată prin tratament convențional. Alegerea între un tratament care asociază o mortalitate și o morbiditate ridicată cum ar fi allotransplantul

de celule stem și un altul mai conservativ - terapia cu anticorpi monoclonali spre exemplu - trebuie foarte bine analizată pentru fiecare pacient.

B. Transplantul de celule stem în LMNH de malignitate intermediară și în LMNH agresive

1. Autotransplantul de celule stem pentru limfoamele în recădere sau refractare

Rezultatele descurajatoare obținute prin chimioterapia de salvage au determinat aplicarea chimioterapiei „high-dose” și a autotransplantului de celule stem pentru limfoamele agresive în recădere sau refractare (3).

Cel mai important factor de prognostic este chimiosensibilitatea bolii în momentul procedurii (26).

Unul dintre cele mai mari trialuri clinice (Armitage, Spitzer) (25) care a analizat rezultatele autotransplantului în LMNH a arătat o supraviețuire fără boală la 3 ani: 36% pentru pacienții cu recădere chimiosensibilă, 14% pentru cei cu recădere chimiorezistentă și 0% pentru cei cu boală primitiv refractară la chimioterapie.

Alți factori de prognostic importanți sunt numărul de cicluri de chimioterapie aplicate anterior, valoarea LDH, statusul de performanță.

Trialul PARMA (1) a demonstrat superioritatea autotransplantului față de chimioterapia de salvare în tratamentul LMNH în recădere. În acest trial, 215 pacienți cu LMNH agresiv sau intermediar în recădere au primit 2 cure DHAP (dexametazonă, ara-C, cisplatin). Pacienții chimiosensibili (cei la care s-a constatat reducerea masei tumorale) au fost randomizați în 2 categorii: unii au primit încă 2 cure DHAP și radioterapie pe zonele afectate, iar ceilalți au efectuat chimioterapie de condiționare și autotransplant plus radioterapie pe câmpurile afectate.

La 5 ani supraviețuirea fără boală a fost 46% pentru grupul care a făcut transplant și de 12% pentru cei cu chimioterapie, iar supraviețuirea generală a fost 53% respectiv 32% (1). Superioritatea transplantului de celule stem față de chimioterapia de salvare a fost confirmată ulterior de numeroase alte trialuri.

Goldstone et al. (17) au descris o rată de răspuns de 78% la pacienții adulți cu limfom nehodgkinian refractar la tratament, sau cu recădere după un răspuns inițial. Din 260 de pacienți tratați de acest grup la care au participat 18 centre europene, 53% au avut remisiune completă și 25% remisiune parțială. Procentul supraviețuirilor a fost mai bun la pacienții care obținuseră remisiune parțială decât la cei refractari sau recăzuți după terapia convențională. Decesul în timpul tratamentului s-a produs la 20 - 25% din pacienți. Majoritatea recăderilor au apărut în zonele afectate inițial, sugerând un eșec de eradicare a bolii în zonele afectate și nu o contaminare cu celule tumorale.

În ceea ce privește rata și durabilitatea răspunsului rezultatele sunt asemănătoare la cei care au folosit chimioterapie + iradiere totală sau doar chimioterapie. Pneumopatia interstițială, frecvent fatală, a apărut la 10 - 20% din pacienții tratați cu chimioterapie + ICT și la mai puțin de 10% din pacienții tratați numai cu chimioterapie.

2. Autotransplantul de celule stem în cursul primei remisiuni complete sau parțiale

Mai multe grupuri de cercetători au evaluat terapia în doze mari și transplantul autolog în timpul remisiunii ca

terapie de consolidare sau intensificare la pacienții cu limfoame nehodgkiniene cu risc mare de recădere sau cu rezistență la chimioterapia standard.

Trialul GELA (31) care a inclus 3709 pacienți nu a arătat diferențe semnificative între pacienții care au primit chimioterapie și cei care au făcut transplant la 3 ani: FFR 54% vs. 62%, supraviețuire 67% vs 69%. Totuși analiza ulterioară doar a pacienților cu risc crescut și intermediar crescut a demonstrat beneficii în ceea ce privește failure free survival (FFS) și supraviețuirea generală în grupul care a efectuat transplant.

Pacienții cu risc foarte mare IPI (International Prognostic Index) ≥ 3 , au supraviețuire la 5 ani în proporție de 65% cu autotransplant și 52% cu chimioterapie (9,36).

Majoritatea trialurilor clinice nu au arătat superioritatea escaladării dozei pentru acești pacienți.

3. Alotransplantul pentru limfoamele agresive

Alotransplantul de celule stem asociază o rată mai redusă de recădere, dar și o toxicitate mult mai mare. Grupul Seattle raportează o mortalitate legată de transplant de 62% și supraviețuire fără boală la 2 ani 17% pentru pacienții la care s-a efectuat allotransplant. Un studiu comparativ care a inclus 66 de pacienți cu limfoame agresive aflate în recădere sau refractare, la care s-a aplicat allotransplant la cei cu donatori HLA identici, sau autotransplant în caz contrar, arată o mortalitate egală cu 50% pentru fiecare grup. În cazul grupului cu allogrefă mortalitatea a fost legată în primul rând de procedură în sine, iar în cazul grupului cu autogrefă de recăderea bolii (27) (8).

Allogrefa are avantaje superioare autogrefei doar în cazul limfoamelor limfoblastice în cursul primei remisiuni complete.

4. „Mini“ allogrefa non-mieloablative

Mini-allogrefa are avantajul unei toxicități reduse și al asocierii efectului de grefă contra limfom. Studiile asupra eficienței acestei metode sunt doar la început, neexistând loturi de pacienți urmărite pe termen lung, motiv pentru care nu se pot trage deocamdată niște concluzii corecte (17).

Rolul transplantului în limfoamele limfoblastice

Acest tip de limfoame se caracterizează prin afectare extraganglionară extensivă în momentul diagnosticului, de multe ori fiind dificilă diferențierea de leucemia acută limfoblastică (LAL), motiv pentru care programele terapeutice sunt bazate pe schemele de tratament folosite în LAL. Alotransplantul este recomandat pacienților aflați în cursul primei remisiuni complete care au donator HLA identic înrudit. Pentru restul pacienților decizia terapeutică se va face între chimioterapia intensivă și autotransplant (37, 38). În prezent, sunt în curs de desfășurare trialuri randomizate coordonate de EBMT, care vor dovedi superioritatea uneia dintre aceste opțiuni terapeutice (27).

Criteriile Coleman de selecție a pacienților pentru allotransplant sunt: (1) stadiul IV B, (2) determinarea medulară la diagnostic (3), valoare foarte crescută a LDH, (4) prezența afectării SNC.

Rolul transplantului în limfomul Burkitt

Datele centralizate în registrul EBMT arată o supraviețuire de 53% la 3 ani pentru adulții cu limfom Burkitt tratați prin autotransplant, crescând până la 72%

pentru cei la care procedura s-a aplicat în prima remisiune completă. Aceste rezultate sunt superioare față de cele obținute prin allotransplant.

În ultimii ani au fost propuse noi scheme de polichimioterapie pentru limfomul Burkitt (de ex. IVAC-CODOX-M) care sunt asociate cu rate înalte de remisiune completă și cu supraviețuiri de lungă durată, ceea ce impune reevaluarea indicațiilor de autogrefă la acești pacienți (27).

În prezent sunt recunoscute două indicații de elecție: (1) pacienți în recădere la care chimioterapia convențională nu oferă supraviețuire de durată, (2) pacienți în remisiune completă cu determinare cerebrală la diagnostic.

C. Transplantul de celule stem hematopoietice în LMNH la copil

La copil se întâlnesc cu predilecție forme foarte agresive de LMNH. Prognosticul copiilor cu LMNH s-a ameliorat considerabil în ultimele două decenii ca urmare a introducerii unor scheme de chimioterapie similare celor folosite în LAL, astfel încât trei sferturi din copiii cu LMNH au supraviețuiri de lungă durată.

Copiii care prezintă recădere chimiosensibilă sau boală refractară primară pot beneficia de avantajele chimioterapiei „high-dose” asociată cu allo- sau autotransplant de celule stem. Supraviețuirea globală în aceste situații este de 25% (23).

Indicațiile de transplant în LMNH la copil sunt similare celor din LAL.

Perspective

Terapia mieloablativă combinată cu transplant de celule stem a crescut semnificativ supraviețuirea, pentru anumiți pacienți cu LMNH, în special pentru cei cu forme agresive, însă s-a dovedit nesatisfăcătoare pentru alte categorii de bolnavi.

Este evidentă valabilitatea conceptului de escaladare a dozelor, însă este necesară rafinarea procedurilor terapeutice.

- În primul rând trebuie crescută aplicabilitatea procedurilor de transplant la pacienții vârstnici, iar utilizarea mini-allogrefelor pare să fie una din soluții.
- În al doilea rând este necesară o mai bună înțelegere a mecanismelor responsabile de rezistență primară și secundară la tratament și găsirea unor metode terapeutice capabile să surmonteze rezistența. Utilizarea chimioterapiei „high-dose” secvențiale (proceduri de transplant succesive) este testată în prezent în unele centre, iar rezultatele preliminare sunt încurajatoare.
- În final, sunt necesare tehnici tot mai sensibile de detectare a bolii minime reziduale posttransplant, conjugate cu metode eficiente de eradicare a acesteia. Imunoterapia antigen-specifică cu anticorpi monoclonali reprezintă una dintre posibilitățile actuale de terapie a bolii minime reziduale (27).

aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial Parma Group. *Blood* 1998; 92: 3562-3568.

2. **Bierman P, Vose I, Armitage I et al:** High-dose therapy followed by autologous hematopoietic rescue for follicular low grade non-Hodgkin's lymphoma (HNL). *Proc ASCO* 1992; 11:1-74

3. **Bosly A, Coiffier B, Gisselbrecht C et al.** Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive lymphoma patients with the LNH-84 regimen. *Clin. Oncol.* 1992; 10:1615-1623;

4. **Brittinger G, Bartels H, Common H et al:** Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin's lymphomas: results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. *Haematol Oncol* 1984; 2:269-386;

5. **Cabanillas F:** Experience with salvage regimens at MD. Anderson Hospital. *Ann Oncol, suppl.* 1. 2:31, 1991

5. **Cabanillas F, Horning S, Kaminski, Champlin R.** Managing indolent lymphoma in relapse: working our way through a plethora of options. *American Society of Hematology Education Program Book*, San Francisco, California, December 1-5, 2080;

6. **Chao Ni, Berry GJ, Advani R et al.** Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Transplantation* 1993; 55: 1425-1427;

7. **Chopra R, Gohdstone AH, Pearce R et al:** Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 10:1690, 1992

8. **Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose M et al.** Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of an index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 211-219;

9. **Cobombat P, Donadio D, Fouillard L et al:** Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogrefe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13: 157-162

10. **Czuczman MS, Straus Di, Divgi CR et al:** Phase 1 dose-escalation trial of iodine 131-labeled monoclonal antibody OKB7 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol* 11:2021, 1993

11. **Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al:** Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002, 1993

12. **Freedman AS, Takvorian T, Neuberger D, et al:** Autologous bone marrow transplantation in poor-prognosis intermediate-grade and high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in first remission: a pilot study. *J Clin Oncol* 11:931, 1993

13. **Freedman AS, Takvorian T, Andersen KG et al:** Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 1990; 8:784-791;

14. **Gisselbrecht C, Lepage E, Morel P et al.** Intensified induction phase including autologous peripheral stem cell transplantation does not improve response rate and survival in lymphoma with at least two adverse prognostic factors when compared to ACVB regimen. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 470

BIBLIOGRAFIE

1. **Blay I, Gomez F, Sebban C et al.** The International Prognostic Index correlates to survival in patients with