

## 14 AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK (ASCT)

Metoda autologní transplantace v případě léčby AL amyloidózy začala být využívána na velkých transplantacích centrech až koncem minulého století. Úvodní výsledky ukázaly výrazně vyšší účinnost proti do té doby používaným postupům (Comenzo, 1998; Comenzo, 2002). Při použití přípravného režimu melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> s následnou ASCT bylo dosaženo 76 % hematologických odpovědí, 33 % CR, s peritransplantační mortalitou 12-13 % (Gertz, 2004; Skinner 2004). Medián přežití transplantovaných pacientů byl 4,7 roku (Sanchorawala, 2007a). Metoda však byla zatížena neakceptovatelně vysokou (20-40 %) transplantační mortalitou („transplant-related mortality“, TRM) a dokonce mortalitou v předtransplantačním období, při sběru či podání kmenových buněk (Moreau, 1998; Mollee, 2004; Comenzo, 1998). Hlavní příčinou je fakt, že nemocní s amyloidózou mají často orgánovou dysfunkci (renální, kardiální, jaterní apod.), jak ostatně vyplývá z charakteru nemoci, což u jiných indikací ASCT představuje téměř automatické vyřazení z transplantačního programu. Proto byly formulovány tzv. „risk-adapted“ postupy, které rozsah orgánového poškození zohledňují ve formě redukce dávky chemoterapie v přípravném režimu (Gertz, 2000).

Na jejich základě jsou používány dávky melfalanu v rozmezí 100-200 mg/m<sup>2</sup>. Někteří autoři doporučují stratifikaci podle kardiálních biomarkerů, jiní na základě klinických a echokardiografických kritérií (Ryšavá, 2011; Gatt, 2013). V současnosti hlásí velká transplantační centra TRM nižší než 10 %, což je při efektivitě ASCT již tolerovatelné (Cohen, 2007; Ryšavá, 2011). V jediné randomizované studii (ASCT vs. konvenční léčba) však ve větvi s vysokodávkovanou léčbou byla TRM opět vysoká – 24 %. Navíc jedna pětina nemocných randomizovaných do

skupiny s ASCT zemřela ještě před provedením transplantace. Studie konstatovala, že ASCT není efektivnějším způsobem léčby AL amyloidózy – nicméně sami autoři při svém hodnocení uvádí, že tento závěr byl zapříčiněn hlavně vysokou mortalitou před a po intenzivní léčbě (Jaccard, 2007). Hlavními důvody byla účast mnoha, v řadě případů méně zkušených transplantačních center a dále použití fixních a vysokých dávek melfalanu.

### 14.1 Léčebná účinnost vysokodávkované chemoterapie s následnou ASCT

Léčba vysokodávkovaným melfalanem s transplantací autologních krvetvorných buněk dosahuje vysokého počtu kompletních hematologických remisí, což dle některých studií přináší zlepšení kvality života a prodloužení přežití (Sanchorawala, 2007a). Nicméně tento postup je spojen se značnou toxicitou. To při zvýšené fragilitě pacientů, způsobené depozity amyloidu, je spojeno se zvýšenou mortalitou, která se pohybuje od 11 do 27 % (Adam, 2013). Tuto vysokou mortalitu je možné zmenšit selekcí nemocných vhodných pro tuto léčbu, založenou na pečlivém vyhodnocení míry srdeční dysfunkce a tíže postižení dalších důležitých orgánů (Gatt, 2013). Další možností, jak snížit mortalitu, je snížení dávky melfalanu na 140 až 100 mg/m<sup>2</sup>.

V retrospektivní klinické studii dosáhli pacienti léčení vysokodávkovanou chemoterapií delšího přežití než pacienti léčení melfalanem a prednizonem (Dispenzieri, 2004b). Byly srovnávány dvě obdobné skupiny nemocných léčených ASCT (63 pac.) a standardní chemoterapií (63 pac.), celkové přežití ve 2 letech bylo 81 % pro skupinu léčenou ASCT a 55 % pro skupinu léčenou standardní chemoterapií, celkové přežití ve 4 letech bylo 71 % versus 41 %. Efektivitu a mortalitu ASCT u AL amyloidózy shrnuje tab. 14.1.

**Tab. 14.1** Výsledky multicentrických a velkých unicentrických studií, popisujících výsledky vysokodávkované chemoterapie u pacientů s AL amyloidózou

Autor	Počet pacientů	Počet PR + CR	Počet CR	Úmrtnost v souvislosti s léčbou (TRM)	Medián přežití (roky)	
Vesole	2006	107	32 %**	16 %**	27 %	3,9**
Skinner	2004	312	Neudáno	40 %**	13 %	4,6**
Goodman	2006	92	66 %**	35 %**	23 %	5,3**
Sanchorawala	2007a	80	Neudáno	37 %**	18 %	4,75**
Jaccard	2007	50	36 %*	22 %*	26 %	1,8*
Schoenland	2010	58	74 %*	46 %*	17 %	> 8*
Cibeira	2011	421	Neudáno	34 %**	11 %	6,3**
Madan	2012	187	66 %**	30 %**	15 %	4,5**

\*analýza vycházející z počtu pacientů zařazených do studie („intent to treat analysis“)

\*\*analýza pouze těch pacientů, kteří dokončili léčbu, TRM - treatment related mortality

## 14.2 Role vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací v roce 2013

V roce 2013 lze nalézt více než 50 studií, které potvrdily účinnost vysokodávkované chemoterapie u pacientů s AL amyloidózou. Tato léčba je však doporučována obvykle pouze pro nemocné mladší 65 let, u nichž jsou závažně postiženy maximálně dva orgány či systémy a kteří nemají klinicky signifikantní poškození srdce depozity amyloidu (*Adam, 2013, Ryšavá 2011, Ryšavá 2013*).

Podmínky pro provedení ASCT jsou obvykle následující: nepřítomnost manifestního srdečního postižení (NYHA max. II st., EF nad 45 %), dobrá celková tělesná zdatnost (performance status SWOG 0–2), saturace krve kyslíkem > 95 % a hemodynamická stabilita (systolický krevní tlak > 90 mm Hg). Léčba hemodialýzou není kontraindikací. Léčba ASCT se proto týká pouze menší skupiny pacientů s AL amyloidózou. V době diagnózy splňuje tato kritéria jen asi 25–30 % nemocných. Dále je doporučováno zohlednit i hladiny kardiálních biomarkerů, u pacientů s jejich zvýšenými hodnotami je vyšší riziko TRM (*Gatt, 2013*).

V současných podmínkách zvažujeme ASCT jako první variantu léčby s kurativním potenciálem. Nutné je však zohlednění výše uvedených klinických a laboratorních rizikových parametrů, přiměřená úprava dávky myeloablativní léčby a vědomí (lékařů i nemocných) vyššího rizika komplikací (často netypických u pacientů s jinými diagnózami) ve všech fázích léčby. Proto by tento postup měl být vyhrazen pouze specializovaným centřům (*Ryšavá, 2011*).

## 14.3 Závěrečné doporučení pro ASCT

Pro vybrané nemocné s AL amyloidózou mladší 65 let, s nevelkým poškozením organismu amyloidem a s dobrou srdeční funkcí je považována vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací křetvorných buněk za optimální léčebný postup. Je nutný individuální přístup zohledňující věk, celkový klinický stav pacienta, míru poškození orgánů při AL amyloidóze a přidružené další nemoci. Dávka melfalanu se pohybuje v rozmezí 100–200 mg/m<sup>2</sup> (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

## 15 TRANSPLANTACE SRDCE, PŘÍPADNĚ JINÝCH ORGÁNŮ NÁSLEDOVANÁ VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÝCH BUNĚK

Těžce poškozené srdce je kontraindikací vysokodávkované chemoterapie. Ale i konvenční léčba, obsahující vysoké dávky dexametazonu, která obvykle způsobuje retenci tekutin, je při závažném poškození srdce obtížně proveditelná. Pokud jde o mladšího člověka a ostatní orgány nejsou kriticky poškozeny, tak je možné před zahájením léčby amyloidózy provést transplantaci

srdce. Tím se výrazně zlepší celková zdatnost nemocného, u něhož je pak možné použít vysokodávkovanou chemoterapii s podporou transplantace vlastních křetvorných buněk s cílem eradikovat amyloidogenní klon plazmocytů. V literatuře lze nalézt četné popisy menších skupin nemocných, které dokládají přínos provedení orgánové transplantace nejvíce poškozeného orgánu (tedy nejen srdce) následované léčbou amyloidózy (*Gatt, 2013*). Podstatné je, aby pacient byl v celkově dobrém stavu a měl amyloidózou závažně poškozen pouze jeden orgán, který je nahrazen orgánem transplantovaným. Zřejmě však i do budoucna půjde spíše o výjimečný léčebný postup.