

Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani

Allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma patients at the Hematology Department of the University Medical Centre Ljubljana

Barbara Skopec, Jožef Pretnar, Uroš Mlakar, Samo Zver

Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Barbara Skopec dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
e pošta: barbara.skopec@kclj.si
telefon: 01/522 31 39

Ključne besede:

diseminirani plazmocitom, alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic, nemieloablativno kondicioniranje

Key words:

multiple myeloma, allogeneic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-80-6

Prispelo: 23. apr. 2012,
Sprejeto: 8. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Diseminirani plazmocitom (DP) je neozdravljiva maligna krvna bolezen. Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ni standardni način zdravljenja, je pa možni način zdravljenja za posamezne, skrbno izbrane bolnike. PKMC spremlja velika smrtnost, ki je povezana predvsem z zapleti zaradi boleznih reakcije presadka proti gostitelju (GVHD).

Metode: Retrospektivno smo analizirali vse bolnike, ki smo jih na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) zdravili z alogensko PKMC v letih 1998–2011. Podatke smo zbrali z računalniškim informacijskim sistemom Hipokrat in jih obdelali z računalniškim programom Excel. Preživetje smo izračunali s statističnim programom SPSS 16.0.

Rezultati: V obdobju od 01.01 1998 do 31.12. 2011 smo na KOH izvedli alogensko PKMC pri 22 bolnikih. Povprečna starost bolnikov je bila 46 let (razpon 34–66 let). V skupini je bilo 11 (50 %) žensk in 11 (50 %) moških.

Pred alogensko PKMC je bil 1/22 (4,5 %) bolnikov v popolni remisiji (CR), 9/22 (40,9 %) v zelo dobri delni remisiji (VGPR), 7/22 (31,8 %) v delni remisiji (PR), 5/22 (22,7 %) bolnikov pa je imelo napredovalo bolezen (PD). V obdobju nevtropenije med zdravljenjem s PKMC je imelo 15/22 (68,1 %) bolnikov okužbo. Akutni GVHD se je razvil pri 8/22 (36,3 %) bolnikih, prav toliko bolnikov je imelo kronično obliko GVHD. Pri 9/22 (40,9 %) bolnikov je prišlo do ponovne aktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV).

V času obdelave podatkov je živih 13/22 (59 %) bolnikov (Slika 6). Od teh jih je 11/13 (84,6 %) v CR ali v VGPR, 1/13 (7,7 %) v PR, 1/13 (7,7 %) ima stabilno bolezen (SD). 9/22 (40,9 %) bolnikov je

umrlo, 5/9 (55,5 %) zaradi GVHD, 3/9 (33,3 %) zaradi napredovale bolezni in 1/9 (11,1 %) bolnikov zaradi okužbe.

Zaključki: Zaradi velike smrtnosti, povezane z alogensko PKMC, in zmanjšane kakovosti življenja bolnikov zaradi zapletov, ki jih povzročata kronični GVHD, je zdravljenje z alogensko PKMC pri bolnikih z DP omejeno in primerno le za posamezne bolnike. Praviloma zdravimo mlajše bolnike, ki jih uvrščamo v skupino z velikim tveganjem za napredovanje in zgodnjo ponovitev bolezni. Zdravljenja ne priporočamo bolnikom v poznem obdobju bolezni, ko novejša zdravila nimajo želenega učinka. Pomembno je, da z alogensko PKMC zdravimo bolnike, ki so se dobro odzvali na zdravljenje in imajo pred posegom majhno bolezensko breme.

Abstract

Background: Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant clonal plasma cell disorder. Allogeneic stem-cell transplantation (SCT) is a possible treatment for limited number of patients. It is associated with high treatment-related mortality (TRM), mainly due to complications related to graft versus host disease (GVHD).

Methods: We retrospectively analyzed all patients that were treated by allogeneic stem-cell transplantation at our department between the years 1998 until the end of 2011.

Results: In the period from 1 January 1998 to 31 December 2011, 22 multiple myeloma patients were treated by allogeneic SCT. Their median age was 46 years, ranging from 36 to 66 years. There were 11 (50 %) women and 11 (50 %) men. Prior to allogeneic SCT, 1/22 (4,5 %) patients had a complete response (CR), 9/22 (40,9 %) had a

very good partial response (VGPR), 7/22 (31.8 %) a partial response (PR) and 5/22 (22.7 %) had a progressive disease (PD); 8/22 (36.3 %) had acute GVHD, and the same number of patients developed chronic GVHD; 9/22 (40.9 %) had cytomegalovirus reactivation.

At the time of analysis, 13/22 (59 %) patients were still alive. Among those, 11/13 (84.6 %) had a CR or VGPR, 1/13 (7.7 %) a PR, 1/14 (7.7 %) had a stable disease. 9/22 (40.9 %) patients died: 5/9 (55.5 %) due to GVHD, 3/9 (33.3 %) due to disease progression, and 1/9 (11.1 %) following infection.

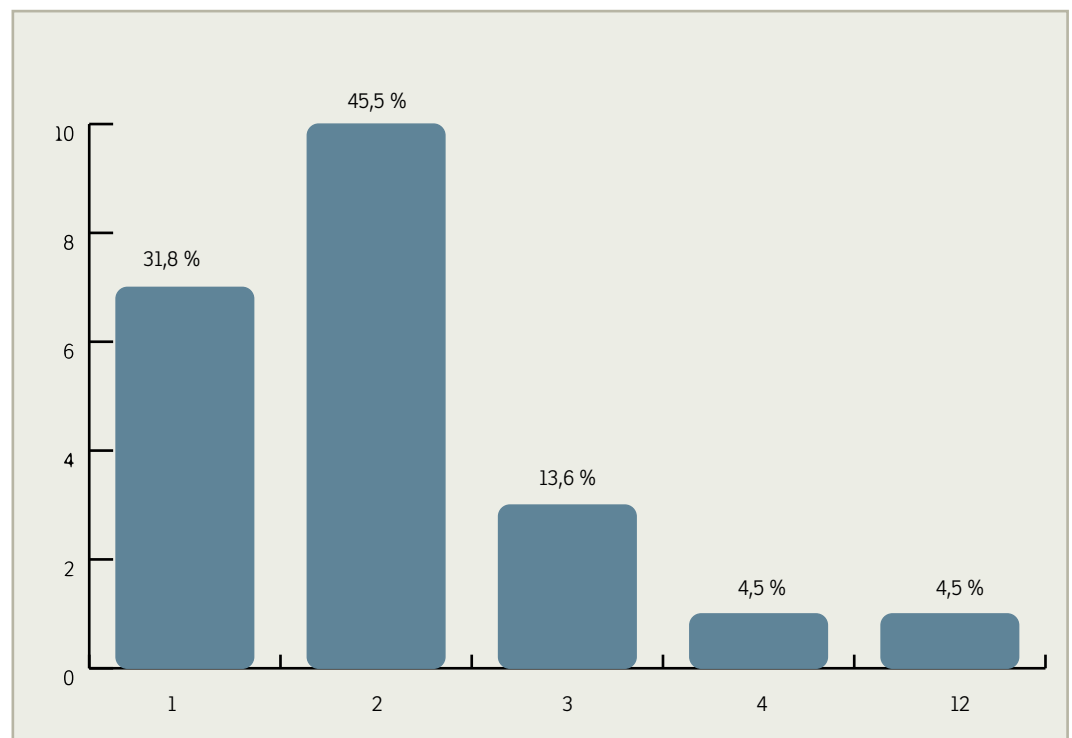
Conclusions: Because of high TRM and impaired quality of life due to chronic GVHD-related complications, allogeneic SCT is still reserved for a small group of MM patients. These are usually younger patients at high risk of progression and early relapse of the disease. We do not recommend allogeneic SCT to patients with late stages of the disease who are refractory to the prior therapy. It is also very important to achieve a low tumor burden (CR, VGPR) prior to allogeneic SCT.

Uvod

Diseminirani plazmocitom (DP) je neozdravljiva maligna krvna bolezen.¹ Pri večini bolnikov, ki so mlajši od 70 let, je že več kot deset let uveljavljeno zdravljenje z velikimi odmerki melfalana in avtologna PKMC.^{2,3,4} Ta način zdravljenja in novejša zdravila so pomembno podaljšala preživetje bolnikov z DP.⁵ Alogenska PKMC ni standardni, je pa možni način zdravljenja za posamezne skrbno izbrane bolnike, ki jih uvrščamo v skupino z velikim tveganjem. To so bolniki s translokacijo t(4;14), t(14;16), t(14;20), z delecijo 17p, delecijo 1p, delecijo 6q ali z amplifikacijo 15q, ki jih ugotovimo s preiskavami

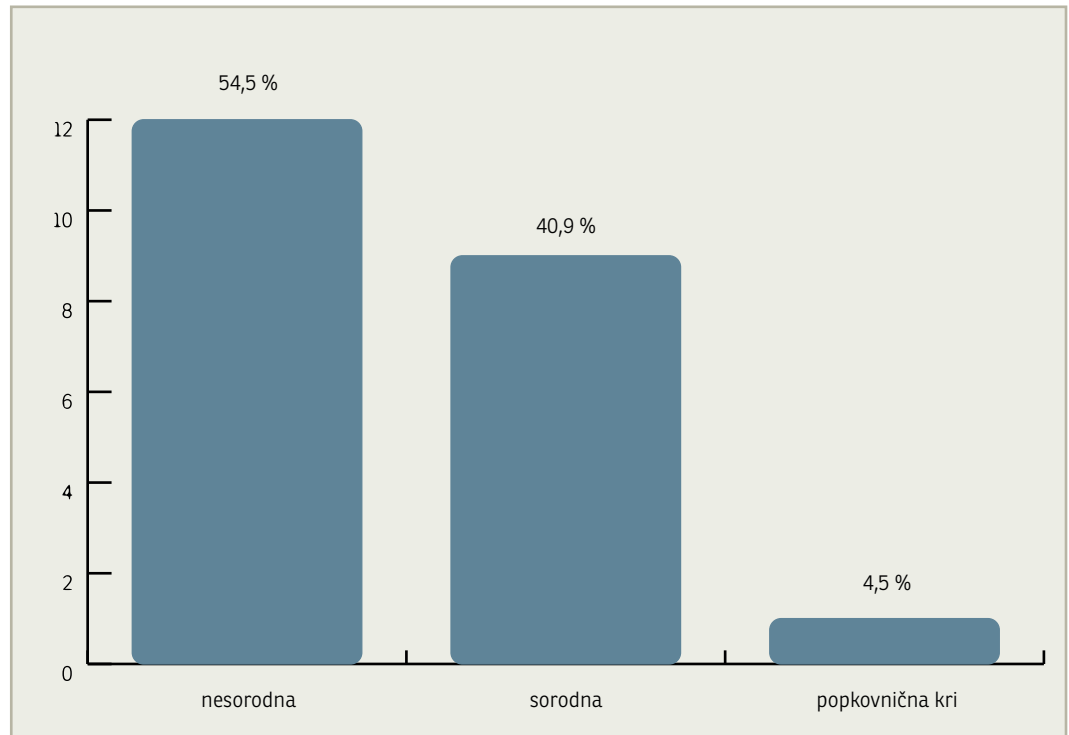
FISH (fluorescentna hibridizacija *in situ*), in bolniki hipodiploidnim kariotipom, ki ga ugotovimo s klasično citogenetsko preiskavo.⁶

Alogensko PKMC spremlja velika smrtnost, ki je povezana predvsem z zapleti zaradi boleznih reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) in posledičnimi okužbami. Kljub temu je edini način zdravljenja DP, pri katerem je morda možna celo ozdravitev. Ta je posledica delovanja presadka na plazmocitomske celice (*angl.* graft versus myeloma effect, GVM), delno pa tudi dejstva, da v darovalčevem presadku ni malignih plazmocitomskih celic.



Slika 1: Vrsta induksijskega zdravljenja: 1- VD, 2-VAD, 3-TD, 4-VTD, 12- brez zdravljenja. Legenda: VD-bortezomib, deksametazon, VAD-vinkristin, epirubicin, deksametazon, TD-talidomid, deksametazon, VTD-bortezomib, talidomid, deksametazon

Slika 2: Vrsta alogenske PKMC glede na darovalca KMC.



Metode

Retrospektivno smo analizirali vse bolnike, ki smo jih na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) zdravili z alogensko PKMC v letih od 1998 do konca 2011. Podatke smo zbrali z računalniškim informacijskim sistemom Hipokrat (List d.o.o.) in jih obdelali z računalniškim programom Excel. Celokupno preživetje smo izračunali s statističnim programom SPSS 16.o. Beležili smo starost in spol bolnikov, podvrsto DP, vrsto indukcijskega zdravljenja, morebitno predhodno avtologno PKMC in stanje bolezni pred alogensko PKMC. Pri nekaterih bolnikih smo imeli na voljo tudi podatek o citogenetskih preiskavah.

V nadaljevanju smo zabeležili, ali je bolnik prejel presadek sorodnega ali nesorodnega darovalca ter način kondicioniranja in zaščite pred GVHD. V poteku po presaditvi smo beležili čas do obnove kostnega mozga, ki smo jo opredelili z absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov $> 0,5 \times 10^9/L$ brez dodatnega zdravljenja s filgrastimom, in številom trombocitov $> 20 \times 10^9/L$ brez nadomestnega zdravljenja s transfuzijami trombocitov. Zanimalo nas je tudi število okužb, število bolnikov, ki so imeli reaktivacijo okužbe s citomegaloviru-

som (CMV), in vrsta ter število akutnih in kroničnih GVHD. Zabeležili smo tudi odziv na alogensko PKMC in celokupno preživetje bolnikov.

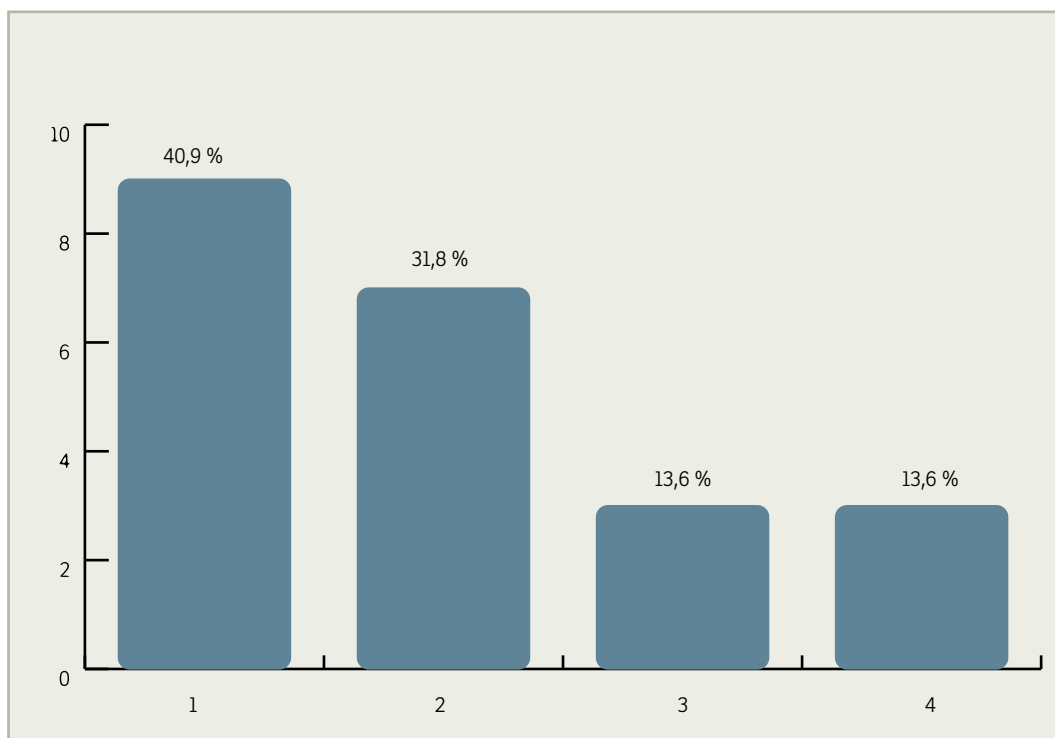
Rezultati

V obdobju od 01.01 1998 do 31.12. 2011 smo na KOH zdravili z alogensko PKMC 22 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 46 let (razpon 34–66 let). V skupini je bilo 11 (50 %) žensk in 11 (50 %) moških. Največ bolnikov, 13/22 (59,1 %) je imelo DP IgG, 4/22 (18,2 %) DP IgA, 3/22 (13,6 %) plazmatselično levkemijo, 1/22 (4,5 %) nesekretorni DP in prav tako 1/22 (4,5 %) DP Bence-Jones. Podatke o citogenetskih preiskavah smo imeli na voljo pri 12/22 (54,5 %) bolnikih.

Večina bolnikov, 10/22 (45,5 %), je prejela indukcijsko zdravljenje po prilagojeni shemi VAD (vinkristin, farmarubicin, deksametazon), sledijo bolniki, ki so prejeli VD (bortezomib, deksametazon). Teh je bilo 7/22 (31,8 %), 3/22 (13,6 %) TD (talidomid, deksametazon), 1/22 (4,5 %) VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), 1/22 (4,5 %) pa pred alogensko PKMC ni prejel indukcijskega zdravljenja (Slika1).

Pred alogensko PKMC je zdravljenje z velikimi odmerki melfalana in avtologno

Slika 3: Vrsta kondicioniranja pred alogensko PKMC: nemieloablativno: 1 – TBI/FLU, 2 – FLU/MEL, 3 – TBI/FLU/MEL; mieloablativno: 4 – TBI/Cy.
 Legenda: TBI/FLU – obsevanje celotnega telesa z 200 cGy, fludarabin, FLU/MEL – fludarabin, melfalan, TBI/FLU/MEL – obsevanje celotnega telesa z 200 cGy, melfalan, fludarabin, TBI/Cy – obsevanje celotnega telesa, endoksan.



PKMC prejelo 16/22 (72,7 %) bolnikov, od teh 6/16 (37,5 %) dve avtologni PKMC.

Pred alogensko PKMC je bil 1/22 (4,5 %) bolnikov v popolni remisiji (CR), 9/22 (40,9 %) v dobri delni remisiji (VGPR), 7/22 (31,8 %) v delni remisiji (PR), 5/22 (22,7 %) bolnikov pa je imelo napredovalo bolezen (PD).

Glede na izvor presadka, je 12/22 (54,5 %) bolnikov prejelo krvotvorne matične celice (KMC) nesorodnega darovalca, 9/22 (40,9 %) sorodnega darovalca in 1/22 (4,5 %) KMC iz popkovnične krvi (Slika 2).

Večino bolnikov smo kondicionirali z nemieloablativnimi odmerki citostatikov, 9/22 (40,9 %) je prejelo TBI/FLU (obsevanje celotnega telesa z 200 cGy, fludarabin), 7/22 (31,8 %) FLU/MEL (fludarabin, melfalan), 3/22 pa so prejeli TBI/FLU/MEL (obsevanje celotnega telesa, melfalan, fludarabin), ostale bolnike 3/22 (13,6 %) pa smo kondicionirali mieloablativno s TBI/Cy (obsevanje celotnega telesa, endoksan) (Slika 3).

Za profilakso pred GVHD je 7/22 (31,8 %) bolnikov prejelo kombinacijo ciklosporina A (CSA) in mikofenolat mofetila (MM) ter alemtuzumaba, 9/22 (40,9 %) CSA in MM, 3/22 (12,5 %) samo CSA, 5/22 (20,8 %) kombinacijo CSA z metotreksatom in 3/22

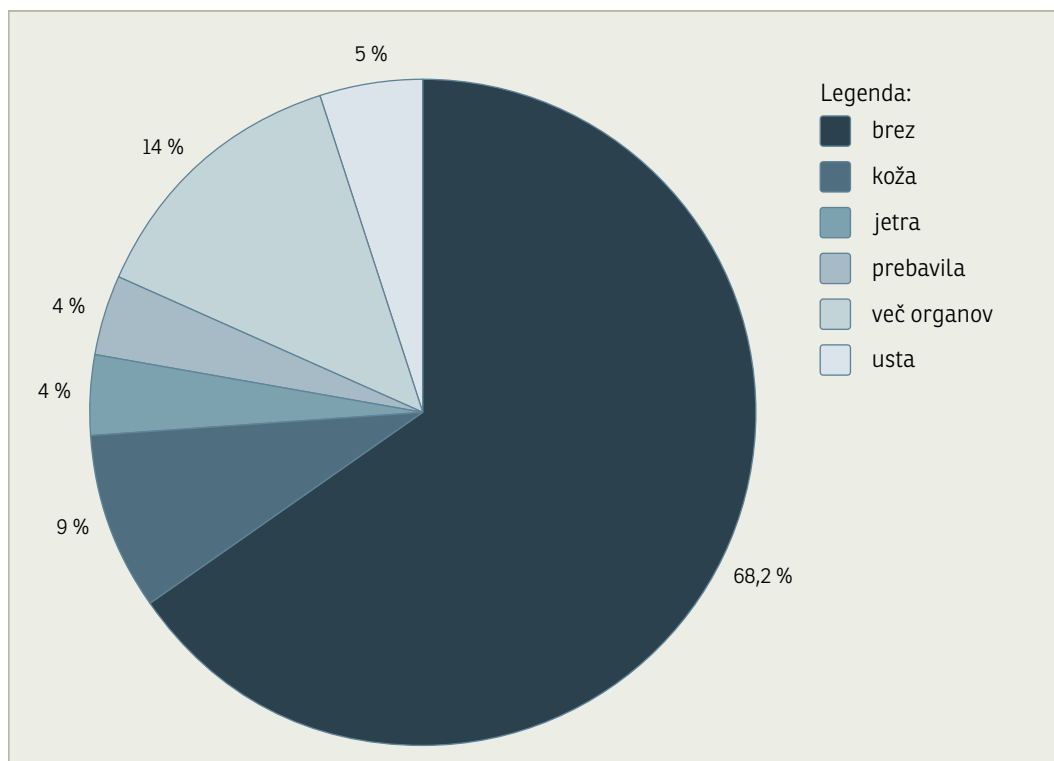
(12,5 %) kombinacijo CSA in antitimocitnega globulina (ATG) (Slika 4).

Nevtropenija je pri bolnikih po alogenski mieloablativni in nemieloablativni PKMC v povprečju trajala 11,4 dni (razpon 0–41 dni), trombocitopenija pa v povprečju 7,8 dni (razpon 0–34 dni).

V obdobju nevtropenije po zdravljenju s PKMC je imelo 15/22 (68,1 %) bolnikov okužbo. Akutni GVHD se je razvil pri 8/22 (36,3 %) bolnikih, od teh je imelo kožno obliko 2/8 (25 %), 1/8 (12,5 %) prizadetost jeter, 1/8 (12,5 %) prizadetost črevesa, 2/8 (25 %) prizadetost več organov in 1/8 (12,5 %) prizadetost samo ustne sluznice (Slika 4). Tudi kronično obliko GVHD je imelo 8/22 (36,3 %) bolnikov. Pri teh bolnikih je bil nekoliko večji delež tistih s kožno prizadetostjo, teh je bilo 4/8 (50 %), 2/8 (25 %) sta imela prizadeto le ustno sluznico, pri 2/8 (25 %) pa je bilo prizadetih več organov (Slika 5). Pri 9/22 (40,9 %) bolnikov je v času imunosupresivnega zdravljenja prišlo do reaktivacije okužbe s CMV.

V času obdelave podatkov je živih 13/22 (59 %) bolnikov (Slika 6). Od teh jih je 11/13 (84,6 %) v CR ali v VGPR, 1/13 (7,7 %) je v PR, 1/13 (7,7 %) ima stabilno bolezen (SD). 9/22 (40,9 %) bolnikov je umrlo, 5/9 (55,5 %) zaradi GVHD, 3/9 (33,3 %) zaradi napredo-

Slika 4: Delež bolnikov z akutnim GVHD glede na prizadetost organov: 0–brez, 1–koža, 2–jetra, 3–prebavila, 4–več organov, 5 – usta.

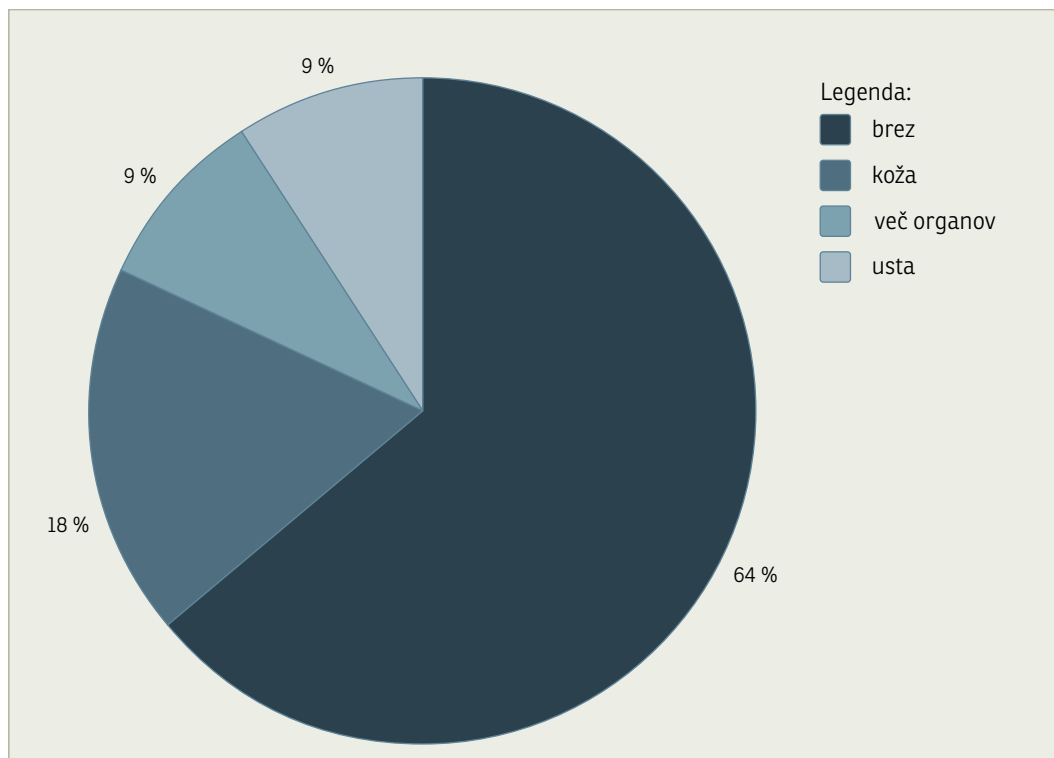


vale boleznin in 1/9 (11,1 %) bolnikov zaradi okužbe.

Razpravljanje

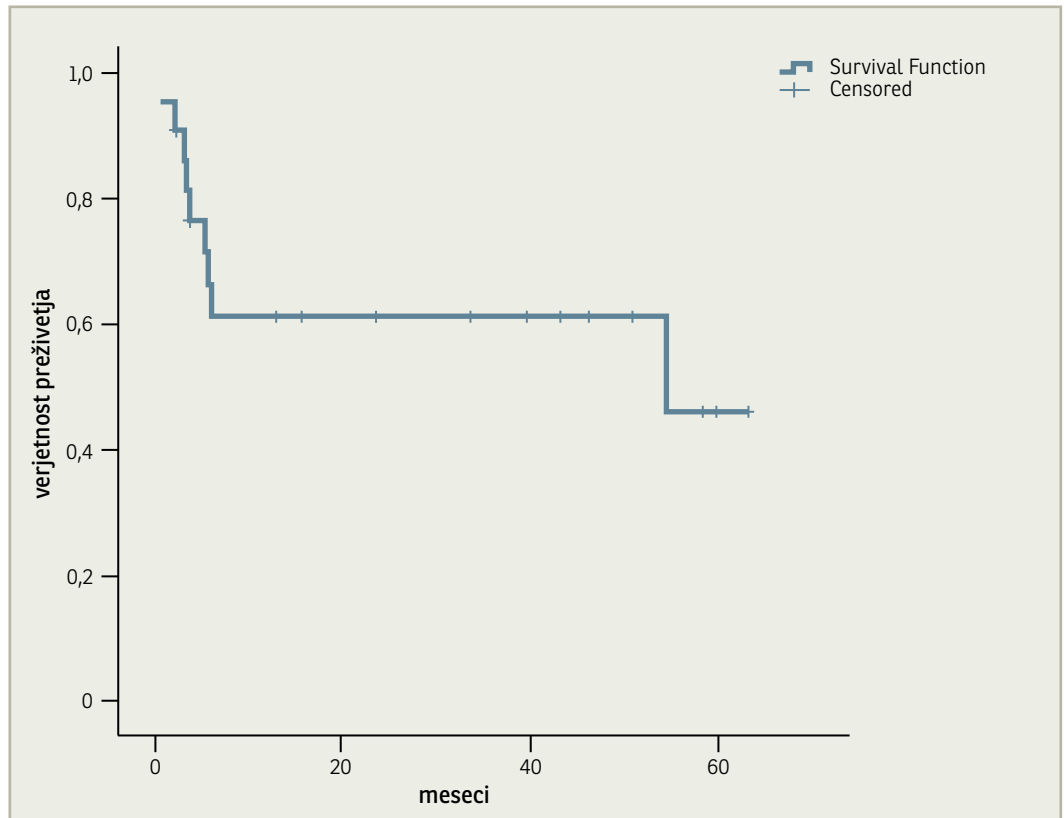
Nova zdravila in zdravljenje z velikimi odmerki melfalana in avtologno PKMC so

podaljšali preživetje bolnikov z DP.⁵ Kljub temu pa DP ostaja neozdravljiva bolezen, saj pri večini bolnikov pride do relapsa bolezni. Edini način zdravljenja, pri katerem ima bolnik morda celo možnost, da popolnoma ozdravi, je alogenska PKMC.⁷⁻⁹ V preteklo-



Slika 5: Delež bolnikov s kroničnim GVHD glede na prizadetost organov: 0–brez, 1–koža, 4–več organov, 5 – usta.

Slika 6: Celokupno preživetje vseh bolnikov z DP, zdravljenih z alogensko PKMC na KOH od 01. 01. 1998 do 31. 12. 2011.



sti smo uporabljali mieloablativno kondicioniranje, ki pa smo ga v večini opustili, saj je bilo tovrstno zdravljenje povezano z veliko smrtnostjo (30–50 %),^{7,10-12} ki je bila večinoma posledica zapletov zaradi GVHD in okužb. V današnjem času zdravimo nemieloablativno z melfalanom in s fludarabinom. Tako zmanjšamo smrtnost, povezano z zdravljenjem, na žalost pa tudi povečamo delež relapsov.¹⁴ Dodatna prednost takšnega načina zdravljenja je, da ga lahko uporabimo pri starejših bolnikih. Kot vemo, je povprečna starost bolnikov z novoodkritim DP približno 67 let.¹ Tudi naši bolniki so bili večinoma kondicionirani nemieloablativno.

Zaradi velike smrtnosti, povezane z alogensko PKMC, in zmanjšane kakovosti življenja bolnikov zaradi zapletov, ki jih povzročata kronični GVHD, je zdravljenje z nemieloablativno alogensko PKMC še vedno omejeno in primerno le za posamezne bolnike.⁷ Praviloma zdravimo mlajše bolnike, ki jih uvrščamo v skupino z velikim tveganjem za napredovanje in zgodnjo ponovitev bolezni. To so bolniki z napovedno neugodnimi citogenetskimi spremembami, neugodnimi napovednimi kazalci bolezni in s plazmacelično levkemijo. Tudi v naši

skupini bolnikov je bila smrtnost, povezana z alogensko PKMC velika. Ob tem moramo upoštevati, da so v raziskavi zajeti vsi bolniki, ki so imeli opravljeno presaditev v obdobju 13 let in da smo v tem času opustili mieloablativno kondicioniranje, izboljšalo pa se je tudi podporno zdravljenje. Kljub sorazmerno veliki smrtnosti so naši rezultati po drugi strani zelo ohrabrujoči. Ne glede na nemieloablativno kondicioniranje smo namreč pri večini bolnikov, ki so preživeli, dosegli popoln odgovor na zdravljenje pri kar 14 bolnikih. Samo pri štirih bolnikih se je bolezen ponovila, pri ostalih odgovor še traja. Ob tem pa moramo omeniti, da je pri večini preživelih čas opazovanja relativno kratek in je ponovitev bolezni še vedno verjetna. Kljub temu smo morda katerega od teh bolnikov celo pozdravili.

Zdravljenja z alogensko PKMC ne priporočamo bolnikom v poznem obdobju bolezni, ko novejša zdravila nimajo želenega učinka. Vemo namreč, da lahko pričakujemo boljši rezultat zdravljenja, če presaditev opravimo v zgodnejšem obdobju bolezni in pri bolniku s kar se da majhnim bolezenskim bremenom.¹³

Na podlagi naših rezultatov smo ugotovili tudi kratek povprečni čas do regeneracije nevtrofilnih granulocitov in trombocitov, pri čemer nekateri bolniki sploh niso bili v aplaziji. Zato menimo, da bi lahko pri nekaterih bolnikih nemieloablativno alogensko PKMC opravili v sklopu zdravljenja v dnevni bolnišnici.

Literatura

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046–60.
2. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 3–8.
3. Zver A, Zver S, Mlakar U, Preložnik Zupan I, Pretnar J. Zdravljenje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom s tandemsko avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77 (Supl 1): 75–80.
4. Pretnar J. Dvajset let presejanja krvotvornih matičnih celic v UKC Ljubljana. *Zdrav Vestn* 2008; 77 (Supl 1): 1–4.
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispanzieri A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–20.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *AJH*.
7. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA, et al. International Myeloma working group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 29: 4521–30.
8. Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C, Fuerst S, Stoppa AM, Coso D, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 953–60.
9. Kumar S, Zhang MJ, Dispanzieri A, Milone GA, Lonial S, Krishnan A, et al. Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood* 2011; 118: 1979–88.
10. Harousseau JL. The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 1123–8.
11. Kumar S. Stem cell transplantation for multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 162–70.
12. Gahrton G, Bjoerkstand B. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93: 1295–1300.
13. Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, Schilling G, Atanackovic D, Zeller W, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma. *Cancer* 2010; 116: 3621–30.
14. Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstand B, Apperley J, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced intensity conditioning for myeloma: lower non relapsed mortality but higher relapse rate compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109: 3588–94.