

Krzysztof Gawroński, Piotr Rzepecki, Sylwia Oborska

Received: 18.04.2011

Accepted: 27.10.2011

Published: 31.07.2012

## Z-BEAM jako nowy reżim przygotowawczy w przeszczepianiu komórek krwiotwórczych – prezentacja przypadku

Z-BEAM: a novel conditioning regimen in hematopoietic stem cell transplantation. Case report

Z-BEAM как новый подготовительный режим в трансплантации кроветворных клеток – презентация случая

Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii z Ośrodkiem Przeszczepiania Szpiku, Wojskowy Instytut Medyczny.

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Correspondence to: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki, Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii z Ośrodkiem

Przeszczepiania Szpiku, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,

e-mail: [przepecki@wim.mil.pl](mailto:przepecki@wim.mil.pl)

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Chłoniaki o niskim stopniu złośliwości stanowią istotny problem terapeutyczny, gdyż bardzo trudno poddać się leczeniu. Nierzadko spotykamy się z opornością na chemioterapię. Zazwyczaj chłoniaki tego typu występują u ludzi w średnim lub starszym wieku. Rzadziej u chorych młodszych (poniżej 30. roku życia). W związku z obecnością ekspresji receptora CD20+ na błonach komórkowych komórek chłoniaka wywodzącego się z komórek B zaczęto stosować poza chemioterapią przeciwciała monoklonalne antyCD20+ (rytuksymab). Oczywiście udało się dzięki temu przeciwciału poprawić efekty terapeutyczne. Swoją wartość w leczeniu konsolidującym chłoniaków o niskim stopniu złośliwości ma też przeszczepienie autologicznych bądź alogenicznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT i alloHSCT). Ponieważ eskalacja dawek cytostatyków jako leczenie mieloablacyjne przed autoHSCT i alloHSCT może nie zapewniać pełnej eradykacji resztkowych komórek chłoniaka, poszukuje się metod terapeutycznych, które poprawiłyby odległe efekty leczenia tego typu nowotworów. Tutaj swoje miejsce znalazła radioimmunoterapia za pomocą <sup>90</sup>Y-ibrytomomabu tiuksetanu (Zevalin). Zevalin wraz z wysokodawkową chemioterapią można obecnie stosować jako jeden ze składników leczenia mieloablacyjnego przed autoHSCT. Kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC) zmniejsza śmiertelność związaną ze schematem przygotowawczym stosowanym przed podaniem przeszczepu, ale mogą zdarzać się nawroty choroby. Radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytomomabu jest procedurą, która może zmniejszyć częstość nawrotów choroby i może być jako kondycjonowanie rozpoczynana ambulatoryjnie, zanim chory zostanie przyjęty do ośrodka przeszczepiania szpiku. Samo przygotowanie (znakowanie) przeciwciała i ich podanie musi się odbyć w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, z zachowaniem niezbędnych środków ochrony radiologicznej. Podanie ibrytomomabu poprzedza infuzja dwóch dawek rytuksymabu: 250 mg/m<sup>2</sup>, 7 dni i 4 godziny przed samą procedurą RIT. Dawka rytuksymabu podana tydzień wcześniej, zgodnie z zalecanym schematem podania ibrytomomabu, pierwotnie poprzedzała dozymetrię (podanie przeciwciała znakowanego indem).

**Słowa kluczowe:** przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych, kondycjonowanie, chłoniaki niezmiernicze, radioimmunoterapia, rytuksymab, ibrytomomab tiuksetanu

## Summary

Low-grade lymphomas pose a considerable therapeutic problem, as they yield to treatment very reluctantly. Not infrequently we are faced with resistance to chemotherapy. This type of lymphomas are usually seen in persons of middle or advanced age, rarely in people under 30. Due to the presence of CD20+ receptor on cell membranes of lymphoma originating from B-cells, monoclonal antibody anti-CD20+ (rituximab) has been introduced to the therapy. This has certainly resulted in improved outcomes. Of value in consolidation treatment of low-grade lymphomas is also autologous or allogenic hematopoietic cell transplantation (autoHSCT, alloHSCT). As escalation of dose of cytostatics as myeloablative treatment prior to autoHSCT or alloHSCT may not guarantee total eradication of residual lymphoma cells, research focuses on treatment modalities which might improve late outcomes in this tumor type. In this setting useful proved radioimmunotherapy with <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Zevalin combined with high-dose chemotherapy can be used now as a component of myeloablative treatment prior to autoHSCT. Reduced intensity conditioning (RIC) contributes to reduced mortality associated with standard conditioning protocol administered prior to transplantation, but may facilitate disease recurrence. Radioimmunotherapy using ibritumomab may reduce recurrence rate and, as a conditioning measure, may be initiated on the outpatient setting, prior to admission to bone marrow transplantation center. Labeling of antibodies and their application must take place at a Nuclear Medicine Unit, observing all necessary precautions and regulations concerning radiation protection. Administration of ibritumomab is preceded by application of two doses of rituximab: 250 mg/m<sup>2</sup>, 7 days and 4 hours prior to the RIT procedure. The dose of rituximab administered one week before, according to recommended protocol of ibritumomab use, initially preceded dosimetry (administration of indium-labeled antibodies).

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, conditioning, non-Hodgkin lymphoma, radioimmune therapy, rituximab, ibritumomab tiuxetan

## Содержание

Лимфомы с низкой степенью злокачественности являются серьезной терапевтической проблемой, так как очень трудно поддаются лечению. Нередко отмечается резистентность к химиотерапии. Лимфомы такого типа наблюдают – как правило – у пациентов средней и старшей возрастной группы. Реже у молодых больных (моложе 30 лет). Ввиду наличия экспрессии рецептора CD20+ на клеточных оболочках клеток лимфомы, образовавшихся из клеток В, стали применять кроме химиотерапии моноклональное антитело antiCD20+ (ритуксимаб). Конечно, благодаря этому антителу удалось улучшить терапевтические эффекты. Свое значение в консолидирующем лечении лимфом с низкой степенью злокачественности имеют также трансплантации аутологичных или аллогенных кроветворных клеток (autoHSCT и alloHSCT). Ввиду того, что эскалация доз цитостатиков в качестве миелоабляционного лечения до применения autoHSCT и alloHSCT может не обеспечивать полной эрадикации остаточных клеток лимфомы, разыскиваются терапевтические методы, способные улучшить отдаленные эффекты лечения этого типа опухолей. В данном случае находит применение радиоиммунотерапия с помощью <sup>90</sup>Y-ибритумомаба тиуксетана (Zevalin). Зевалин в сочетании с химиотерапией в высоких дозах можно в настоящее время применять, как один из компонентов миелоабляционного лечения до применения autoHSCT. Режим кондиционирования с сокращенной интенсивностью (RIC) снижает смертность, связанную с подготовительной схемой, применяемой до введения трансплантата, причем возможны рецидивы болезни. Радиоиммунотерапия с применением ибритумомаба относится к процедурам, способным снижать частоту рецидивов болезни и может быть – как режим кондиционирования – применяема в амбулаторном режиме, до поступления больного в центр трансплантации костного мозга. Саму подготовку (маркировку) антител и их введение следует производить в Институте ядерной медицины при соблюдении всех мер радиологической защиты. Введению ибритумомаба предшествует инфузия двух доз ритуксимаба: 250 мг/м<sup>2</sup>, за 7 дней и 4 часа до проведения самой процедуры RIT. Доза ритуксимаба, принимаемая за неделю до вводимого по рекомендуемой схеме ибритумомаба, изначально опережала дозиметрию (введение антитела маркированного индием).

**Ключевые слова:** трансплантация кроветворных стволовых клеток, режим кондиционирования, лимфомы неходжкинские, радиоиммунотерапия, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетана

## WSTĘP

Przykładem chłoniaka o niskim stopniu złośliwości jest chłoniak grudkowy (*follicular lymphoma*, FL).

Klinicznie manifestuje się on jako: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, splenomegalia, zajęcie szpiku kostnego oraz obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. Dość częste są nacieki pozawęzłowe obejmujące: skórę, przewód pokarmowy, tkanki miękkie, np. jądra, nerki. Występuje głównie u osób w średnim wieku (mediana – 55 lat), ale rzadko zdarza się również u osób młodych (poniżej 30. roku życia). Rozpoznanie opiera się na wyniku badania histopatologicznego. Klasyfikacja złośliwości histopatologicznej opiera się na liczbie centroblastów w polu widzenia:

- typ I – 0-5 centroblastów;
- typ II – 6-15 centroblastów;
- typ IIIa – >15 centroblastów;
- oraz IIIb – obszary litych nacieków centroblastów<sup>(1)</sup>.

W diagnostyce wykorzystuje się badanie immunofenotypowe i cytogenetyczne. W badaniu immunofenotypowym odnotowuje się ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD10, zwiększoną ekspresję białka BCL-6 oraz białka BCL-2 oraz brak markerów CD5 i CD23. W badaniu cytogenetycznym typowo stwierdza się translokację t(14;18)(q32;q21) lub w rzadkich wariantach t(2;18)(18;22)<sup>(1)</sup>.

Leczenie pierwszego rzutu w FL:

1. obecnie w leczeniu pierwszego rzutu, szczególnie u osób młodszych, stosuje się schemat R-CHOP (przeciwciało monoklonalne antyCD20 – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
2. leki alkilujące: chlorambucyl, cyklofosfamid;
3. analogi puryn: fludarabina, kładrybina.

Leczenie planuje się w zależności od stopnia zaawansowania Ann Arbor i wskaźnika rokowniczego FLIPI<sup>(3)</sup>.

Duże znaczenie w terapii nawrotów FL, zwłaszcza u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem, ma radioimmunoterapia. Zarejestrowany w Polsce preparat Zevalin (<sup>90</sup>Y-ibrytomomab tiuksetanu) ma udokumentowaną skuteczność w tym wskazaniu, choć przeciwwskazaniem do jego stosowania są (nierzadkie w zaawansowanym FL) zajęcie szpiku kostnego w stopniu przekraczającym 25% komórek oraz duże pakiety węzłów chłonnych (emitowane promieniowanie beta nie wnika wystarczająco głęboko) i małopłytkowość poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>. Należy również pamiętać o długotrwałej toksyczności radioimmunoterapii pod postacią cytopenii i znacznego spadku odporności<sup>(4)</sup>.

Ważną opcją terapeutyczną w chłoniakach grudkowych jest wysokodawkowa chemioterapia wspomagana przeszczepieniem autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych. W przypadkach, w których stwierdzamy chemiowrażliwość, ale dochodzi do wznowy choroby, po jej opanowaniu przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych z krwi obwodowej (*autologous*

## INTRODUCTION

An example of a low-grade lymphoma is follicular lymphoma (FL). Its clinical manifestation includes generalized enlargement of lymph nodes, splenomegaly, bone marrow involvement and presence of lymphoma cells in peripheral blood sample. Fairly frequent are extranodal infiltrates involving skin, digestive tract and soft tissues, e.g. testes and kidneys. It affects mainly middle-aged persons (median age: 55 years) but rare cases in young people (under 30) have been described. Diagnosis is based on histopathological findings. Histological classification of malignancy grade is based on number of centroblasts per field of vision:

- type I – 0-5 centroblasts;
- type II – 6-15 centroblasts;
- type IIIa – over 15 centroblasts;
- type IIIb – areas of solid centroblastic infiltrates<sup>(1)</sup>.

Diagnosis relies on immunophenotypic and cytogenetic studies. The former assesses expression of pan-B antigens (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD10, increased expression of BCL-6 and BCL-2 proteins and lack of CD5 and CD23 markers. The latter typically reveals translocation t(14;18)(q32;q21) and rarely – t(2;18)(18;22)<sup>(1)</sup>.

First-line treatment of FL:

1. current first-line treatment, particularly in the young, is the R-CHOP protocol (monoclonal antibody

Czynnik rokowniczy <i>Prognostic factor</i>	Parametr różnicujący <i>Differentiating parameter</i>
Wiek chorego <i>Patient's age</i>	60 lat vs >60 lat 60 vs. over 60
Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG <i>General condition acc. to ECOG criteria</i>	<2 vs ≥2 Under 2 vs. over 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor <i>Clinical stage acc. to Ann Arbor scale</i>	I/II vs III/IV I/II vs. III/IV
Stężenie hemoglobiny <i>Hemoglobin level</i>	<12 g/dl vs ≥12 g/dl Under 12 g/dL vs. over 12 g/dL
Aktywność LDH w surowicy <i>Plasma LDH activity</i>	Norma vs > norma Normal vs. above normal
Grupy ryzyka <i>Risk groups</i>	Liczba obciążających czynników <i>Number of unfavorable factors</i>
Małe <i>Low</i>	1
Pośrednio małe <i>Intermediate-low</i>	2
Pośrednio duże <i>Intermediate-high</i>	3
Duże ≥ <i>High</i>	4

Tabela 1. Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków grudkowych FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index<sup>(wg 2)</sup>

Table 1. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)<sup>(2)</sup>

*peripheral blood stem cell transplantation*, autoPBSCT) jest standardowym postępowaniem terapeutycznym<sup>(5)</sup>. Wyniki Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte<sup>(6)</sup> i German Low-Grade Lymphoma Study Group<sup>(7)</sup> u chorych z FL w pierwszej remisji pokazują, że ryzyko (z cyklofosfamidem [CTX] + napromienieniem całego ciała [TBI] jako postępowaniem mieloablacyjnym) jest niższe, kiedy schemat jest stosowany wcześniej w przebiegu choroby, najpewniej w związku z mniejszą ekspozycją na chemioterapię. To znowu potwierdza opinię, że należy stosować leczenie mieloablacyjne raczej wcześniej niż później w przebiegu choroby. Ryzyko wystąpienia MDS lub AML wydukowanych leczeniem może być związane nie tylko z intensywnością poprzedzającej chemioterapii, lecz także z zastosowanymi określonymi schematami<sup>(7)</sup>. Inne czynniki, w tym starszy wiek w czasie leczenia mieloablacyjnego, jakość wstrzykiwanych ponownie komórek oraz wcześniejsza ekspozycja na fludarabinę i napromienianie wiązki zewnętrzną, były także łączone z ryzykiem wystąpienia MDS/AML związanych z leczeniem<sup>(8)</sup>. W większości ośrodków CTX + TBI w chłoniakach zostały zastąpione przez karmustynę, etopozyd, cytarabinę i melfalan (BEAM). Dane z rejestrów wskazują, że skuteczność jest taka sama, ale częstość wystąpienia wtórnych MDS/AML – niższa<sup>(9)</sup>.

Duże znaczenie w leczeniu chłoniaków grudkowych ma chemioimmunoterapia. Badania randomizowane wykazały poprawę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla kombinacji chemioterapii i rytuksymabu w porównaniu z samą chemioterapią jako wstępnym leczeniem chłoniaka grudkowego<sup>(10,11)</sup>. Ponadto kontynuacja rytuksymabu po chemioterapii i chemioimmunoterapii po pierwszym nawrocie jest także niezwykle obiecująca<sup>(12)</sup>.

## RADIOIMMUNOTERAPIA (RIT)

Istnieją trzy rodzaje promieniowania jonizującego: gamma –  $\gamma$  (fotony o krótszej długości fali i wyższej energii od promieniowania X), beta –  $\beta$  (będące *de facto* strumieniem rozprędzonych elektronów) i alfa –  $\alpha$  (cząsteczki o największej masie, największej energii i najmniejszej zdolności penetracji). Promieniowanie  $\gamma$  i  $\beta$  ma podobny efekt biologiczny, choćby ze względu na możliwość wzajemnych przekształceń. W zależności od posiadanej energii foton promieniowania  $\gamma$  może stracić ją całkowicie, wywołując emisję elektronu (zjawisko fotoelektryczne), częściowo (zjawisko Comptona, gdzie oprócz wyemitowanego elektronu powstaje również rozproszony foton o niższej energii) lub wręcz doprowadzić do powstania pary elektron–pozytron. Podobnie hamowanie rozprędzonej cząsteczki  $\beta$ , w pobliżu jądra atomowego, może doprowadzić do jej ugięcia (rozproszenia) i emisji fotonu. W radioimmunoterapii mamy stałą ekspozycję komórek chłoniaka na promieniowanie  $\beta$  lub  $\beta$  i  $\gamma$  o małej intensywności, przez czas zależny od okresu połowicznego

anti-CD20 – rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone);

2. alkylating agents (chlorambucil, cyclophosphamide);
3. purine analogs (fludarabine, cladribine).

Treatment is planned depending on Ann Arbor stage and FLIPI prognostic index<sup>(3)</sup>.

An important modality in the treatment of recurrent FL, particularly in patients previously treated with rituximab, is radioimmunotherapy. Zevalin (<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan) is registered in Poland and has a well documented efficacy in this indication, although it is contraindicated (not infrequently in advanced FL) in bone marrow involvement (exceeding 25% of cells) and large agglomerates of lymph nodes (emitted  $\beta$  radiation does not penetrate deep enough) and thrombocytopenia of less than 100 000/mm<sup>3</sup>. Noteworthy is also long-term toxicity of radioimmunotherapy in the form of cytopenia and immune deficit<sup>(4)</sup>.

An important therapeutic option in FL is high-dose chemotherapy enhanced by autologous hematopoietic stem cell transplantation. In cases recurrence in spite of confirmed chemosensitivity, standard management consists in autologous peripheral blood stem cell transplantation (autoPBSCT) after initial disease control<sup>(5)</sup>. Results obtained by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte<sup>(6)</sup> and German Low-Grade Lymphoma Study Group<sup>(7)</sup> in patients with FL at first remission indicate that using cyclophosphamide and total body irradiation as myeloablative treatment (CTX+TBI), the risk is reduced if this protocol is implemented early in the course of the disease, most probably due to reduced total exposure to chemotherapy. This again confirms the thesis that myeloablative treatment should be used early rather than late in the course of the disease. Risk of treatment-induced MDS or AML may be associated not only with intensity of previous chemotherapy, but also with particular protocols used<sup>(7)</sup>. Other factors, including old age during myeloablative treatment, quality of re-injected cells and previous exposure to fludarabine and irradiation by external beam, have also been associated with treatment-related MDS/AML risk<sup>(8)</sup>. In lymphoma treatment, most centers have replaced the CTX+TBI protocol by BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan). Registry data indicate that treatment effectiveness is the same, while the frequency of secondary MDS/AML has decreased<sup>(9)</sup>.

An important modality in the treatment of FL is chemioimmunotherapy. Randomized trials revealed an improved overall survival rate and progression-free survival rate for combination of chemotherapy and rituximab compared with chemotherapy alone as initial FL treatment<sup>(10,11)</sup>. Furthermore, continuation of rituximab after chemotherapy and chemioimmunotherapy after first recurrence also appears very promising<sup>(12)</sup>.

rozpadu zastosowanego izotopu. Dawka pochłonięta przez narządy zależy od stopnia ich nacieczenia, stąd stosunkowo małe znaczenie ma całkowita dawka pochłonięta (*total body dose*). Stosuje się pojęcia dawki pochłoniętej przez guz (w przypadku chłoniaków – powiększone węzły chłonne) i dawki pochłoniętej przez tzw. „narządy krytyczne” (np. szpik kostny), od uszkodzenia których zależą efekty uboczne RIT. U chorych poddanych RIT znana jest ilość izotopu, którym znakuje się przeciwciała bezpośrednio przed ich dożylnym podaniem, co charakteryzuje aktywność źródła, podana w milicurie (mCi) czy bekerelach (w układzie SI). Izotop  $^{131}\text{I}$  emituje zarówno promieniowanie  $\beta$ , jak i  $\gamma$ , co pozwala na zastosowanie kamery gamma do obrazowania miejsc, w których przyłączyły się przeciwciała. Właściwą radioimmunoterapię może poprzedzać indywidualna dozymetria po podaniu przeciwciał znakowanych niewielką dawką izotopu. Dawkę terapeutyczną oblicza się tak, by dawka pochłonięta w tzw. narządach krytycznych, od których zależy toksyczność radioimmunoterapii, nie wywoływała nadmiernych efektów niepożądanych. Izotop  $^{90}\text{Y}$  stosowany do znakowania Zevalinu emituje jedynie promieniowanie  $\beta$ , którego zasięg w tkankach mierzy się w milimetrach, nie może więc służyć do obrazowania dystrybucji przeciwciał. Do celów indywidualnej dozymetrii stosowano przeciwciała znakowane indem, niemniej ze względu na powtarzalność wyników ostatecznie uznano ją za zbędną przy dawce 0,4 mCi/kg. Mechanizm działania rytuksymabu (i innych przeciwciał monoklonalnych, które nie są sprzężone z izotopem) zależy głównie od zjawiska cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) i cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Dla osiągnięcia zamierzonego efektu do każdej komórki musi się przyłączyć wiele cząsteczek przeciwciał. Dawka ibrytumomabu jest wielokrotnie mniejsza ( $<1\text{ mg/m}^2$  w porównaniu z  $375\text{ mg/m}^2$ ), stąd mechanizmy immunologiczne mają odpowiednio mniejsze znaczenie. Każda z cząsteczek przeciwciała jest natomiast źródłem radioterapii, która oddziałuje na inne komórki w promieniu kilku milimetrów<sup>(13)</sup>. Radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu jest procedurą ambulatoryjną. Samo przygotowanie (znakowanie) przeciwciał i ich podanie musi się odbyć w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, z zachowaniem niezbędnych środków ochrony radiologicznej. Dla promieniowania  $\beta$  właściwe są osłony plastikowe (zastosowanie cienkich osłon z ołowiu może paradoksalnie zwiększyć ekspozycję z powodu powstania fotonów  $\gamma$  jako promieniowania hamowania). Po podaniu leku praktycznie nie ma żadnego ryzyka dla otoczenia chorego (personelu, członków rodziny). Gotowy do podania lek o objętości 10 ml znajduje się w strzykawce umieszczonej w plastikowej osłonie o grubości 2 cm. Ibrytumomab podawany jest dożylnie w czasie 10-minutowej infuzji przez wkłucie obwodowe (rozcieńczany przez przepływający strumień krwi) lub wkłucie

## RADIOIMMUNOTHERAPY (RIT)

There are three types of ionizing radiation: gamma rays –  $\gamma$  (photons with shorter wavelength and higher energy than X-rays), beta rays –  $\beta$  (in fact a beam of fast electrons) and alpha –  $\alpha$  (particles with greatest mass and energy and least penetration ability). Gamma and  $\beta$  rays exert a similar biological effect, taking into account their ability to reciprocal transformation. Depending on possessed energy, a  $\gamma$  ray photon may lose it completely, causing emission of an electron (photoelectric phenomenon), partly, causing emission of an electron and dispersed photon with lower energy (Compton phenomenon), or even lead to creation of an electron–positron pair. Similarly, deceleration of a fast-moving  $\beta$  particle near an atom nucleus, may result in its diffraction (dispersion) and emission of a photon. In radioimmunotherapy, there is constant exposure of lymphoma cells to  $\beta$  or  $\beta$  and  $\gamma$  rays of low energy over a period depending on half-life time of isotope used. Dose absorbed by organs depends on the degree of their infiltration, therefore total body dose is of limited clinical significance. More commonly used notion is tumor dose (in the case of lymphoma – enlarged lymph nodes) and critical organs dose (e.g. bone marrow), whose damage determines side effects of RIT. In patients undergoing radioimmunotherapy (RIT), the quantity of isotope used to label antibodies directly before i.v. injection is known, thus enabling determination of source activity expressed in millicurie or becquerel (SI). The isotope  $^{131}\text{I}$  emits both  $\beta$  and  $\gamma$  radiation, enabling the use of gamma-cameras to visualize location of bound antibodies. RIT proper may be preceded by individual dosimetry after administration of antibodies labeled with a small dose of isotope. Therapeutic dose is calculated in such a way that dose absorbed by critical organs responsible for RIT-related toxicity does not elicit overly severe adverse effects. The isotope  $^{90}\text{Y}$  used in labeling of Zevalin emits  $\beta$  rays only, whose depth of penetration is a few millimeters, so it can not be used to visualize the distribution of antibodies. Individual dosimetry was performed using indium-labeled antibodies, but due to consist results, it was ultimately deemed superfluous at doses of 0.4 mCi/kg. Mechanism of action of rituximab (and of other monoclonal antibodies not isotope-labeled) depends mainly on the phenomenon of complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). In order to achieve the desired effect, each cell must bind with many molecules of antibodies. The dose of ibritumomab is several-fold lower ( $<1\text{ mg/m}^2$  vs.  $375\text{ mg/m}^2$ ), therefore immune mechanisms are much less important. On the other hand, each molecule of antibody is a source of radiotherapy, affecting other cells within a radius of several millimeters<sup>(13)</sup>. RIT using ibritumomab is essentially an outpatient procedure. Preparation (labeling) of antibodies and their application must take place at the Nuclear Medicine Unit, observing all necessary regulations of radiation

centralne (rozcieńczany w trakcie podawania przez szybki wlew soli). Podanie ibrytumomabu poprzedza infuzja dwóch dawek rytuksymabu: 250 mg/m<sup>2</sup>, 7 dni i 4 godziny przed samą procedurą RIT. Dawka rytuksymabu podana tydzień wcześniej, zgodnie z zalecanym schematem podania ibrytumomabu, pierwotnie poprzedzała dozymetrię (podanie przeciwciała znakowanego indem). Nadal odgrywa ona jednak ważną rolę, zwłaszcza u chorych, którym RIT podaje się bez wcześniejszej redukcji masy guza, przyczynia się mianowicie do zmniejszenia ilości komórek chłoniakowych (CD20+) we krwi i szpiku. Obniża to toksyczność, poprawia dystrybucję znakowanych izotopem przeciwciał i zwiększa skuteczność radioimmunoterapii. Warunkiem podania Zevalinu jest prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, wyrażająca się liczbą neutrofilii ponad 1,5 G/l i liczbą płytek ponad 150 G/l, oraz brak hipoplazji czy nacieczenia szpiku procesem zasadniczym w stopniu większym od 25%. Dawka (dozymetria) leku zależy od wagi pacjenta – zwykle podaje się 0,4 mCi/kg, nie przekraczając dawki 32 mCi. U chorych z małopłytkowością niewielkiego stopnia (100-150 G/l) dawkę należy obniżyć do 0,3 mCi/kg<sup>(13)</sup>.

Z wyników badań przedstawionych podczas 48. dorocznego zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (American Society of Hematology, ASH) w Orlando wynika, że Zevalin daje wysoki odsetek całkowitych remisji (*complete response*, CR), wynoszący 73% u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (NHL) o niskim stopniu złośliwości, u których standardowe leczenie chemioterapią w połączeniu z rytuksymabem (R-chemioterapia) było nieskuteczne<sup>(14)</sup>. Podstawą dla zarejestrowania przez FDA w lutym 2002 roku <sup>90</sup>Y-ibrytumomabu tiuksetanu do leczenia chłoniaka grudkowego we wznowie lub opornego na leczenie były wyniki czterech badań klinicznych. W jednym z nich<sup>(15)</sup> ustalono optymalną dawkę izotopu – w kolejnych kohortach podawano 0,2, 0,3 i 0,4 mCi/kg. Jej zwiększenie korelowało z wyższym odsetkiem odpowiedzi na radioimmunoterapię (wskaźnik ORR, w tym CR) oraz wydłużeniem czasu jej trwania: u osób z częściową remisją (*partial response*, PR) lub całkowitą remisją (CR) wynosił odpowiednio 12,5 do 13,3 i 15,4 miesiąca. W randomizowanym badaniu klinicznym porównywano radioimmunoterapię (ibrytumomab) z monoterapią rytuksymabem<sup>(15)</sup> (porównywano 2 dawki rytuksymabu 250 mg/m<sup>2</sup> + ibrytumomab z 4 dawkami rytuksymabu 375 mg/m<sup>2</sup>). Randomizacja 143 chorych pozwoliła na wykazanie większego odsetka odpowiedzi (ORR, w tym CR: odpowiednio 80% vs 56%, p=0,002 i 30% vs 16%, p=0,04) na korzyść radioimmunoterapii. Liczba chorych, których włączono do badania, była jednak zbyt mała, by wypowiedzieć się jednoznacznie o czasie do progresji choroby: różnica 14,2 vs 12,1 miesiąca nie osiągnęła istotności statystycznej. W kolejnym badaniu powrócono do pytania o wysokość dawki RIT, stosując 0,3 mCi/kg u chorych z małopłytkowością niewielkiego stopnia (100-150 G/l)<sup>(16)</sup>. Ibrityumomab okazał się

protection. For  $\beta$  rays, sufficient are plastic shields (use of thin lead shields may paradoxically increase exposure because of creation of photons gamma as deceleration radiation). After administration of the drug, there is no risk for patient's environment (personnel, relatives). Ready-to-use drug, as a 10 ml solution, is placed in a syringe placed in a 2-cm-thick plastic container. Ibritumomab is administered intravenously during a 10-minutes' infusion via a peripheral port (diffused by stream of blood passing by) or via a central port (diluted during infusion by rapid saline flow). Administration of ibritumomab is preceded by infusion of two doses of rituximab: 250 mg/m<sup>2</sup>, 7 days and 4 hours before RIT. The dose of rituximab administered 7 days before, according to current protocol of ibritumomab use, initially preceded dosimetry (administration of indium-labeled antibodies). However, it still plays an important role, mainly in patients receiving RIT without previous tumor mass reduction, as it contributes to reduction of numbers of lymphoma cells (CD20+) in blood and bone marrow. This may reduce toxicity, improve distribution of isotope-labeled antibodies and enhances RIT efficacy. A precondition for Zevalin treatment is normal hematopoietic function, evidenced by level of polymorphonuclear leukocytes exceeding 1.5 G/L and thrombocytes exceeding 150 G/L as well as lack of hypoplasia or infiltration of bone marrow by underlying disease by more than 25%. Dose (dosimetry) of the drug depends on patient's weight – usual dose is 0.4 mCi/kg and not more than 32 mCi. In patients with mild thrombocytopenia (100-150 G/L) the dose should be reduced to 0.3 mCi/kg<sup>(13)</sup>.

Results of studies presented at the American Society of Hematology 48<sup>th</sup> Annual Meeting in Orlando indicate that Zevalin provides a high rate of complete responses (CR), approaching 73% in patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma (NHL), where standard chemotherapy combined with rituximab proved ineffective<sup>(14)</sup>. The basis for FDA registration of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in February 2002 in the treatment of recurrent or treatment-resistant FL were results of 4 clinical trials. One of them<sup>(15)</sup> defined the optimal dose of isotope, administering in consecutive cohorts 0.2, 0.3 and 0.4 mCi/kg. Dose escalation correlated with higher overall response rates (ORR), including CR and prolonged duration thereof (in PR/CR patients, 12.5, 13.3 and 15.4 months, respectively). In a randomized clinical trial RIT (ibritumomab) was compared with rituximab monotherapy<sup>(15)</sup> (two doses of rituximab 250 mg/m<sup>2</sup> + ibritumomab vs. 4 doses of rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>). Randomization of 143 patients enabled demonstration of superior ORR (including CR; 80% vs. 56%, respectively; p=0.002 and 30% vs. 16%; p=0.04) in favor of RIT. Number of patients recruited was however too modest to allow clear-cut statements on time to progression: the difference 14.2 vs. 12.1 months did not reach statistical significance. Another study posed again the question about optimal RIT dose – 0.3 mCi/kg was used in patients with mild thrombocytopenia (100-150 G/L)<sup>(16)</sup>. Ibritumomab proved also effective

również skuteczny u pacjentów opornych na wcześniej stosowany rytuksymab (co zdefiniowano jako brak odpowiedzi lub progresję w czasie krótszym od 6 miesięcy). W celu poprawy skuteczności terapii chłoniaka grudkowego podjęto próby stosowania radioimmunoterapii w leczeniu kondycjonującym przed autotransplantacją<sup>(17)</sup>. W pracy opublikowanej przez izraelski ośrodek<sup>(18)</sup> zostało omówione badanie, do którego włączono 23 pacjentów (mediana wieku – 55 lat, zakres: 35-66), z chłoniakami grudkowymi opornymi na standardową terapię. W leczeniu stosowano rytuksymab w dawce 250 mg/m<sup>2</sup>, a następnie ibrytumomab tiuksetanu w dawce 0,4 mCi/kg podawany w dniu -14. i typowe dawki chemioterapii BEAM, które rozpoczynano stosować w dniu -6. U wszystkich chorych doszło do wszczęcia układu krwiotwórczego. Potem oceniano 20 pacjentów. U 11 osiągnięto CR, u 9 – PR, a u 5 z nich CR pojawiło się w dalszej obserwacji (ogólny wskaźnik CR 76%). Próbowano także zwiększać dawki ibrytumomabu tiuksetanu. Devizzi i wsp. w pracy z 2008 roku<sup>(19)</sup> omówili stosowanie znacznie wyższych dawek niż obecnie przyjęte. Do badania włączano pacjentów z nawrotem choroby lub chemioopornością (n=25 lub *de novo* wysokiego ryzyka – n=5). Jedynym kryterium wyłączenia z badania były chłoniaki OUN oraz stan ogólny ECOG ponad 3. Nie brano więc pod uwagę zajęcia szpiku przez chorobę, jak to się ogólnie przyjmuje. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS) i czas przeżycia wolnego od zdarzeń (*event free survival*, EFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi było bezpieczeństwo stosowania wysokiej dawki leku. W celu obniżenia toksyczności hematologicznej komórki macierzyste podawano w 7. i 14. dniu po zastosowaniu <sup>90</sup>Y-ibrytumomabu tiuksetanu. Trzynastu pacjentów otrzymywało <sup>90</sup>Y-ibrytumomab tiuksetanu w dawce 0,8 mCi/kg, a 17 pacjentów – w dawce 1,2 mCi/kg. Po tak dużych dawkach toksyczność hematologiczna była łagodna do umiarkowanej i krótkotrwała. Zakażenia wystąpiły u 27% chorych (żaden nie miał stopnia ciężkości większego niż 3). Po medianie czasu obserwacji, czyli po upływie 30 miesięcy (zakres od 22 do 48 miesięcy), nie stwierdzono późnych uszkodzeń szpiku kostnego lub wtórnych zaburzeń chromosomalnych. OS wyniósł 87%, a EFS 69%. Duże dawki <sup>90</sup>Y-ibrytumomabu tiuksetanu wydają się innowacyjną metodą leczenia bez odległej toksyczności hematologicznej. Zastosowano także <sup>90</sup>Y-ibrytumomab tiuksetanu w przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych<sup>(20)</sup>. Kondycjonowanie ze zredukowaną intensywnością (RIC) zmniejsza śmiertelność związaną ze schematem przygotowawczym stosowanym przed podaniem przeszczepu, ale mogą zdarzać się nawroty choroby. Badanie to miało na celu ocenę bezpieczeństwa oraz skuteczności zastosowania tiuksetanu ibrytumomabu (Zevalin) w połączeniu z RIC u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem. Badaniem objęto 12 pacjentów (mediana wieku 54 lata, zakres

in patients resistant to previously used rituximab (defined as lack of response or progression within less than 6 months). In order to improve the effectiveness of FL treatment, attempts were made to use RIT in conditioning before autotransplantation<sup>(17)</sup>.

In a paper published by an Israeli center<sup>(18)</sup>, 23 patients have been recruited (median age 55 years, range: 35-66) with FL resistant to standard treatment. They received rituximab (250 mg/m<sup>2</sup>), followed by ibritumomab tiuxetan (0.4 mCi/kg) administered on day -14 and standard dosed of BEAM protocol chemotherapy starting on day -6. All patients received hematopoietic cells' transplantation. Final analysis encompassed 20 patients: 11 achieved CR, 9 – PR, while 5 others achieved CR later in the course of follow-up (cumulative CR rate – 76%). Attempts at escalation of ibritumomab dose were published in 2008<sup>(19)</sup>, where doses much higher than currently accepted have been used. The study included patients with recurrence or treatment-resistant (n=25) or initially considered as high-risk (n=5). The only exclusion criterion were CNS lymphoma and general condition exceeding ECOG grade 3. Bone marrow invasion was not taken into account, in contrast to what is generally done. Primary endpoints were: overall survival time (OS) and event-free survival time (EFS). Secondary endpoints was safety of high-dose therapy. In order to reduce hematological toxicity, hematopoietic stem cells were administered on days 7 and 14 after application of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan. The drug was administered at a dose of 0.8 mCi/kg (n=13) or 1.2 mCi/kg (n=17). In spite of such high doses, hematological toxicity was mild-to-moderate and transient. Infections developed in 27% of the patients and none of them has had it at severity grade exceeding 3. After a median follow-up time of 30 months (range: 22-48 months), no late bone marrow damage or secondary chromosomal lesions have been noticed. OS and EFS rates were 87% and 69%, respectively. High doses of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan appear a novel treatment modality devoid of delayed hematological toxicity. <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan has been also used in transplantation of allogenic hematopoietic cells<sup>(20)</sup>. Reduced intensity conditioning (RIC) contributes to reduced mortality associated with pretransplantation conditioning protocol, but recurrences do occur. The aim of this study was to assess safety and effectiveness of Zevalin (ibritumomab tiuxetan) combined with RIC in patients with late-stage lymphoma. The study included 12 patients (median age 54 years, range: 37-62) with active disease documented by PET CT scan. Zevalin was administered at the dose of 0.4 mCi. Preventive measures against graft-versus-host disease continued 3 months after transplantation, in order to increase the graft-versus-lymphoma effect. Take of graft (engraftment) was obtained in all patients after a mean of 14 days. CR/PR was obtained in 83% of the cases. After a median follow-up of 21 months (range: 12-37), PFS rate was 33%. Only 3 patients suffered disease recurrence. Non-relapse mortality rate was 43%, mainly due to acute graft-versus-host

37-62) z czynną chorobą udokumentowaną badaniem PET CT. Zevalin podawano w dawce 0,4 mCi. Stosowanie profilaktyki rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi było ograniczone do 3 miesięcy po podaniu przeszczepu do zwiększenia efektu przeszczep przeciwko chłoniakowi. U wszystkich chorych doszło do wszczepienia (*engraftment*) średnio w +14. dniu. Osiemdziesiąt trzy procent osiągnęło CR/PR. W czasie obserwacji (mediana) wynoszącym 21 miesięcy (12-37) wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji PFS 2 wyniósł 33%. Tylko 3 chorych miało nawrót choroby. Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (*non-relapse mortality*, NRM) wyniosła 42%, głównie z powodu ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zevalin-RIC wydaje się opcją terapeutyczną, ale zwraca uwagę wysoki odsetek występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Poprawę wyników leczenia prawdopodobnie można osiągnąć przez zastosowanie tej terapii we wcześniejszym okresie leczenia choroby oraz zastosowanie leczenia immunosupresyjnego – profilaktyki rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przez dłuższy czas.

### OPIS PRZYPADKU

Chory, lat 29, z ustalonym rozpoznaniem chłoniaka grudkowego (2009 rok) został przyjęty do ośrodka przeszczepiania szpiku w celu wykonania procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyjściowo, w momencie rozpoznania, stadium zaawansowania oceniono na IIIA, typ histologiczny – IIIa. Nie stwierdzono zajęcia szpiku przez chorobę. Po ustaleniu rozpoznania przeprowadzono 8 cykli chemioimmunoterapii R-CHOP, po których na podstawie badania PET CT stwierdzono częściową remisję (pozostały węzły chłonne ze zwiększoną aktywnością metaboliczną pod przeponą). Podjęto decyzję o przeprowadzeniu leczenia konsolidującego wspomaganego następnym przeszczepieniem autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej. Przed autoHSCT wykonano jeszcze badanie szpiku z wykorzystaniem immunofenotypowania i trepanobiopsję w celu oceny, czy jest obecny naciek szpiku kostnego przez komórki chłoniaka. Biorąc pod uwagę młody wiek chorego, częściową oporność na standardową immunochemioterapię, podjęto decyzję, że w leczeniu konsolidującym zastosowany zostanie schemat Z-BEAM. Kondycjonowanie rozpoczęto w -21. dobie przed autotransplantacją (24 lipca 2010 r.) poprzez podanie rytuksymabu w dawce 250 mg/m<sup>2</sup>, następnie 30 lipca 2010 r., czyli w -14. dobie, ponownie podano rytuksymab w dawce 250 mg/m<sup>2</sup>, a 4 godziny później <sup>90</sup>Y-ibrytomomab tiuksetanu (Zevalin) w dawce 0,4 mCi/kg. 7 sierpnia 2010 r. rozpoczęto kondycjonowanie według schematu BEAM. Przed jego włączeniem w badaniu morfologii krwi stwierdzono miernego stopnia małopłytkowość – 111 tys./μl, WBC – 3,5 G/l, neutrofile – 2,0 G/l, limfocyty – 1,2 G/l,

disease. Zevalin-RIC appears a viable therapeutic option, while noteworthy is a high rate of acute graft-versus-host disease. An improvement of outcomes may probably be obtained by implementing this therapy at an earlier phase of disease and use of immunosuppressive medication as prevention of graft-versus-host disease for a longer time.

### CASE REPORT

Male, aged 29, diagnosed with a FL since 2009, was admitted to a bone marrow transplantation center for transplantation of hematopoietic stem cells. At baseline, his clinical stage was IIIA and his histological type – IIIa. No bone marrow invasion was detected. After confirmation of diagnosis, he received 8 courses of chemioimmunotherapy (R-CHOP). Subsequent PET CT revealed partial remission with remaining subdiaphragmatic lymph nodes with elevated metabolic activity. A decision was made to perform consolidation treatment reinforced by subsequent transplantation of autologous hematopoietic stem cells from peripheral blood. Prior to autoHSCT, a repeat bone marrow study was performed using immunophenotyping and trepanobiopsy in order to state the presence of bone marrow invasion by lymphoma cells. Taking into account the patient's young age and his partial resistance to standard immunochemotherapy, a decision was made to use the Z-BEAM protocol as consolidation treatment. Conditioning was started on -21 day prior to autoHSCT (24.07.2010) by administering rituximab at a dose of 250 mg/m<sup>2</sup>, repeated on -14 day (30.07.2010) followed 4 hours later by <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) at a dose of 0.4 mCi/kg. Conditioning according to the BEAM protocol started on 7.08.2010. Lab studies performed before starting treatment revealed moderate thrombocytopenia – 111 K/μl, leukopenia – 3.5 G/L, neutropenia – 2.0 G/L, lymphopenia – 1.2 G/L, hemoglobin – 12.4 g/dl, hematocrit – 34.4%. Ursodeoxycholic acid and low molecular weight heparin were administered to prevent hepatic veno-occlusive disease (VOD) until reduction of platelet count to less than 30 K/μ. Rinsing of oral cavity with nystatin solution and Caphosol administered throughout his entire hospitalization in order to prevent oral mucositis. Viral infections were prevented using acyclovir and pneumocystosis – by Biseptol (trimethoprim/sulfamethoxazole) (until -1 day before transplantation and then starting on day +30). On day 0, i.e. 30.08.2010, the patient received his transplant, containing 2.4×10<sup>6</sup> CD34+ cells per kg. The procedure was well tolerated and no complications were reported. After transplantation, reactivation of CMV infection was monitored twice-a-week by serum PCR and fungal infection was monitored by blood PCR. On +6 post-transplant day the patient developed fever and elevated transaminase activity. Physical examination did not reveal signs of infection. Imaging studies (chest X-ray and abdominal sonography) did not reveal any



Hgb – 12,4 g/dl, HCT – 34,4%. W profilaktyce choroby okluzyjnej żył wątrobowych (*hepatic veno-occlusive disease*, VOD) stosowano preparat kwasu ursodeoksycholowego oraz heparynę drobnocząsteczkową (do momentu spadku wartości PLT <30 tys.). Jako profilaktykę zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stosowano płukanie zawiesiną nystatyny oraz preparat Caphosol przez cały okres pobytu chorego w ośrodku. W profilaktyce zakażeń wirusowych stosowano acyklowir, a w profilaktyce pneumocystodozy Biseptol (do -1. doby przed przeszczepieniem, a potem od +30. doby). W dniu 0, czyli 13 sierpnia 2010 r., podano przeszczep zawierający  $2,4 \times 10^6$ /kg masy ciała komórek CD34+. Infuzję komórek chory zniósł dobrze, bez powikłań. Po przeszczepieniu dwa razy w tygodniu monitorowano reaktywację zakażenia wirusem CMV metodą PCR w surowicy oraz raz w tygodniu badano krew metodą PCR w kierunku zakażeń grzybami pleśniowymi. W +6. dobie po przeszczepieniu u chorego pojawiły się stany gorączkowe i jednocześnie zaobserwowano wzrost stężenia transaminaz. Badanie przedmiotowe nie wykazało objawów infekcji. W badaniach obrazowych (rentgen klatki piersiowej oraz USG brzucha) nie wykazano nieprawidłowości. Badania CMV DNA i *Aspergillus* wypadły ujemnie. Do powikłania tego doszło w okresie agranulocytozy po Z-BEAM. Początkowo stosowano antybiotykoterapię przeciwbakteryjną (Tienam, Vancomycyna) i G-CSF. Stany gorączkowe jednak nie ustępowały, a jednocześnie narastały wartości transaminaz (maksymalne wartości to AST – 1108 U/l i ALT – 1391 U/l). Zdecydowano o włączeniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego – lizosomalną amfoterycyną (Abelcet). Po włączeniu tej terapii uzyskano normalizację wartości transaminaz i ustąpienie gorączek, a więc był to pośredni dowód na grzybicze tło gorączek i objawów uszkodzenia wątroby. W czasie pobytu w Ośrodku Przeszczepiania, zanim doszło do rekonstrukcji układu krwiotwórczego, chory wymagał przetoczenia łącznie 9 jednostek napromienionego koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i 25 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (KKP). 31 sierpnia 2010 r. (+18. doba) wartość granulocytów wzrosła – >0,5 tys./ $\mu$ l, a 2 września 2010 r. (+20. doba) wyniosła >1,0 tys./ $\mu$ l. Wartość PLT >20 tys./ $\mu$ l chory osiągnął 4 września 2010 r. (+22. doba). Pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym w +24. dobie po przeszczepieniu. Wypisano go z wartością PLT wynoszącą 37 G/l, ale bez jakichkolwiek objawów skazy. W dniu wypisu stwierdzono także umiarkowaną niedokrwistość (Hb – 9,9 g/dl przy wartości retikulocytów 4,4%). Wartości układu białokrwinkowego były prawidłowe (WBC – 5,7 G/l, GRAN – 4,0 G/l). Kontrolne badania krwi 21 września 2010 r. (+39. doba) nie wykazały istotnych nieprawidłowości (Hb – 11,4 g/dl, retikulocyty – 3,4%, PLT 102 G/l, WBC – 7,11 G/l, GRAN – 3,66 G/l). Badanie PET CT w marcu 2011 roku wskazuje na utrzymywanie się całkowitej remisji.

pathology. Tests for CMV DNA and *Aspergillus* were negative. This complication developed during Z-BEAM-related agranulocytosis. The patient was started on antibacterial antibiotic therapy (Tienam, Vancomycyna) and G-CSF. However, his febrile states did not resolve and transaminase activity increased (maximal values: AST – 1108 U/l, ALT – 1391 U/l). Empirical antifungal treatment was started using lysosomal amphotericin (Abelcet). This resulted in normalization of transaminase activity and resolution of fever, providing an indirect evidence to fungal etiology of fever and liver damage. During his stay at the Transplantation Center, before reconstitution of his hematopoietic system, the patient required transfusion of a total of 9 units of irradiated packed erythrocytes and 25 units of packed platelets. On 31.08.2010 (day +18) his granulocyte count rose over 0.5 G/L and on day +20 over 1.0 G/L. Platelet level of over 20 G/L was achieved on day +22. The patient was discharged home in a good general condition on day +24. He was discharged with a platelet level of 37 G/L, without any signs of diathesis. There was also a mild anemia (hemoglobin level of 9.9 g/dl and reticulocyte level of 4.4%). Leukocyte counts were normal (WBC 5.7 G/L, granulocytes 4.0 G/L). Control lab tests performed on day +39 were roughly normal (hemoglobin 11.4 g/dL, reticulocytes 3.4%, platelets 102 G/L, WBC 7.11, granulocytes 3.66 G/L). PET CT scan obtained in March 2011 indicates a complete remission.

## DISCUSSION

In the presented case of a 29 years old male we used the Z-BEAM conditioning regimen with transplantation of autologous hematopoietic stem cells. Reasons for our adopting this modality were young age and incomplete response to previous therapy, which most probably would entail further unfavorable course of the disease. According to available literature, use of Z-BEAM as myeloablative regimen may increase the rate of therapeutic responses in lymphoma patients resistant to standard chemotherapy or chemoimmunotherapy<sup>(21)</sup>. In these authors' opinion, patients with FL or other "slow" lymphoma and "residual disease" confirmed mainly by PET CT studies, at the time of transplantation might require the use of radioimmunotherapy in myeloablative regimen as an alternative to standard chemotherapy or chemoimmunotherapy. Disputable is escalation of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in patients with partial (incomplete) remission and an over 25% invasion of bone marrow by lymphoma prior to transplantation, even if we plan subsequent transplantation of hematopoietic stem cells and consider radioimmunotherapy as part of myeloablative treatment. We can not foresee the impact of  $\beta$  radiation on bone marrow stroma and whether in some groups of patients (e.g. previously undergoing long-term chemotherapy) may have problems with engraftment. This is a comment related to the report by Devizzi et al.<sup>(19)</sup> We do not know exactly, who kind of late sequels

## OMÓWIENIE PRZYPADKU

W przedstawionym przypadku 29-letniego mężczyzny zastosowano reżim kondycjonujący Z-BEAM przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Przyczynami takiej metody przygotowania do przeszczepienia były młody wiek chorego i niepełna odpowiedź na dotychczasową terapię, co zapewne wpłynęłoby na dalszy, najpewniej niekorzystny przebieg choroby. Wprowadzenie Z-BEAM jako reżimu mieloablacyjnego według piśmiennictwa może zwiększyć odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych z chłoniakami opornymi na standardową chemioterapię czy chemioimmunoterapię<sup>(21)</sup>. Zdaniem autorów u młodych chorych z chłoniakami grudkowymi lub innymi chłoniakami „powolnymi” i z obecną „chorobą resztkową”, potwierdzoną przede wszystkim badaniem PET, należy przy okazji procedury przeszczepienia rozważyć wykorzystanie radioimmunoterapii w reżimie mieloablacyjnym, alternatywnie do standardowej chemioterapii lub chemioimmunoterapii. Kontrowersyjne może być eskalowanie dawki <sup>90</sup>Y-ibrytomomabu tiuksetanu u chorych z niepełną remisją (PR) i zajęciem szpiku przez chłoniaka przed przeszczepieniem >25%, nawet jeżeli mamy zamiar potem przeszczepić komórki krwiotwórcze i traktujemy radioimmunoterapię jako składnik leczenia mieloablacyjnego. Nie wiemy bowiem, jaki może być wpływ promieniowania β na podścielisko szpiku i czy w pewnych grupach chorych (np. wcześniej długo leczonych chemioterapią) może dojść do trudności z przyjęciem się przeszczepu (*engraftment*). Jest to dygresja dotycząca wyników przedstawionych przez Devizziego i wsp.<sup>(19)</sup> Nie wiemy do końca, jakie późne konsekwencje mogą się ujawnić po latach od chwili zastosowania radioimmunochemioterapii. Czy będzie zwiększona zachorowalność na zespoły mielodysplastyczne i wtórne ostre białaczki w porównaniu z osobami leczonymi wyłącznie chemioterapią lub chemioimmunoterapią?

## WNIOSKI

1. Z-BEAM, tak jak inne metody kondycjonowania z wykorzystaniem radioimmunoterapii przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, jest ważną opcją terapeutyczną we wszystkich chłoniakach potencjalnie opornych na chemioterapię („powolnych”).
2. Zevalin wraz z wysokodawkową chemioterapią można obecnie stosować jako jeden ze składników leczenia mieloablacyjnego przed przeszczepianiem.
3. Istnieje możliwość zastosowania tego typu terapii w warunkach polskich po odpowiednim dopracowaniu wszystkich szczegółów odnośnie do organizacji zastosowania Zevalinu, gdyż jest on podawany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, który ma pełne możliwości techniczne sprzężenia przeciwciała monoklonalnego z izotopem.

may manifest years after radioimmunochemotherapy, e.g. an increased incidence of myelodysplastic syndromes and secondary acute leukemias as compared with persons treated by chemotherapy or chemoimmunotherapy alone.

## CONCLUSIONS

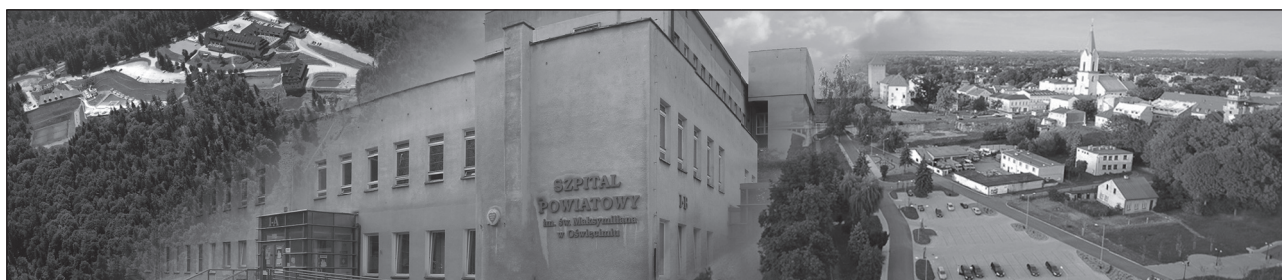
1. Z-BEAM as well as other conditioning regimens using radioimmunotherapy preceding transplantation of hematopoietic stem cells is an important therapeutic option in all lymphomas potentially resistant to chemotherapy (“slow”).
2. Zevalin combined with high-dose chemotherapy may now be used as a component of myeloablative regimen preceding transplantation.
3. This type of therapy may be implemented in Poland after adequate working out of all details concerning Zevalin administration, as this should be done in the setting of Nuclear Medicine Unit, disposing of all technical facilities needed to bind monoclonal antibody with isotope.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp.: World Health Organisation classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3835-3849.
2. Buske C., Hoster E., Dreyling M. i wsp.: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504-1508.
3. Kalinka-Warzocho E.: Optymalizacja leczenia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 140-149.
4. Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. i wsp.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2453-2463.
5. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. i wsp.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-449.
6. Sebban C., Mounier N., Brousse N. i wsp.: Standard chemotherapy with interferon compared to CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540-2544.
7. Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. i wsp.: Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4926-4933.

8. Friedberg J.W., Neuberger D., Stone R.M. i wsp.: Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3128-3135.
9. Montoto S., Rohatiner A.Z., Canals C. i wsp.: Long-term follow-up of high-dose treatment (HDT) with autologous haematopoietic progenitor cell support in 702 patients (pts.) with follicular lymphoma (FL): an EBMT registry study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 428s (abstr. 7526).
10. Marcus R., Imrie K., Belch A. i wsp.: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
11. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp.: The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064-3071.
12. Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. i wsp.: Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-4008.
13. Jurczak W., Wróbel T., Mazur G., Knopińska-Postuszny W.: Radioimmunoterapia w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Acta Haematologica Polonica* 2006; 37: 505-518.
14. Ogura M., Morishima Y., Watanabe T. i wsp.: 90Y ibritumomab tiuxetan (Y2B8, Zevalin®) radioimmunotherapy (RIT) is highly effective for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) pretreated with rituximab-containing chemotherapy (R-chemo): Japanese Multicenter Phase II Study. *Blood* 2006; 108: abstr. 783a.
15. Witzig T.E., White C.A., Wiseman G.A. i wsp.: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3793-3803.
16. Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. i wsp.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2453-2463.
17. Wiseman G.A., Gordon L.I., Multani P.S. i wsp.: Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; 99: 4336-4342.
18. Shimoni A., Zwas S.T., Oksman Y. i wsp.: Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Exp. Hematol.* 2007; 35: 534-540.
19. Devizzi L., Guidetti A., Tarella C. i wsp.: High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5175-5182.
20. Shimoni A., Zwas S.T., Oksman Y. i wsp.: Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in patients with chemorefractory non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 355-361.
21. Gisselbrecht C., Bethge W., Duarte R.F. i wsp.: Current status and future perspectives for yttrium-90 (<sup>90</sup>Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 1007-1017.



## XVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa POSTĘPY W GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ Kocierz, 7-8 września 2012 r.

- Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Klinika Ginekologii Onkologicznej
- Szpital Powiatowy w Oświęcimiu
- Starostwo Powiatowe w Oświęcimiu
- Urząd Miasta Oświęcim

### Patronat naukowy:

Konsultant województwa małopolskiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej  
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojas

### Organizator:

Szpital Powiatowy w Oświęcimiu  
Dr n. med. Andrzej Korfanty

