

# RETRANSPLANTACE U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM (MM) RELABUJÍCÍM PO PRVNÍ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACI (PILOTNÍ STUDIE CMG)

## RETRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA (MM) RELAPSING AFTER THE FIRST AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION (A PILOT STUDY OF CZECH MYELOMA GROUP)

KŘIVANOVÁ A.<sup>1</sup>, HÁJEK R.<sup>1</sup>, ADAM Z.<sup>1</sup>, KREJČÍ M.<sup>1</sup>, BÜCHLER T.<sup>1</sup>, ŠCUDLA V.<sup>2</sup>, BAČOVSKÝ J.<sup>2</sup>, VYTRÁSOVÁ M.<sup>2</sup>, KOZA V.<sup>3</sup>, SCHÜTZOVÁ M.<sup>3</sup>, SVOBODNÍK A.<sup>4</sup>, MAYER J.<sup>1</sup>, VORLÍČEK J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

<sup>2</sup>III. INTERNÍ KLINIKA FN OLOMOUC

<sup>3</sup>HEMATOLOGICKÉ ODD. FN PLZEŇ

<sup>4</sup>CENTRUM BIostatistiky a ANALÝZ LÉKAŘSKÉ A PŘÍRODOVĚDECKÉ FAKULTY MU V BRNĚ

**Souhrn: Podklady:** V současnosti je využívána v léčbě MM především strategie autologní transplantace, s velmi dobrou tolerancí a nízkou mortalitou (2-3%). Léčbu relapsu onemocnění je třeba stále považovat za experimentální. **Typ studie:** T2 model je model opakované transplantace léčby s následným testováním různých experimentálních přístupů u nemocných s MM relabujícími/progredujícími po 1. autologní transplantaci (AT). Principem T2 modelu je podobná reindukční léčba zakončená identickou myeloablativní léčbou jako při první AT. Následná experimentální léčba je podávána s cílem stabilizovat onemocnění na delší dobu než po 1. AT. Hodnocení využívá intraindividuální analýzy doby do relapsu I (EFS I) a doby do relapsu II (EFS II), která dovoluje vyloučit interindividuální rozdíly (neboť jde o stejného nemocného a reindukční a transplantační léčba je podobná či identická). **Soubor:** mezi 1/1997 a 5/2001 bylo zařazeno 20 nemocných s MM relabujícími/progredujícími po AT. **Metody a výsledky:** nemocní (n.) byli postupně rozděleni do skupin experimentální léčby: IL-2 aktivovaný štěp – 10 n. (50%), pamidronat – 4 n. (20%), mini-alogenní transplantace – 2 n. (10%), thalidomid 3 n. (15%), chemoterapie CED 1 n. (5%). Senzitivita na reindukční terapii (4x) byla vysoká (90%), léčebná odpověď na druhou transplantaci byla proti první ve 45 % lepší (9 n.), v 35 % stejná (7 n.) a ve 20% horší (4 n.). Opakování myeloablativního režimu mělo podobnou toxicitu, obvykle nepřesahující st. II dle SWOG kritérií, nebyly statisticky významné rozdíly mezi 1. a 2. transplantací, vyjma klinicky irrelevantní hematotoxicity. Peritransplantační mortalita byla 5% (1/20). Do 31.5.2001 zrelaboval MM u 15 nemocných (15/20). Medián doby do relapsu I (EFS I) byl 15,2 měsíců, EFS II 9,9 měsíců v celém souboru, medián celkového přežití byl k uvedenému datu 62,8 měsíců, 95 % n. (19/20) k datu hodnocení žilo. U 5 n. bylo dosaženo prodloužení EFS II vs. EFS I – 2 ve skupině s IL-2 štěpem, 1 s pamidronatem a 2 s alogenní transplantací. Jedinou homogenní skupinou je prozatím skupina 10 n. s „IL-2 aktivací“, u 20% (2/10) bylo zaznamenáno prodloužení EFS II oproti EFS I. Kurativní efekt této metody nebyl prokázán. **Závěr:** Opakování transplantace patří mezi nejúčinnější postupy léčby relapsu MM; toxicita je akceptovatelná a také přiložení štěpu je srovnatelné s 1. AT. Testování perspektivních nových léků pomocí tohoto modelu může být zásadním přínosem pro vědeckou veřejnost, byť naše první hodnocení imunoterapie takto zkoušené mělo výsledek negativní.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom, autologní transplantace, udržovací léčba

**Summary: Background:** High doses of chemotherapy followed by autologous transplantation has become widespreadly indicated as upfront therapy for patients with multiple myeloma (MM) during last decade, with very good tolerance and low mortality (2-3%). Therapy of relapsing MM is still considered experimental. **Design of study:** The principle of T2 model is repeated transplantation therapy with testing different experimental approaches in patients with MM relapsing/progressing after the 1st autologous transplantation (AT). The patients (pts) are treated with "the same + something more" - same or very similar induction and reinduction treatment, same myeloablative regimen in the first and the second transplantation and a different maintenance, experimental therapy after the 2nd transplantation. The evaluation of the results of each therapeutic approach uses intra-individual analysis – the comparison of event free survival I (EFS I) (after the 1st AT) and EFS II (after the 2nd transplantation) in one patient. In T2 model is EFS I and EFS II compared in one patient, therefore the inter-individual differences are excluded. **Subjects:** 20 pts with relapsing/progressing MM after the 1st AT were included in the pilot study between January 1997 and May 2001. **Methods and results:** Pts were matched to the following groups of experimental therapy: autologous transplantation with IL-2 activated PBSC-10 pts (50%), pamidronate- 4 pts (20%), mini-allogeneic transplantation – 2 pts (10%), thalidomide – 3pts (15%), consolidation chemotherapy CED- 1 pt (5%). A sensitivity to reinduction chemotherapy C-VAD (4x) was more than 90%, the response to the 2nd transplantation according to the 1st one was in 45 % better (9 pts), in 35% same (7 pts) and in 20 % worse (4 pts). The toxicity of the 1st and second transplantation was similar and usually did not exceed gr. II (SWOG criteria), there were no significant differences instead of clinically irrelevant hematotoxicity. Transplant-related mortality was 5% (1/20). In 15 pts MM had relapsed till 31st May 2001 (15/20). 5 pts have achieved prolongation of EFS II vs EFS I, 2 in IL-2 activated graft group, 1 in pamidronate group and 2 in allogeneic transplantation. Completed data from the analysis of the first – IL-2 group are listed here, in 20% pts (2/10) was EFS II > EFS I, curative effect was not confirmed. In the whole group median of EFS I was 15.2 months, median of EFS II was 9.9 months, median of overall survival (OS) was 62.8 months, 95% (19/20) were alive (till 31st May 2001). **Conclusions:** Repeated transplantation is one of the most powerful approaches in treatment of relapsing MM; toxicity is acceptable, also engraftment is similar to the 1st AT. Testing of new perspective approaches by T2 model may bring a fundamental benefit, although our first results were negative.

**Key words:** multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, maintenance therapy

### Úvod

K rozšíření autologního přístupu u mnohočetného myelomu přispěla velmi dobrá tolerance myeloablativního režimu, s peritransplantační mortalitou kolem 2-3 %, tedy s rizikem podobným jako při užití léčby standardní. Přestože jsou výsledky transplantační léčby velmi povzbudivé, relaps onemocnění je stále neodvratnou skutečností přes použití nejintenzivnějších moderních postupů v podobě tandemové transplantace (5, 6, 7, 13) nebo alogenního přístupu (16). Onemocnění je třeba nadále považovat za nevléčitelné (2). **Léčbu relapsu onemocnění** lze považovat stále za experimentální, neboť doposud nebyl stanoven optimální postup. Léčebná strategie může být různá. V případě relapsu či progresu MM v intervalu delším než 1 rok od ukončení léčby lze zpravidla s dobrým efek-

tem použít stejnou či podobnou reindukční léčbu jako v úvodu léčby při zjištění diagnózy. Lze očekávat parciální remisi (> 50 % redukce hodnoty paraproteinu) u více než 2/3 nemocných. Reindukční léčbu lze zakončit alogenní transplantací či autologní retransplantační. V případě dostupnosti lze od začátku použít i novější léčebné přístupy jako jsou různé modality imunoterapie, konsolidační chemoterapie a genové terapie, které jsou testovány ve fázi II/III klinických studií (11,12). Velmi perspektivní jsou inhibitory angiogeneze, z nichž jediný thalidomid je dostupný i v ČR (neregistrovaný, zvláštní dovoz).

Opakování transplantační léčby, jestliže je k dispozici autologní štěp, se jeví jako velmi efektivní metoda léčby relapsu onemocnění (18, 19). Zdá se, že výsledky retransplantační

mohou příznivě ovlivnit dlouhodobé přežití nemocných s MM. Tuto léčebnou variantu testujeme od roku 1997 v T2 modelu, který je postaven na principu „to samé + něco navíc“, s cílem stabilizovat onemocnění po provedené transplantaci na pokud možno delší období než po transplantaci první. Jedná se o program, který má dva klíčové cíle: (1) prvním je vlastní retransplantace, jakožto elegantní a účinná metoda relapsu onemocnění; (2) krátkodobým cílem je nalezení nové účinnější léčby pro nemocné s MM, což by měl princip T2 modelu umožňovat. První experimentální skupinou nemocných byla skupina léčená imunoterapeutickým přístupem s využitím aktivovaného štěpu IL-2 s následnou imunoterapií (15). V případě nalezení vhodného dárce bylo využito alogenního přístupu u nemocných s velmi časným relapsem po autologní transplantaci. Náběr nemocných do skupiny T2 modelu, která měla využívat předpokládaný protinádorový efekt bisfosfonátů (4), byl předčasně zastaven, neboť se objevilo několik perspektivnějších přístupů. V této chvíli jsou upřednostněny dvě léčebné strategie, a to využití thalidomidu nebo konsolidační léčby CED po retransplantaci.

V níže uvedené pilotní studii jsou uvedeny základní údaje prvních dvaceti zařazených nemocných. Nutno zdůraznit, že jde o prvních dvacet nemocných, t.j. nemocné s nepříznivým časným relapsem onemocnění s mediánem doby do relapsu I (Event free survival – EFS), hodnocené od provedení první transplantace, 15,2 měsíce. Přesto retransplantace i u takto prognosticky nepříznivých nemocných byla velmi dobře tolerována. T2 model navazuje přímo na studii 4W zmíněnou dříve (3) a nepřímo tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie, pro nemocné s MM.

### Soubor nemocných a metody

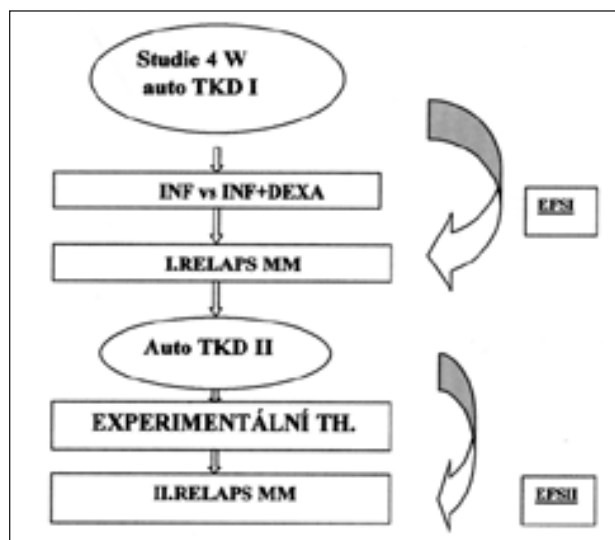
**Soubor nemocných:** Dvacet nemocných s MM relabujícím či progredujícím po autologní transplantaci bylo zařazeno do pilotní studie mezi lednem 1997 a květnem 2001. Nemocní byli vybráni podle následujících kritérií: došlo k relapsu či progresi po autologní transplantaci; jedná se o myelom produkující měřitelné množství M-Ig; onemocnění je minimálně stabilní po reindukční léčbě; aktivita jaterních enzymů je méně než pětinašobek horní hranice normy; pacient podepsal informovaný souhlas s léčbou; nejedná se o nesecernující myelom; nejedná se o fulminantní myelom; transplantace není kontraindikovaná z jiných závažných důvodů (např. srdeční selhání s NYHA >II, ejekční frakce < 50%; přítomnost jiného nádorového onemocnění (kromě kožních nádorů); jiná závažná choroba s negativním vlivem na délku života), performance status - Karnofsky < 70%.

Základní údaje o nemocných jsou uvedeny v tabulce 1. Medián věku byl 51,7 roků (rozptyl 33-67). V souboru bylo 7 žen a 13 mužů. Jejich vstupní stádium podle Durie-Salmon kritérií bylo následující: 20% - stádium I, 35% stádium II a 45% stádium III. 25% nemocných mělo typ IgA, 60% typ IgG a 15% Bence-Jonesův typ MM. Medián sledování nemocných byl 46,8 měsíců. Nemocní byli postupně rozděleni do následujících skupin experimentální léčby (znamená „+ něco navíc“

Tab. 1. Charakteristika souboru.

Počet	20
Medián sledování (měsíce)	46,8
Muži	13 (65 %)
Ženy	7 (35 %)
IgG	12 (60 %)
IgA	5 (25 %)
Bence-Jones	3 (15 %)
Věk	průměr (SD) 51,7 8.2 rozptyl 33-67
Stádium	I 4 (20 %) II 7 (35 %) III 9 (45 %)

Graf. 1. Schéma T2 modelu.



proti standardní retransplantaci): IL-2 aktivovaný štěp – 10 nemocných (50%), pamidronat - 4 nemocní (20%), mini-alogenní transplantace - 2 nemocní (10%), thalidomid 3 nemocní (15%), chemoterapie CED 1 nemocný (5%). Jen dva nemocní měli delší EFS I než 2,5 roku. Šest nemocných mělo relaps do 1 roku, 8 nemocných do 2 let, 4 nemocní do 2,5 roku.

**Metody:** Základním kamenem T2 modelu je podobná reindukční léčba zakončená identickou myeloablativní léčbou jako při první autologní transplantaci (graf 1). Následná experimentální léčba je podávána s cílem stabilizovat onemocnění na delší dobu než po provedení první autologní transplantace. Pro klíčovou **intraindividuální analýzu** doby do relapsu I (EFS I) a doby do relapsu II (EFS II) je tedy řada proměnných faktorů vyloučena předem, neboť jde o stejného nemocného a reindukční léčba a transplantace léčba je podobná či identická. Jen experimentální léčba a vlastní biologie nemoci může tedy ovlivnit dobu do relapsu II. Přitom je obecně přijímáno, že každý další relaps onemocnění má horší prognózu = je kratší. Principy T2 modelu jsou tedy následující: homogenní skupina nemocných s relabujícím či progredujícím MM po první autologní transplantaci; užití podobného indukčního režimu jako před první transplantací; užití stejného myeloablativního režimu jako při první transplantaci (Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>); experimentální (udržovací) léčba po druhé transplantaci; intra-individuální analýza; srovnání doby do relapsu onemocnění EFS I versus EFS II s tím, že pokud EFS II > EFS I u 25 % nemocných nebo EFS II = EFS I u 50 % nemocných, je experimentální léčba považována za velmi účinnou a měla by být testována již po první autologní transplantaci.

### Reindukční léčba

Všichni nemocní dostali reindukční chemoterapii s vysokodávkovaným dexametazonem. V pilotní studii byl zpravidla použitý 4x C-VAD režim obsahující cyklofosamid 600 mg intravenózně (i.v.) ve dny 1, 5 a 15; vinkristin 0.5 mg/den s doxorubicinem v dávce 9 mg/m<sup>2</sup>/den ve společné infuzi i.v. kontinuálně den 1-4. Dexametazon byl podáván ve standardní dávce 40 mg per os (p.o.) ve dnech 1-4, 10-13, 20-23. Interval mezi cykly byly 28 dnů. Jeden cyklus režimu hyper-C-VAD byl zařazen před provedením vlastní autologní transplantace, zvláště u nemocných bez dobré léčebné odpovědi na režim C-VAD. Režim hyper-C-VAD obsahuje eskalovanou dávku cyklofosfamid (600mg/m<sup>2</sup>/den i.v. ve dny 1, 2, 3), vinkristin (1 mg/den) podaný společně v kontinuální i.v. infuzi s doxorubicinem (25 mg/m<sup>2</sup>/den) ve dny 4 a 5 a dexametazon 40 mg p.o. ve dny 1-5 a 11-14. Podání GM-CSF (G-CSF) 5ug/kg od 6. dne bylo fakultativní. Dexametazon byl

**Tab. 2. Experimentální léčba.**

	Experimentální léčba
Skupina 1	IL-2 aktivovaný štěp následovaný IL-2 0,5x10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup> subkutánně (SC) den +1 až +28
Skupina 2	Bisfosfonáty – pamidronat 90mg intravenózně (IV) v 3-týdenních intervalech
Skupina 3	Thalidomid – 100mg perorálně (PO) denně 2-12 měsíc, 100mg obden 13-24 měsíc, 100mg 3 x týdně 25-36 měsíc (redukce pro nežádoucí účinky možná)
Skupina 4	Konsolidace – CED – Cyclofosfamid 300-400mg/m <sup>2</sup> (IV) den 1-4, Etoposid 30-40 mg/m <sup>2</sup> (IV) den 1-4, Dexametazon 40mg (PO) den 1-4, ve 4-měsíčních intervalech

redukován či zcela vysazen v případě manifestace steroidního nebo dekompenzace stávajícího diabetes mellitus, či při jiném výrazném nežádoucím účinku. U vinkristinu a adriamycinu byla redukce dávky naplánovaná dle zvyklostí pracoviště, nicméně k ní nemuselo být přistoupeno. Pacientům s komplikovaným centrálním žilním přístupem byl doxorubicin a vinkristin podáván v krátkodobé (2 hodinové) i.v. infúzi do periferní žíly. V případě, že nebyla zřejmá po druhém cyklu reindukční chemoterapie žádná léčebná odpověď, bylo již v tomto období přistoupeno k vysokodávkované chemoterapii.

**Myeloablativní režim**

Identická dávka melfalanu jako při první transplantaci (200mg/m<sup>2</sup>) byla podána jeden den před podáním autologního štěpu. V případě skupiny s autologním štěpem aktivovaným IL-2 byl štěp zpracován podle již dříve publikované metody (14). V případě alogenního přístupu byl využitý minialogenní přístup (fludarabin a busulfan nebo standardní myeloablativní režim s BUCY).

**Experimentální léčba**

Pacienti byli postupně zařazováni do 4 skupin (tab.2): IL-2 aktivovaný štěp; pamidronat, thalidomid, konsolidační léčba CED. Všichni nemocní ze skupiny „IL-2 aktivovaný štěp“ dostávali jednoměsíční imunoterapii sestávající z IL-2 subkutánně (s.c.) (Proleukin Chiron; 0,5x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> den +1 až den +28) a GM-CSF (Leucamax, Schering-Plough; 300-400 µg/den s.c. ode dne 5-7 po transplantaci až do vzestupu počtu leukocytů nad 5 x 10<sup>12</sup>/l a následnou redukcí dávky GM-CSF na 75 µg/den s.c.

až do konce měsíce spolu s IL-2). Pět posledních nemocných poté od čtvrtého měsíce zahájilo znovu léčbu interferonem alfa 3 MU s.c. 3 x týdně, zatímco prvních pět nemocných nedostalo žádnou jinou specifickou léčbu (celkem 10 nemocných). Skupina nemocných dostávající pamidronat (Aredia) dostávala pamidronat v dávce 90 mg i.v. každé 3 týdny (celkem 4 nemocní). Později byla výrazně akcelerovaná skupina užívající thalidomid, jakožto perspektivní experimentální lék zkoušený v potransplantační udržovací léčbě, v dávce 100 mg denně 2-12 měsíc, 100mg obden 13-24 měsíc, 100mg 3 x týdně 25-36 měsíc, dávku lze upravit dle tolerance (celkem 3 nemocní). Rovněž později byla aktivována poslední experimentální skupina využívající konsolidační chemoterapii CED (cyklofosfamid 300-400 mg/m<sup>2</sup> i.v. ve dny 1-4, etoposid 30-40 mg/m<sup>2</sup> i.v. ve dny 1-4 a dexametazon 40 mg p.o. ve dny 1-4) podávané po provedené autologní transplantaci celkem 6 x ve čtyřměsíčních intervalech.

**Podpůrná léčba**

Standardní použití bisfosfonátů (clodronat 1600 mg/den ve 3-týdenních intervalech) bylo užito u všech nemocných kromě skupiny s pamidronatem. Rutinně byla doporučovaná profylaktická opatření zahrnující podávání intrakonazolu nebo fluconazolu a protivředovou léčbu v době podávání kortikoidů. Biseptol v dávce 960 mg večer byl zpravidla podáván v průběhu reindukční léčby a v průběhu režimu hyper-C-VAD byla podávána širokospektrá antibiotika od 8.dne po podání chemoterapie po dobu 10 dnů nebo do odeznění leukopenie. Ciprofloxacin a fluconazol byly rutinně podávány profylakticky od zahájení transplantace.

**Statistická analýza**

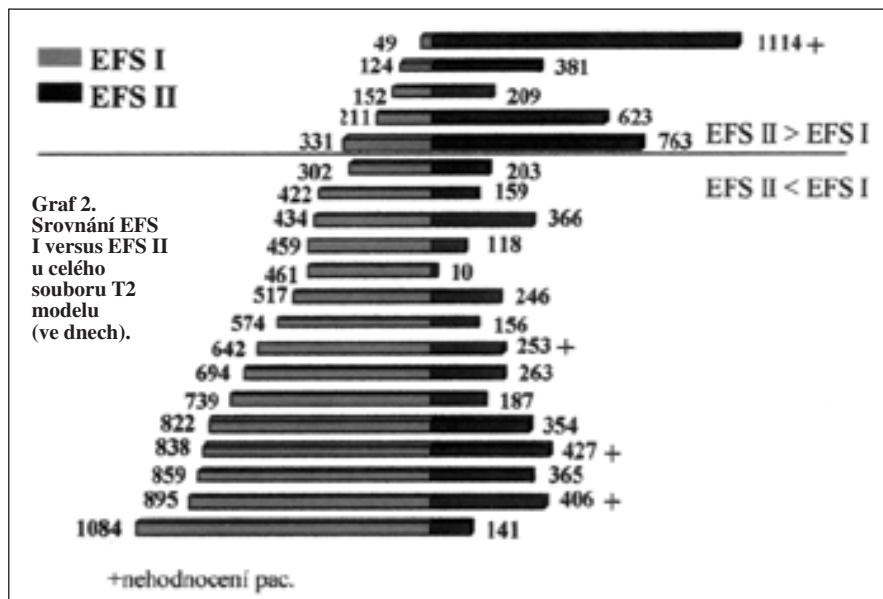
**Primární cíl studie, velikost vzorku**

T2 model je prospektivní nerandomizovaná multicentrická studie testující experimentální léčbu bez kontrolní skupiny nemocných. Hlavní princip „T2 Modelu“, je srovnání dvou intervalů u stejného nemocného - doba do relapsu I (EFS I) versus doba do relapsu II (EFS II) – intraindividuální analýzou, jež umožňuje vyloučit vliv různé distribuce prognostických faktorů. Podobně je odcloněn i vliv různé chemoterapie, neboť jsou použity velmi podobné indukční i myeloablativní režimy při vstupní léčbě i při léčbě relapsu. Není třeba randomizace. Experimentální terapie tak zůstává jediným faktorem, který může ovlivnit přirozený průběh choroby, pro který platí: EFS II < EFS I u 100 % případů. Proto bude možné dosáhnout významných výsledků i u malé skupiny nemocných, jestliže použitá léčba bude výrazně účinná. Jako „velmi nadějně pro další výzkum“ budeme označovat stav, kdy nejméně 30% nemocných dosáhne EFS II ≥ EFS I. Pro taktó navrženou studii je nutné závěrečné hodnocení minimálně 24 pacientů v každém rameni studie. Optimalizace velikosti vzorku byla provedena pro závěrečné hodnocení Fisherovým exaktním testem při α=0,05 a β=0,20 (20).

Pro taktó navrženou studii je nutné závěrečné hodnocení minimálně 24 pacientů v každém rameni studie. Optimalizace velikosti vzorku byla provedena pro závěrečné hodnocení Fisherovým exaktním testem při α=0,05 a β=0,20 (20).

**Hodnocení nežádoucích účinků a celkového přežití**

Součástí statistického hodnocení bude podrobná analýza výskytu nežádoucích účinků v experimentálních ramenech studie. Data budou hodnocena jako relativní četnosti výskytu nastání jevů nebo jejich kategorizace podle předem stanovených stupnic závažnosti nežádoucích účinků. U všech nemocných bude hodnoceno celkové přežití (OS) definované jako



**Tab. 3. Srovnání toxicity první a druhé transplantace.**

Toxicita	1. transplantace Stupeň <sup>1)</sup>					2. transplantace Stupeň				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nefrotoxicita	85%	10%	–	–	5%	90%	10%	–	–	–
GIT toxicita	35%	35%	20%	–	10%	30%	45%	–	25%	–
Hepatotoxicita	95%	–	5%	–	–	60%	40%	–	–	–
Mukototoxicita	40%	20%	15%	15%	10%	40%	45%	10%	5%	–
Febrilie	45%	55%	–	–	–	15%	85%	–	–	–

<sup>1)</sup> Dle SWOG kritérií

**Tab. 4. Srovnání hematologické toxicity.**

	První TKD Medián (25%;75%)	Druhá TKD Medián (25%;75%)	P-value
Spotřeba Eryl	1 (0;2)	2 (0;4)	0,340
Spotřeba TromboI	1 (0;1)	1 (0;2)	0,250
Dny leukopenie	6 (5;7)	7 (6;10)	0,040
Dny trombocytopenie	4 (3;6)	8 (5;11)	0,003

<sup>1)</sup> stupně podle SWOG kritérií

**Tab. 5. Srovnání příhojení štěpu.**

	První TKD Medián (25%;75%)	Druhá TKD Medián (25%;75%)	P-value
Příhojení leukocytů [dny]	12 (11;12)	12 (11;13)	0,124
Příhojení trombocytů [dny]	13 (12;14)	14 (12;16)	0,632

doba od zahájení léčby do úmrtí pacienta. Hodnocení parametrů přežití bude provedeno Kaplan-Meier analýzou (EORTC 1996).

## Výsledky

*Srovnání léčebné odpovědi na první a druhou transplantaci*  
Podle očekávání byla senzitivita na reindukční terapii C-VAD (4x) vysoká (90%). Po vložení cyklu hyper-C-VAD, který již nepřinesl zásadní posun v léčebných odpovědích a v novějších úpravách protokolu byl opuštěn, podstoupili nemocní identickou myeloablativní léčbu jako při první transplantaci. Léčebná odpověď na druhou transplantaci byla proti první transplantaci ve 45 % lepší (9 pacientů), v 35 % stejná (7 pacientů) a ve 20% horší (4 pacienti).

## Srovnání toxicity první a druhé transplantace

Z níže uvedených dat v tabulkách vyplývá, že opakování myeloablativního režimu mělo velmi podobnou toxicitu (Tab. 3,4), která obvykle nepřekročila st.II dle SWOG kritérií. Nejčastější a nejzávažnější ze sledovaných parametrů byla mukositida, ale mezi první a druhou transplantací nebyly statisticky významné rozdíly (Tab. 3). Také příhojení štěpu bylo podobně nekomplikované jako u první transplantace (Tab. 4,5), i když doba s  $Leu < 1 \times 10^9/l$  a trombocyty  $< 50 \times 10^9/l$  byla o 1 den, respektive o 4 dny delší při druhé transplantaci, což bylo statisticky významné. Peritransplantační mortalita byla 5% (1/20) a jejím důvodem byla pseudomonádová sepsis právě u nemocného rezistentního na podanou reindukční léčbu. Toxicita ve všech experimentálních ramenech je dále sledována.

## Srovnání parametrů autologního štěpu první a druhé transplantace

Při první transplantaci byl medián 5,39 x 10<sup>6</sup>/kg CD34+ buněk a 6,18 x 10<sup>6</sup>/kg CD34+ buněk autologního štěpu u druhé transplantace, medián 19,74 x 10<sup>4</sup>/kg CFU-GM u první transplantace a 26,60 x 10<sup>4</sup>/kg CFU-GM u transplantace druhé (Tab.5).

## Srovnání EFS I versus EFS II

Do 31.května 2001 zrelaboval MM u 15 pacientů (15/20). Celkem u 5 nemocných bylo dosaženo prodloužení EFS II versus EFS I. Jednalo se o jednoho nemocného ve skupině s pamidronatem a 2 v rameni s užitím alogenní transplantace (graf 2). Jedinou homogenní skupinou je prozatím skupina deseti nemocných s „IL-2 aktivací“. U 20% nemocných (2/10) v „IL-2 skupině“ bylo zaznamenáno prodloužení EFS II oproti EFS I. Medián doby do relapsu I (EFS I; od data první transplantace do relapsu/progrese) byl v celém souboru dvaceti pacientů 15,2 měsíců, medián doby do relapsu II (EFS II; od data druhé transplantace do relapsu/progrese) byl v celém souboru 9,9 měsíců, medián celkového přežití (OS; od začátku léčby po smrt nemocného) byl k uvedenému datu 62,8 měsíců, 95% nemocných (19/20) k datu hodnocení (31.května 2001) žilo.

## Diskuse

Opakovaná transplantační léčba patří mezi nejúčinnější metody léčby relabujícího MM (18). Výše jsou uvedeny naše první zkušenosti, které lze označit za povzbudivé (1). Je třeba předeslat, že jde o soubor nemocných s mimořádně nepříznivou prognózou. Jde o nemocné, kteří po první transplantaci velmi brzy zrelabovali. Jen 2 z dvaceti nemocných měli dobu do relapsu delší než 2,5 roku a u šesti nemocných se objevila nová aktivita onemocnění dokonce do prvního roku od provedení první autologní transplantace. V této pilotní studii jsme měli za cíl potvrzení schůdnosti retransplantační a nastavení systému vyhodnocení pro návratovou experimentální část. Důležité v hodnocení tedy byla tolerovatelnost postupů a srovnání toxicity a nežádoucích účinků dvou podobných režimů. Celkové přežití je i u takto prognosticky nepříznivé skupiny nemocných větší než 5 let, což je povzbudivým zjištěním obecně.

Parametry příhojení autologního štěpu periferních kmenových buněk byly podobné u první i druhé transplantace, nebyly statisticky významné rozdíly a podobný závěr přineslo srovnání hodnocení nehematologických toxicit, které obvykle nepřekročily st.II dle SWOG kritérií (tab. 3, 5). Vyjimkou byla hematotoxicita; doba trvání leukopenie i trombocytopenie byla významně delší u druhé transplantace (o 1, resp. 4 dny) (tab.5), klinicky však nevýznamná. Opakovaná transplantace je tedy bezpečnou, velmi dobře tolerovanou metodou léčby relabujícího MM.

V článku je uvedeno srovnání EFS II versus EFS I u nemocných celého souboru. U pěti nemocných došlo k prodloužení EFS II proti EFS I – u dvou ve skupině „s IL-2 aktivací“, u 1 ve skupině s bisfosfonáty a 2 ve skupině s mini-alogenní transplantací (graf 1). Prodloužení EFS II při použití alogenního přístupu u dvou nemocných bylo v pravdě očekávaným jevem, který dokladuje známou sílu reakce štěpu proti myelomu. V práci prezentujeme data první zhodnocené skupiny – skupiny s užitím autologního štěpu aktivovaným IL-2 s následnou imunoterapií IL-2. Výsledky považujeme za spíše negativní, byť k přesnému stanovisku bychom potřebovali zhodnotit nejméně 24 nemocných. Jen 20% pacientů (2 z 10) dosáhlo EFS II > EFS I. Z důvodů objevení se několika efektivnějších léčebných přístupů, především thalidomidu (9), jsme zařazování do této skupiny předčasně ukončili.

Optimální udržovací léčba stále není známa. Nové přístupy jako intenzivní konsolidační chemoterapie (10), použití thalidomidu (9) či vakcinace dendritických buněk (17) jsou právě zkoušeny. Testování nových perspektivních přístupů pomocí T2 modelu může mít zásadní význam pro vědeckou veřejnost, i když zhodnocení první skupiny nemocných s imunoterapeutickým přístupem (IL-2 aktivovaným štěpem) bylo s negativním výsledkem. Nebyl prokázán zásadní přínos této metody (u všech nemocných již došlo k relapsu MM). Studie je v nynější podobě zaměřena na zhodnocení perspektivního thalidomidu, který ve studiích fáze II prokázal mimořádný léčebný efekt i u relabujících, progredujících a rezistentních nemoc-

ných s MM (8, 9). Pokud nemocní nesplňují kritéria možnosti této léčby (především kvůli periferní polyneuropatii), jsou nemocní zařazeni do skupiny s konsolidační konvenční chemoterapií CED. I tento postup je považován za postup, který může být přínosem pro prodloužení doby do relapsu i dlouhodobého přežití (10). Celá studie přímo navazuje na studii 4W České myelomové skupiny a nepřímou tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie pro nemocné s MM (1, 3).

### Závěr

Naše zkušenosti s retransplantací u relabujících nemocných s MM jsou pozitivní: (1) Opakování transplantace je schůdnou metodou, kterou lze zařadit mezi nejúčinnější postupy při léčbě relapsu onemocnění; (2) Přihojení štěpu a toxicita je akceptovatelná a hodnocené parametry byly srovnatelné s parametry při první transplantaci; (3) Testování perspektivních nových léků pomocí tohoto modelu může být zásadním přínosem pro vědeckou veřejnost, byť naše první hodnocení imu-

noterapie takto zkoušené mělo výsledek negativní. V současnosti se jeví jako perspektivní lék pro léčbu relapsu i nově diagnostikovaných nemocných s MM thalidomid. Proto je v současnosti studie zaměřena přednostně na užití thalidomidu, u kterého máme za cíl vytvořit první ucelenou skupinu s dostatečným počtem nemocných (minimálně 24), se zhodnocením efektu této udržovací léčby. Pokud nemocní nesplňují kritéria možnosti této léčby, jsou zařazeni do skupiny s konsolidační konvenční chemoterapií CED. I tento postup je považován za přístup, který může být přínosem k prodloužení doby do relapsu i dlouhodobého přežití. Celá studie přímo navazuje na studii 4W České myelomové skupiny a nepřímou tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie pro nemocné s MM.

### Poděkování:

**Silvii Vostřejšové a Věře Nykodýmové za významnou pomoc při zpracovávání údajů. Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR 00065269705.**

### Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Králová et al.: Terapie mnohočetného myelomu (Therapy of multiple myeloma. Press: Opuscula Haematologica, Masaryk University Brno, 1993; 1-220.
2. Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J., Ščudla, V., Vorlíček, J. (1999) Mnohočetný myelom a další monoklonální gamopatie. Masaryk Univerzity Press, Brno, pp 370
3. Adam, Z., Krejčí, M., Bačovský, J., Hejlová, N., Kuča, B., Švojkrová, M., Fraňková, H., Gumulec, J., Janča, J., Vepřek, K., Januška, B., Lehanka, F., Rezek, Z., Praskač, P., Cahová, S., Vránová, M., Papajik, T., Králová, E., Novotná, J., Ščudla, V., Koza, V., Drbal, J., Faber, E., Mareschova, I., Hájek, R. (1998) Treatment of multiple myeloma with myeloablative chemotherapy followed with autologous transplantation and maintenance therapy with interferon or interferon and dexamethasone. *Internal Medicine*, 44, 400-408.
4. Aparicio, A., Gardner, A., Tu, Y. et al. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia*, 1998, roč. 12, s. 220 - 229.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
6. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T.T. (2001) Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the „Inter Groupe Francophone du Myeloma“ (IFM). VIII. International Myeloma Workshop, Banff Canada, Abstracts book, 28 (S15).
7. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-793.
8. Barlogie, B., Spencer, T., Tricot, G., Zeldis, J., Munshi, N., Zangari, M., Badros, A., Toor, Shaughnessy, A. (2000) Long term follow up of 169 patients receiving a phase II trial of single agent thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma (MM). *Blood*, 96 (Suppl 1); 514a (abstr 2213).
9. Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E., (2001) Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol.*, 28(6):577-82.
10. Desikan, R., Fassas, A., Munshi, N., Badros, A., Zangari, M., Toor, A.,

- Morris, C., Barlogie, B., Tricot, G. (2000) Intensive consolidation therapy after tandem transplants further improves the outcome of multiple myeloma (MM) patients. *Blood*, 96 (Suppl 1), 168a (abstr 730).
11. Hájek R., Adam Z., Krivanova A., Doubek M., Koristek, Z., Vorlicek, J. (1998) Current role of immunotherapy in multiple myeloma. *Acta Medica Austriaca*, 3, 79-86.
12. Hájek, R., Butch, A.W. (2000) Dendritic Cell Biology and the Application of Dendritic Cells to Immunotherapy of Multiple Myeloma. *Medical Oncology*, 17, 2-15
13. Hájek R, Vášová I, Adam Z and Mayer J: New approaches to management of multiple myeloma. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 91-98.
14. Hájek R., Kořístek Z., Vinklářková J., Janovská E., Klabusay M., Doubek M., Dvořáková D., Bourková L., Dušek L., Büchler T., Adler J., Adam Y., Penka M., Mayer J. a Vorlíček J.: Interleukin – 2 activation of hematopoietic stem cells. *Acta Medica Austriaca* 2002, 2, s. 61-67
15. Krivanová A., Hájek R., Adam Z., Krejčí M. et al.: T2-MODEL – a clinical experimental model for evaluation of the effect of the new experimental perspective approaches in multiple myeloma patients (the result of pilot study). *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25 (Suppl 1): 223 (abstr. 713)
16. Lokhorst, H.M., Liebowitz, D. (1999) Adoptive T-cell therapy. *Seminars of Hematology*, 36 (Suppl 3), 26-29.
17. MacKenzie, M., Strang, G., Peshwa, M., Sopapan, J., Valone, F. (1998) Phase I/II trial of immunotherapy with idiotype-loaded autologous dendritic cells (APC8020) for refractory multiple myeloma. *Blood*, 92 (Supplement 1), 108a (abstract).
18. Singhal S, Tricot G, Jagganath S. et al.: Outcome of relapse after transplantation in myeloma. *Blood* 1996b; 88, 10 (Suppl 1): 611a (abstr 2433)
19. Sirohi B., Powles R., Singhal S., Treleaven J., Kulkarni S., Sankpal S., Goyal S., Horton C., Mehta J.: Second high-dose melphalan autografts for myeloma patients relapsing after one autograft: results equivalent to tandem transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29 (Suppl 2), S 12 (abstr 121)
20. Zar, J.H. (1984) Biostatistical analysis. 2nd edition. *Prentice Hall*. London, pp. 686.