

Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, BCNU, and melphalan in allogeneic hematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies

Marks R, Potthoff K, Hahn J et al., *Blood* 112, 2008, 415-425

Úvod:

Alogenní transplantace krvetvorby (aloSCT) je zavedenou léčebnou metodou mnoha hematologických malignit. Problematickou skupinou zůstávají starší nebo komorbidní pacienti s pokročilým onemocněním, kteří nejsou schopni podstoupit aloSCT s přípravným režimem s vysokou intenzitou pro jeho toxicitu. Autoři této studie prezentují dlouhodobé léčebné výsledky pacientů po aloSCT po přípravném režimu FBM s redukovanou toxicitou.

Metodika:

Do této prospektivní studie fáze 2 bylo zařazeno celkem 133 pacientů s hematologickými malignitami (AML, MDS, ALL, CML, NHL, CLL, MM, MPS) indikovaných k aloSCT, ale z důvodu věku, komorbidit nebo předlěčenosti neschopných podstoupit aloSCT s přípravným režimem s vysokou intenzitou.

Přípravný režim FBM obsahoval fludarabin (5x 30 mg/m² den -9 až -5), BCNU (2x 200 mg/m² den -7 až -6; nad 55 let 2x 150 mg/m²) a melfalan (140 mg/m² den -4; nad 55 let 110 mg/m²). Jako profylaxe reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) byl použit cyklosporin A v kombinaci s metotrexátem nebo mykofenolátem. V případě nepřibuzenské transplantace byl podán také ATG Fresenius.

Cílem studie bylo zhodnocení výskytu GvHD, toxicity, relapsu, mortality bez souvislosti s relapsem (NRM), přežití bez události (EFS) a celkového přežití (OS).

Výsledky:

K přihojení štěpu došlo u 130 (97,7 %) pacientů. Podobně i více než 95% dárcovského chimerismu v den +30 bylo dosaženo u 88 (95,7 %) z 92 vyšetřených.

Další důležité výsledky studie jsou uvedeny v následující tabulce:

| | den 100 | 1 rok | 3 roky | 5 let |
|------------------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| relaps | 1,5 % | 12,0 % | 16,7 % | 20,1 % |
| NRM | 15,8 % | 26,3 % | 30,3 % | 33,9 % |
| EFS | 79,7 % | 56,4 % | 46,4 % | 41,9 % |
| OS | 82,7 % | 61,7 % | 53,0 % | 46,1 % |
| akutní GvHD (gr. II-IV) | 44,4 % | | | |
| chronická GvHD (extenzivní) | | 32,3 % | | |

Nebyl zjištěn statisticky významný vliv rizikových faktorů na sledované parametry mimo ženského pohlaví dárce na prodloužení přežití ($p = 0,04$ pro EFS a $p = 0,07$ pro OS) a zvýšení výskytu GvHD ($p = 0,002$ pro chronickou GvHD) a nepřibuzného dárce na snížení výskytu GvHD ($p = 0,07$ pro akutní a $p = 0,001$ pro chronickou GvHD). Rovněž nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v léčebných výsledcích pacientů s časným a pokročilým onemocněním.

Nejčastější příčinou úmrtí byly infekce (37,7 %), relaps (36,2 %), GvHD (13 %) a toxicita (4,3 %).

Závěr:

Přípravný režim FBM s redukovanou toxicitou přináší vysokou účinnost a nižší toxicitu (ve srovnání s konvenčními režimy s vysokou intenzitou), a je tak vhodný především pro starší nebo komorbidní pacienty, a to i v případě pokročilého nebo aktivního hematologického onemocnění.