

### Perspektiver

Fordelen ved myeloablative knoglemarvstransplantation er, at den kraftige antineoplastiske konditionering giver en periode med sygdomskontrol, hvor GVL får tid til at sætte ind. Ulempen er som anført den udtalte toksicitet. Princippet i mini-transplantation med reduceret, men tilstrækkelig forbehandling er attraktivt på grund af det milde transplantationsforløb, men da man ikke kan forvente væsentlig effekt på grundsygdommen af konditioneringen, er det en forudsætning, at sygdommens spontanforløb muliggør en progressionsfri periode, indtil alloeffekten sætter ind.

Der vil formentlig være patienter, der overbehandles med en myeloablative transplantation, og kliniske undersøgelser er påbegyndt med henblik på at identificere kandidater til mini-transplantation (aplastisk anæmi, akutte leukæmier i stabil remission).

Vi står over for store ændringer inden for allogen knoglemarvstransplantation; spektret af hæmatologiske sygdomme og patientkategorier, der potentielt kan helbredes ved en allogen transplantation, udvides, og nogle indikationer forsvinder. Tendensen synes at være en individuel tilpasning af den enkelte transplantation med brug af en række sygdomsspecifikt designede konditioneringsregimer.

Der vil i højere grad end nogensinde blive brug for kliniske undersøgelser og dataindsamling til centrale registre med det formål at dokumentere og udvikle allogen knoglemarvstransplantation.

Korrespondance: *Henrik Sengeløv*, Hæmatologisk Klinik II, Finsencentret,

H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [sengelov@rh.dk](mailto:sengelov@rh.dk).

Antaget den 17. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik II, og Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Hæmatologisk afdeling B.

### Litteratur

1. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B et al; Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100:2374-86.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
3. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
4. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Accreditation Committee. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:813-31.
5. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:1794-800.
6. Svejgaard A, Jakobsen BK, Dickmeiss E. Vævstyper. *Ugeskr Læger* 2003; 165:4834-6.
7. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:1261-8.
8. Storb R, Yu C, Barnett T et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in dog leukocyte antigen-identical littermate dogs given lymph node irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1999;94:1131-6.
9. Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
10. Junghans C, Marr KA, Carter RA et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512-20.
11. Horowitz M. Report on state of the art in blood and marrow transplantation. *IBMTR/ABMTR Newsletter* 2002;9:1.
12. Storb R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - yesterday, today, and tomorrow. *Exp Hematology* 2003;31:1-10.

## Behandling af kræftsygdomme med højdosis kemoterapi og autolog stamcelletransplantation

Christian Hartmann Geisler, Kirsten Gedske Daugaard, Ebbe Dickmeiss, Marianne Ifversen & Lene Meldgaard Knudsen

Højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT + ASCT) blev udviklet i 1980'erne som en følge af det øgede kendskab til dosis-effekt-relationerne for visse cytostatika, især de alkylerende midler, hvoraf dosis ofte kan øges ti-fold med knoglemarvsaplasi som eneste alvorlige bivirkning. Udviklingen af stamcellehøst fra blodet, baseret på pålidelig tælling af CD34<sup>+</sup>-celler, medførte en stærkt øget anvendelse

af HD + ASCT i første halvdel af 1990'erne ved en lang række maligne sygdomme. Der er siden udført et stort internationalt arbejde med at klarlægge indikationerne herfor. I det følgende gennemgås de væsentligste evidensbaserede indikationer for HDT + ASCT i behandlingen af såvel hæmatologiske som solide tumorer hos børn og voksne.

**Malign hæmatologisk sygdom****Malignt non-Hodgkins lymfom**

Den eneste klare standardindikation ved malignt non-Hodgkins lymfom (NHL) er recidiveret, kemoterapifølsomt storcellet lymfom [1], hvor HDT + ASCT kan øge overlevelsen fra ca. 25% til ca. 40%. HDT + ASCT som led i primær behandling af storcellet NHL er omdiskuteret, og flere randomiserede kliniske undersøgelser har ikke dokumenteret værdien af det [2]. Storcellet NHL, som er resistent over for konventionel kemoterapi, kontraindicerer HD + ASCT [3]. Ved andre NHL-undertyper (*mantle cell*-lymfom, follikulært lymfom) har man i en række endnu upublicerede, randomiserede undersøgelser påvist forlænget sygdomsfri overlevelse efter HDT + ASCT, men endnu ingen overlevelseshfordel.

**Hodgkins lymfom**

HDT + ASCT har ingen plads i primærbehandlingen af Hodgkins lymfom (HL), hvor femårsoverlevelsen nu nærmer sig 90% for mange patienter selv med avanceret sygdom [4]. Ved tilbagefald af HL efter tidligere kemoterapi er der indikation for HDT + ASCT, som øger den sygdomsfri overlevelse fra 20% til 40% [5]. I modsætning til ved storcellet NHL er der data, der støtter indikationen for brug af HD+ASCT ved resistent HL [6], og på mange centre tilbyder man HDT + ASCT til alle patienter med tilbagefald af HL efter tidligere kemoterapi, uanset respons på fornyet kemoterapi.

**Akut leukæmi**

Ved akut lymfatisk leukæmi (ALL) og akut myeloid leukæmi (AML) foreligger der ikke evidens for værdien af HDT + ASCT, hverken i første eller senere remission. Ukontrollerede studier og registerdata [7] tyder dog på en ikke ubetydelig helbredelseschance for yngre patienter med AML i anden remission, hvorfor behandling med HDT + ASCT mange steder er praksis hos sådanne patienter.

**Kroniske leukæmier**

Ved både kronisk myeloid og kronisk lymfatisk leukæmi er HDT + ASCT eksperimentel.

**Myelomatose**

HDT med autolog stamcellestøtte anses nu for at være standardbehandling hos yngre myelomatosepatienter, dvs. ≤65 år, og det har medført forlænget overlevelse i forhold til konventionel behandling påvist i randomiserede studier [8, 9] og ved sammenligning med historiske kontrolgrupper [10]. Det optimale tidspunkt for stamcellehøst og HDT + ASCT er efter endt induktionsbehandling med dokumenteret respons. I flere igangværende randomiserede studier sammenligner man effekten af enkelt- og dobbelt-ASCT, og i et af disse har man påvist signifikant bedre overlevelse efter dobbelttransplantation [11], måske især for patienter med inkomplet respons efter den første transplantation. Længere opfølgning og ende-

Højdosisbehandling med autolog stamcelletransplantation (HDT + ASCT) anvendes til behandling af hæmatologiske maligne sygdomme og solide tumorer. HDT+ ASCT har dokumenteret effekt og anses for standardbehandling af:

- recidiveret, kemoterapifølsomt, diffust storcellet non-Hodgkins lymfom
- recidiveret, tidligere kemoterapibehandlet Hodgkins lymfom
- myelomatose (primær behandling)

mens behandlingen fortsat opfattes som eksperimentel ved en række solide tumorer hos børn og voksne.

lige resultater af de igangværende studier må dog afventes før stillingtagen til, om dobbelttransplantation bør anbefales til alle eller til udvalgte patientgrupper.

Selv dobbelttransplantation er ikke kurativ ved myelomatose og allograft versus myelom- effekt er formentlig den eneste kurative behandlingsmodalitet. Der er derfor stor interesse for såkaldt tandemtransplantation (se nedenfor).

**Solide tumorer hos voksne****Mammacancer**

Adjuverende behandling: Af en række randomiserede undersøgelser er to store studier nu blevet publiceret [12, 13], begge omhandler patienter med mere end ti positive lymfeknuder i aksillerne. I det ene [12] finder man en bedret recidivfri overlevelse i højdosisarmanen, men i ingen af studierne påvises der en overlevelseshvinst i forhold til ved standardbehandling.

**Metastaserende sygdom**

I slutningen af 1980'erne og begyndelsen af 1990'erne viste adskillige fase II-undersøgelser med HDT + ASCT lovende resultater. Data fra otte randomiserede undersøgelser med HDT er blevet publiceret, men kun data fra syv af disse kan evalueres. Overlevelsen er vurderet i fire ud af syv arbejder, og der blev ikke fundet forskel i overlevelsen mellem behandling med HDT og standardbehandling. Den sygdomsfri overlevelse var forbedret i seks ud af syv studier.

Sammenfattende må HDT + ASCT stadig anses for at være en eksperimentel behandling for mammacancer.

**Ovariecancer**

Hen imod 70% af patienter med recidiverende ovariecancer kan opnå komplet remission efter behandling med HDT + ASCT [14, 15], men den mediane progressionsfri overlevelse ligger kun på 7-9 mdr. [15-17], og højdosisbehandling hos disse patienter giver ikke bedre resultater end standarddoser. 10-13% af patienter, der er blevet transplanteret for recidiverende ovariecancer, er langtidssygdomsfri.

### Testiscancer

Effekten af HDT + ASCT undersøges også ved testiscancer, som er en af de mest kemoresponsive solide tumorer.

#### *Tidligere ubehandlede patienter*

I en enkelt randomiseret undersøgelse har man set på mere aggressiv kemoterapi med stamcellestøtte over for standardbehandling, og hverken responsrater eller toårsoverlevelsen på henholdsvis 60% og 82% var signifikant forskellige [18].

#### *Patienter med recidiv efter initial behandling*

Heller ikke her er der fundet signifikant overlevelse til fordel for højdosisbehandling, idet en undersøgelse har vist 53% overlevelse i begge arme. Der foreligger ikke resultater af undersøgelser, hvor man sammenligner højdosiskemoterapi med dagens standardbehandling ved testiscancer, nemlig behandling med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP). I en europæisk, randomiseret undersøgelse randomiseres i øjeblikket mellem BEP og en serie ifosfamid, etoposid og cisplatin i standarddoser efterfulgt af tre serier HDT + ASCT. Danske centre deltager i denne undersøgelse.

### Lungecancer

Overlevelsen hos patienter med småcellet lungecancer har ikke ændret sig i de undersøgelser, der foreligger med HDT + ASCT. I et nyere arbejde opnåede fem ud af seks patienter med småcellet lungecancer og begrænset sygdom komplet remission efter HDT + ASCT kombineret med torakal strålebehandling. Den intensive behandling forhindrede dog ikke, at alle patienter fik recidiv i centralnervesystemet (CNS).

### Maligne sygdomme hos børn

HD + ASCT anvendes i dag i Danmark især som led i protokolleret, primær behandling af højrisikopatienter med neuroblastom og Ewings sarkom.

### Høj-risiko neuroblastom

Cirka halvdelen af alle pædiatriske HD + ASCT udføres på indikationen højrisikoneuroblastom (stadium 4 hos børn over et år eller stadium 2, 3, 4S med ufavorabel genekspression), hvoraf der er 4-6 tilfælde årligt i Danmark. Indikationen er især baseret på et randomiseret studie fra den amerikanske Children's Cancer Group, hvor tre års begivenhedsfri overlevelse for børn, der var blevet behandlet med HD + ASCT, var på 34% i forhold til 22% for børn, der var blevet behandlet med fortsat konventionel kemoterapi ( $p=0,034$ ) [19]. Død efter transplantation skyldes hovedsagelig recidiv, hvorfor man i igangværende randomiserede protokoller søger at optimere kemoterapiregimenet, afklare værdien af behandling af minimal residualsygdom efter transplantation og af oprensning af stamcelleproduktet for tumorceller.

### Ewings sarkom

Ved højrisikosygdom øger HDT + ASCT muligvis overlevelsen med 10-15% til i alt 25-30% i forhold til konventionel behandling, har man vist i en mindre, enkeltcenterundersøgelse [20], og spørgsmålet undersøges nu i en europæisk protokol, hvor patienter i første CR/PR randomiseres til konsolidering med enten HD + ASCT eller fortsat konventionel kemoterapi.

For andre diagnoser, bl.a. HL, udvalgte hjernetumorer, Wilms tumor, dissemineret retinoblastom, intra- og ekstrakranielle kimcelletumorer og diverse bløddelstumorer findes der ingen randomiserede studier, men en lang række mindre opgørelser, hvor resultaterne er sammenlignet med resultaterne for historiske kontrolpersoner tyder på forbedret overlevelse efter HD + ASCT. For kemosensitive hjernetumorer som medulloblastom og primitiv neuroektodermal tumor er der lovende resultater ved brug af gentagne HD + ASCT anvendt som primær medicinsk behandling [21]. Ved udvalgte kemosensitive hjernetumorer er der værdi af HD + ASCT som alternativ til CNS-bestråling, idet følgevirkningerne ved denne behandlingsmodalitet ofte er uacceptable for børn under ca. 4 år.

### Produktion af autologe stamcellekomponenter

Behandling med knoglemarvssupprimerende cytostatika og efterfølgende rekombinant humant granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) vil efter 10-15 dage give en udsvømning af CD34+-pluripotente hæmatopoietiske stamceller til blodet, hvorfra de kan høstes ved maskinel cytaferese. Denne kilde til stamceller har en lang række fordele frem for knoglemarvaspiratet, herunder at det er teknisk muligt at gennemføre en sikker flowcytometrisk kvantitering af CD34+-celler i blod og cytafereseprodukt. Der er en klar korrelation mellem CD34+mængden i transplantatet og tid til anslag, og en varighed på ca. ti dage til granulocytanslag og 14 dage til trombocytanslag kræver en dosis på  $>2 \times 10^6$  CD34+-celler pr. kg legemsvægt. Produktionen af stamcellekomponenter er ligesom produktionen af blodkomponenter underlagt farmakopeens krav til *good manufacturing practice* (GMP-regler), hvorfor den varetages af det kliniske immunologiske speciale efter en § 8-autorisation tildelt af Lægemiddelstyrelsen på basis af regelmæssige kontrolinspektioner. I et tæt integreret samarbejde med den kliniske afdeling gennemfører blodbanken tælling af CD34+-celler i blod og stamcellekomponent, cytaferese, kontrolleret nedfrysning i cryoprotektivt (dimetylsulfoxidholdigt) medium, opbevaring i flydende N<sub>2</sub> samt optøning og tilbagegift ved transfusion. Der er etableret metoder til oprensning (*purging*) af stamcellekomponenter, der er konstateret forurennet med tumorceller, passivt gennem selektiv opkoncentrering af CD34+-celler eller aktivt gennem selektiv depletion af uønskede celler, f.eks. B-celler eller en kombination heraf. Den kliniske værdi af en sådan oprensning, der ikke tager højde for de tilbageværende tumorceller, der måtte have overlevet højdosiskemoterapien i patienten, er endnu ikke

dokumenteret, og proceduren udføres væsentligst i proto-kolleret sammenhæng.

### Tandem auto- og allotransplantation

Ved en stor del af ovennævnte maligne sygdomme (malignt lymfom, myelomatose, AML, mamma-, nyre- og ovariecan-cer) er der dokumenteret graft versus tumor-effekt af tilførsel af allogene blodstamceller. Anvendelsen af standard allogen transplantation har dog været stærkt begrænset pga. en betydelig procedurerelateret mortalitet, muligvis pga. den samti-dige høj dosisbehandling. Allogen stamcelletransplantation med reduceret konditionering, såkaldt minitransplantation, kræver i sin rene form kun immunosupprimerende behan-dling, hvilket har ført til en betydelig reduktion af den procedu-rerelaterede mortalitet i forhold til ved standard allogen trans-plantation. Der kan dog stadig være indikation for at reducere tumorbyrden nogen tid før transplantationen, hvorfor en ind-ledende HDT + ASCT efterfulgt af minitransplantation nogle måneder senere, nu er genstand for protokolleret undersø-gelse.

Sammenfattende er HDT + ASCT nu teknisk set en rutinebe-handling med ringe toksicitet, men endnu med et snævert do-kumenteret indikationsområde, især inden for malignt lym-fom og myelomatose, mens behandlingsformen ved solide tu-morer stadig er genstand for randomiserede undersøgelser. Samspelet med andre behandlingsformer såsom allogen transplantation er lovende.

Korrespondance: *Christian Hartmann Geisler*, Hæmatologisk Klinik 4042, Finsenscenteret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 14. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Klinik, Onkologisk Klinik, Finsenscenteret, Pædiatrisk Klinik II, Juliane Marie Centeret, Klinisk Immunologisk Afdeling, Blodbanken og Laboratoriecenteret, og Amtssygehuset i Herlev, Hæmatologisk Afdeling.

### Litteratur

- Phillip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
- Fisher RI. Autologous stem-cell transplantation as a component of initial treatment for poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: resolved issues versus remaining opportunity. *J Clin Oncol* 2002;20:4411-2.
- Phillip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316:1493-8.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-95.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2065-71.
- Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G et al. High-dose therapy and auto-logous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 pa-tients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lymphoma Working Party. J Clin Oncol* 1999;17:3101-9.
- Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:731-8.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996;335:91-7.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hemo-toietic stem-cell rescue in multiple myeloma. *Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E et al. Impact on survival of high-dose ther-apy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Mye-loma Study Group. Blood* 2000;95:7-11.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Double autologous transplantation im-proves survival in multiple myeloma patients: Final analysis of a prospective randomized study of the »Intergroupe Francophone du Myelome« (IFM94). *Hematol J* 2003;4 (suppl 1):S58.
- Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349: 7-16.
- Tallman MS, Gray R, Robert NJ et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplan-tation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:17-26.
- Stiff PJ, Veum-Stone J, Lazarus HM et al. High-dose chemotherapy and auto-logous stem-cell transplantation for ovarian cancer: an Autologous Blood and Marrow Transplant Registry report. *Ann Intern Med* 2000;133:504-15.
- Bojko P, Scheulen ME, Hilger R et al. High-dose chemotherapy with peri-pherical blood stem cell transplantation for patients with advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:243-50.
- Morgan RJ, Doroshow JH, Leong L et al. Phase II trial of high-dose intraven-ous doxorubicin, etoposide and cyclophosphamide with autologous stem cell support in patients with responding recurrent ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:859-63.
- Rosti G, Ferrante P, Ledermann P et al. High-dose chemotherapy for solid tu-mors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:129-40.
- Chevreau C, Droz JP, Pico JL et al. Early intensified chemotherapy with auto-logous bone-marrow transplantation in 1st line treatment of poor risk non-seminomatous germ-cell tumors – preliminary results of a french randomized trial. *Eur Urol* 1993;23:213-8.
- Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. Treatment of high-risk neuro-blastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
- Burdach S, Jurgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:169-89.
- Strother D, Ashley D, Kellie SJ et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;19:2696-704.