proLékaře.cz | 6.9.2025

9 VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S TRANSPLANTACÍ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

9. 1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušeně autologní transplantace (AT), se celosvětově rozšířilo v 90. letech dvacátého století (v ČR poprvé v roce 1996) s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití nemocných s MM bez kontraindikací tohoto postupu. Dosavadní pokusy nahradit tuto metodu jinými postupy (zejména při současné nabídce cílené léčby) zatím selhávájí. I v roce 2018 proto platí, že autologní transplantace je stále považovaná za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 65–70 let podle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin [Gay, 2018] (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m^2, nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci, respektive vstupní indukční léčbě (dnes jde zpravidla o kombinovaný režim na bázi 1–2 nových léků, glukokortikoidů a chemoterapeutika nepoškozující kostní dřeň). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a následném podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití thalidomidu, bortezomibu, lenalidomidu a carfilzomibu nepoškozuje kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový, podobně jako časné přihojení štěpu [Cavo, 2005; Gay, 2017; Girald, 2015; Lokhorst, 2005; Harousseau, 2005; Jagannath, 2005].

9. 2 Srovnání autologní transplantace s konvenční léčbou

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro drtivou většinu nemocných. Peritransplantační mortalita (TRM – *Transplant Related Mortality*) je obvykle menší než 3 %, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2 %. Řada vyspělých center včetně českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1 %.

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná, u nekomplikovaného stavu předpokládáme cca 14denní hospitalizací s přihojením štěpu kolem 10.–12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně. Hlavními komplikacemi jsou infekce a mukositida. Do plné kondice se pacient dostává zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky většiny randomizovaných klinických studií (např. francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC VII a francouzské MAG 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší než konveční chemoterapie. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčení ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí, významně delší dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90, MRC VII, Pethema) a významně delší celkové přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM 90 a MRC VII) [Attal, 1996; Child, 2003; Bladé, 2003; Fermand, 2005; Barlogie, 2006]. Výsledky většiny uvedených studií potvrdily prodloužení doby do relapsu či celkového přežití po provedení AT o více než 1–2 roky ve srovnání s konvenční léčbou. Medián doby do progrese po provedení AT se obvykle pohybuje v rozpětí 30–35 měsíců a medián celkového přežití v rozpětí 70–78 měsíců. Mnohočetný myelom zůstává i v roce 2018 nejčastější indikací pro provedení AT. Prioritu AT před konvenční léčbou potvrzují i současné studie, ve kterých jsou používány nové léky ve své nejúčinnější podobě (kombinované režimy + udržovací léčba) [Attal, 2017; Gay, 2017; Palumbo, 2011].

9. 3 Jiné výhody autologní transplantace oproti konvenční léčbě

1. Léčba trvá kratší dobu ve srovnání s konvenční léčbou, která probíhá zpravidla 8–12 měsíců. V případě AT je léčba s krátkou indukcí zakončenou AT významně kratší, přibližně 6–7 měsíců, což je pacienty významně ceněno.

2. Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní dávce závislé toxicity léků, ja kou je nepochybně například neuropatie indukovaná léčbou. V rámci objektivity je nutno podotknout, že k dispozici není práce analyzující tuto skutečnost. Jde o názor experta podložený zkušeností. V dnešní době tento fakt stoupá na významu v souvislosti s prodloužením celkového přežití, důrazem na kvalitu života po léčbě a podobným typem nežádoucích účinků u nových léků.

3. Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakování AT [Křivanová, 2004], tak k rekonstrukci hematopoezy v případě potřeby a k akutnímu řešení agresivních až fulminantních relapsů provázených hlubokou pancytopenií, kde bychom jinak mohli podat jen kortikoidy. Využití akutní „mini AT“ s podáním melfalanu v dávce 100 mg/m^2 je vysoce

proLékaře.cz | 6.9.2025

účinnou léčebnou metodou, která zachrání nejméně 1/3 nemocných jinak jistě ztracených a umožní i získat čas na použití nových léků [Krejčí, 2007].

O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje a tento léčebný postup je stále zlatým standardem i v roce 2018 pro všechny nemocné, kteří ji mohou podstoupit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

9. 4 Použití tandemové autologní transplantace

Pionýrem využití intenzivní léčby a dvou AT, nebo-li tandemové AT, byl dr. Barlogie [Barlogie, 1997]. Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) byl problém řešený v pěti randomizovaných klinických studiích [IFM 94 – Attal, 2003; MAG 95 – Fermand, 2003; Bologna, 96 – Cavo, 2007, GMMG – Goldschmidt, 2005 a HOVON – Sonneveld, 2007], jejichž výsledky shrnuje tabulka 9. 1.

Výsledky tandemové AT byly lepší v případě léčebné odpovědi ve 3 ((*IFM 94, Bologna a HOVON*) z 5 studií, v prodloužení doby do relapsu ve 3 (*IFM 94, Bologna a GMMG*) z 5 studií a v prodloužení celkového přežití ve 2 (IFM 94, MAG 95) z 5 studií. Data největší z těchto studií, francouzské studie IFM 94 [Attal, 2003], s 399 zařazenými nemocnými potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro podskupinu nemocných nedosahující velmi dobré léčebné odpovědi (VGPR; pokles M-Ig ≥ 90 %) po provedení první AT [Harousseau, 2005]. Podobně Cavo et al. prokázali, že přínos tandemové transplantace byl významný především ve skupině nemocných, kteří nedosáhli po první AT tzv. „*near*CR“ s M-Ig bez možnosti kvantifikace a jen pozitivní imunofixací [Cavo, 2010]. Lze říci, že využití druhé transplantace se stále liší v jednotlivých centrech a v pracovních skupinách (standardní tandemová transplantace, její provedení při nedosažení VGPR/PR, odložená druhá transplantace v případě prvního relapsu). Přínosem však není tzv. “*triple*“ čili trojitá ATKD s použitím nižších dávek melfalanu [Ludwig, 2008]. I v současné době (rok 2018) je stále diskutována otázka, zda provádět v rámci primární léčebné linie u všech vhodných nemocných s MM do 70 let věku tandemovou AT v zájmu dosažení maximální léčebné odpovědi, či spíše volit komplexní přístup, individuálně posuzovat každý případ a zo-

Tab. 9. 1 Výsledky jednotlivých studií porovnávajících jednu nebo dvě autologní transplantace

Klinická studie	Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	CR	PFS (medián)	OS (medián)
IFM 94 [Attal et al., 2003]	399	0	42 % vs. 50 %	29 m vs. 36 m	48 m vs. 58 m
MAG 95 [Fermand et al., 2005]	227	0	39 % vs. 37 %	31 m vs. 34 m	49 m vs. 73 m
Bologna 96 [Cavo et al., 2007]	220	0	31 % vs. 43 %	23 m vs. 35 m	56 m vs. 60 m
Hovon 22 [Sonneveld et al., 2007]	303	0	13 % vs. 28 %	24 m vs. 27 m	55 m vs. 50 m
GMMG [Mai et al., 2016]	261	0	16 % vs. 19 %	25 m vs. 29 m	73 m vs. 75 m
StaMINA*[1] [Stadtmauer et al., 2016]	758	0	NA	v 38 m: 52 %[1] vs. 56 %	v 38m: 83 %[1] vs. 82 %
EMN 02/HOVON 95** [Cavo et al., 2016]	614	0	NA	45 m[1] vs. NR	NR

Je uvedeno jen srovnání 1 vs. tandemové transplantace ze studie StaMINA;**je uvedeno jen srovnání subanalýzy studie zaměřené na srovnání 1 vs. tandemové transplantace ve studie EMN 02/HOVON 95; [1] – rameno s jednou transplantací.
Vysvětlivky: CR – kompletní remise; PFS – přežití bez progrese; OS – celkové přežití; m – měsíce; NA – není dostupné; NR – nedosaženo.

proLékaře.cz | 6.9.2025

hlednit to, že řada pacientů s MM má ještě i jiná přidružená onemocnění a provedení tandemové AT může zvýšit riziko komplikací a toxicity. Předběžné výsledky randomizované klinické studie EMN02 potvrzují, že pacienti léčení tandemovou AT mají delší dobu do progrese ve srovnání s nemocnými léčenými jednou AT (pravděpodobnost 3letého přežití bez relapsu 74 % versus 62 %), největší přínos pak byl evidentní u nemocných s rizikovým cytogenetickým nálezem [Cavo, 2016]. Na druhé straně například výsledky randomizované klinické studie STAMINA [Stadtmauer, 2016] neprokazují významné zlepšení doby do progrese u pacientů po provedení tandemové AT ve srovnání s provedením jedné AT s následnou konsolidační a udržovací léčbou zahrnující nové cílené léky.

V rámci ČR platí názor, že provedení tandemové AT je základním zvažovaným léčebným postupem u nemocných, u kterých je cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, a to nejlépe iCR nebo mCR. Pokud jsou však na základě průběhu první AT důvodné obavy, že průběh časné druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vysoké riziko TRM a další komplikací, je vhodné použít méně intenzivní konsolidační léčbu.

9. 5 Vysokodávkované myeloablativní režimy pro autologní transplantace

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m^2; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM. Tato dávka je optimalizovaná co do účinnosti a toxicity. Dosavadní pokusy překonat tento režim selhaly. Některá centra přidávala v minulém století k chemoterapii nejdříve celotělové ozáření, to však jen zvyšovalo toxicitu léčby, ale nezlepšovalo její výsledky [Lokhorst, 1999]. Analýzy z registru EBMT [Björkstrand, 2001 093 i výsledky randomizované klinické studie IFM 95-02 potvrzují výhody použití melfalanu [Moreau, 2002]. Podobně byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými cytostatiky, jejichž detailní popis je nad rámec těchto doporučení. Není k dispozici žádná práce prokazující lepší výsledky s menší toxicitou než režim MEL200. Snad nejčastěji byla zkoušena kombinace BU/MEL v různých dávkách (Busulfan 10–16 mg/kg a melfalan 100–140 mg/m^2). Ve studii Španělské myelomové skupiny (PETHEMA) MM200 byl režim BU/MEL nahrazen klasickým režimem MEL200 již v jejím průběhu z důvodu toxicity, zvláště vyšší četnosti venookluzivní nemoci, která měla při použití režimu BU/MEL četnost 8 % a TRM 2 % oproti 0,4 % s TRM 0,2 % při použití režimu MEL200 [Carreras, 2007]. Nejnověji byla kladně ověřovaná možnost přidání bortezomibu [Roussel, 2010] nebo bendamustinu [Martino, 2016] k vysokodávkovanému melfalanu.

Jednou z logicky zkoumaných cest byla snaha zvýšit dávku melfalanu. Je jisté, že dávka melfalanu musí být při renální insuficienci z důvodu rizika těžké mukozitidy snížena na nejméně 100–140 mg/m^2 [Badros, 2001]. Mukozitida je i limitující toxicitou při zvyšování dávky melfalanu na 220 mg/m^2 nebo dokonce 240 mg/m^2. V současné době nejsou k dispozici jednoznačná data pro zvyšování dávky.

9. 6 Snížení kontaminace myelomých buněk ve štěpu kmenových hematopoetických buněk

Čištění („*purging*“) odseparovaných krvetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) má za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Tento postup byl v devadesátých letech technicky dořešen pro klinické použití se zaměřením především na pozitivní selekci CD34+ buněk. V klinické praxi tak dojde ke snížení počtu nádorových buněk až o 5 logaritmů, v jedné z randomizovaných studií činil medián 2,2 logaritmu s rozpětím 0,77–5,96 [Bourhis, 2007]. Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích [), které tuto hypotézu nepotvrdily. Máme tedy k dispozici opakované důkazy [Bourhis, 2007; Stewart, 2001], že použití ekonomicky nákladného „*purgingu*“ dosahuje celkově podobných léčebných výsledků [Bourhis, 2007; Stewart, 2001], navíc jsou bohužel nemocní díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí. Nověji bylo prokázáno, že míra kontaminace štěpu myelomovými buňkami nemá žádný vliv na prognózu nemocných [Ho, 2009].

9. 7 Režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m^2) vhodnou pro seniory

Starší nemocní snáší léčbu standardní dávkou MEL200 výrazně hůře. Zvláště vyšší četnost gastrointenstinální toxicity (45 % vs. 23 %, p = 0,06) limituje její použití, přestože z ní řada nemocných může mít významný přínos. Menší tolerance a vyšší riziko souvisí i s přítomností řady přidružených interních onemocnění [Jantunen, 2006]. Nad 70 let je pak použití standardní AT s MEL200 vysoce rizikové s TRM až 16 % [Badros, 2001]. Je nutné také připomenout výsledky francouzské studie IFM 90, ve které byla porovnávána konvenční léčba oproti autologní transplantaci s použitím MEL200 [Attal, 1996]. V podanalýze zaměřené na věk měla přínos z AT především skupina nemocných do 60 let a méně skupina nemocných ve věku 60–65 let.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Nad 65 let se přínos AT nepotvrdil [Harousseau, 2005]. Podobný trend byl popsán v rozsáhlé populační studii ve Skandinávii u 657 analyzovaných nemocných [Lenhoff, 2006]. Na druhé straně existují práce, které prokazují efektivitu autologní transplantace i u nemocných starších 70 let v dobrém biologickém stavu s použitím melfalanu v nižší dávce 140–180 mg/m^2 [Dhakal, 2017]. Rozhodující je tedy spíše celkový biologický stav a přítomnost komorbidit než kalendářní věk nemocného.

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m^2 melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100–140 mg/m^2). Tyto režimy jsou vhodné jak pro seniory, tak i pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky, či pro pacienty s primární amyloidózou [Ryšavá, 2011]. Zásadní výhodou takového režimu je dobrá tolerance nemocnými, především díky minimálnímu výskytu mukozitidy vyššího stupně než 2. Nejvíce prozkoumaným režimem je režim s 50% redukcí melfalanu na 100 mg/m^2 (MEL100). Boccadoro et al. prokázali jeho přínos i schůdnost u seniorů v randomizované studii se 194 pacienty nad 65 let věku [Palumbo, 2004]. Signifikantně byly zlepšeny všechny klíčové parametry: *near*-CR 6 % vs. 25 % ($p = 0{,}0002$), doba do relapsu ve 3 letech 16 % vs. 37 % a celkové přežití ve 3 letech 62 % vs. 77 % ($p = \leq 0{,}001$). Podstatné bylo, že zlepšení bylo průkazné i ve skupině 65–70 let (medián celkového přežití 37,2 vs. 58,0 měsíce). Jejich postup byl využit následně ve francouzské studii IFM 99-06.

Role AT s režimem MEL100 pro seniory je však v dnešní době malá, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Považujeme ji však za jednu z možností pro rizikové nemocné (z hlediska povahy myelomu), kterou můžeme zařadit do léčebné strategie s cílem dosažení opakované remise onemocnění. Použití AT je vhodné rovněž u nemocných, kteří při využití nových léků mají závažné nežádoucí účinky, které blokují přínos takové léčby.

9. 8 Dlouhodobé výsledky režimů s použitím autologní transplantace, nové léky v kombinaci s autologní transplantací

Zavedení AT zásadně zlepšilo dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V první analýze provedené Brennerem et al. [Brenner, 2008] byl sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002–2004 oproti období 1990–1992. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech byl 7,3 % (17,4 % vs. 11,1 %). Zásadní bylo zlepšení celkového přežití ve skupině do 50 let (41,3 %) a 50–59 let (28,6 %), právě díky zařazení autologní transplantace. Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme jej přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí [Hájek, 2007; Krejčí 2009].

Dosažení maximální léčebné odpovědi, dnes nejméně standardní biochemické kompletní remise (CR) a nejlépe molekulární CR nebo imunofenotypové CR, je v současné době jedním z prvních cílů léčebné strategie u všech indikovaných nemocných. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0{,}00001$) [Van de Velde, 2007]. Dosažení CR je klíčový prognostický faktor, jehož význam na rozdíl od jiných konvenčních faktorů při použití nových léků nemizí [Harousseau, 2009; San Miguel, 2008]. Bylo prokázáno, že dosažení imunofenotypové CR (iCR) hodnocené pomocí průtokové cytometrie je lepší prognostický parametr než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80–90 % nemocných [Paiva, 2011]. Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60 % nemocných však omezuje její využití v reálné praxi [Ladetto, 2010].

Zařazení nových léků k autologní transplantaci (před AT v rámci indukce, po AT v rámci konsolidace) přináší další významné zlepšování celkových výsledků. Platí, že režimy s thalidomidem jsou méně účinné než režimy s bortezomibem [Sonneveld, 2012].

Na základě současných poznatků se zdá, že samotné podání nových cílených léků v kombinaci nemůže nahradit provádění autologních transplantací, ale právě kombinace nových léků spolu s následným provedením autologní transplantace v rámci léčby první linie u vhodných nemocných s MM může dále zlepšovat dlouhodobé výsledky léčby [Sureda, 2016; Krejčí, 2016].

Je tedy zjevné, že 10leté přežití nemocných se při použití AT zásadně zlepší oproti konvenční léčbě a dosahuje u nemocných mladších 65 let asi 30–40 %. Použití autologní transplantace v rámci intenzivních režimů je jednou z podmínek případné vyléčitelnosti nemocných s MM. Vyléčitelnost je však možná jen u nemocných s tzv. nízkým rizikem na základě genově expresního profilu a cytogenetiky [van Rhee, 2010], ze kterých až 75 % nemocných dosáhne minimálně kompletní remise onemocnění po provedení intenzivní léčby. Asi dvě třetiny nemocných jsou schopny tuto remisi udržet déle než 3 roky, což je klíčovým parametrem pro dlouhodobou remisi [Barlogie, 2011; Hoering, 2009; van Rhee,

proLékaře.cz | 6.9.2025

2010]. Dnes hovoříme o šanci na dlouhodobé přežití nad deset let dostupné asi 30–40 % nemocným.

Autologní transplantace je nadále základním kamenem intenzivních režimů. Rezervy jsou nyní spíše v kombinované indukční a konsolidační léčbě a především udržovací léčbě. Optimální je tedy v terapii MM kombinovat nové léky spolu s autologní transplantací u vhodných nemocných do 70 let věku.

Autologní transplantace krvetvorných buněk u mnohočetného myelomu zůstává i v současné době (rok 2018) důležitou terapeutickou modalitou, podle recentní analýzy Evropské skupiny pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT) z roku 2014 je ročně v Evropě provedeno přes 40 000 autologních i alogenních transplantací krvetvorných buněk [Passweg, 2016], z toho transplantace krvetvorných buněk u myelomu představuje přes 10 500 případů (26 % všech transplantačních indikací, přes 10 000 autologních transplantací a přes 500 alogenních transplantací). Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších indikací pro provedení autologní transplantace, představuje přes 50 % všech indikací pro AT v rámci Evropy i v rámci ČR [Passweg, 2016; Krejčí, 2016]. Optimální léčebný přístup u vhodných pacientů s MM do 70 let je kombinovaná indukční terapie obsahující 1–2 nové léky s následným provedením AT v rámci léčby první linie [Gay, 2017]. Kombinace s novými cílenými léky v indukci a následné provedení AT má signifikantně lepší léčebné výsledky, než terapeutický přístup bez provedení AT [Gay, 2017].

Využití nových léků v rámci konsolidační a udržovací terapie po AT je testováno v rámci řady klinických studií. Někdy je výstupem zařazení konsolidace nebo udržovací léčby po AT prodloužení doby do progrese (PFS). V případě lenalidomidu jde o zásadní přínos a došlo i k významnému prodloužení celkového přežití. Detaily o udržovací léčbě jsou obsahem kapitoly 11, přínos konsolidační léčby je případně uveden v kapitolách u jednotlivých léků.

9. 9 Opakování autologní trasnplantace v relapsu onemocnění

Volba léčby v relapsu onemocnění zahrnuje jak nové léčebné režimy, tak možnost opakování stejné léčby použité dříve v primoléčbě. Dnes tedy máme k dispozici poměrně široký výběr. Přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií využívajících autologní transplantaci v relapsu onemocnění [Cook, 2016] je názorem expertů na základě retrospektivních analýz a zkušeností, že použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění je velmi účinnou léčebnou strategií a měla by být proto využívána častěji než tomu je doposud [Giralt, 2015]. V případě relapsu/progrese MM po první AT je tedy jedna z léčebných alternativ provedení druhé AT, obvykle po předchozí reindukční terapii [Sureda, 2016; Garderet, 2017].

9. 10 Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

• Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1–2 nové léky v indukční fázi a AT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s možností využí melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podané dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

• Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být vždy součástí léčebné strategie relapsu MM, pokud nebyla provedena z nějakého důvodu v primoléčbě (kontraindikace, nesouhlas nemocného a podobně) u nemocných vhodných pro provedení AT. Retransplantace v relapsu u nemocných s MM je možnou efektivní léčebnou strategií, zvláště pokud je použita v kombinaci s reindukcí zahrnující nové cílené léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*tzv. „purging“*) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).

• Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve

proLékaře.cz | 6.9.2025

specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

9. 11 LITERATURA

1. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495–2502.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996;335:91–97.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376:1311–1320.
4 Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 2001;114:600–607.
5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol 2001;114:822–829.
6. Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? Blood 2011;118:483.
7. Barlogie B, Kyle RA, Anderso, KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol 2006;24:929–936.
8. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, et al. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. Blood 2006;107:2633–2638.
9. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997;98:789–793.
10. Björkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. Semin Hematol. 2001;38:219–225.
11. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al. High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. Blood 2003;102:43a.
12. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnose myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. Haematologica 2007;92:1083–1090.
13. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long--term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008;111:2521–2526.
14. Bruno B, Auner HW, Gahrton G, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders (report from an EBMT preceptorship meeting). Leuk Lymphoma 2016;57:1256–1268.
15. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:1448–1454.
16. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol 2007;25:2434–2441.
17. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 2005;106:35–39.
18. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010;376:2075–2085.
19. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). Blood 2016;128:991.
20. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 2016;3:e340–351.
21. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma: effect of age. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017,17:165–172.
22. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227–9233.
23. Fermand JP, Alberti C, Marollea, JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. The Hematol J 2003;4(Suppl):559–560.
24. Garderet L, Cook G, Auner HW, et al. Treatment options for relapse after autograft in multiple myeloma – report from an EBMT educational meeting. Leuk Lymphoma 2017;58:797–808.
25. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. Leukemia 2017;31:1727–1734.
26. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: EMN guidelines and future perspectives. Haematologica 2018;103:197–211.
27. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. Blood 2017;130:4541.

proLékaře.cz | 6.9.2025

28. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:2039–2051.
29. Goldschmidt H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. Haematologica 2005;90:38.
30. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. Klin Onkol 2007;20:147–151.
31. Harousseau JL. Stem cell transplantation in multiple myeloma (0, 1,or 2). Curr Opin Oncol 2005;17:93–98.
32. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. Blood 2009;114:3139–3146.
33. Ho J, Yang L, Banihashemi B, et al. Contaminating tumour cells in autologous PBSC grafts do not influence survival or relapse following transplant for multiple myeloma or B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2009;43:223–228.
34. Hoering A, Crowley J, Shaugnessy JD Jr, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. Blood 2009;114:1299–1305.
35. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875–1883.
36. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. Bone Marrow Transplant 2006;38:715–720.
37. Krejci M, Scudla V, Tothova E, et al. Long-term outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: significant survival benefit of novel drugs in post-transplantation relapse. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:436–142.
38. Krejci M, Hajek R, Buchler T, et al. Simple variables predict survival after autologous transplantation: a single centre experience in 181 multiple myeloma patients. Neoplasma 2007;54:143–148.
39. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Transfuze Hematol dnes 2016;22:127–150.
40. Krivanova A, Hajek R, Krejci M, et al. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft – a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. Onkologie 2004;27:275–279.
41. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. J Clin Oncol 2010;28:2077–2084.
42. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol 2006;133:389–396.
43. Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E, et al. First intermin analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients wit multiple myeloma. Haematologica 2005;90:(suppl 1)PL10.06.
44. Lokhorst HM, Sonneveld E, Verdonck LF. Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? Br J Haematol 1999;106:18–27.
45. Ludwig H, Spicka I, Linkesch W, et al. Double transplantation with melphalan (200 mg/m(2)) compared with triple transplantation with intermediate dose melphalan (100 mg/m(2)) in patients with multiple myeloma. Blood 2008;112:1139–1139.
46. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. Bone Mar Transplant, 2016;51:1197–1203.
47. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. Blood 2002;99:731–735.
48. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1627–1633.
49. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. Blood 2004;104:3052–3057.
50. Palumbo A, Cavallo F, Hardan I, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: results of a randomized phase III study. Blood 2011;118:3069.
51. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transpl 2016;51:786–792.
52. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Blood 2010;115:32–37.
53. Ryšavá R, Straub J, Vacková B, et al. Results of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in one Czech center. Amyloid 2011;18:139–141.
54. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359:906–917.
55. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. Haematologica 2007;92:928–935.
56. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib

proLékaře.cz | 6.9.2025

induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012;30:2946–2955.
57. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primaryr from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). Blood 2016;128:LBA–1.
58. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:3771–3779.
59. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2016;50:1037–1056.
60. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica 2007;92:1399–1406.
61. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maitenance compotents, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. Blood 2010;116:1220–1227.

10 ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

10. 1 Základní informace o léčbě pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (AloT) je terapie s možným kurativním potenciálem pro mnohočetný myelom (MM), což je částečně dáno reakcí štěpu proti myelomu (*„graft-versus-myeloma effect“ – GVM*) a také nepřítomností myelomových buněk v štěpu krvetvorných buněk dárce [Lokhorst, 2010]. Postavení aloT v terapii MM je stále diskutováno, protože s tímto výkonem je spojena významná morbidita a mortalita [Lokhorst, 2010]. Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenu roli v terapii MM, a to především z důvodu značné toxicity [Gahrton, 1996; Harousseau, 2005] a malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21–38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce [Gahrton, 2001]. Přežití po aloT s myeloablativním režimem se pohybovalo mezi 21–28 % v době 5–7 let od provedení transplantace. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, bylo 6leté přežití 34 % [Lokhorst, 2010]. Analýza dat z registru Evropské společnosti pro transplantace kostní dřeně (EBMT) srovnávala výsledky aloT provedených v letech 1994–1998, medián přežití byl 50 měsíců, na křivce přežití nebylo pozorováno plató [Gahrton, 2001]. Přípravné režimy s redukovanou intenzitou, zlepšení podpůrné péče v potransplantačním období a možnosti imunoterapie či imunomodulační léčby vedou ke snížení peritransplantační mortality a lepšímu celkovému přežití v současné době, nicméně dle recentní analýzy z EBMT registru představuje mnohočetný myelom pouze 4 % všech indikací pro alogenní transplantace v Evropě [Passweg, 2016].

10. 2 Stávající indikace alogenní transplantace

Podle doporučení EBMT z roku 2015 nepatří alogenní transplantace ke standardní léčebné indikaci u MM, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence či vhodného nepříbuzného dárce je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta [Ljungman, 2010; Sureda, 2015]. Názory na indikaci alogenní transplantace u MM nejsou jednotné, výsledky klinických studií nejsou totiž jednoznačné [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Je doporučováno zvážit provedení aloT u vysoce rizikových pacientů (např. s t(4;14); t(14;16); delecí 17p), případně u vhodných pacientů s chemosenzitivním prvním relapsem MM po předchozí autologní transplantaci [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Podle recentních doporučení mezinárodních společností pro transplantace krvetvorných buněk z roku 2015 může být provedení alogenní transplantace zváženo u všech vhodných pacientů s časným relapsem nemoci (méně než 24 měsíců) po primární léčbě zahrnující autologní transplantaci a/nebo s nepříznivými prognostickými faktory (cytogenetika, extramedulární choroba, plazmocelulární leukemie, vysoká hodnota LD) [Giralt, 2015].

10. 3 Režimy s redukovanou intenzitou

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu byly zavedeny od devadesá-