

# **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej autotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych z sekwencyjnym zastosowaniem napromieniania całego ciała i dużych dawek melfalanu u chorych na szpiczaka plazmocytozowego**

Kluczowe słowa: szpiczak plazmocytozowy, autotransplantacja, kondycjonowanie, skuteczność, bezpieczeństwo.

Wprowadzenie:

Autotransplantacja komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej jest uważana za standard postępowania u chorych na szpiczaka plazmocytozowego w wieku poniżej 65 roku życia, przy czym granica ta ma charakter umowny. Optymalnie do procedury kwalifikowani są pacjenci, którzy wskutek leczenia indukującego uzyskali co najmniej częściową odpowiedź choroby. Zastosowanie podwójnej procedury autoHSCT, pomimo dowodów na jej skuteczność, zwłaszcza w zakresie EFS, nadal nie jest powszechnie uznawane za postępowanie standardowe. Celem prezentowanej pracy była:

- ocena bezpieczeństwa sekwencyjnego zastosowania TBI i dużych dawek melfalanu w procedurze podwójnej autoHSCT u chorych na szpiczaka plazmocytozowego,
- ocena skuteczności sekwencyjnego zastosowania TBI i dużych dawek melfalanu w procedurze podwójnej autoHSCT u chorych na szpiczaka plazmocytozowego.

Pacjenci i metody:

62 pacjentów (mediana wieku 57 lat, 46-67) z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego zostało zakwalifikowanych do podwójnej procedury autoHSCT. Przed rozpoczęciem procedur transplantacyjnych u wszystkich stwierdzono co najmniej częściową odpowiedź na leczenie indukujące. U wszystkich przeprowadzono pierwszą autoHSCT z kondycjonowaniem opartym na TBI. Drugą autoHSCT, z kondycjonowaniem w formie dużych dawek melfalanu, wykonano u 56 chorych. Na ocenę bezpieczeństwa złożyły się: regeneracja krwiotworzenia po autotransplantacji (pod uwagę wzięto dwa układy krwiotwórcze – białokrwinkowy i płytkotwórczy), występowanie i nasilenie objawów niepożądanych takich jak zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, obrzęk ślinianek, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia czynności nerek, układu krążenia, infekcje, zaburzenia w badaniach biochemicznych. Powikłania późne oceniano w zakresie zaburzeń endokrynologicznych,

pulmonologicznych, kardiologicznych oraz pod kątem występowania wtórnych nowotworów. Wczesną ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o odsetki odpowiedzi, zgodnie z kryteriami przyjętymi przez IMWG. W ocenie wyników odległych punktami końcowymi analizy były: prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia oraz prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji.

#### Wyniki:

Regenerację hematopoezy po dwóch sekwencyjnie zastosowanych procedurach autoHSCT uzyskano u wszystkich chorych. Mediana regeneracji neutrofilii po TBI wyniosła 12 dni, a po dużych dawkach melfalanu – 11 dni. W odniesieniu do płytek krwi było to 13 dni bez względu na rodzaj kondycjonowania. Uzyskany czas regeneracji hematopoezy był porównywalny z danymi dla innych protokołów leczenia. Częstość występowania wczesnych powikłań po obu procedurach autoHSCT nie odbiegała istotnie od dostępnych w literaturze danych dla innych protokołów leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji. Późne powikłania potransplantacyjne w zakresie oceny endokrynologicznej, pulmonologicznej i kardiologicznej najczęściej nie miały istotnego znaczenia klinicznego, a ich częstość była porównywalna z całą populacją pacjentów poddawanych autoHSCT. Ze względu na krótki czas obserwacji ocena ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów nie jest jeszcze możliwa a badana grupa chorych wymaga dłuższej obserwacji. Ocena wczesnej skuteczności leczenia wykazała, że pierwsza procedura autoHSCT spowodowała zwiększenie o 21,5% odsetka chorych, którzy osiągnęli CR lub VGPR. Wyniki uzyskane po drugiej procedurze wskazały na dalszy wzrost odsetka CR + VGPR (o 3,5%), znacząco zwiększył się odsetek pacjentów, u których stwierdzono CR (o 9,5%). Wskazuje to na dalsze pogłębienie odpowiedzi na stosowane leczenie. Łączny odsetek CR + VGPR po obu procedurach wyniósł 68%. Odległe wyniki leczenia- prawdopodobieństwo OS po 4 latach wyniosło 81% z medianą PFS – 46 miesięcy.

#### Wnioski:

Wysokodawkowe leczenie w formie monoterapii TBI cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Wykorzystanie TBI w pierwszej procedurze autoHSCT nie wpływa negatywnie na profil toksyczności drugiej procedury z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu. Monoterapia TBI pozwala na pogłębienie odpowiedzi na leczenie w zakresie odsetka CR i VGPR, co jest dowodem aktywności napromieniania w formie wielopolowej u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Sekwencyjne stosowanie TBI i dużych dawek melfalanu w dwóch kolejnych procedurach autoHSCT wiąże się z ponad 80% prawdopodobieństwem OS po 4 latach i medianą PFS równą 46 miesięcy.