

Vysokodávková chemoterapie a autologní transplantace krvetočných buněk

Vladimír Maisnar

**II. interní klinika – OKH
FN a LF UK Hradec Králové**

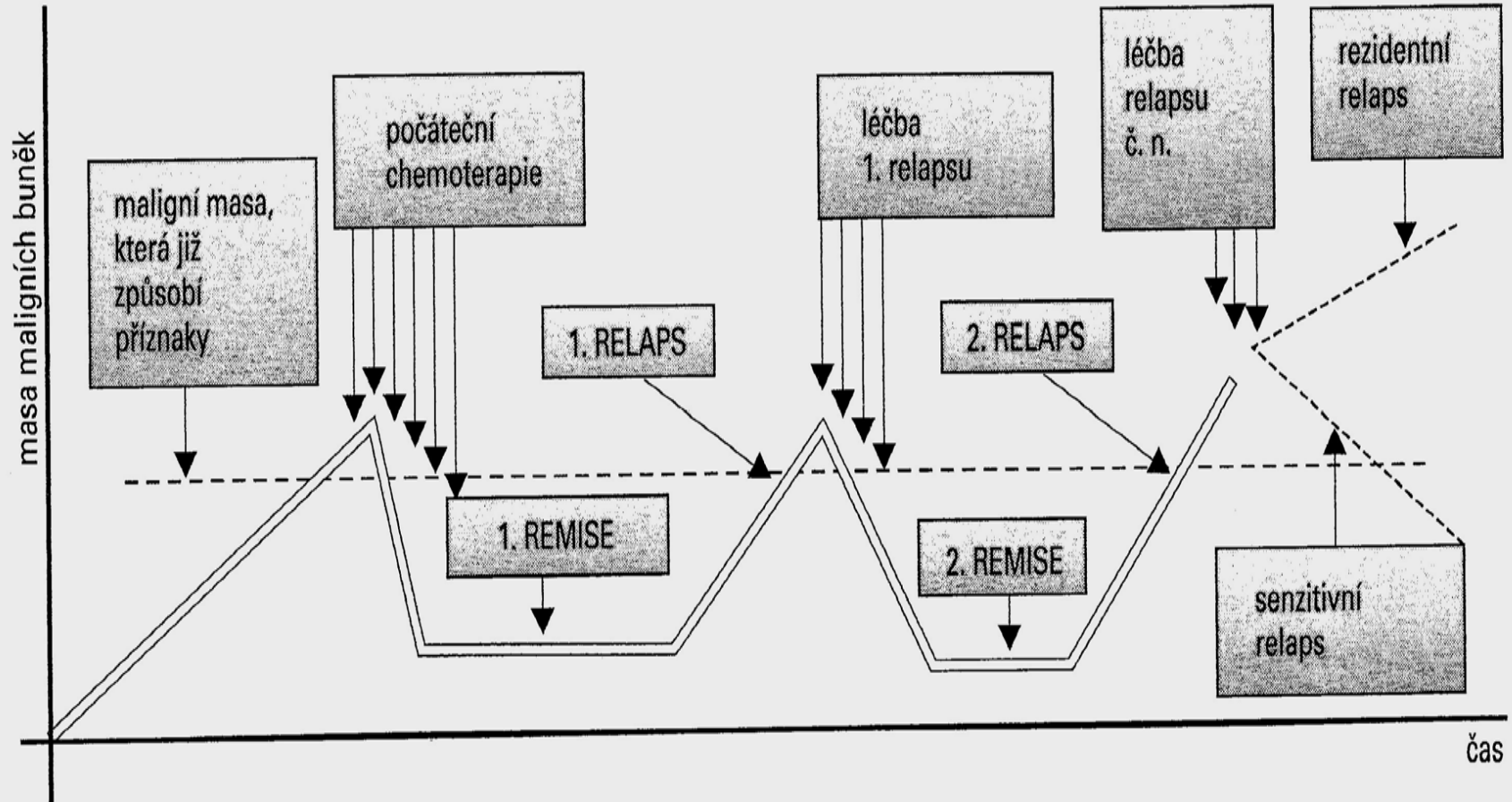
Seminář pro pacienty s MM

Lednice, září 2005

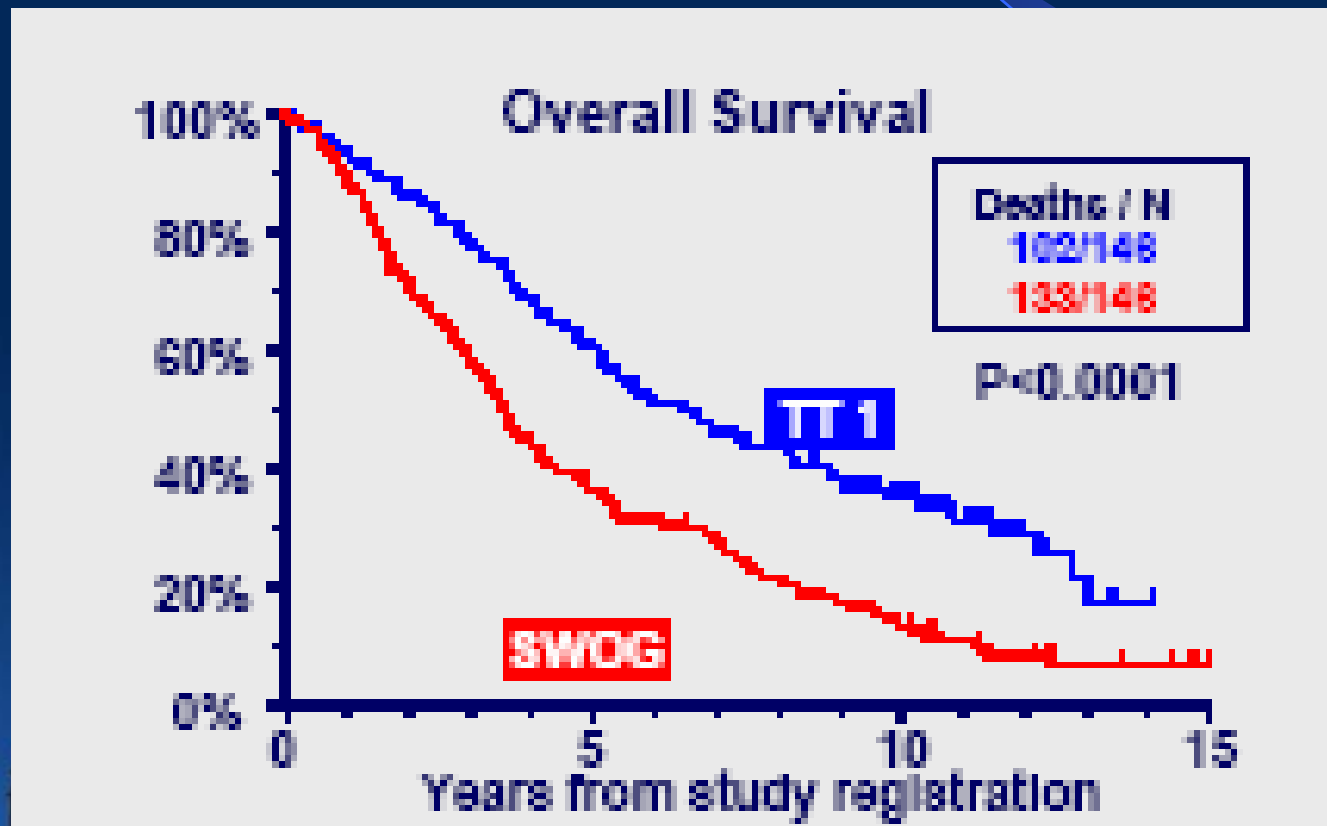
Vývoj transplantační léčby MM

- 1918-45** radioterapie je jedinou možnou léčbou
- 50. léta** začíná éra cytostatik
- 1962** Bergsagel zavedl melphalan a následně Alexanian využil kombinace s kortikoidy
- 1976-92** zavádění kombinačních režimů (1984 VAD)
- 1986** Barlogie 1. využívá autologní transplantaci s interferonem alfa v rámci udržovací léčby
- 1984-99** široké využití transplantačních metodik,
v rámci ČR poprvé V/1996 v Hradci Králové
- 1999** znovuobjevení Thalidomidu
- 2000** nové postupy a testování nových přípravků
= protilátky, vakcinace, Revlimid a Actimid,
Velcade, Doxil, Trisenox, inhibitor VEGF ...

Průběh onemocnění MM



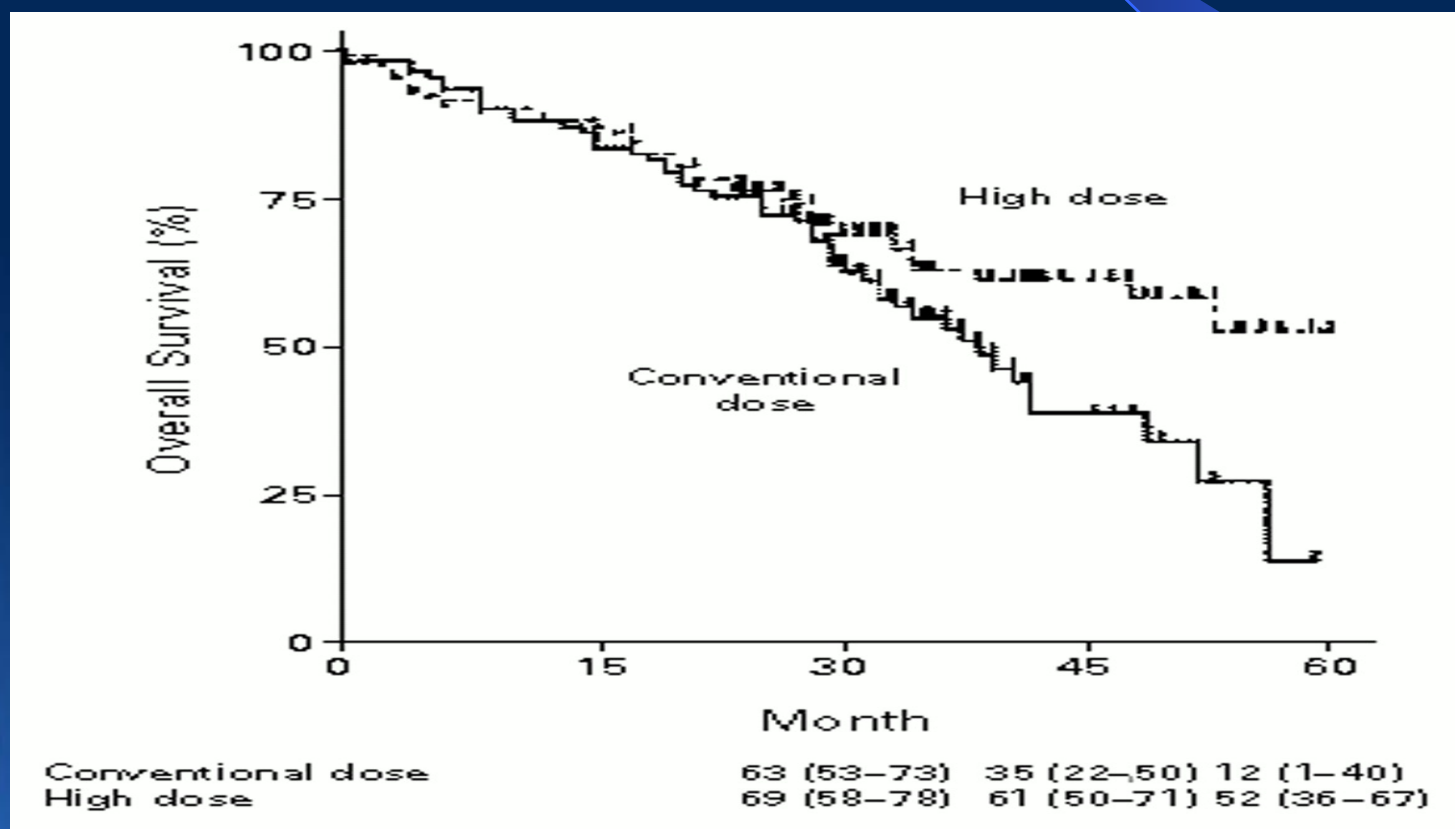
Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, et al. **Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma.** Blood 1999; 93: 55-65.



Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, et al.

A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in MM. Inter Groupe Francais du Myeloma (IFM).

N Engl J Med 1996; 335: 91-7.



Srovnání výsledků konvenční a „high-dose“ chemoterapie

	Standardní CHT	„high-dose“ CHT
Léčebná odpověď	30 - 60 %	60 - 85 %
CR	< 10 %	20 - 40 %
Medián přežití	30 - 36 měsíců	40 - 62+ měsíců
Léčebná mortalita	< 5 %	< 5 %

Vysokodávková CHT s autologní transplantací PKB

cíl: maximální redukce nádorové masy (CR nebo VGPR)

= dnes celosvětově nejčastěji používaná léčebná strategie u nemocných s MM do 65 (-75) let

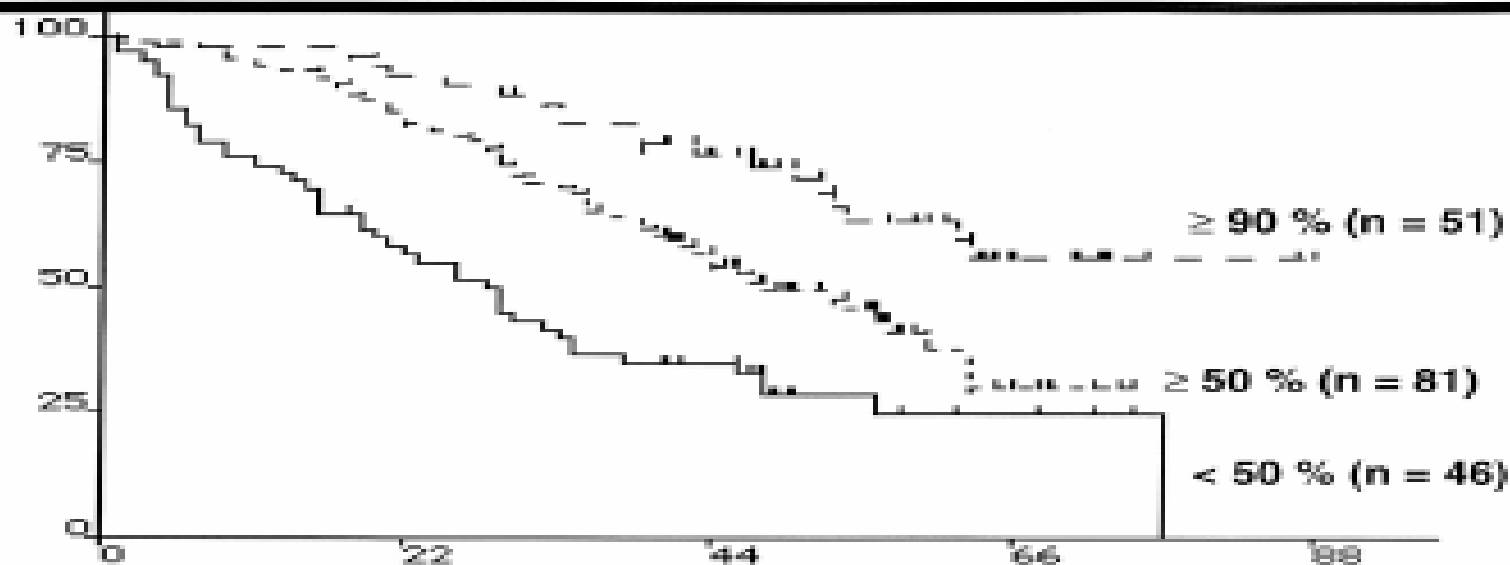
⇒ vede k prodloužení života (x trvalé vyléčení)

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, et al.

**A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in MM.
Inter Groupe Francais du Myeloma (IFM).**

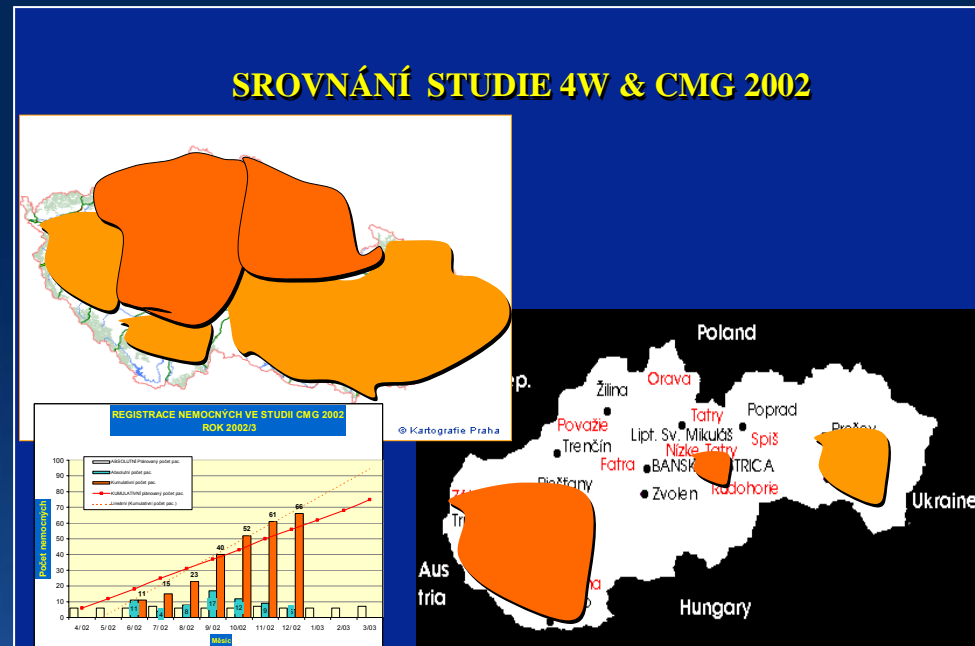
N Engl J Med 1996; 335: 91-7.

IFM 90 : Survival according to response



Klinická studie CMG 2002

- zahájena 16. 3. 2002
- 10 transplantačních center ČR a SR
- v plánu randomizace 250 nemocných



Studie CMG 2002

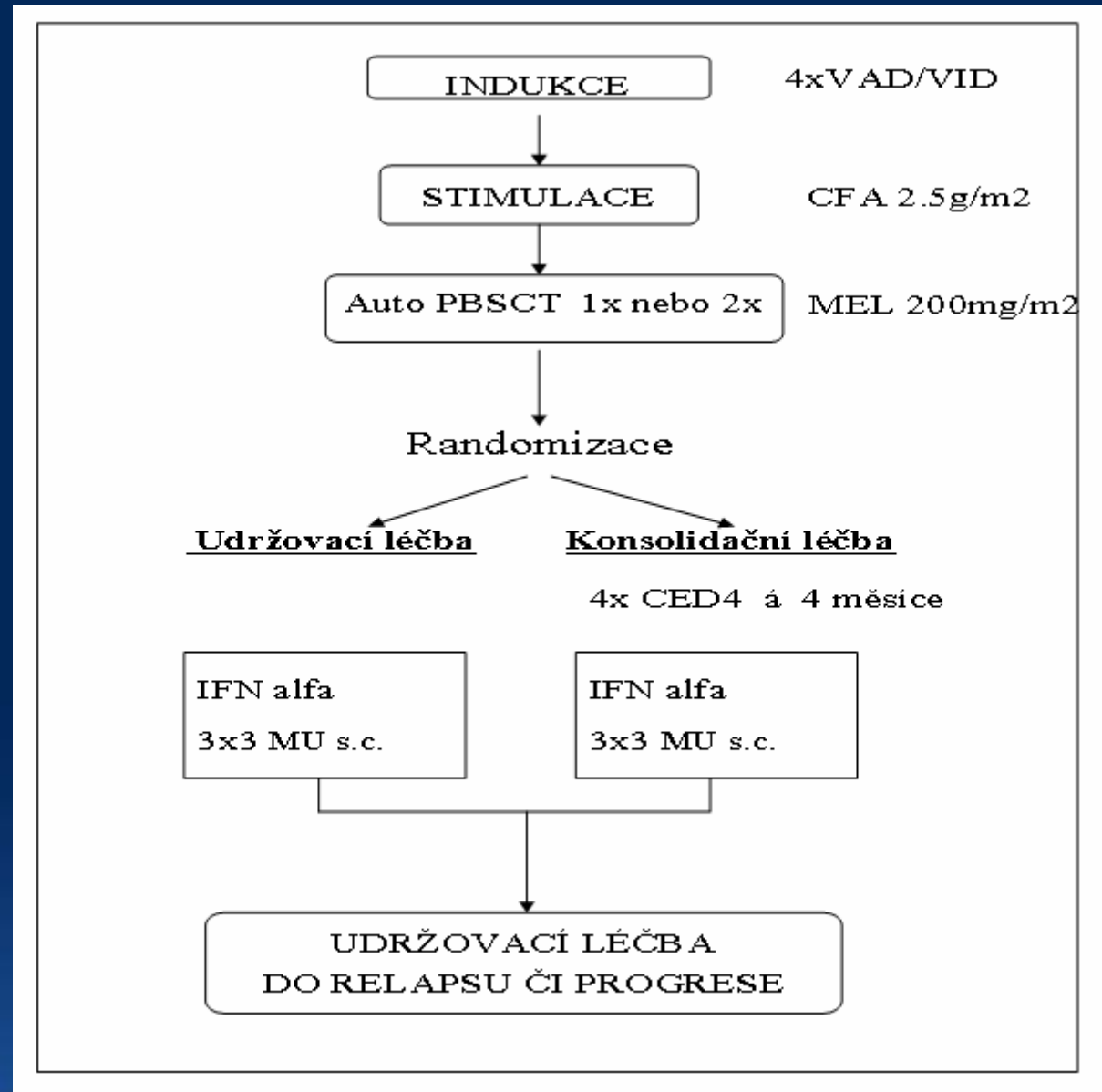
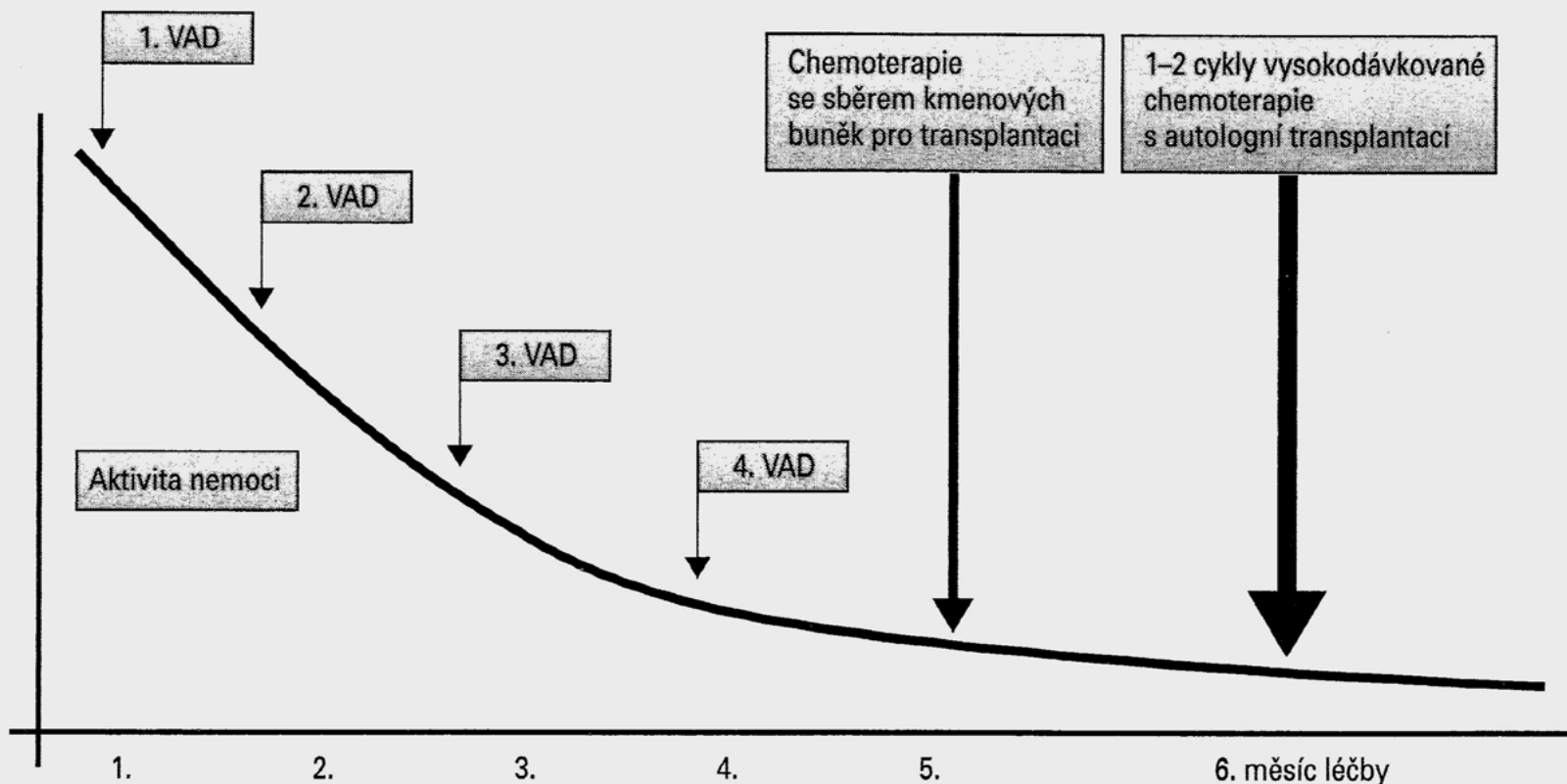


Schéma transplantační léčby MM

4 cykly klasické chemoterapie VAD, obvykle v měsíčních intervalech



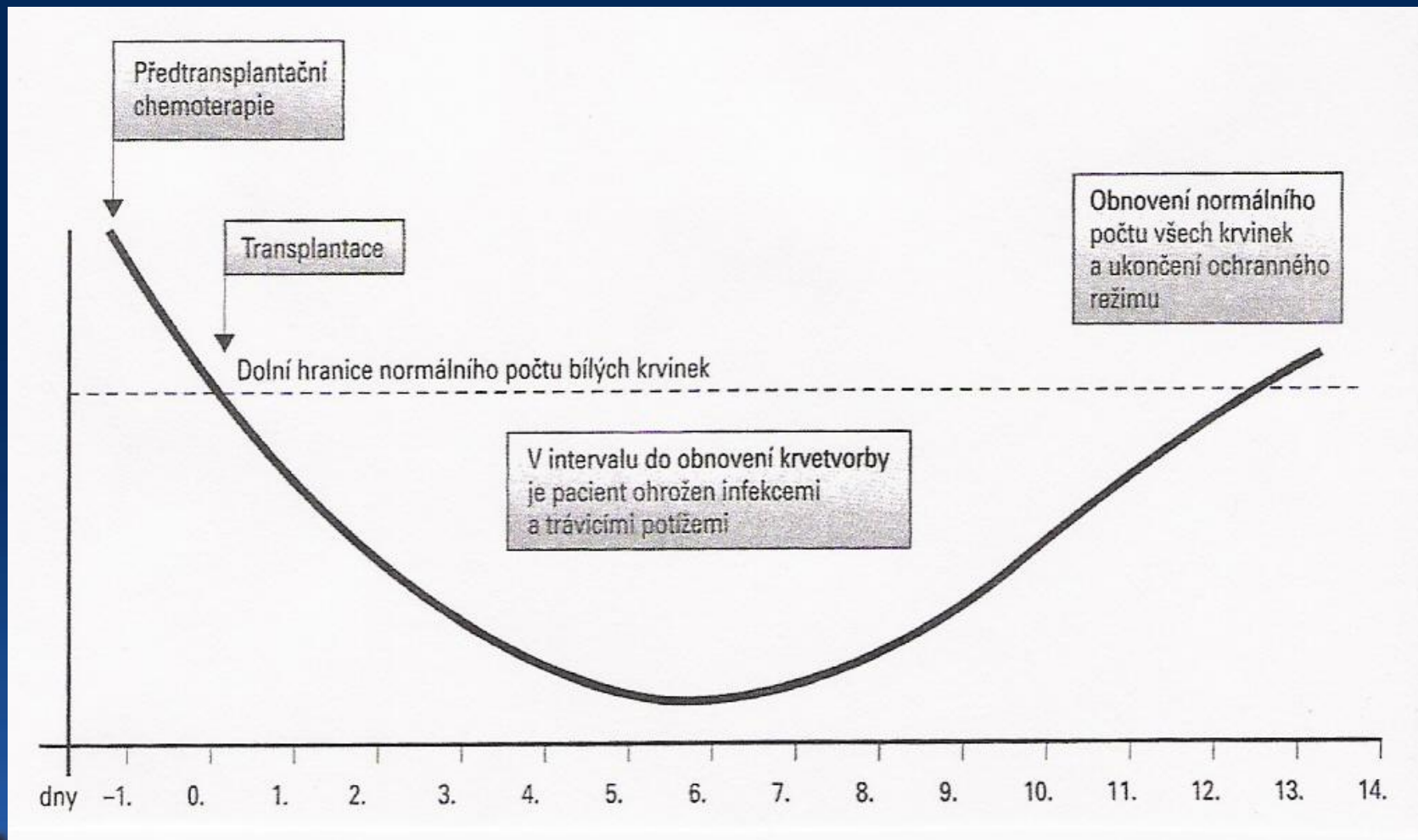
Separace kmenových buněk

= po přípravné CHT (nejčastěji různé Cyklofosamidové režimy) stimulace G-CSF s následným sběrem dnes převážně periferních kmenových buněk x kostní dřeň

⇒ optimum: 5.0×10^6 CD34+ buněk na 1 AutoTx



Průběh vlastní transplantace





Možné komplikace „HD“ - léčby

- **zažívací obtíže**

- 1/ v souvislosti s podáním CHT ⇒ antiemetika

- 2/ v souvislosti s rozvojem poškození sliznic GIT

- nutnost přechodné parenterální výživy

- **infekční komplikace (virové, bakteriální i mykotické)**

- důvodem je CHT navozený pokles bílých krvinek, ale i snížení obranyschopnosti provázející základní onemocnění

- dle typu: 1/ lokální – nejčastěji v DÚ (prevence)

- 2/ systémové - nejč. febrilní neutropenie

- **vzácněji anémie, krvácivé projevy a další**

Projevy mucositidy s průvodní mykózou v dutině ústní



Spolupráce lůžek a ambulance

Podání intenzivní chemoterapie na lůžku



Propuštění bezprostředně po skončení kúry



Ambulantní kontroly (G-CSF, transfuze)



Regenerace krvetvorby



Další léčba nebo sběr PKB

Novinky u autotransplantací (1)

⇒ hledání optimálních postupů za účelem dalšího zlepšení výsledků zavedené metodiky

- indukční léčba – ↑ % CR a VGPR již před provedením vlastní autoTx

- studie s novými léky (hl. Velcade a Thalidomid)

- separační režimy s léčebným efektem srovnatelným s režimy indukční léčby

- probíhá řada studií s novými kombinacemi

- způsob provedení vlastní transplantace

- single x tandemová = „up front“ nebo „odložená“

Novinky u autotransplantací (2)

- ⇒ hledání optimálních postupů za účelem dalšího zlepšení výsledků zavedené metodiky
- způsob provedení vlastní transplantace
 - *2-3 méně intenzivní vysokodávkové režimy (např. MEL100 ve studiích italských autorů)*
 - *kombinace auto- s mini-alotransplantací u nemocných mladších 40 let s vhodným příbuzenským dárce (jen v rámci studií)*
 - snaha o nalezení nejvhodnější udržovací léčby s cílem udržení efektu dosaženého autoTx
 - *cyklická CHT, IFN s kortikoterapií, nové léky (Velcade, analoga Thalidomidu, aj.), vyvíjeny postupy imunoterapie, atd.*

Standardní postup v ČR 2005

- léčit až symptomatické onemocnění !
- indukce (VAD-like) s cílovým provedením autotransplantace a následně retransplantace v případě relapsu onemocnění
= u nemocných do 65 (-75) let ⇒ CMG 2002
- Melfalan + Prednison event. jiný režim konvenční CHT jen v případě kontraindikace vysokodávkové léčby
- při rezistenci dnes možnost nových léků



Děkuji za pozornost !