

Zevalin–Beam kondicionáló terápia autolog perifériás haemopoetikus őssejt transzplantációban follicularis non-Hodgkin lymphomás betegekben

Kiss Attila¹, Reményi Gyula¹, Batár Péter¹, Rejtő László¹, Radványi Gáspár², Fodor Zoltán³, Galuska László³, Udvardy Miklós¹

¹Debreceni Orvostudományi Egyetem II.sz. Belklinika, Hematológiai Tanszék, Csontvelő Transzplantációs Részleg

²Semmelweis Kórház Belgyógyászati Osztály, Miskolc

³Debreceni Orvostudományi Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék

Terapia de conditionare zevalin-beam in transplantarea autologă periferică de celule stem hematopoetice a bolnavilor cu limfom follicular non-hodgkin

Tratamentul cu ibritumomab tiuxetan semnat cu yttrium-90 (Zevalin) este terapia admisă a limfoamelor non-Hodgkin recăzute sau refractare la terapie. În noile comunicații introducerea Zevalinei în terapia de condiționare înainte de auto-SCT înseamnă un element nou. În acest studiu au introdus 10 bolnavi cu vîrsta medie de 46,5±9,8 ani, cu o perioadă de 3,7±1,3 ani începând de la stabilirea diagnosticului. La 2 bolnavi histologia a fost limfom follicular de gradul 3, la 3 bolnavi de gradul 2 și la 5 bolnavi de gradul 1. Transplantarea ficcării bolnav cu 10,7±0,5 zile după auto-SCT a fost reușită. Cu 11,1±9,3 luni în urma transplantării șazeci % a celor transplantați se află în remisiune completă. Cinci bolnavi sunt tratați cu terapia de susținere Mabthera. Dintre ei un bolnav este tratat cu CHOP și unu cu DHAP, din cauza recăderii posttransplantării. Introducerea Zevalinei este fără riscuri în terapia de condiționare administrată înainte de auto-SCT, și îmbunătățește perspectivele de viață ale bolnavilor cu limfom follicular refracter.

Cuvinte cheie: Zevalin, transplantare autologă periferică, celule stem hematopoetice, limfom follicular non-Hodgkin

Zevalin –beam conditioning therapy by autologous peripheral stem cell transplantation in follicular non-hodgkin lymphoma patients

The yttrium-90 –labelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) is an accepted therapy for relapsed, or therapy-refracter B-cell non-Hodgkin lymphomas. In the first reports there is a new element: the inclusion of Zevalin in conditioning regimen given prior to auto SCT. In this study 10 pts were involved (mean age 46,5±9,8 years), 48,9±10,2 months from diagnosis. In case of 2 patients the histology was follicular lymphomas grade 3, grade 2, in case of 3 pts and grade 1 in case of 5 patients. All 10 pts engrafted in a mean 10,7±0,5 days after the auto-SCT. Sixty percent are in a complete remission 11,1±9,3 months after the transplantation. Five patients participate in a maintenance Mabthera therapy. One patient from the five has a CHOP, and one patient a DHAP therapy in the post transplantation relapse. Inclusion of Zevalin in the conditioning therapy prior to auto –SCT is safe and improves the outcome in pts with refractory follicular lymphoma.

Keywords: Zevalin, autologous peripheral stem cell transplantation, follicular non-Hodgkin lymphoma

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 108-111

www.orvtudert.ro

A Zevalin egy CD20 B-sejt antigénre specifikus rekombináns eger IgG1 kappa monoklonális antitest (ibritumomab), melynek összekötő-chelatora a tiuxetan. Az Yttrium-90, egy béta-sugárzó izotóp, ehhez a komplexhez kötődik. A CD20 antigén a pre-B és az érett B-sejtes lymphocytákon és a B-sejtes non-Hodgkin lymphomák (NHL) > 90%-án exprimálódik [6]. A hatásmechanizmusa: a Zevalin (Ibritumomab) a B lymphocytákon levő CD20 antigénhez kötődik. A Rituximabhoz hasonlóan, a CD20+ B-sejtek apoptosist indukálja. Az Y-90-ből származó béta-emisszió szabad gyökök képzésével a targetben és a környező sejtekben sejtes károsodást hoz létre. Mivel a béta-részecskék a tumorszövetben mintegy 5 mm-ig penetrálódhatnak, a Zevalin signifikáns anti-tumor hatással rendelkezik. A Rituximabot a Zevalin előtt alkalmazzák (nem kötődött antitest), azzal a céllal, hogy a normál B-sejtek többségét lekössék, s ezzel csökkentse a Zevalin toxicitását [6].

A Zevalin indikált relaptált vagy refractaer kis malignitású, follicularis vagy a transzformálódott B-sejtes non-Hodgkin lymphomában, beleértve a Rituximab refractaer follicularis non-Hodgkin lymphomás betegeket is. Normál thrombocyta szám esetében 14.8 MBq/kg, <150G/L thrombocyta szám esetében 11.1 MBq Zevalint adnak be iv. a betegeknek [1,2,3,4,5,6].

Anyag és módszer

Az őssejteket (CD34+mononucleáris sejteket) perifériás vérből cytopheresissel gyűjtjük, nagy dózisú cyclophosphamid vagy etoposid vagy más kombinált kemoterápia pl. DHAP (dexamethason, high dose ara-C- platidium) után, melyeket G-CSF (granulocyta colonia stimuláló factor) adása követ. Relapsusba jutott follicularis NHL-ben a leggyakrabban alkalmazott kondicionáló terápia forma a BEAM (BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan) protokoll, melyet APSCT (autolog perifériás stem cell terápia) követ.

Munkacsoportunk – a fenti irodalmi adatok alapján – a Zevalin kezelést BEAM-mal kombinálja (Z-BEAM-protokoll), s ezzel jobb eseménymentes- és teljes túlélést ér el [6].

Eredmények

A 10 beteg átlagéletkora 46,5±9,8 év 34-65 év szélső értékekkel. Számos előkezelésben részesültek, melyek rendszeresen tartalmaztak R-et (Mabtherát) is.

A Zevalin dózisa a testtömegtől függött. A kezelés és az őssejt adás időpontja 18 és 32 nap között váltakozott betegeinkben. Az utóbbi időben a 14 napos időtartamot tartják a legjobbnak [1]. A relapsus felléptekor lokális irradiáció, s



1. táblázat. A follicularis NHL-es betegek klinikai adatai valamint az első- és a 'salvage' terápiájuk

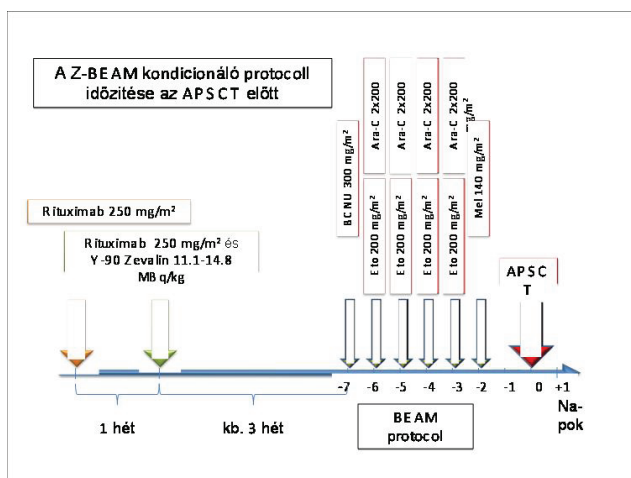
Sorszám	Nem	Életkor	Dg.	Dg. éve	1. kezelés	Status	Salvage terápia	Status
1.	Nő	51	FL g I	1997	CVP 8x + IFN α	CR	R-CHOP 8x	PR
2.	Nő	55	FL g III	2004	R-CHOP 8x	PR	R-DHAP 2x	CR
3.	Nő	36	FL g I	2003	R-CHOP 7x	CR	R-DHAP 3x	CR
4.	Férfi	45	FL g III	2004	R-CHOP 6x	CR	R-DHAP 2x	CR
5.	Férfi	65	FL g II	2005	R-CHOP 10x	PR	R-DHAP	PR
6.	Férfi	43	FL g I	2005	R-CVP 4x, R-CHOP 2x	PR	R-DHAP	CR
7.	Férfi	34	FL g I	2006	R-CHOP 6x, R-DHAP 2x	CR	R-DHAP	CR
8.	Férfi	43	FL G II	2005	R-CHOP 8x R-DHAP	CR	R- DHAP	CR
9.	Férfi	55	FL G I	2004	R-FC 6x	CR	R-CHOP 2x	CR
10.	Férfi	38	FL G II	2001	R-6x CHOP 10x INF	PR	R- DHAP 2x	CR

újabb Rituximab (Mabthera) és vagy R-el kapcsolt kemoterápia történt.

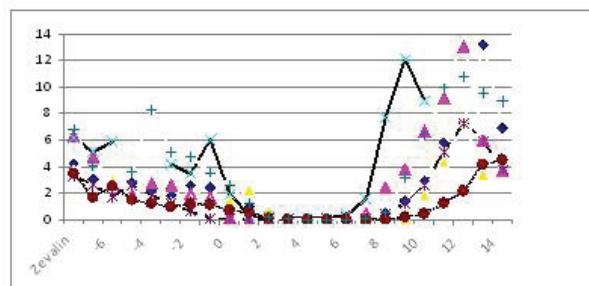
A 10 beteg 60%-a 11,1 \pm 9,3 hónappal a transzplantációt követően komplett, 40%-uk partialis remisszióban van. Valamennyien élnek.

Megbeszélés

A low-grade follicularis lymphoma indolens lefolyására jellemző a nagyszámú remissziók és relapszusok sora, egyben azonban jellemző az, hogy egyre rövidül az időtartam az újabb progresszióig, és végül bekövetkezik a kezelésre való refracter állapot. A follicularis non-Hodgkin lymphoma



1. ábra. A Z-BEAM kondicionáló protokoll időzítése az APSCT előtt



2. ábra. A fvs-„engraftment” kialakulása a Z-BEAM kondicionálású APSCT után

2. táblázat. A Zevalin dózisa, a transzplantációig eltelt napok száma, az összejték mennyisége, a fenntartó kezelés és a klinikai relapsus időpontja

A Zevalin dózisa	Zevalintól az APSCT-ig (nap)	A beadott CD34+ sejtek mennyisége	status	Fenntartó kezelés	A relapsus időpontja
802 MBq	32	5,5 × 106/kg	CR	Rituximab	
1168 MBq	22	3,3 × 106/kg	CR	Rituximab loc. irradi.	03/2007
932 MBq	18	10,9 × 106/kg	CR	Rituximab R-CHOP	06/2007
1184 MBq	18	5,7 × 106/kg	CR	Rituximab	04/2007
1180 MBq	21	8,4 × 106/kg	PR		
853 MBq	25	3,3 × 106/kg	CR		
1150 MBq	19	12,7 × 106/kg	CR	R -DHAP	02/2008
1195 MBq	19	1,97 × 106/kg	CR		
1170 MBq	18	4,01 × 106/kg	CR		
1167 MBq	19	6,45 × 106/kg	CR		

kemoszenzitív relapsusában az olyan nagy dózisu intenzív kemo-vagy kemoradioterápia a választási lehetőség, melyet autolog hemopoetikus összejt transzplantáció követ. Bár ez sem gyógyítja meg egyértelműen a kis malignitású lymphomát, mégis **jelenleg a legjobb eseménymentes- és teljes túlélést biztosítja a betegek számára, csekély transzplantációval kapcsolatos halálozással (<1%)** [6]. A leggyakrabban alkalmazott kondicionáló kezelés a BEAM (bischloronitrosourea-etoposid-cytosin arabinozid-melphalan)-protokoll. Ezt egészítették ki Zevalinnal. Ez az ún. radioimmun-terápia (RIT)[1,6]. Segítségével a TBI (total body irradiatio), azaz a teljes test besugárzás váltható ki. Az eredmények nagyon biztatóak. **Shimoni** és mtsai. Izraelben 24 beteget kezeltek. Többségük (23) DLBCL (diffus nagy B-sejtes lymphomás), s egy mantle cell lymphomás volt (MCL). A kezelés eredménye: a 2 éves túlélés (OS) 67% volt, s a 2-éves cumulative relapsus arány 32% [4] volt. A legnagyobb beteganyaga **Gisselbrechtecht** és mtsainak (Franciaország) van, a GELA tanulmányban dolgozták fel adataikat. A 77 beteg low-grade refractory/ relapsed follicularis lymphomás (FL) vagy

3%-ban köpenysejt lymphomás (MZL) volt. A tanulmányban a transzplantációt követő sejtszám regenerációt értékelték főleg. A median „recovery” a neutrophilek vonatkozásában >0.5 G/L 11 nap (range, 9–31) míg a thrombocytáké >20 G/L 12 nap volt (range, 5–42) [1]. **Krishnan** és mtsai az USA-ban 25 DLBCL, FL grade I–III-as beteget kezelve, a 2 éves OS-t 88%-nak találták[3]. **Khoury** és mtsai (USA) 29 FL-es, DLBCL-es beteget kezelve, a 2-éves túlélést 92%-nak találták [2]. Végül **Vose** és mtsai (USA) 30 relaptált vagy terápia resistens DLBCL, FL grade III beteget kezelve, 38 hónap medián követési idő alatt a túlélési 55%-os volt [5].

Következtetések

Adataink is arra mutatnak, hogy bár még a követési idő viszonylag rövid, de a 60%-os komplett, s a 40%-os partialis remissziós arány az irodalmi adatoknak felel meg. Valamennyi betegünk él. A follicularis alcsoportú NHL relapsusát tehát hatékonyan lehet kezelni Z-BEAM

3. táblázat. Az APSCT időpontja, az azt követő túlélési idő és a betegek állapota

Sorszám	Nem	Életkor	Dg.	APSCT időpontja	OS (hó)	Status
1.	Nő	51	FL g I	2006.02.13	25	CR
2.	Nő	55	FL gIII	2006.05.25	22	PR
3.	Nő	36	FL g I	2006.06.13	21	PR
4.	Férfi	45	FL gIII	2006.07.25	20	CR
5.	Férfi	65	FL g II	2007.06.22	9	PR
6.	Férfi	43	FL g I	2007.04.24	11	CR
7.	Férfi	34	FL g I	2007.08.09	7	PR
8.	Férfi	43	FL g I	2007.11.09	5	CR
9.	Férfi	55	FL g I	2007.12.04	3	CR
10.	Férfi	38	FL g II	2007. 12.18	3	CR

kondicionáló protokollal + autolog őssejt átültetéssel. A mi adataink szerint sem volt a Zevalinnak negatív hatása az „engraft”-ra (a megtapadásra). Végül tapasztalataink szerint a mellékhatások nem voltak nagyobbak, mint amelyeket az egyszerű BEAM kondicionálású APSCT mellett észlelhettünk. A leggyakoribb komplikáció: az 1-2 fokozatú mucositis, diarrhoea, láz volt. Magyarországi viszonylatban a 10 Z-BEAM kondicionálású APSCT a legnagyobb a jelenleg Magyarországon működő autolog haemopoetikus őssejt transzplantációs központok sorában. A kezelés adásának feltétele a jól működő Nukleáris Medicina Tanszék, s a stádiumok felmérésében alkalmazott modern képalkotó eljárás, a PET-CT, mely Debrecenben évek óta kiválóan működik.

Irodalom

1. Gisselbrecht C., Bethge W., Duarte R.F et al. – *Current status and future perspectives for yttrium-90 (90Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma*, Bone Marrow Transplant. 2007, 40: 1007-1017.
2. Khouri I.F., Saliba R.M., Hosing C. et al. – *Efficacy and safety of yttrium 90 (90Y) ibritumomab tiuxetan in autologous and nonmyeloablative stem cell transplantation (NST) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*, Blood, 2006. 108: Abstract 315.
3. Krishnan A.Y., Nademanee A., Raubitschek A. et al. – *A comparison of BEAM and yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in addition to BEAM (Z-BEAM) in older patients undergoing autologous stem cell transplant (ASCT) for B-cell lymphomas: impact of radioimmunotherapy on transplant outcomes*, Blood, 2006, 108: abstract 3043.
4. Shimoni A., Zwas T., Oksman Y. et al. – *Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in the conditioning regimen for autologous and reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation in patients with chemorefractory non-Hodgkin's lymphoma*, Blood 2005, 106: abstracts 1131.
5. Vose J.M., Bierman P.J., Enke C. et al. – *Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma*. J. Clin. Oncol. 2005, 23:461-467.
6. White Ch.A. – *Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: focus on 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)*, J. Exp. Ther. Oncol. 2004, 4: 305-316.