

Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció

**Dr. Szomor Árpád
PTE KK I.Belklinika**

**Belgyógyászati Szakvizsga Előkészítő Tanfolyam Pécs
2021.06.03.**

Dunántúli Napló 2000. január 3.

Az első őssejt-transzplantáció Pécssett

Pécssett a POTE I. sz. Belklinika Hematológiai Osztályán október óta működik az első vidéki csontvelő transzplantációs központ, ahol most végrehajtották az első, úgynevezett autológ perifériás őssejt-transzplantációt.

A 45 éves nőt beteget hazautazása előtti napon látogathattuk meg, amikor már jól érezte magát. A Balaton melletti kis faluból származó nő elmondta, évek óta egyfolytában fájdalmak voltak a gerincében, a lábaiban és nagyon fáradékony volt. Mivel panaszai hasonlítottak a reumás betegség tüneteire, ezzel kezelték évekig. Az elmúlt évben került a kaposvári kórházba, ahol megállapították: myeloma multiplex nevű betegségben szenved. Ez a csontvelő plazmasejtjeiből kiinduló rosszindulatú vérbeteg-

zőrendszeri betegség. Az őssejt-transzplantációra Pécssett, december 13-án került sor.

A Hematológiai Munkacsoport vezetőjével, dr. Losonczy Hajna professzornővel (kis képünkön), az első vidéki csontvelő transzplantációs központ létrejöttének előzményéről beszélgettünk, valamint arról, mit is jelent az autológ perifériás őssejt-transzplantáció?

Elmondta, 1997 év végén a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium Pécssett tartotta kihelyezett ülését, ekkor döntött arról, hogy

Pécssett legyen az első vidéki csontvelő-transzplantációs központ. Még abban az évben 20 millió forintot kaptak a Népjóléti Minisztériumtól, eb-



ből tudták megépíteni a speciális steril kórtermeket és kiszolgáló helyiségeket. A mostani Egészségügyi Minisztériumtól kapott 40 millióból és a magánemberek által létrehozott Remény Alapítvány több, mint négymilliójából tudták megvenni a szükséges berendezéseket ahhoz, hogy őssejt-transzplantációt tudjanak végezni. A csontvelő-

transzplantáció alatt tulajdonképpen őssejt-transzplantációt kell érteni. A csontvelőben lévő őssejtek képesek új vörsejteket képezni.

Az autológ azt jelenti, hogy a beteg az előzőleg levett saját őssejtjeit kapja vissza, a sejtet pusztító gyógyszeres kezelés után. Amikor perifériás őssejtekről beszélnek, azt jelenti, hogy a vérből nyerik ki. Normális esetben kevés őssejt kering a vérben, ezért a beteg olyan kezelésen esik át, amellyel a csontvelőből kikerülnek az őssejtek a vérbe.

A vérből a sejtszeparátor segítségével vonják ki, majd egy számítógéppel vezérelt hűtőberendezéssel minusz 150 fokra lehűtik, ezután átkerül a



Képünkön az első pécsi őssejt-transzplantált beteg dr. Dávid Mariana adjunktussal, az őssejt-transzplantációs részleg vezetőjével.

speciális tárolóba, ahol szinte végtelen ideig, minusz 195 fokon tudják tárolni az őssejteket.

A beteg nagy dózisú, az egészséges vérképző sejteket is pusztító gyógyszeres kezelés után kapja vissza.

**Első hemopoetikus őssejt-transzplantáció Pécssett
1999.december 13.**

Autológ hemopoetikus őssejtek mobilizációja

Autológ átültetésben az őssejt nem gyógyít

„csak” véd

Az autológ hemopoetikus őssejt-átültetés a malignus lymphoproliferatív betegségek kezelésében kulcs szerepet játszik. A megfelelő graft részben rövid távú előnyökkel jár (gyors megtapadás, ritkább fertőzések, rövidebb hospitalizáció), részben hosszabb relapszusmentes és összesített túlélést biztosít. A szokványos kemoterápia plusz granulocita kolónia-stimuláló faktoral végzett mobilizáló kezelés mellett a prelixafor jelent meg, mint új őssejt-mobilizáló ágens. A korábban sikertelenségre ítélt mobilizációs kísérletek megismétlése prelixafor kiegészítéssel szignifikánsan növelte a sikeres őssejtgyűjtés esélyét.

A malignus betegségek kezelésénél alkalmazott kemoterápiás szerek dózisát a toxicitás limitálja. A legfontosabb ilyen tényező a csontvelő-károsító hatás, amely cytopeniát (anaemiát, thrombocytopeniát és neutropeniát) okoz. A kemoterápiás szerek fejlődésével nem tud lépést tartani a szupportív terápia. Bár új citokinek felfedezésével – granulocita kolónia-stimuláló faktor (GCSF), erythropoetin-, thrombopoetin mimetikumok – és humán alkalmazásával a beadható citosztatikumok dózisa növekedett, a gyógyulás sok malignitásban rit-

kaság. A hemopoetikus őssejt felfedezése, szerepének megismerése jelentős lendületet hozott a hematológiai malignitások kezelésében. Az 1950-es évek közepén végzett, első allogén csontvelő-transzplantációt követően a 70-es években az autológ átültetések is kezdtek szaporodni. Az általános tévhit ellenében az autológ hemopoetikus őssejt-átültetés során az őssejt nem gyógyít, nem küzd a tumor ellen, „csak” véd. Lehetővé teszi a régóta célként kitűzött kemoterápiás dózis növelését. Az emelt dózisú citosztatikum (kondicionáló

kezelés) után centrális kanülön keresztül visszaadott, megfelelő mennyiségű CD34-pozitív őssejt elvégzi feladatát: eljut a csontvelőbe, osztódik, differenciálódik, és a megfelelő sejtalak kialakulnak belőle: fehérvérsejt, vörösvértest és vérlemezke. Az autológ transzplantáció kulcsa tehát a jó minőségű, ideális mennyiségű őssejt. Valójában ez is durva leegyszerűsítése az igazságnak, mert az őssejtként ismert CD34-pozitív hemopoetikus „stem cell” mellett óriási szükség van a már elkötelezett és a kiérési fázisában levő progenitor sejtekre.

ŐSSEJTFORRÁSOK

Őssejtforrásként a 70-es években kizárólag a csontvelő állt rendelkezésre. Műtöben a beteg hason fekvő pozíciójában a crista iliaca posterior superior sorozatos punkciója során 20 ml/ttkg mennyiségű véres csontvelő nyerése volt a cél. Az esetek döntő többségében ez a mennyiség elegendő. A beteg ilyen méretű „vérvetsése” során a transzfúzió elkerülhetetlen. A vérkép-automaták, áramlási citométerek bevezetése után a kinyert őssejt mennyisége már pontosan mérhetővé vált, a csontvelő-aspiráció hossza, mértéke szabályozható lett. Az autológ transzplantációk során az őssejtforrás a 90-es évek elején még döntő többségben a csontvelő volt, a 2000-es években már 70%-ban perifériás vér, jelenleg már közel 100% ez

utóbbi. Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció tehát gyakorlatilag megegyezik az autológ perifériás vérőssejt-transzplantációval (PBSCT). Az Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság (EBMT) évente közlése egy részletes beszámolót az Európában elvégzett őssejtátültetésekről. A legutóbb – a 2013-as transzplantációs évről – megjelent ilyen összegzésből látható, hogy a 19 859 első autológ transzplantáció közül 17 674 (89,0%) a három fő lymphoid malignitás: a plazmasejtes betegség, Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphoma indikációban született (1). Hazánkban néhány százalékkal még magasabb a három betegcsoport dominanciája az autológ transzplantációs indikáció megoszlásában.

➤ Folytatás a 15. oldalon



Terápiás lehetőségek lymphoproliferatív betegségekben

Kemoterápia (per os, kombinált intravénás)

Immunterápia

Radioterápia

Sebészi beavatkozás

Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció

Allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció

Terápiás lehetőségek myeloma multiplexben

Kemoterápia (per os, kombinált intravénás)

Immunterápia (monoklonális antitest)

Radioterápia (érintett mezős, palliatív)

Sebészi beavatkozás

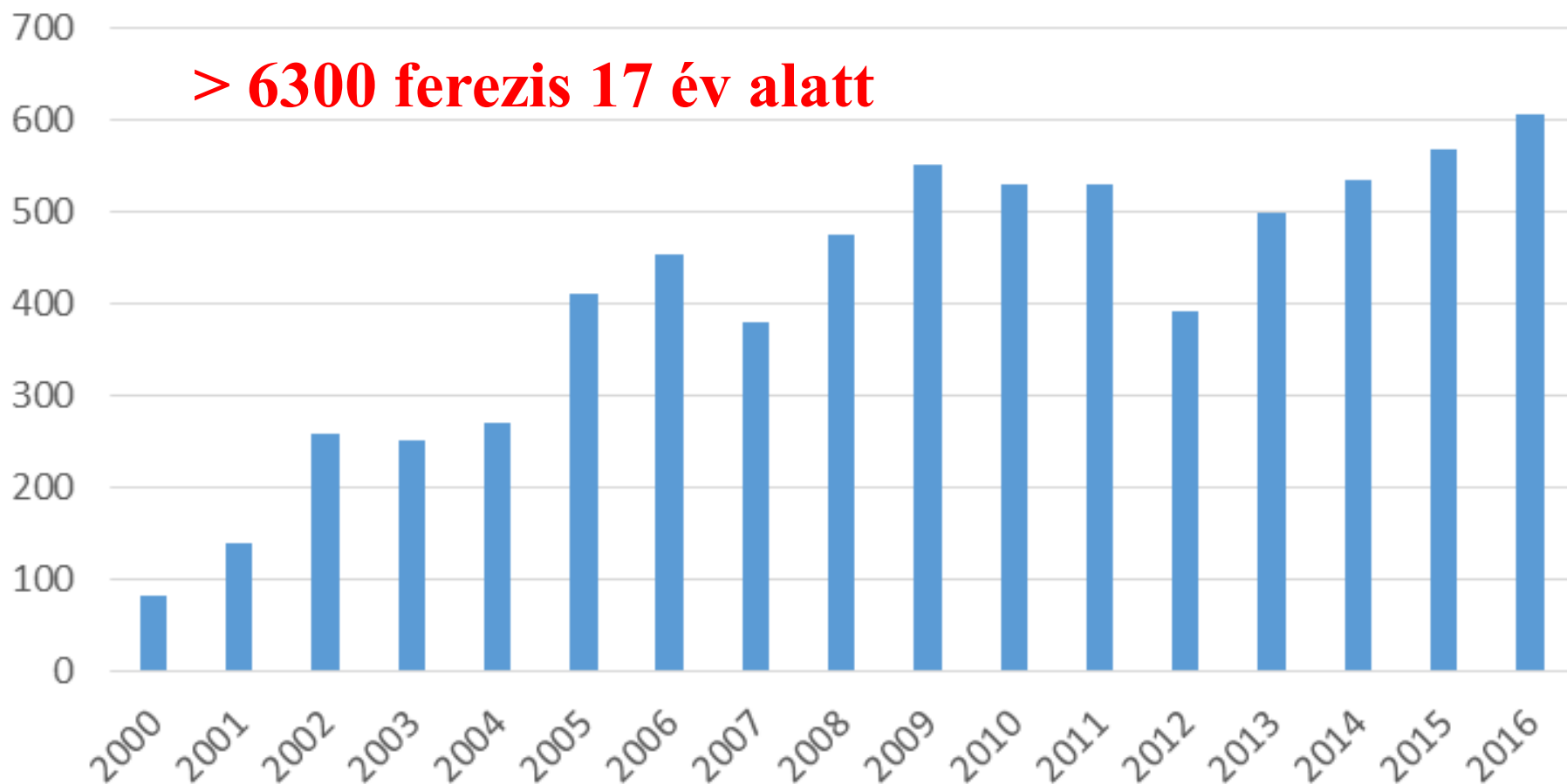
Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció

Allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció

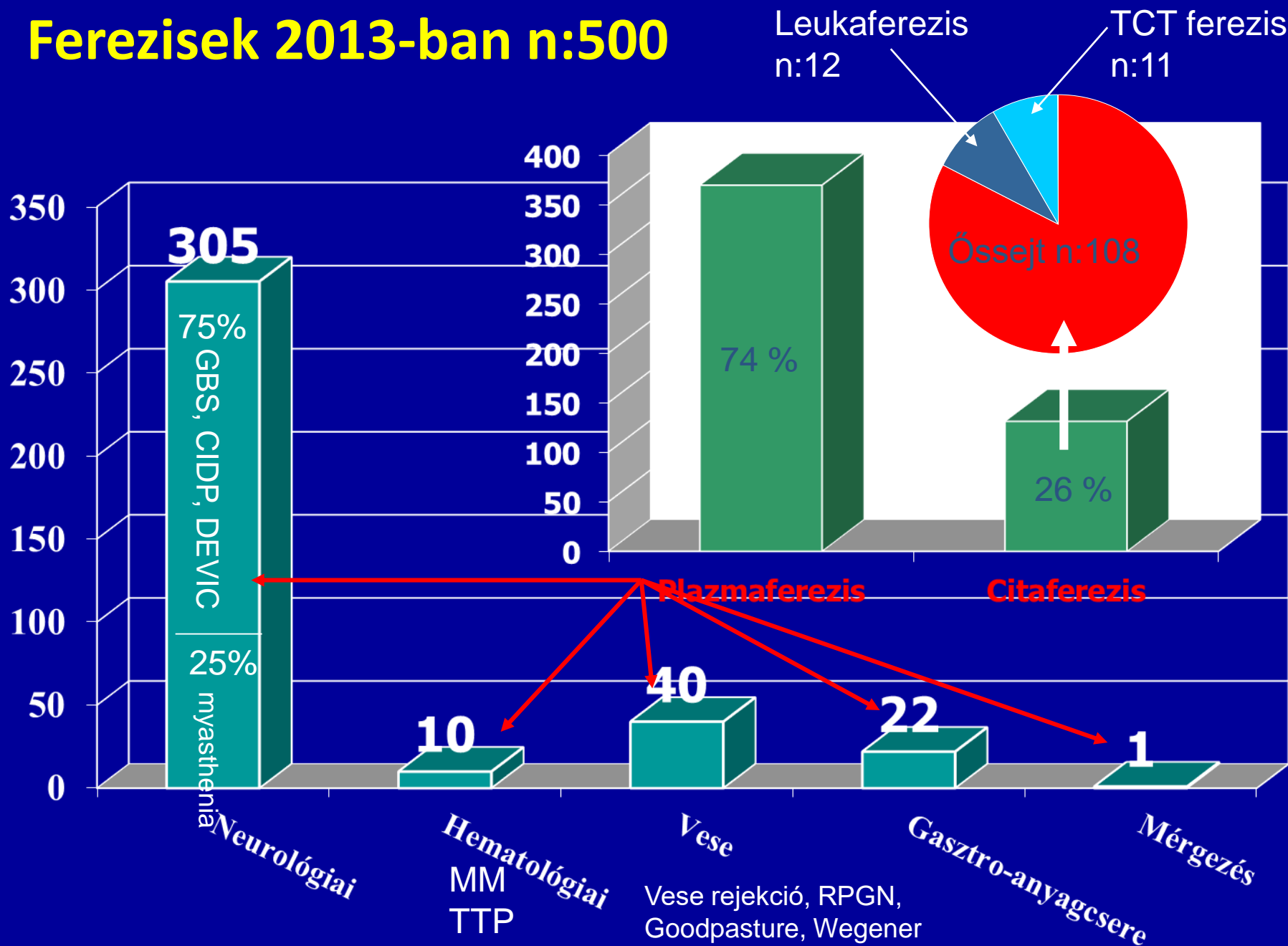
Legjobb támogató kezelés (Best supportive th)

Ferezis tevékenység klinikánkon

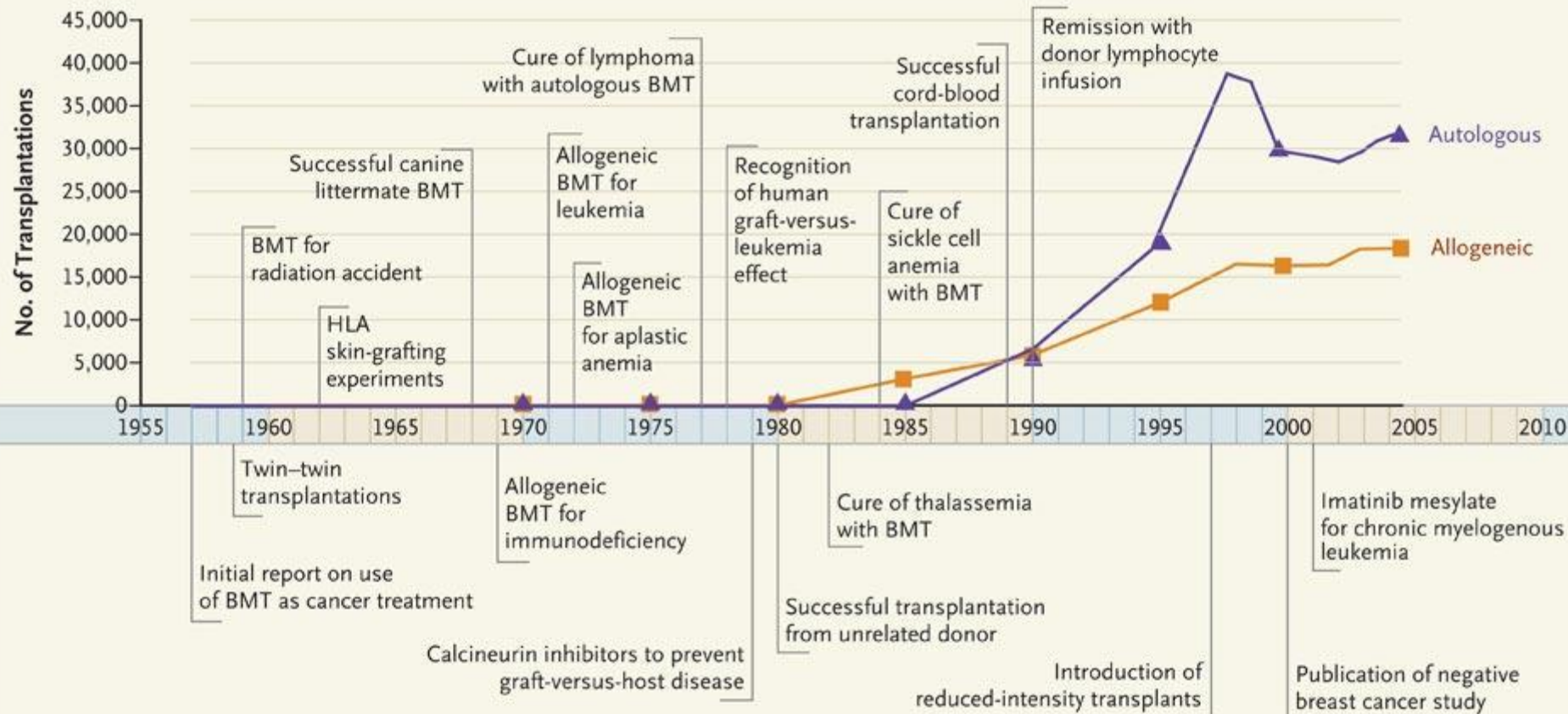
> 6300 ferezis 17 év alatt



Ferezisek 2013-ban n:500







Az őssejt

- ▶ Perifériás vérben 0,06 % a CD34+ sejt,
3,8x10⁶/l az abszolút CD34+ sejt
 - ▶ Citokinek: G-CSF, G-CSF+GM-CSF,
stem cell factor, flt3 ligand+G-CSF,
rhTPO+G-CSF, IL-3 és G-CSF
 - ▶ Csontvelő 1990-es években döntő többség
 - ▶ Perifériás vér 2000-ben már 81 %-ban
2007-ben auto: 98 %, allo: 71%
 - ▶ Embrionalis sejtek (köldökvér, máj)
- Össejt
forrás

Őssejt transzplantáció indikációi

ALLOGÉN

SAA

AML (1.CR)

ALL (HR, 2.CR)

CML

MDS

SCID, Thalassaemia

Sarlósejtes anaemia

AUTOLÓG

NHL

Myeloma

Hodgkin

Solid tumorok

Autoimmun kórképek

AL (1.CR, későbbi)

Autológ transzplantáció

► Donor = beteg TRM (transplant related mortality): 5- 10%

► Előnyei:

nincs szükség donorra

nincs GVHD (nem kell immunszuppresszió)

nincs CMV reaktiváció

nincs rejekció

► Hátrányai:

nincs GVT (GVL, GVM) hatás

tumor kontamináció a graftban

magasabb relapsus arány

Autológ őssejtátültetés

Őssejt
mobilizáció

Patient



Bone marrow
aspirated from
iliac crest

OR

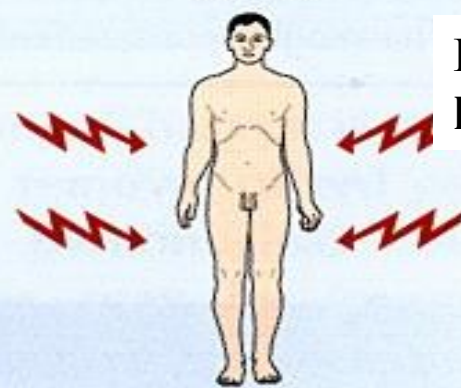
Leucopheresis of
stem cells from
peripheral blood
after chemotherapy
and G-CSF injections

± attempts to remove
residual tumour cells, e.g.
by monoclonal antibodies

Stem cells
infused intravenously
(after storage)

(b)

Patient



Kondicionáló
kezelés

High-dose chemotherapy
± total-body irradiation

Transzplantáció

Intensive support therapy,
e.g. red cells and platelets,
antibiotics

CD34 pozitív és negatív tumorok

betegség	CD34 pozitivitás
AML	+ (40 %)
CML	+
B-ALL	+ (60-70 %)
T-ALL	+ (5-20 %)
Vascularis tumor (angiosarcoma, Kaposi)	+
Hodgkin	-
NHL	-
CLL	-
Myeloma	-
Szolid tumorok (kivéve squamous tüdő cc)	-

Őssejt mobilizáció sikeressége függ

Életkor

Alapbetegség (tumoros csontvelői érintettség)

Csv-i őssejt pool csökkenése (károsodás)

előző kemoth-k száma, hossza, összetevők,
dózisok

„sejtvisszatérések” hossza korábban

korábbi csontvelőt érintő besugárzás

Drake-score

Számítás: toxicitási faktor x ciklusok számával.
60 pont felett magas. Mediast. irradiáció: 2 pont

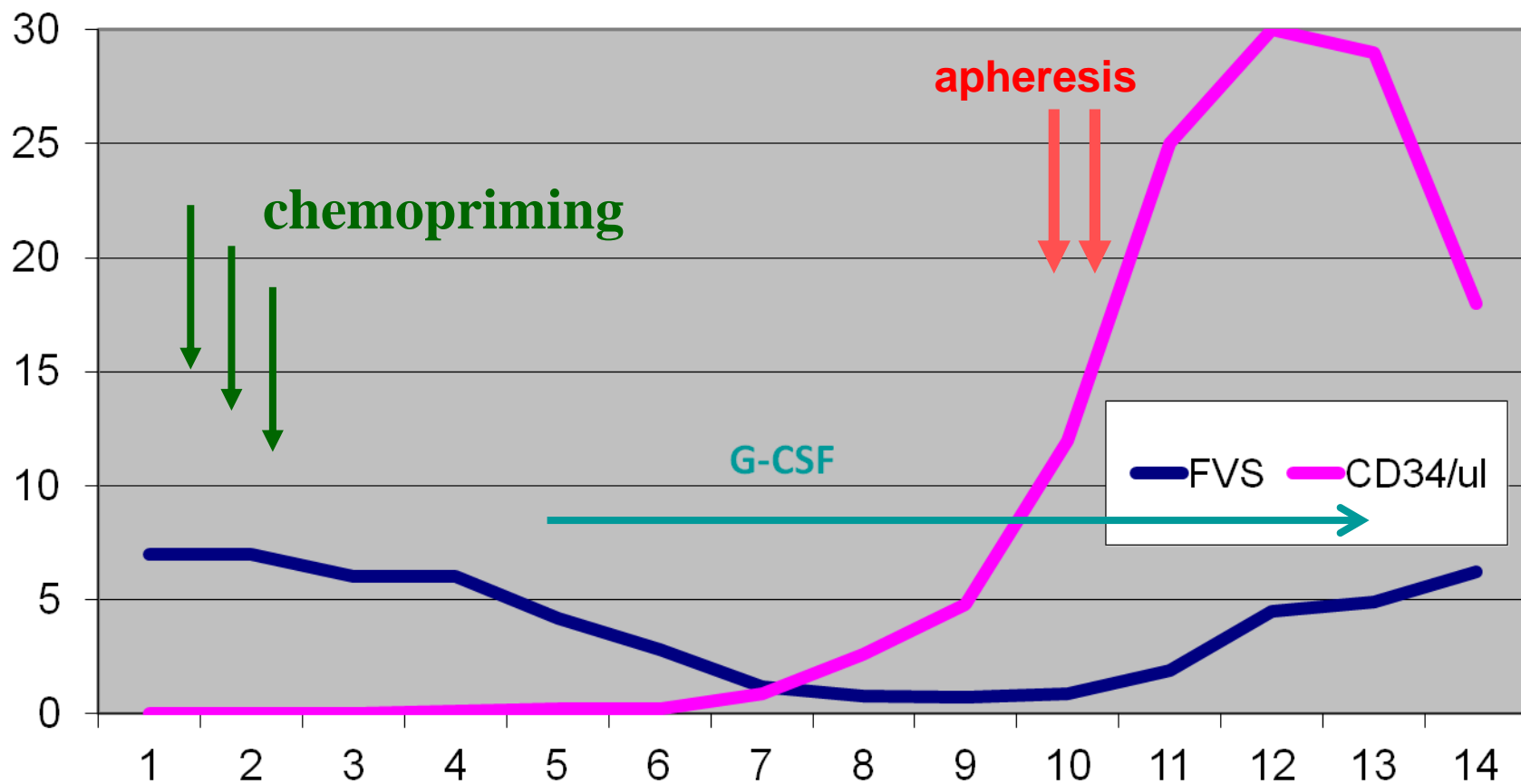
Gyógyszer	Toxicitási faktor (0-4)
Prednisolon, Dexamethasone, Methylprednisolon	0
Vincristine, Vinblastin, Bleomycin, Methotrexate, Alpha-interferon, Cytosine arabinoside	1
Cyclophosphamide, Ifosfamide, Cisplatin, anthracyclinek, Mitoxantrone, Etoposide Mitoguazone	2
Chlorambucil, Procarbazine, Fludarabine, Dacarbazine	3
Melphalan, Carmustine, Lomustine Metchlorethamine,	4

Tumor purging technikák

- ▶ immunológiai (immunmágneses, high density microparticulum)
- ▶ farmakológiai
- ▶ fotoszenzitizedáló anyagokkal
- ▶ fizikai hatás, membránaktív anyagokkal
- ▶ molekuláris biológiai és gén transzdukciós eljárásokkal (anti sense technika)
- ▶ immuneffektor sejtekkel
- ▶ "long term" csontvelő kultúra

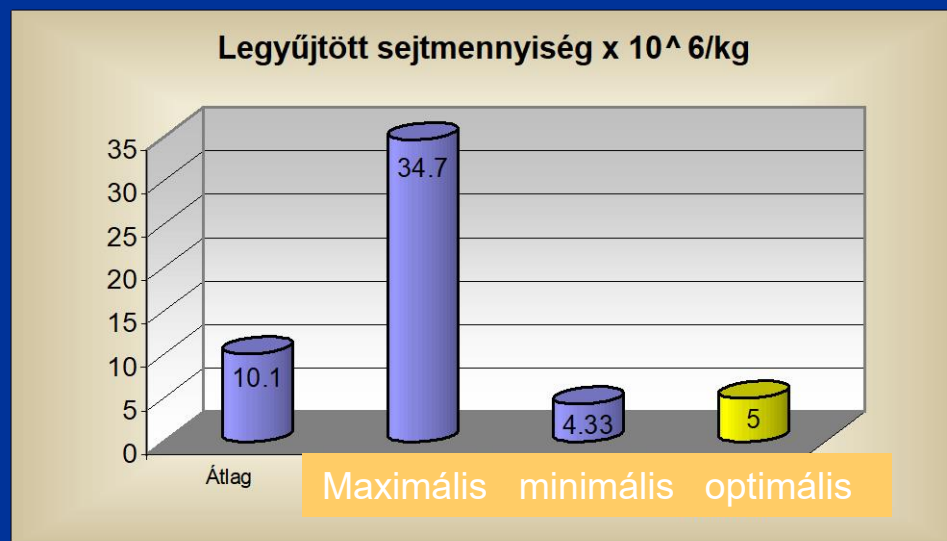
Nem bizonyított a purging előnye (EBMT study)

Perifériás vérőssejt mobilizálás (chemotherapy utáni rebound)

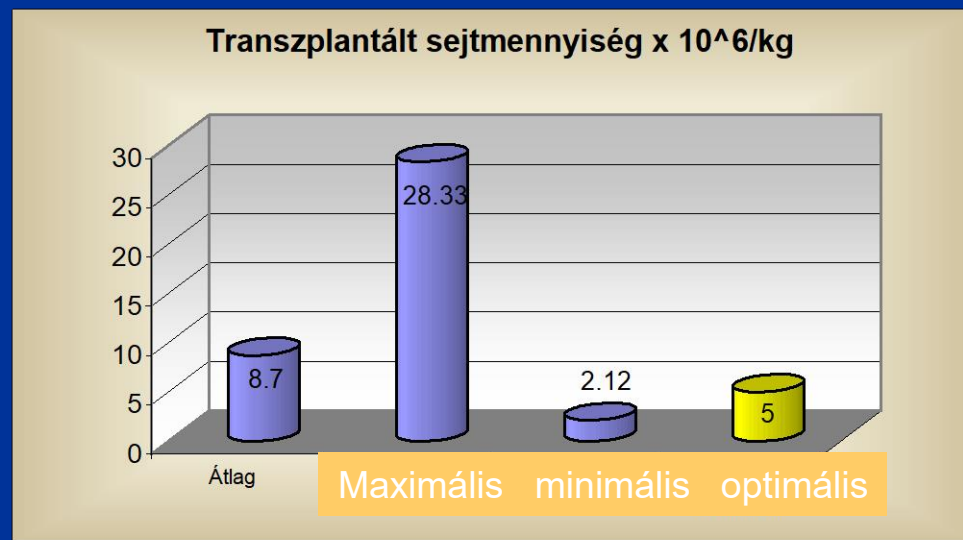


Figyelendő számok:

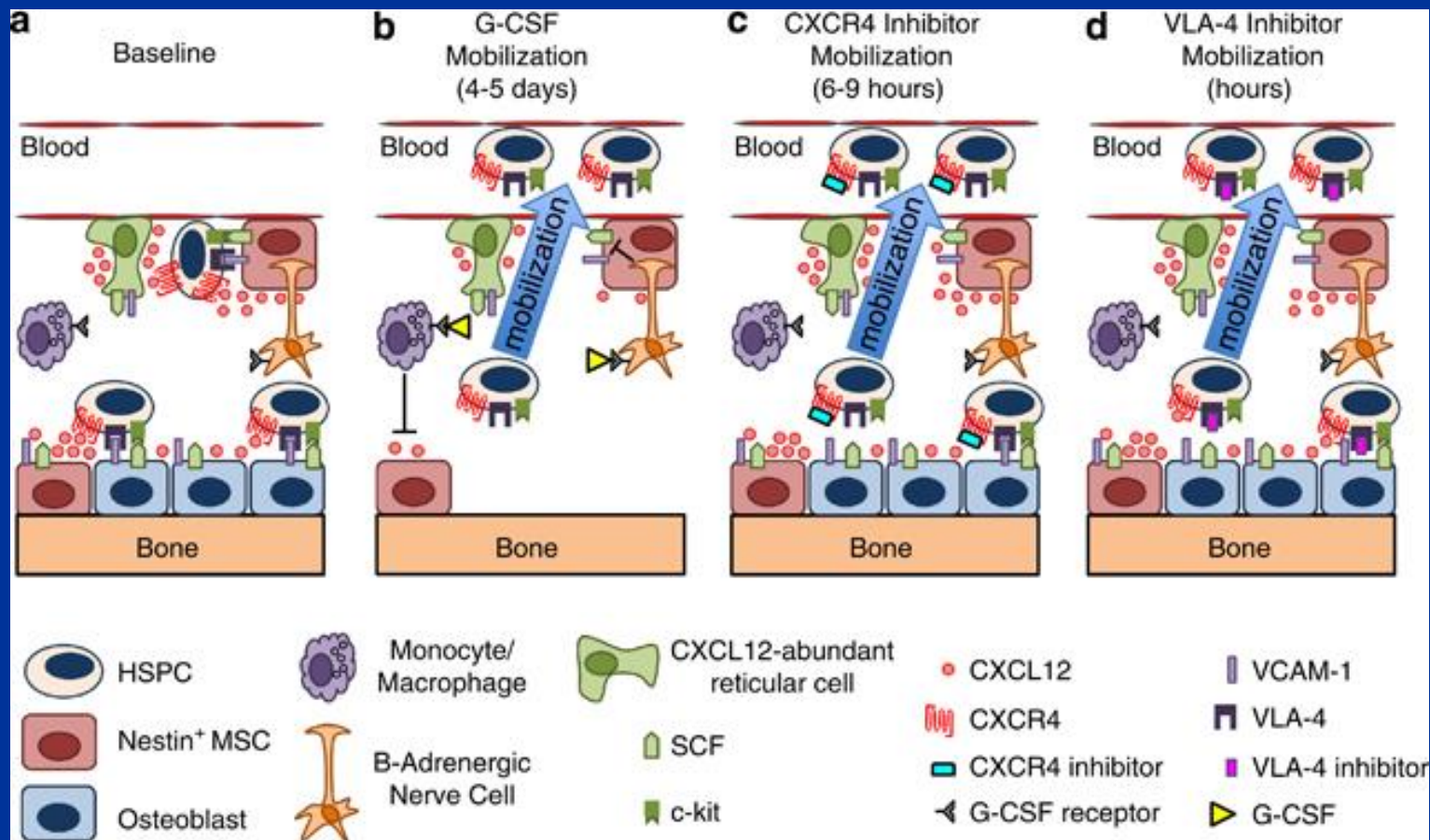
1. FVS szám ($> 1 \text{ G/l}$)
2. Perifériás vér CD34 szám ($> 15/\text{ul}$)
3. Gyűjtött graft CD34 száma $> 5 \times 10^6/\text{tskg}$
4. Beadott graft CD34 száma $2\text{-}5 \times 10^6/\text{tskg}$



A legyűjtött sejtmenyiség $\times 10^6/\text{tskg}$



A transzplantált sejtmenyiség $\times 10^6/\text{tskg}$



$\alpha_4\beta_1$ integrin
VLA-4

CXCL12=stromal cell derived factor 1 α (SDF-1 α)

Prelixafor

Prelixafor gátolja a CXCL12
CXCR4-hez kötődését

MPRettig Leukemia 2012;26:34-53

A Sinusoidal blood

S1P

$\beta 3$ adrenergic neurons

HSC

Vascular niche inhibited

G-CSF

B Endosteal niche inhibited

S1P

HSC

Endosteal niche inhibited

G-CSF

C Mobilizes

G-CSF

M Φ

OB

MSC Osteoprog

S1P countergradient

$\beta 3$ adrenergic neurons

Circadian pulse

CXCL12, SCF és VCAM-1 expresszió down-regulálódik.

Cryopreservatio

1970-ben írták le a csontvelőgyűjtést (ACD vagy heparin)

Volumen redukció: hydroxyethyl starch ülepítés: VVT

200×10^6 magvas sejt/ml az ideális végkoncentrátum

DMSO – cryoprotectans: jégkristály kialakulás ellen

Cső, vagy polyolefin zsák

Fagyasztás: $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig

$4\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ - $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig

Tárolás folyékony nitrogénben ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$)



Transzplantáció lymphomában

► Kemoszenzitív relapsus:

PARMA STUDY:

Philip és mtsai NEJM 1995;333:1540-5

relapsus – 2 DHAP salvage - CR, PR -
randomizálás

HDT+ASCT vagy 4 további DHAP

HDT±radioth

CT±radioth

5 éves EFS:	46%	vs. $p=0,001$	12%
5 éves OS:	53%	vs.	32%

IPI 0 esetén nem volt szignifikáns különbség

Transzplantáció lymphomában

► Komplet remisszió:

MCL, perifériás T-sejtes lymphoma (IPI>1)

Köpeny sejtes lymphoma: MD Anderson study
25 betegnél 4 ciklus Hyper CVAD után HSCT
(21 autológ, 4 allogén) 3 éves EFS: 72 %

EBMT study: 5 éves OS: 61 %

Khoury és mtsai J Clin Oncol 1998;16:3803-9

Kondicionáló kezelések lymphomában

B*EAM 300 mg/m² **B**CNU iv. – 7. nap

400 mg/m² **E**toposide iv. – 6–3. nap

2 x 200 mg/m² cytosine **A**rabinosid iv. –6-3. nap

140 mg/m² **M**elphalane iv. –2. day

Bu-Cy 4 mg/kg **B**usulphan per os – 9-6. nap **iv**

50 mg/kg **C**yclophosphamide iv. – 5–2. nap

TBI-Cy Frakcionált teljes test besugárzás **TBI** 12 Gy (napi 2x2 Gy), tüdőtakarással –3–1. nap

Cyclophosphamid 60 mg/kg –6–5. nap

CVB, BEAC, VP-16/CY/TBI, BU/CY/Thiotepa
(**TBI helyett radiolabeled antibodies: Z-BEAM**)

* Bendamustinra cseréltük 2018 tavaszától

BeEAM kondicionálás Bendamustinnal (nem BCNU)

Betegszám	Dózis mg/m ²	napok	diagnózis	megtapadás	szövődmény	Egyéb
29 vs 58	200	-7 és -6	DLBCL MCL	10 vs 12	Vese, szív	
26 vs 52	160-180	-7 és -6	Hodgkin	10 vs 11		
17 vs 43	200	-7 és -6	többféle	10 vs 10	vese	NRM:17,6%
34 vs 68	100	-6 és -5	többféle	9 vs 8		
474	196 (51-250)	-7 és -6	többféle	10	vese	NRM: 3,3%
39	200	-7 és -6	többféle	11		
63 vs 174	160-200	-7 és -6	többféle	10 vs 10	hányinger ↑	

¹Garciaz S.BMT 2016;51:319-321. Marseille

²Tsang ES. BMT 2018; <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0328-9>. Vancouver

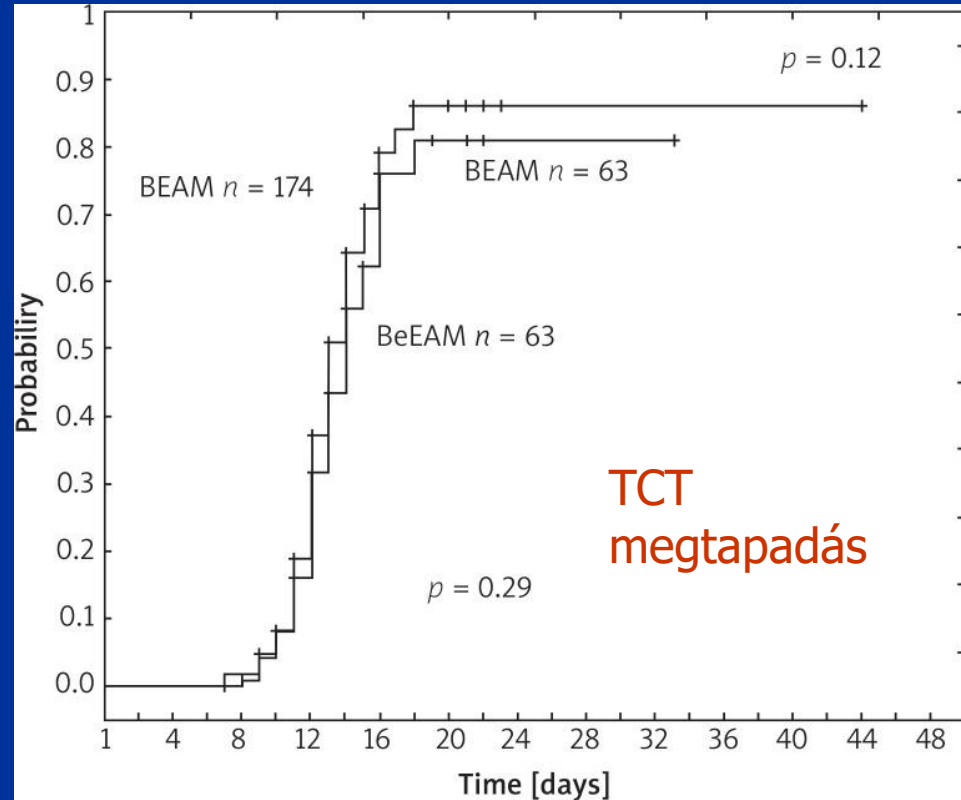
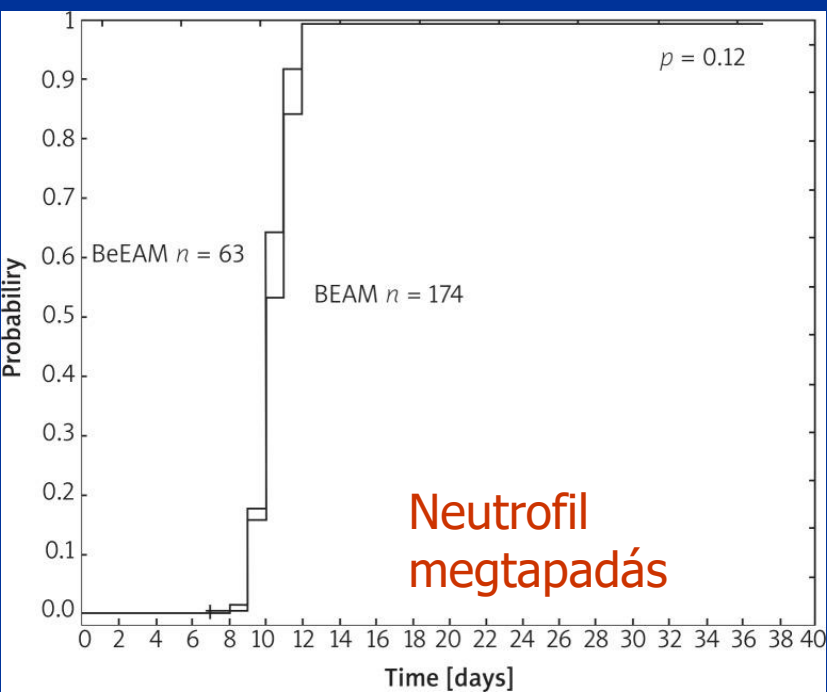
³Lucijanac M. Am J Hematol 2018; <https://doi.org/10.1002/ajh.25340>. Zagreb

⁴Saleh K. Leukemia & Lymphoma 2017; <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1403019>. Villejuif

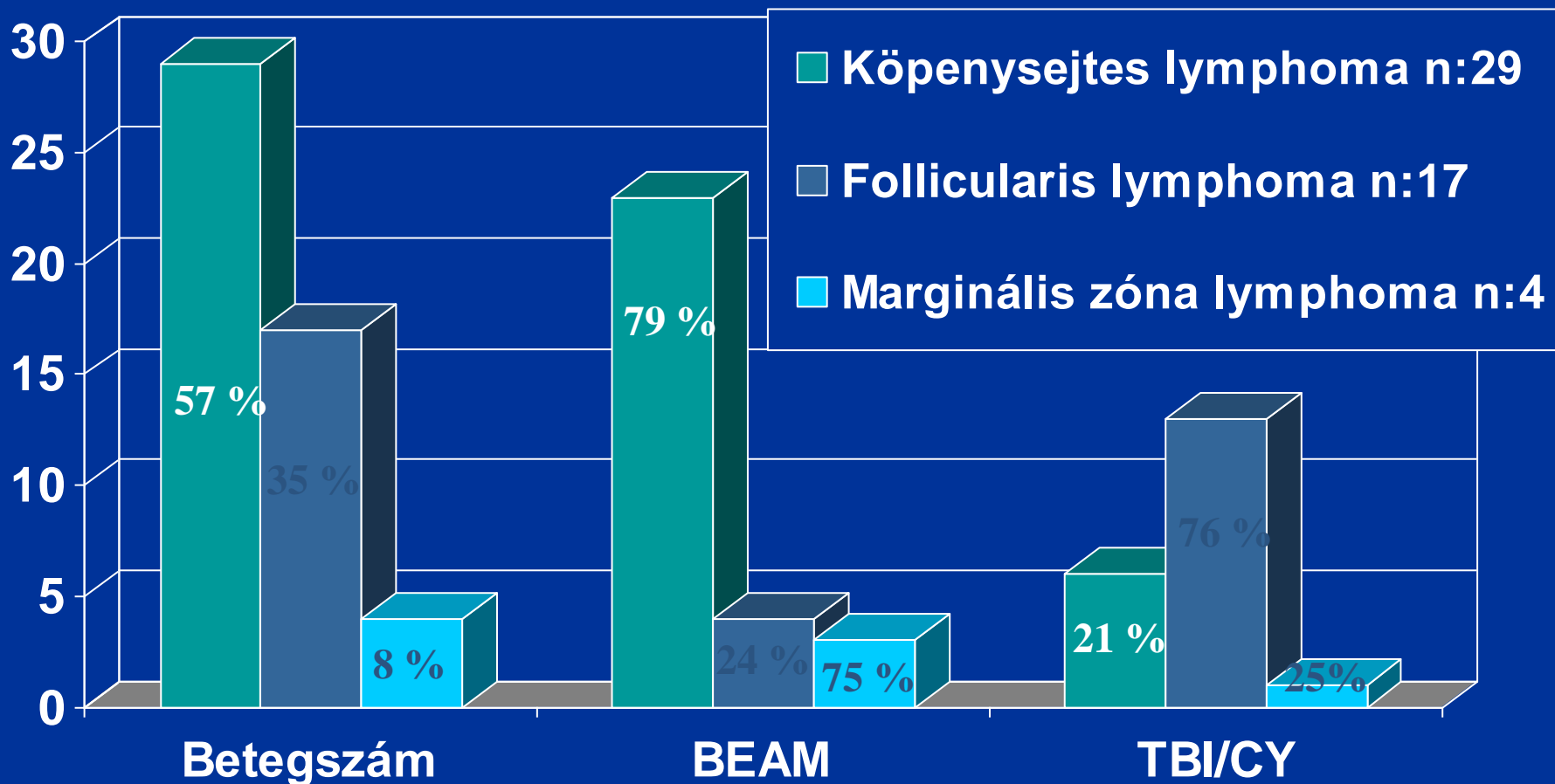
⁵Chantepie SP. AM J hematol 2018;93:729-735. LYSA (Francia)

⁶Gilli S. Ann Hematol 2017;96:421-429. Bern

⁷Frankiewich A. Contemp Oncol (Pozn). 2018;22:113-117. Gliwice



Kondicionáló kezelések kis malignitású lymphomákban n:50



TBI veszélye

- Myelodysplasia és secunder malignitás nő
- 4-20 % MDS, 2,5-7 évvel ASCT után
- 693 FL betegnél NRM (5 éves): 9%
relapszus: 54%; 10 éves PFS: 31 %
10 éves OS: 52 %
- Rövidebb az OS: idős; kemorezisztens;
BM+PBSCT; TBI-s kondicionálás
- 39 MDS/34 TBI; 30 hó ASCT után (3-61 hó)
- MDS 5,9 év a dg-től (0,5-14,6)

Engraftment syndrome

7-11. napon lép fel ($> 15-20 \times 10^6/\text{kg}$ CD34)

Tünetek: láz

bőrkiütés

capillary leak syndrome

tüdőinfiltrátum

Kezelés: steroid (jól reagál)

Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság (EBMT)

1975. párizsi, londoni, leideni és bázeli munkacsoportok megbeszélése – évenkénti találkozó

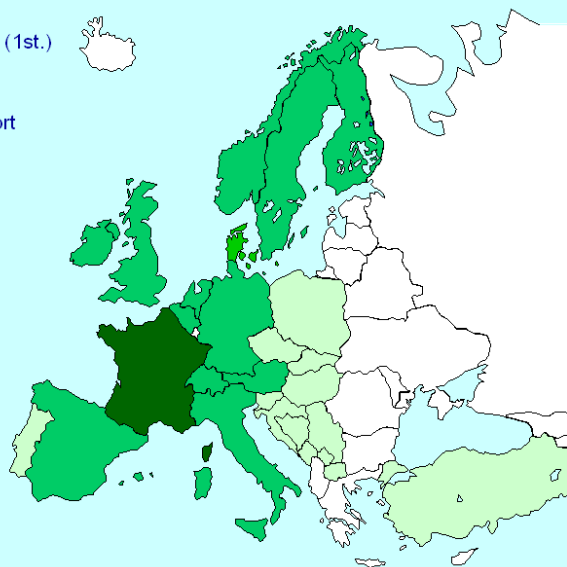
1979. EBMT megalapítása

év	ország	centrum
1998	31	528
2002	41	586
2003	42	597
2004	38	592
2005	43	597

Total transplants (1st.)
per 10 million

- 0 or no report
- 1 - 50
- 51 - 200
- 201 - 400
- > 400

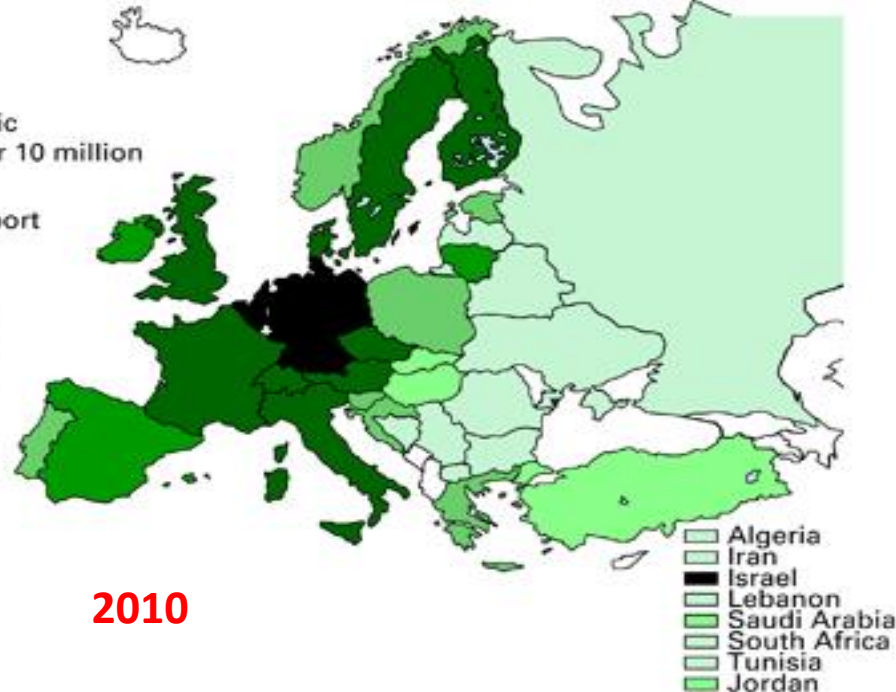
1990



Total allogeneic
transplants per 10 million
2010

- 0 or no report
- 1 - 50
- 51 - 100
- 101 - 150
- 150 - 200
- 200 - 300
- > 300

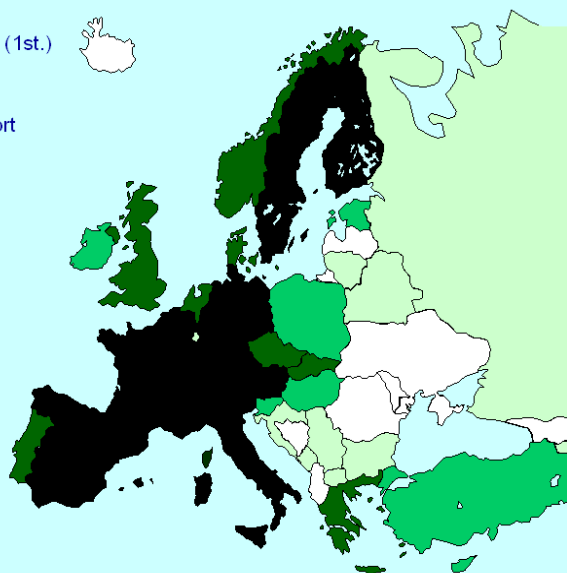
2010



Total transplants (1st.)
per 10 million

- 0 or no report
- 1 - 50
- 51 - 200
- 201 - 400
- > 400

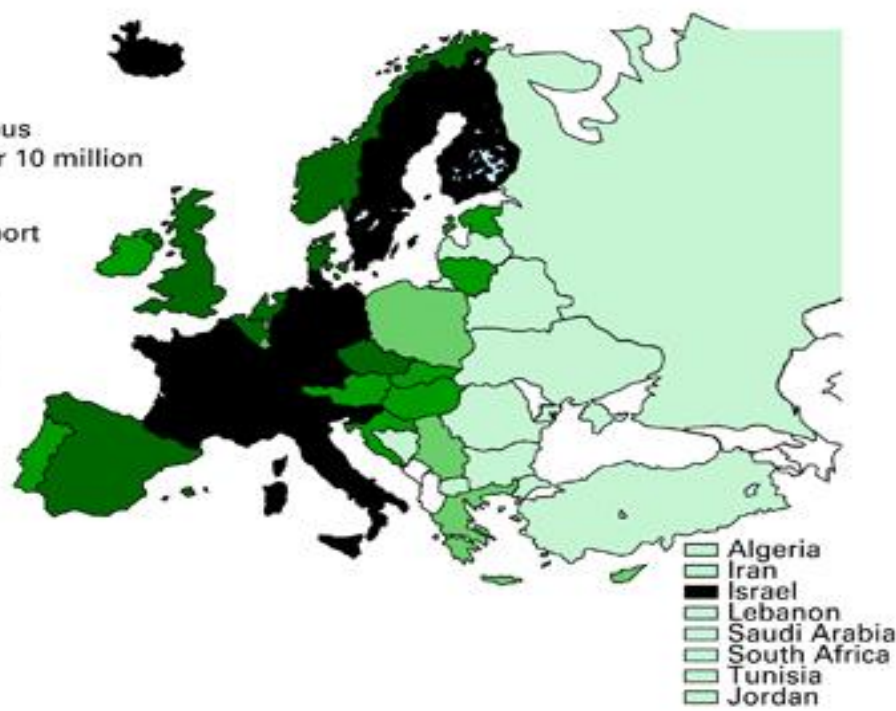
2000



b

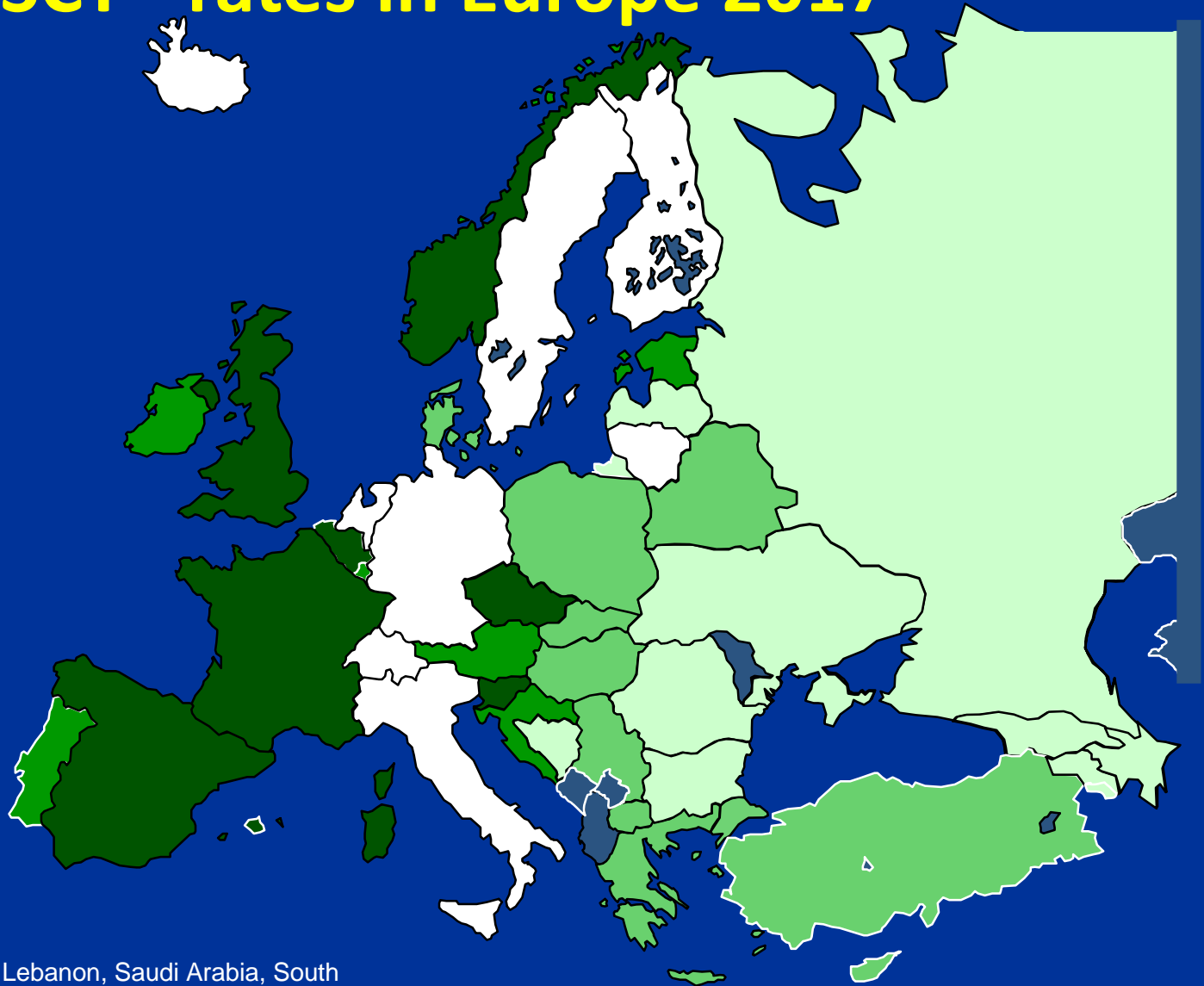
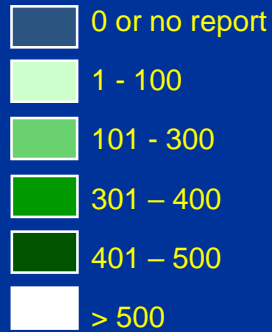
Total autologous
transplants per 10 million
2010

- 0 or no report
- 1 - 100
- 101 - 200
- 200 - 300
- 300 - 400
- > 400



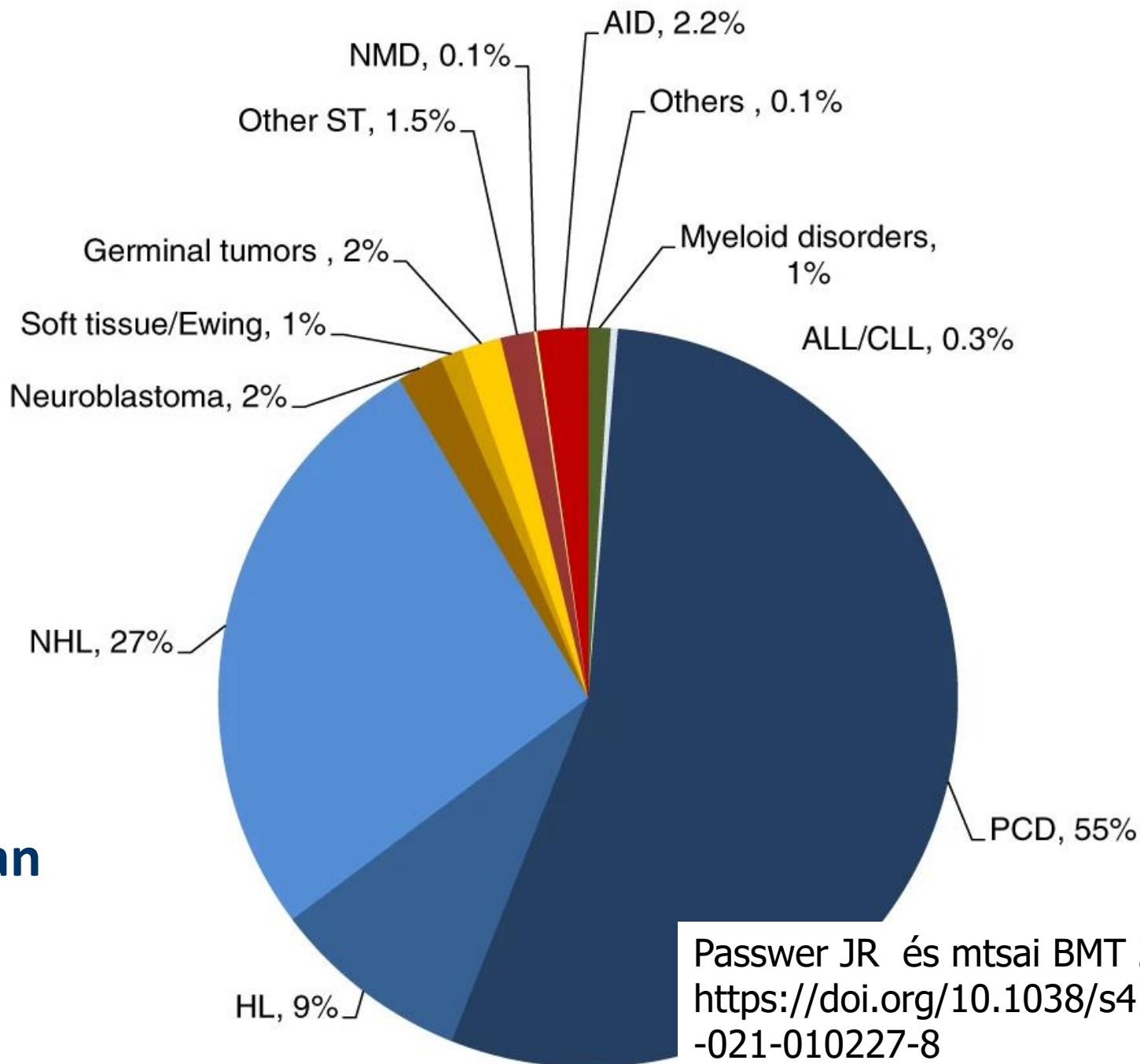
HSCT - rates in Europe 2017

N. autologous transplants
per 10 million population



Algeria, Iran, Iraq, Jordan, Lebanon, Saudi Arabia, South
Africa, Tunisia
Israel

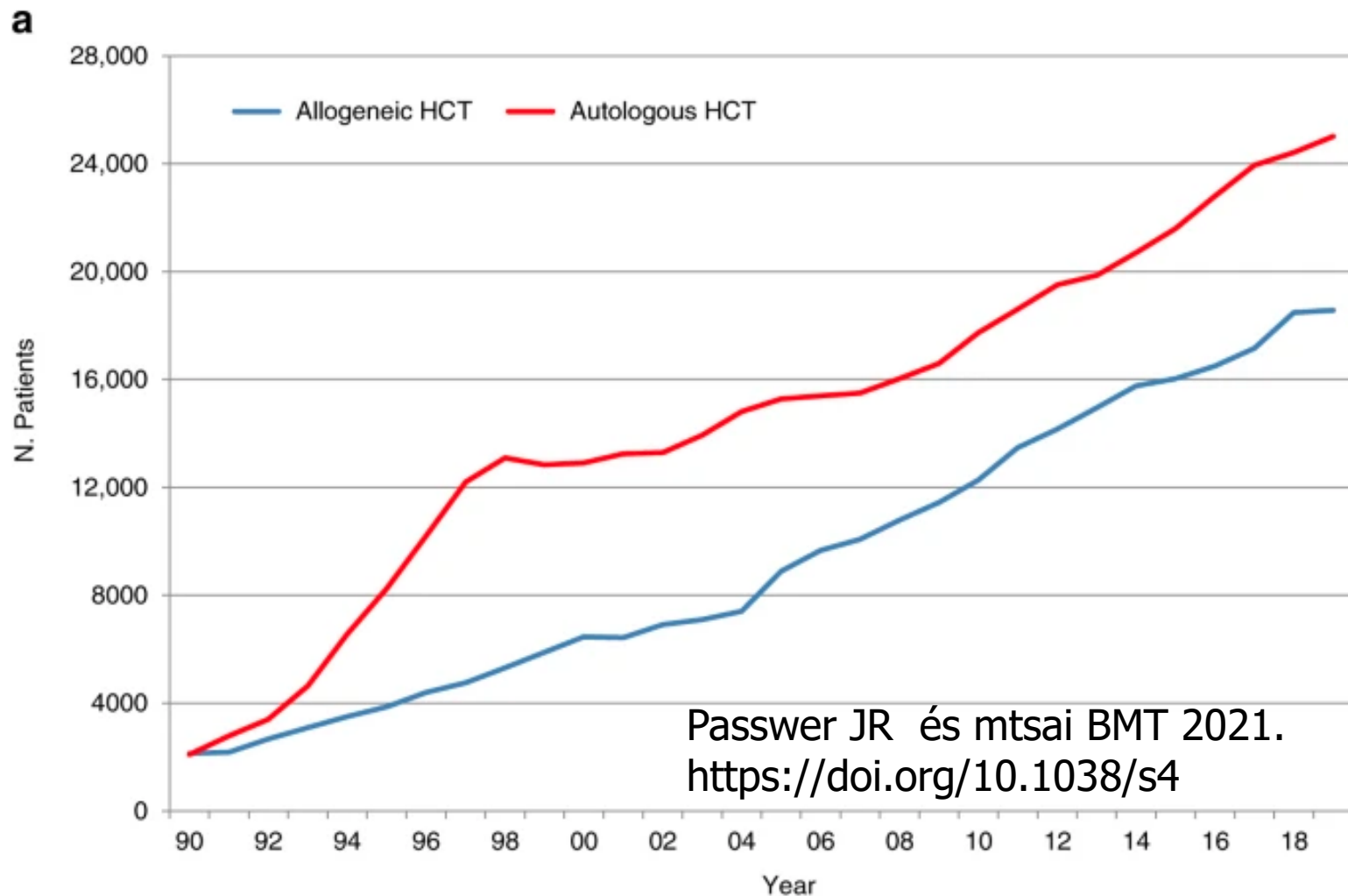
Köszönet Helen Baldomeronak és Dr Jakob Passwegnek
EBMT Activity Survey Office



Autológ HSCT Európában 2019

Passwer JR és mtsai BMT 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41409-021-010227-8>

Fig. 3: Development of HCT from 1990 to 2019.



	Family									Unrelated						Allo	Auto	Total
	HLA-id			Twin	Haplo ≥ 2MM		Other family						BM	BM+				
	BM	PBPC	Cord		BM	PBPC	BM	PBPC	Cord	BM	PBPC	Cord	Only	PBPC	Cord			
Myeloid malignancies	294	2562	9	13	367	1359	14	73	0	417	5292	118	0	245	1	10,518	246	10,764
Acute myeloid leukemia	227	1799	5	12	268	986	9	56	0	253	3305	87	0	237	0	7007	237	7244
1st Complete remission	144	1163	1	9	154	523	4	37	0	153	1852	38	0	193	0	4078	193	4271
Not 1st complete remission	58	427	4	3	74	327	4	16	0	72	848	35	0	41	0	1868	41	1909
AML therapy-related or myelodysplasia-related changes	25	209	0	0	40	136	1	3	0	28	605	14	0	3	0	1061	3	1064
Chronic myeloid leukemia	7	103	1	1	6	46	0	0	0	20	209	2	0	0	0	395	0	395
Chronic phase	3	54	1	0	2	13	0	0	0	7	91	2	0	0	0	173	0	173
Not chronic phase	4	49	0	1	4	33	0	0	0	13	118	0	0	0	0	222	0	222
MDS or MD/MPN overlap	52	475	3	0	64	259	4	14	0	130	1283	26	0	7	1	2310	8	2318
MPN	8	185	0	0	29	68	1	3	0	14	495	3	0	1	0	806	1	807
Lymphoid malignancies	312	1321	8	6	207	841	9	51	1	346	2093	60	30	22,610	0	5255	22,640	27,895
Acute lymphatic leukemia	267	745	6	0	124	478	7	34	1	286	1044	52	0	66	0	3044	66	3110
1st Complete remission	149	535	3	0	54	243	5	23	0	144	686	24	0	62	0	1866	62	1928
Not 1st complete remission	118	210	3	0	70	235	2	11	1	142	358	28	0	4	0	1178	4	1182
Chronic lymphocytic leukemia	4	40	0	0	6	19	0	0	0	3	99	0	0	11	0	171	11	182
<u>Plasma cell disorders—MM</u>	2	89	0	3	5	24	0	1	0	5	140	0	7	13,245	0	269	13,252	13,521
Plasma cell disorders—other	0	5	0	0	5	3	0	0	0	0	14	0	0	442	0	27	442	469
<u>Hodgkin lymphoma</u>	11	113	0	1	32	112	1	3	0	12	147	2	10	2175	0	434	2185	2619
<u>Non Hodgkin lymphoma</u>	28	329	2	2	35	205	1	13	0	40	649	6	13	6671	0	1310	6684	7994

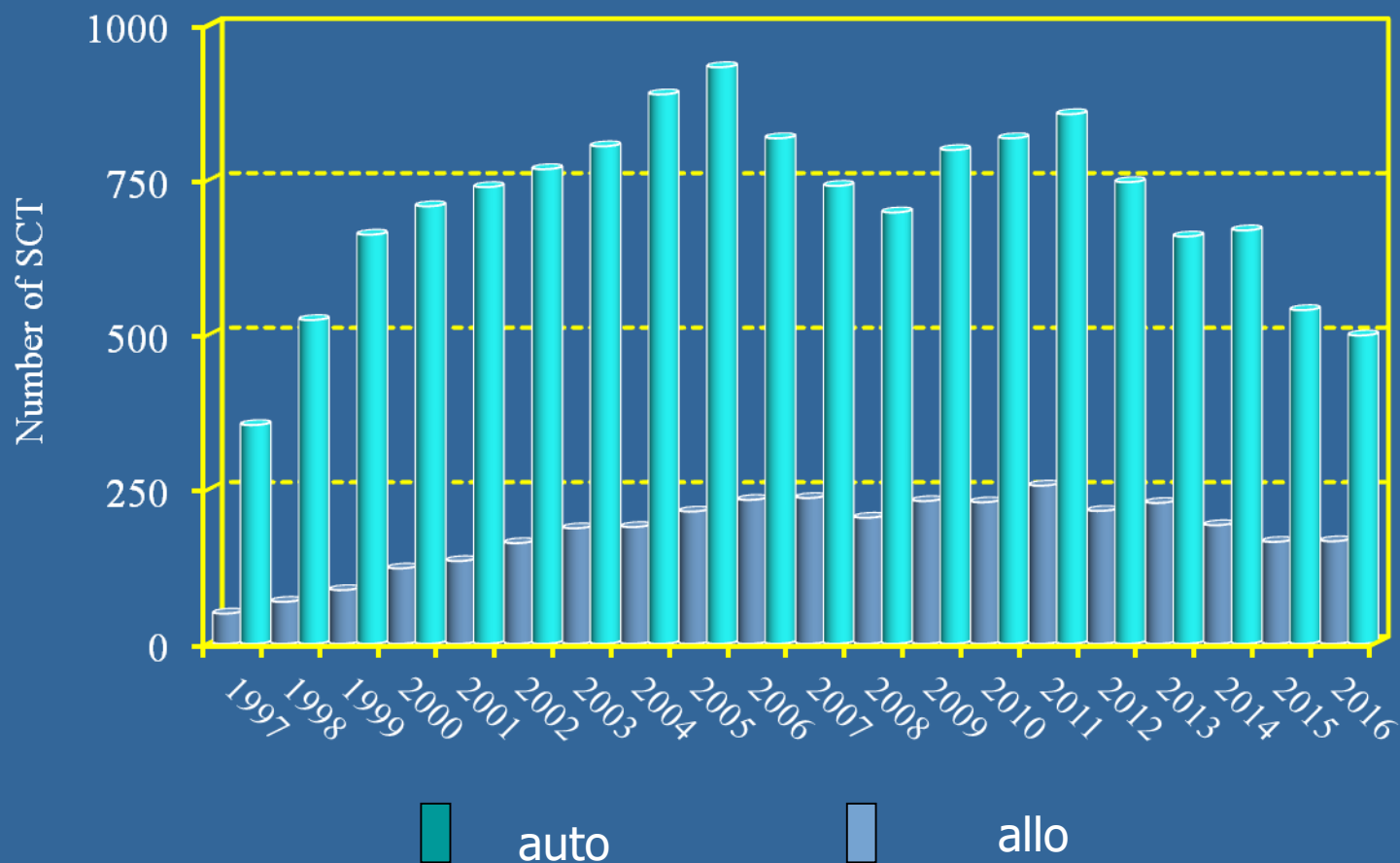
Passwer JR és mtsai BMT 2021. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-010227-8>

Solid tumors	3	2	0	0	3	14	0	0	0	2	4	1	18	1529	0	29	1547	1576
Neuroblastoma	2	2	0	0	3	9	0	0	0	0	1	0	10	489	0	17	499	516
Soft tissue sarcoma/Ewing	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	2	245	0	5	247	252
Germinal tumors	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	431	0	1	433	434
Other solid tumors	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2	1	0	4	364	0	8	368	374
Nonmalignant disorders	731	343	25	7	123	205	65	55	1	530	461	58	7	561	1	2604	569	3173
Bone marrow failure—SAA	185	140	0	5	21	54	5	10	0	181	138	10	0	1	1	749	2	751
Bone marrow failure—other	56	28	2	1	20	18	8	9	0	75	52	4	0	0	0	273	0	273
Thalassemia	154	45	9	0	2	11	17	9	1	42	52	0	1	0	0	342	1	343
Sickle cell disease	163	87	8	0	26	9	12	1	0	11	7	0	0	0	0	324	0	324
Primary Immune deficiencies	136	28	6	0	44	103	21	19	0	174	169	19	4	8	0	719	12	731
Inh. disorders of Metabolism	32	12	0	1	10	9	2	5	0	46	33	25	2	13	0	175	15	190
Autoimmune disease—MS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	442	0	1	442	443
Autoimmune disease—SSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55	0	0	55	55
Autoimmune disease—other	5	3	0	0	0	1	0	2	0	1	9	0	0	42	0	21	42	63
Others	21	14	0	0	11	17	5	6	0	36	42	5	0	16	0	157	16	173
Total patients	1361	4242	42	26	711	2436	93	185	2	1331	7892	242	55	24,961	2	18,563	25,018	43,581
Re/additional transplants	36	155	0	2	59	332	2	11	1	68	547	22	5	3691	0	1255	3696	4951
Total transplants	1397	4397	42	28	770	2768	95	196	3	1399	8439	264	60	28,652	2	19,798	28,714	48,512

Passwer JR és mtsai BMT 2021. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-010227-8>

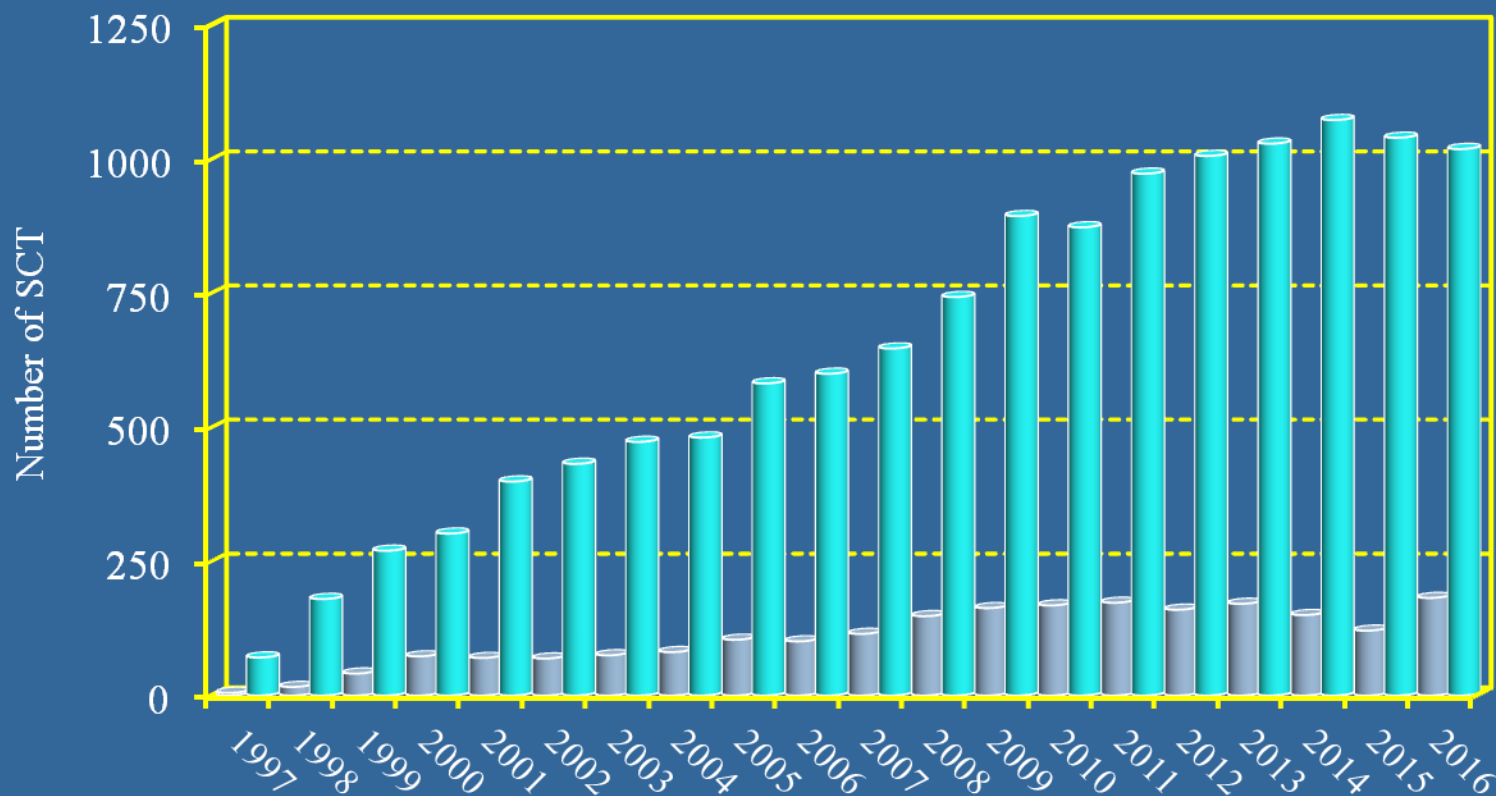
EBMT Registry: SCT for FL 1997-2016

FL: Type of SCT By Year



EBMT Registry: SCT for MCL 1997-2016

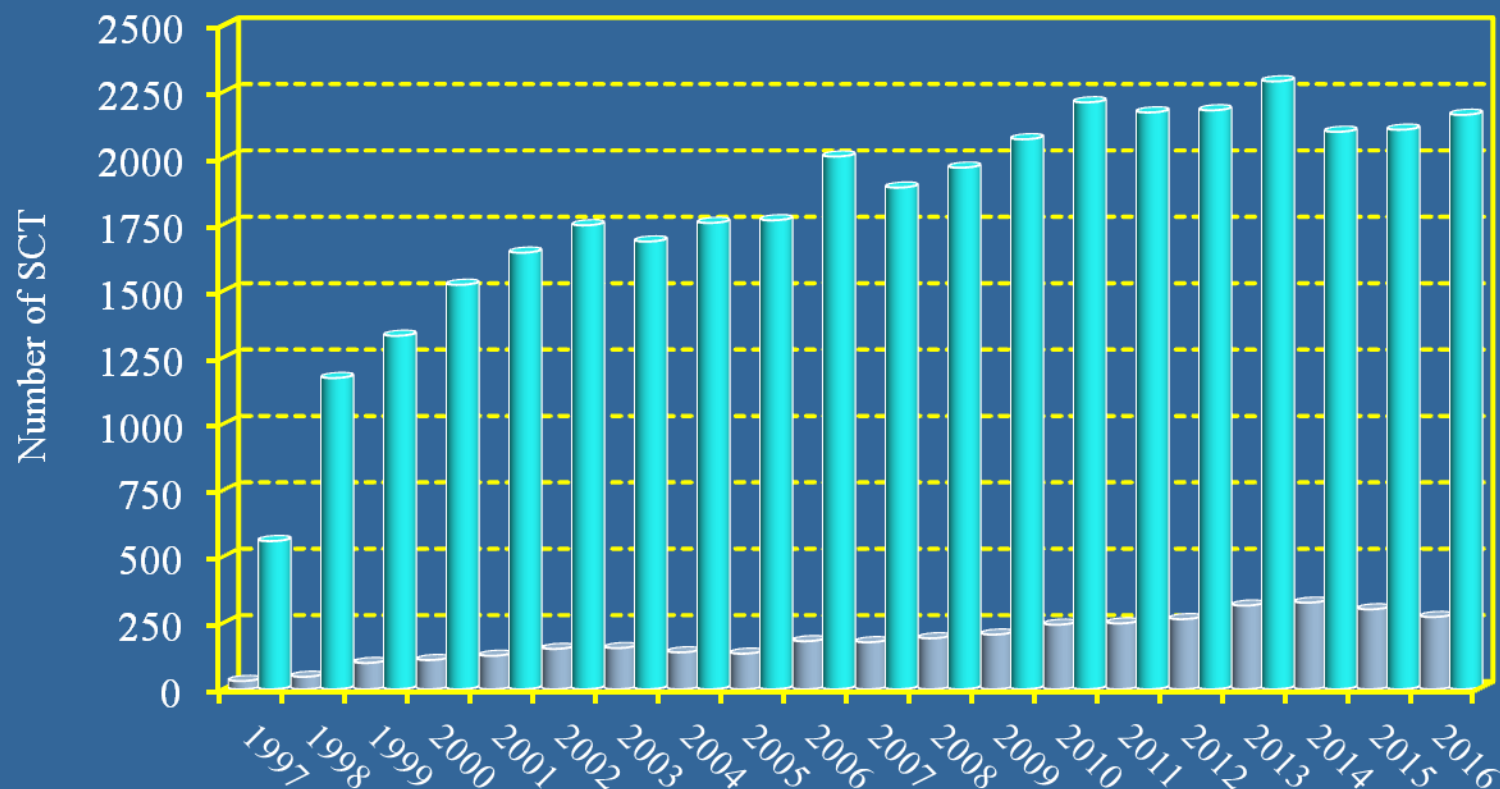
MCL: Type of SCT By Year



Köszönet dr Silvia Montotonak és Hervé Finelnek EBMT Lymphoma Working Party

EBMT Registry: SCT for DLBCL 1997-2016

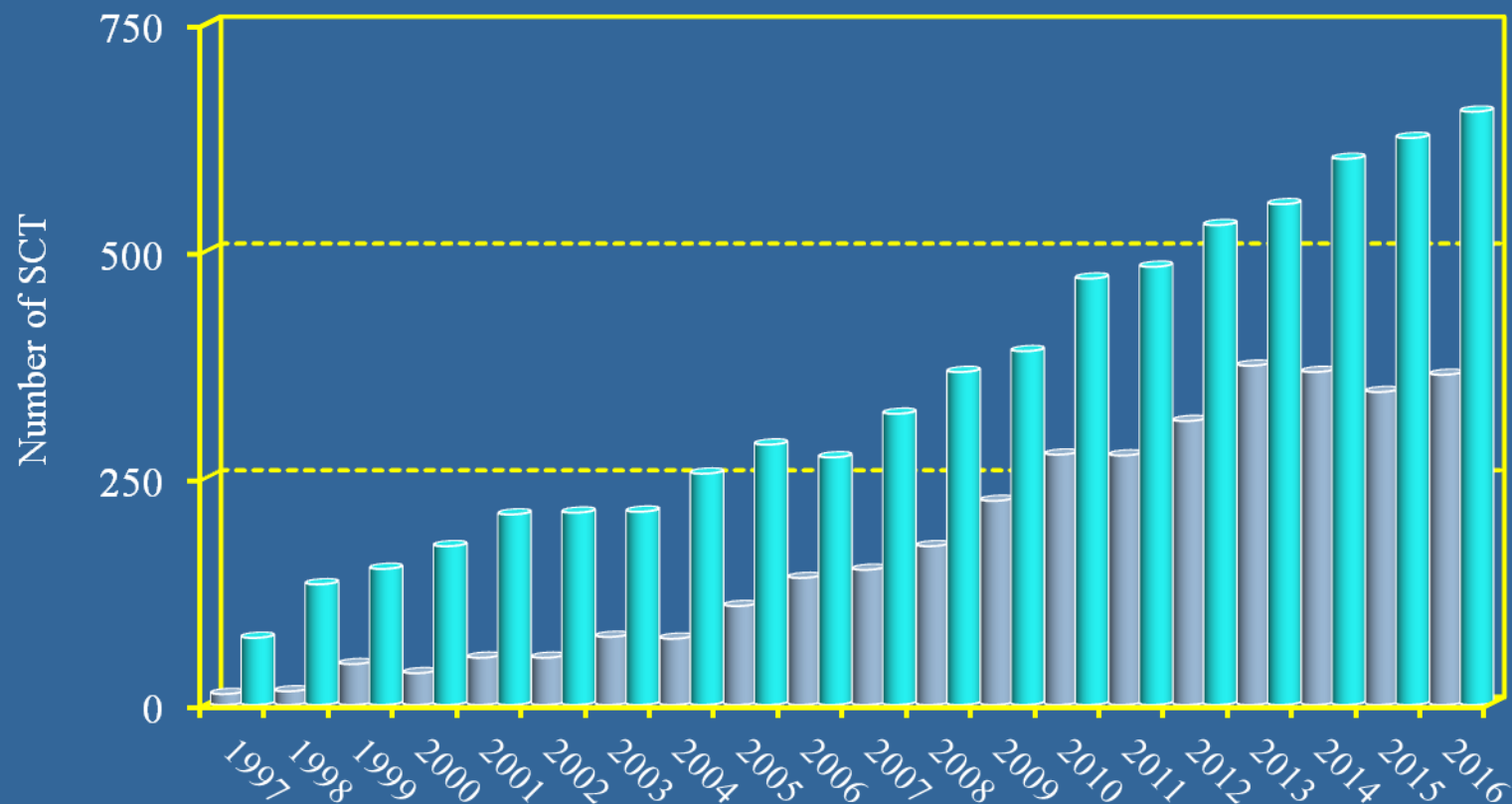
DLBCL: Type of SCT By Year



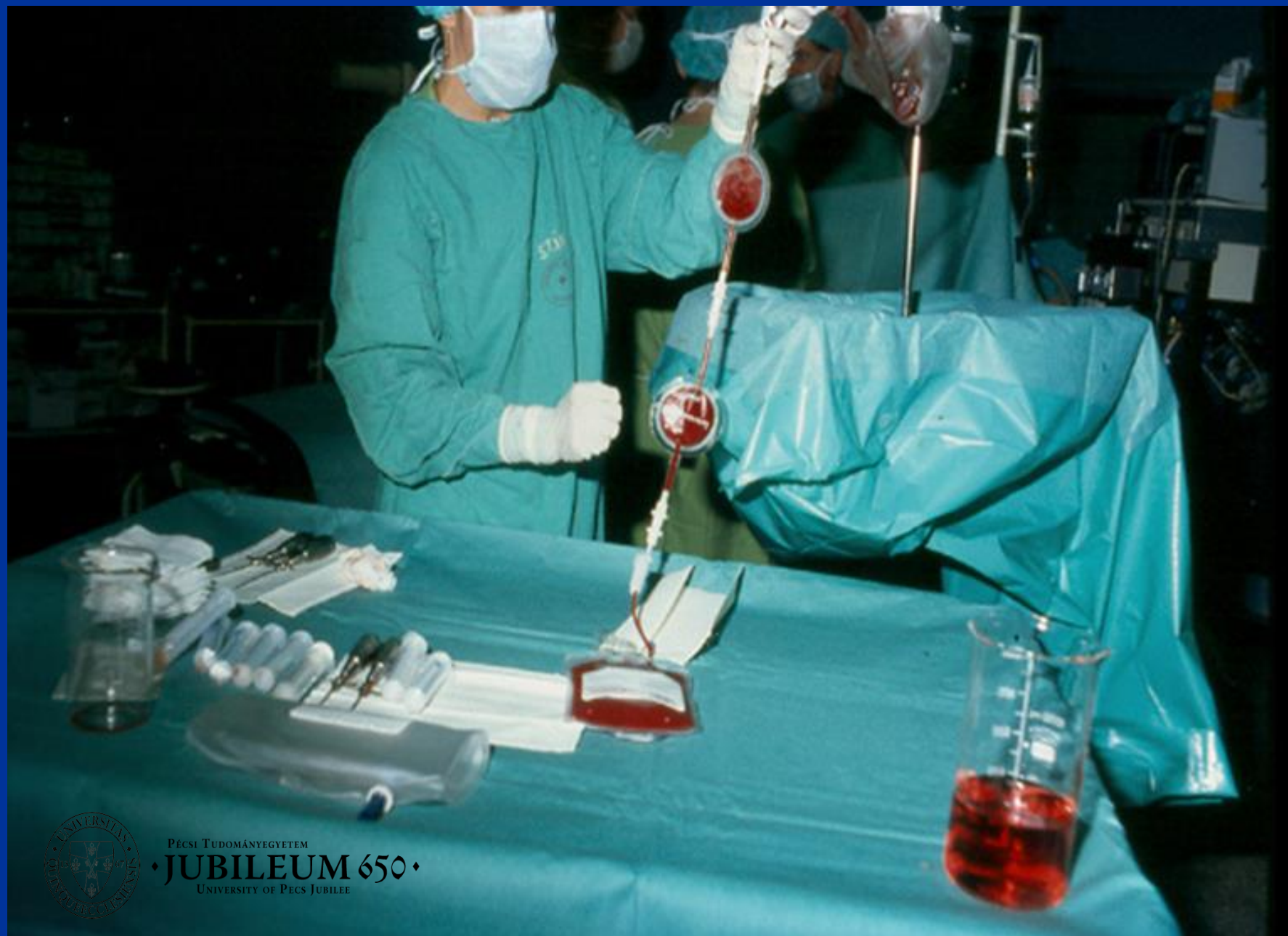
Köszönet dr Silvia Montotonak és Hervé Finelnek EBMT Lymphoma Working Party

EBMT Registry: SCT for PTCL/CTCL 1997-2016

TCL: Type of SCT By Year





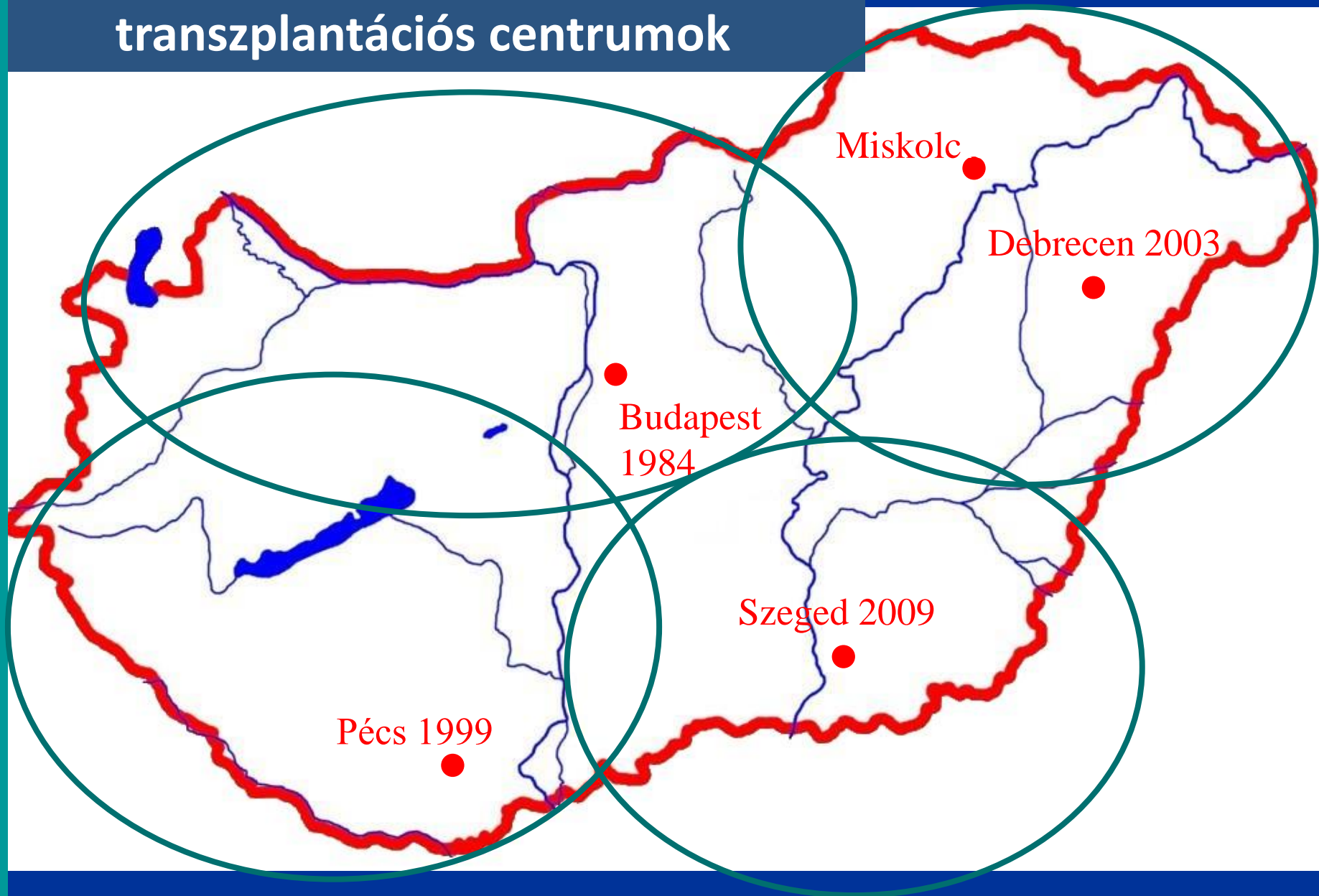


PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
• **JUBILEUM 650** •
UNIVERSITY OF PÉCS JUBILEE



30. transzplantációnk

Magyarországi hemopoetikus őssejt transzplantációs centrumok



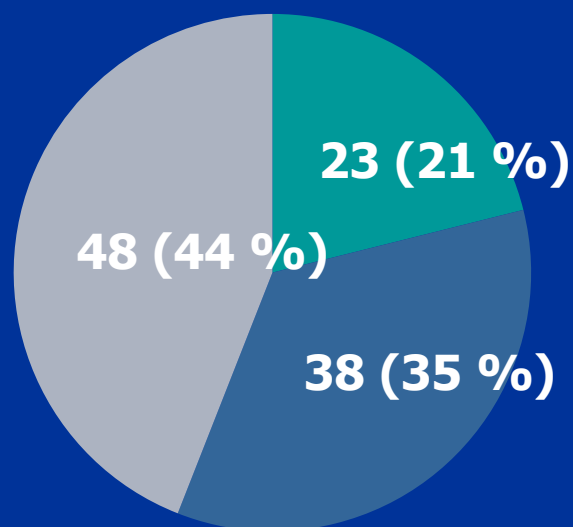
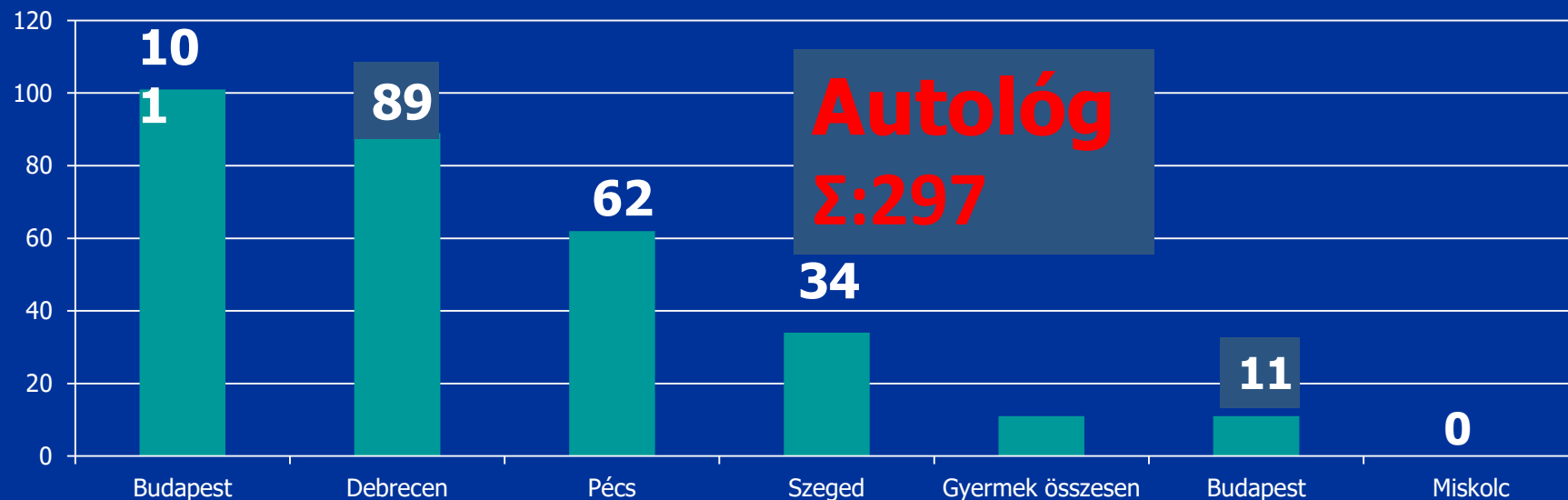
Felnőtt őssejt transzplantációk Magyarországon 1984-2014

Centrum	Auto	Allo	Összes
Budapest	1428	917	2345
Pécs	548	-	548
Debrecen	452		452
Szeged	140	-	140
Összes	2568	917	3485

Magyar transzplantációs adatok

Év	Felnőtt auto	Felnőtt allo	Felnőtt összes	Gyerek	Összes
2013	210 (Pécs: 42)	80	290	21 auto 33 allo	344
2014	215 (Pécs: 42)	85	300	21 auto 33 allo	354
2015	226 (Pécs: 47)	80	306	24 auto 36 allo	364
2016	248 (Pécs: 48)	81	329	24 auto 39 allo	392
Mo-n: 1998-ban összesen 72; 2000-ben összesen 126 tx					

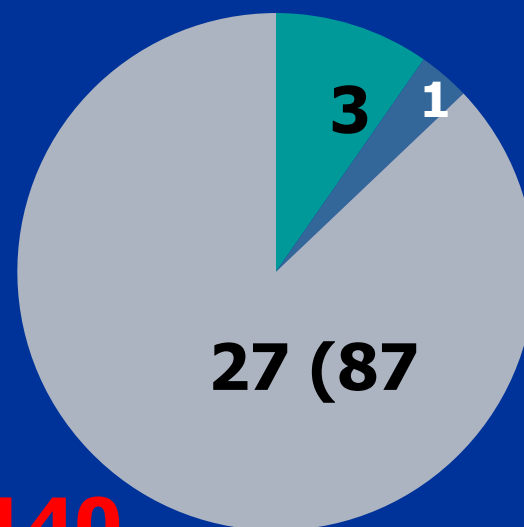
Magyar hemopoetikus őssejt transzplantációs adatok 2018 n:437



Felnőtt n:109

- allogén testvér
- allogén haplo
- allogén MUD

Allogén Σ:140

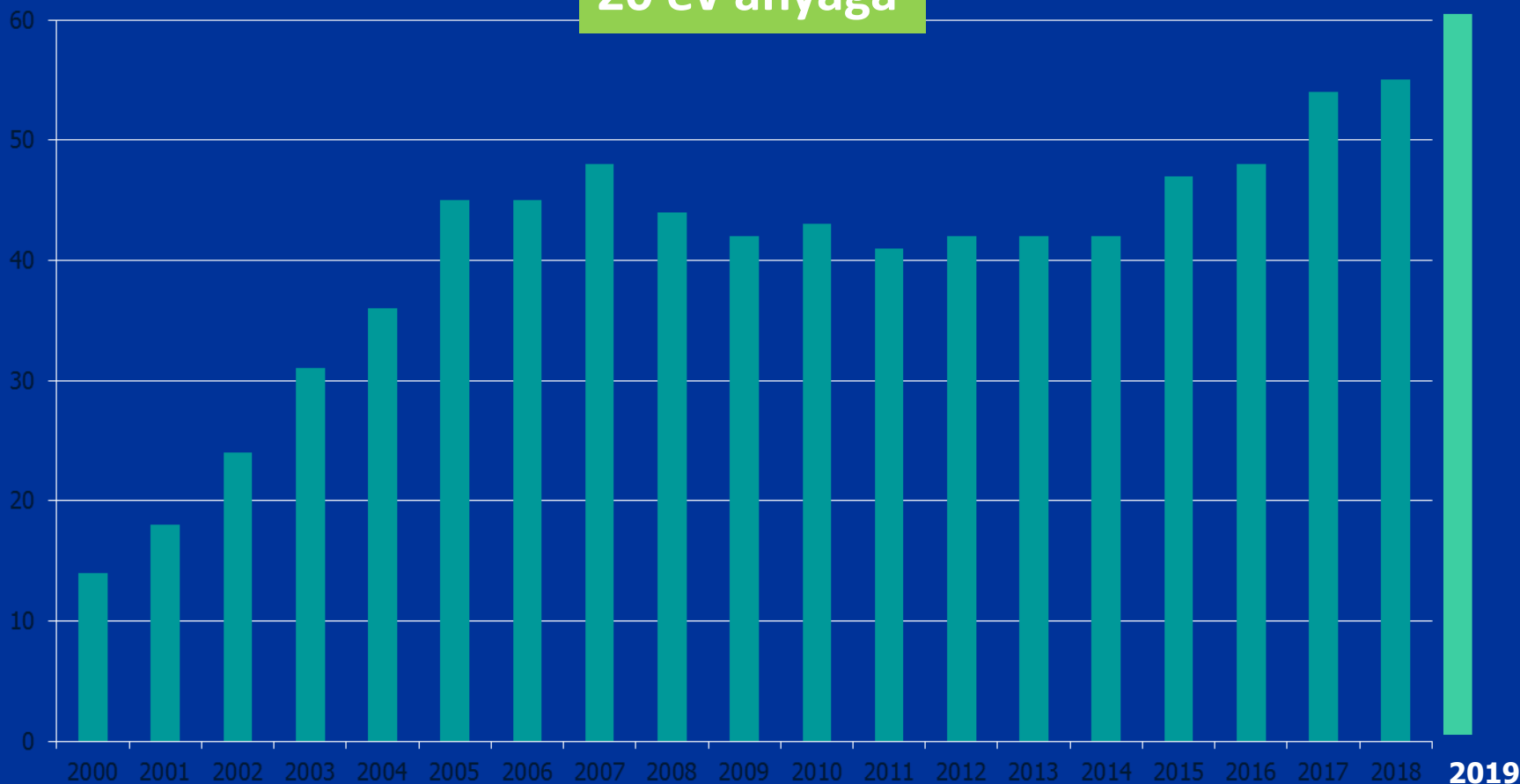


Gyermek n:31

Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció

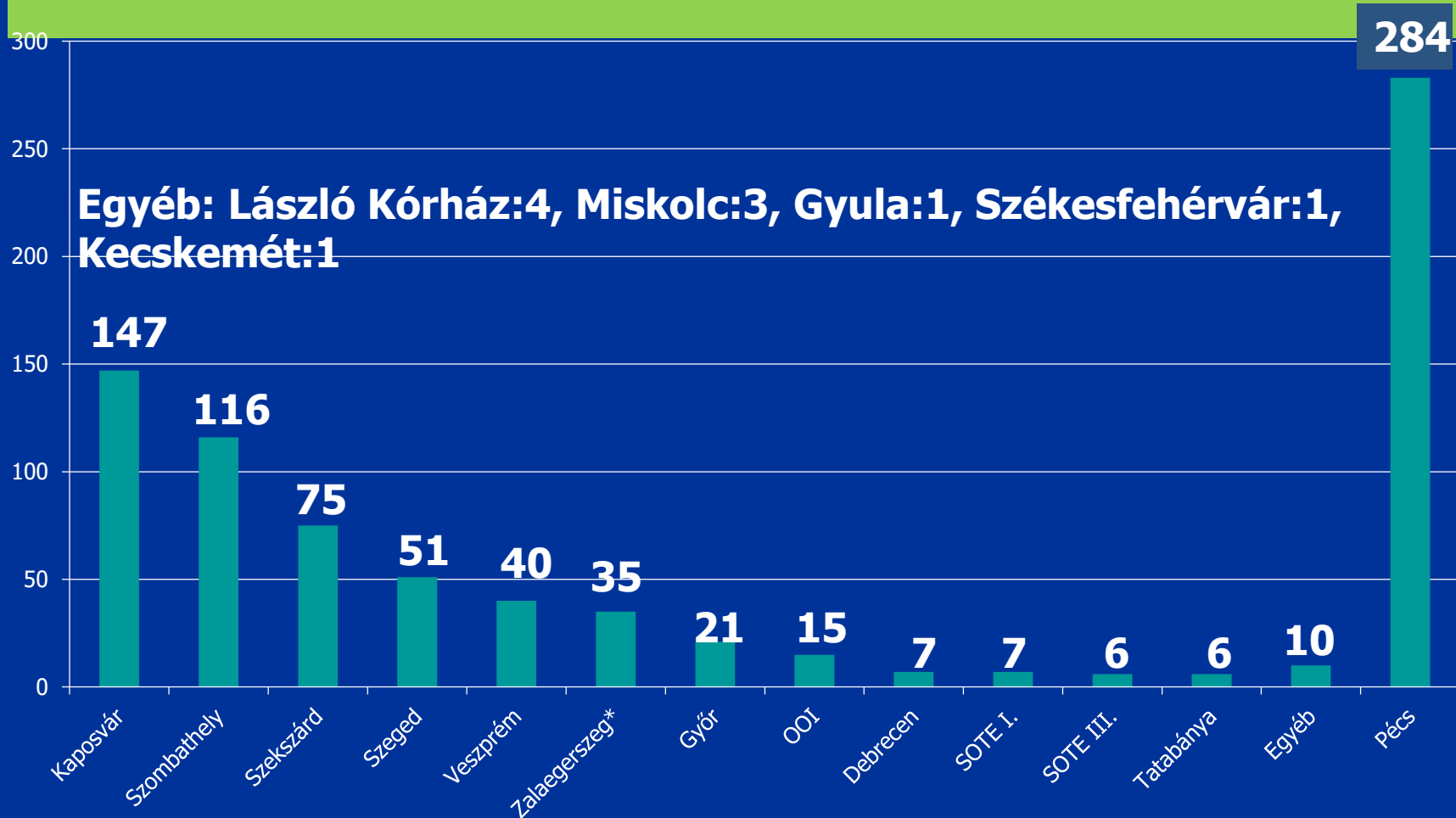
Pécsett 1999.dec-2019.nov n:820

20 év anyaga

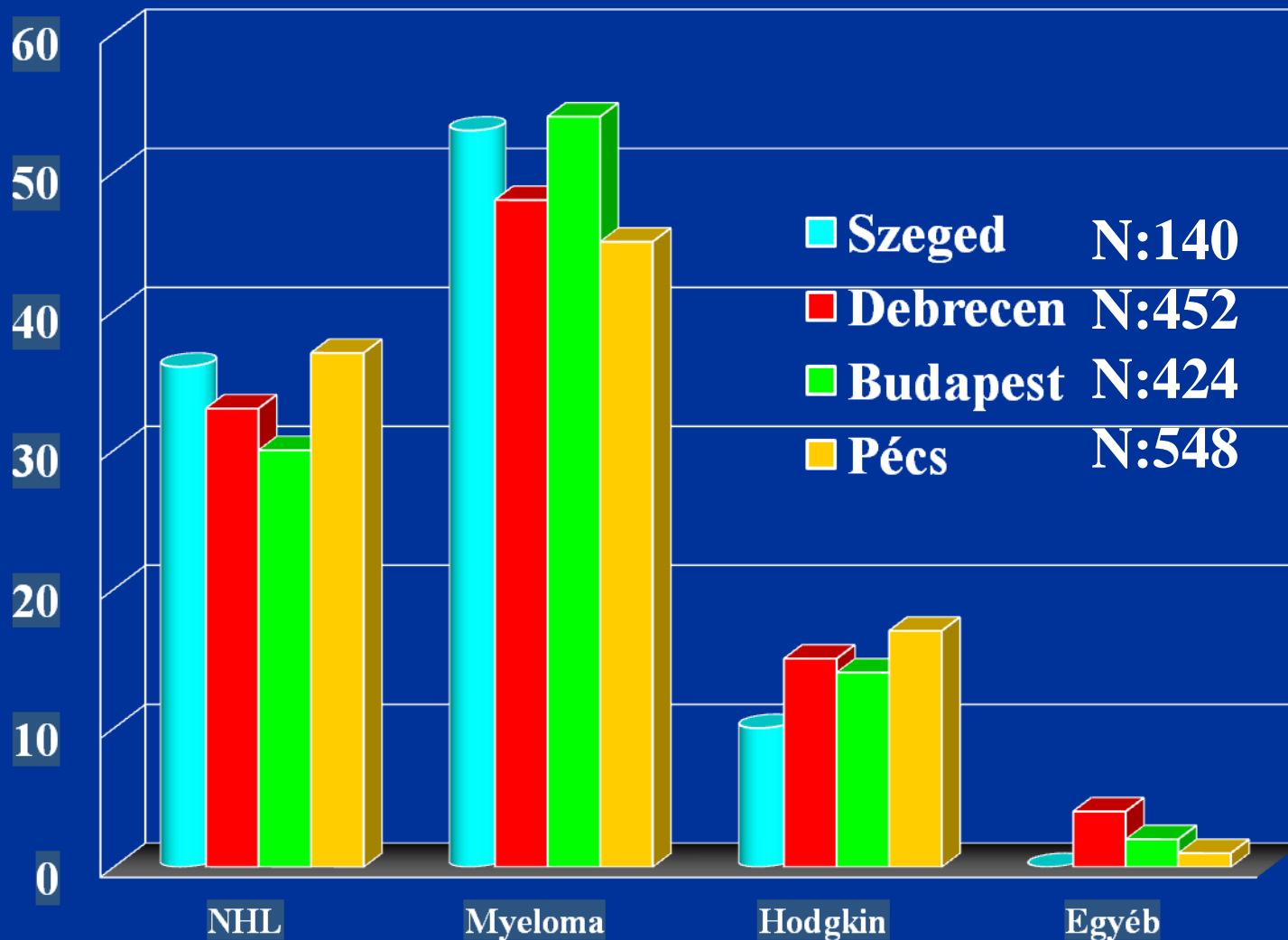


Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció

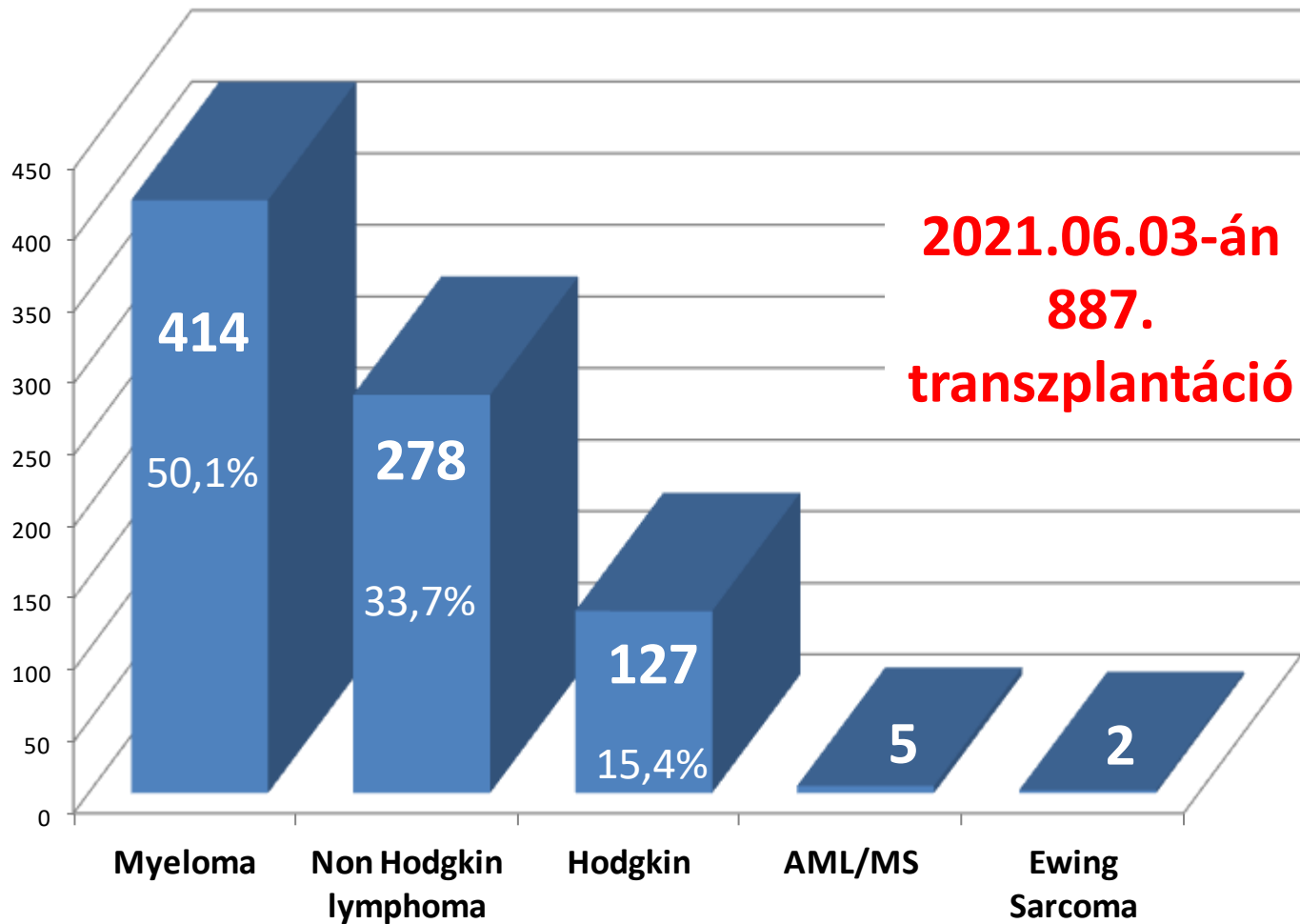
Pécsett 1999.dec-2019.nov n:820

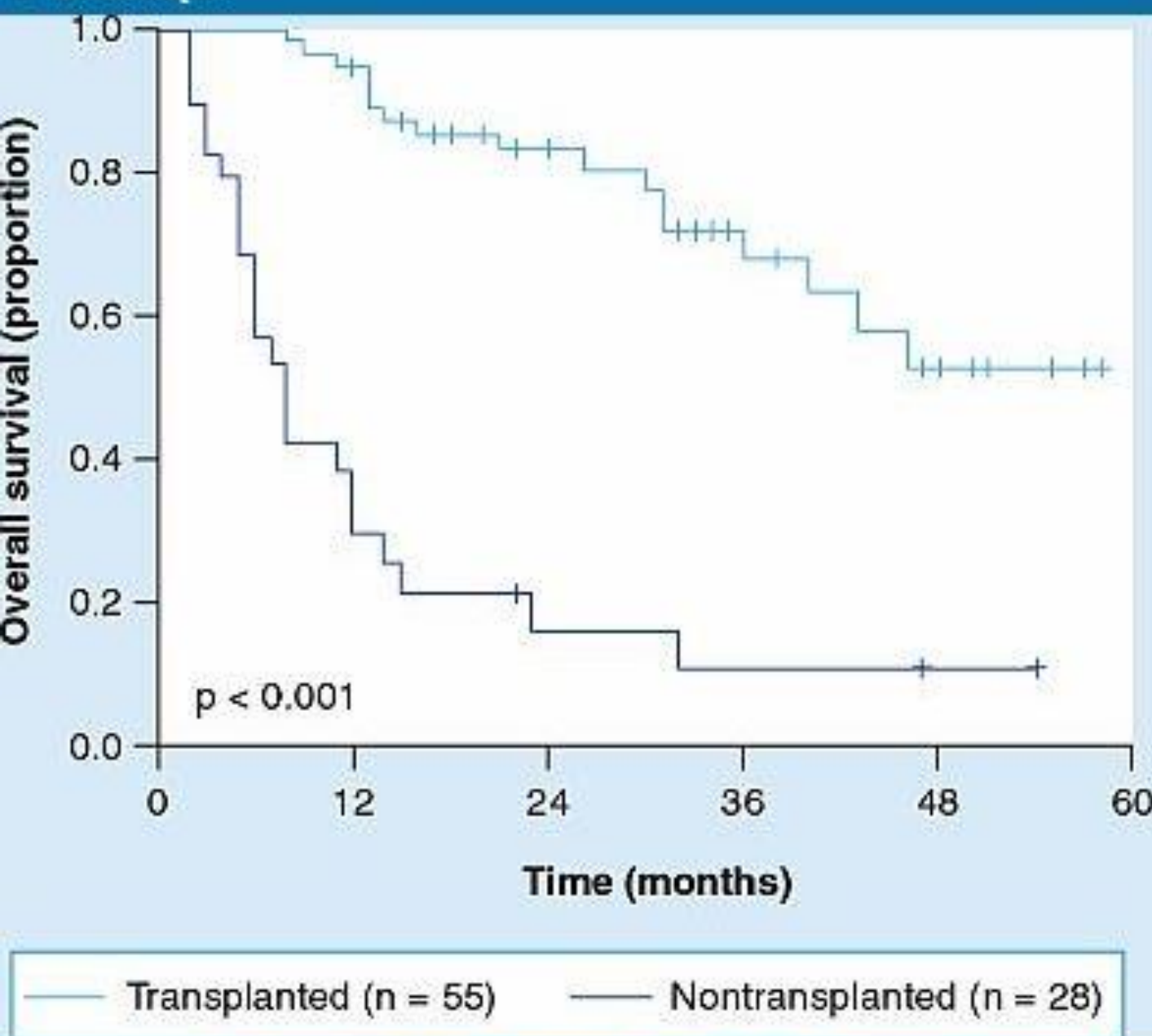


Felnőtt autológ transzplantációk indikáció és centrum szerint



Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció Pécssett 1999.dec.-2019.nov. n:820



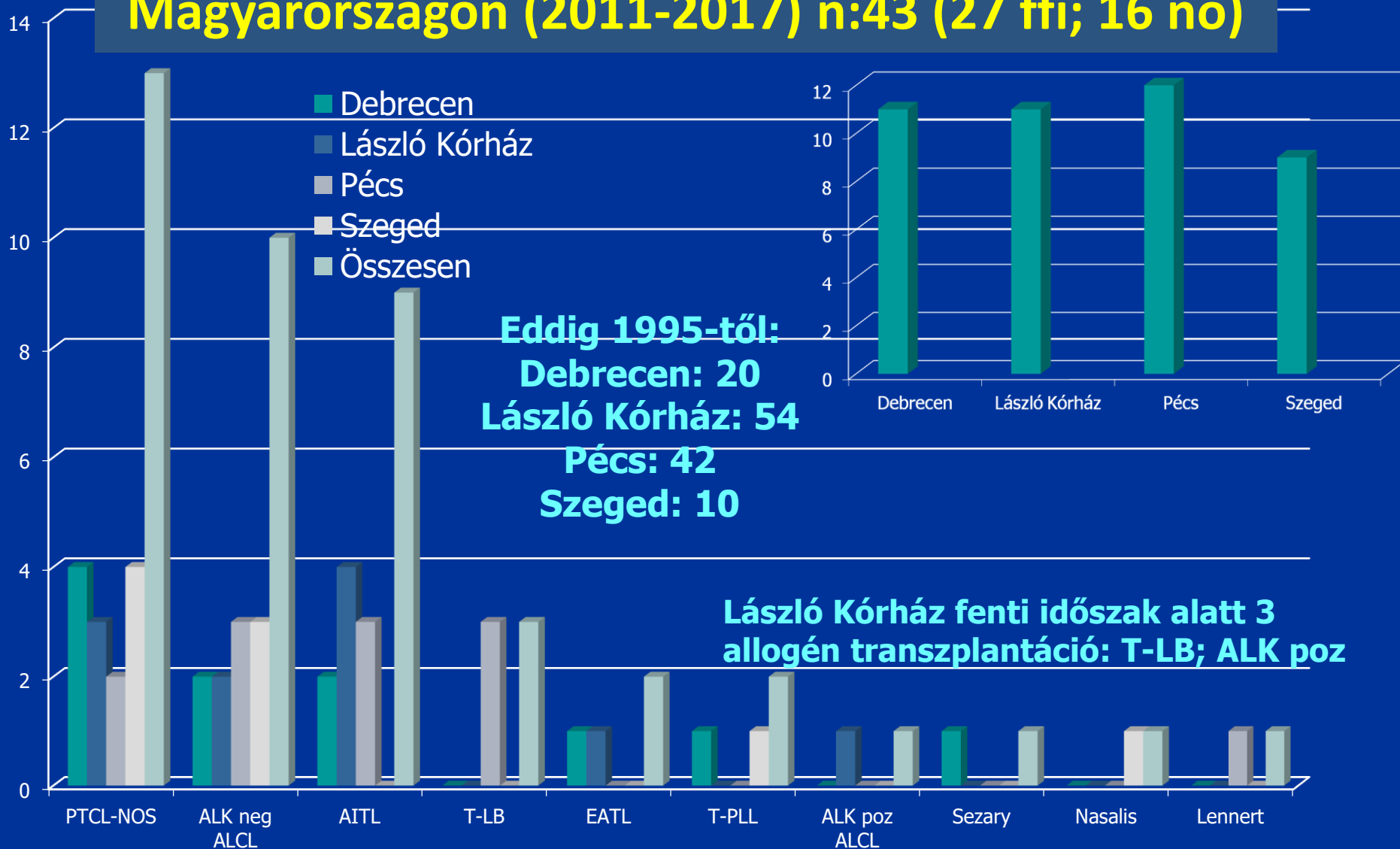


**Eredmények
T-sejtes
lymphomában**

Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció felnőtt T-sejtes lymphomában Magyarországon 1995-2017 között n:133

PTCL-NOS :	41
ALCL:	54
ALK negatív: 27 ALK pozitív:7	
ALK ismeretlen: 20	
Angioimmunoblastos:	16
T-lymphoblastoma:	8
Lennert:	3
EATL:	3
Hepatosplenicus:	1
Subcutan panniculitis like:	1
Extranodális NK-sejtes:	2
T-PLL	2
Szürke zóna lymphoma:	2

T-sejtes lymphoma autológ transzplantáció Magyarországon (2011-2017) n:43 (27 ffi; 16 nő)



Eligibility for autologous stem cell transplantation (ASCT)

Yes

Induction:
3 drug regimens
VTD
VCD
PAD
RVD

200 mg/m²
melphalan followed
by ASCT

**Lenalidomide
maintenance**

No

First option:
VMP or Rd or VRd

Second option:
MPT or VCD

Other options:
CTD, MP, bendamustine
prednisone

Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
doi:10.1093/annonc/mdx096

Ann Oncol | © The Author 2017. Published
by Oxford University Press on behalf of the
European Society for Medical Oncology.

Indukciós kezelés myelomában transzplantáció előtt

- ▶ VelcadeDexaThalidomid; CyBorD, VRD
- ▶ Alkiláló szerek kerülendő (melphalan)
- ▶ Kemoszenzitivitás elérésére:
EDAP, Hyper- CVAD,Thal-Dex – RR: 66%
Bortezomib és kombinációi
- ▶ Mo-n a kemoszenzitív myeloma az indikáció
- ▶ Kemorezisztens: RR: 69%, CR: 16%

TABLE 2. Mobilization and harvest of CD34⁺ cells in patients with myeloma according to previous lenalidomide use

Variable	Median [range] or No. (%)		p value
	LEN(+), n = 26	LEN(-), n = 34	
Peak B-CD34 ⁺ cell count, ×10 ⁶ /L	80 [12-291]	100 [17-415]	0.477
Peak CD34 ⁺ count >100 × 10 ⁶ /L	8 (30)	17 (50)	0.478
Peak CD34 ⁺ count <20 × 10 ⁶ /kg	1 (3)	3 (8)	0.261
B-CD34 ⁺ cells at the time of first apheresis, ×10 ⁶ /L	53 [13-291]	97 [13-415]	0.439
CD34 ⁺ cell yield with first apheresis, ×10 ⁶ /L	3.4 [0.9-14.7]	6.6 [0.8-17.8]	0.362
Total yield of CD34 ⁺ cells harvested, ×10 ⁶ /L	6.4 [2.0-14.7]	7.5 [2.0-17.8]	0.854
CD34 ⁺ cell yield >4 × 10 ⁶ /kg	21 (80)	29 (85)	0.821
CD34 ⁺ cell yield >6 × 10 ⁶ /kg	14 (53)	24 (70)	0.810
No. of aphereses procedures	2 [1-4]	1 [1-3]	0.039

Finn tanulmány

TABLE 3. Cellular composition of the collected and infused blood grafts according to lenalidomide use

Variable	Collected grafts			Infused grafts		
	Median (range)		p value	Median (range)		p value
	LEN(+), n = 26	LEN(-), n = 34		LEN(+), n = 26	LEN(-), n = 34	
Original CD34 ⁺ cell content, ×10 ⁶ /kg	6.4 (2.0-14.7)	7.5 (2.0-17.8)	0.854	4.1 (2.0-7.3)	4.0 (2.0-11.4)	0.362
CD34 ⁺ w/o 7-AAD, ×10 ⁶ /kg	5.4 (1.7-10.7)	6.3 (1.9-17.4)	0.385	3.5 (1.6-8.10)	3.6 (1.6-10.3)	0.362
CD34 ⁺ w 7-AAD, ×10 ⁶ /kg	3.7 (0.8-8.2)	5.0 (1.0-14.3)	0.239	2.9 (0.7-7.1)	2.8 (0.7-7.1)	0.601
CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD38 ⁻ cells, ×10 ⁶ /kg	0.1 (0.02-0.4)	0.1 (0.01-1.21)	0.403	0.07 (0.01-0.24)	0.06 (0.006-0.6)	0.440
Proportion of CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD38 ⁻ cells from all CD34 ⁺ cells, %	3.0 (0.8-6.4)	2.8 (0.3-22.1)	0.565	1.9 (0.4-6.4)	1.7 (0.1-11.0)	0.416
CD3 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	109.1 (13.4-354.2)	52.2 (5.5-293.6)	0.403	59.9 (6.7-354.2)	35.7 (2.7-165.3)	0.368
CD3 ⁺ CD4 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	59.9 (10.2-290.3)	37.2 (3.3-213.8)	0.403	40.2 (5.1-290.3)	22.0 (2.1-99.5)	0.440
CD3 ⁺ CD8 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	27.6 (3.4-133.9)	16.2 (1.5-127.1)	0.440	16.9 (1.7-74.8)	8.7 (0.7-90.7)	0.477
CD19 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	2.3 (0.1-66.6)	1.1 (0.01-60.0)	0.414	1.2 (0.05-66.6)	0.5 (0.005-34.0)	0.478
NK cells, ×10 ⁶ /kg	10.1 (0.8-36.1)	3.6 (0.4-70.9)	0.333	7.0 (0.4-28.8)	1.7 (0.2-38.9)	0.403

w/o = without; w = with; 7-AAD = 7-aminoactinomycin.

Mobilizálás és kondicionálás myeloma multiplexben

► Mobilizálás:

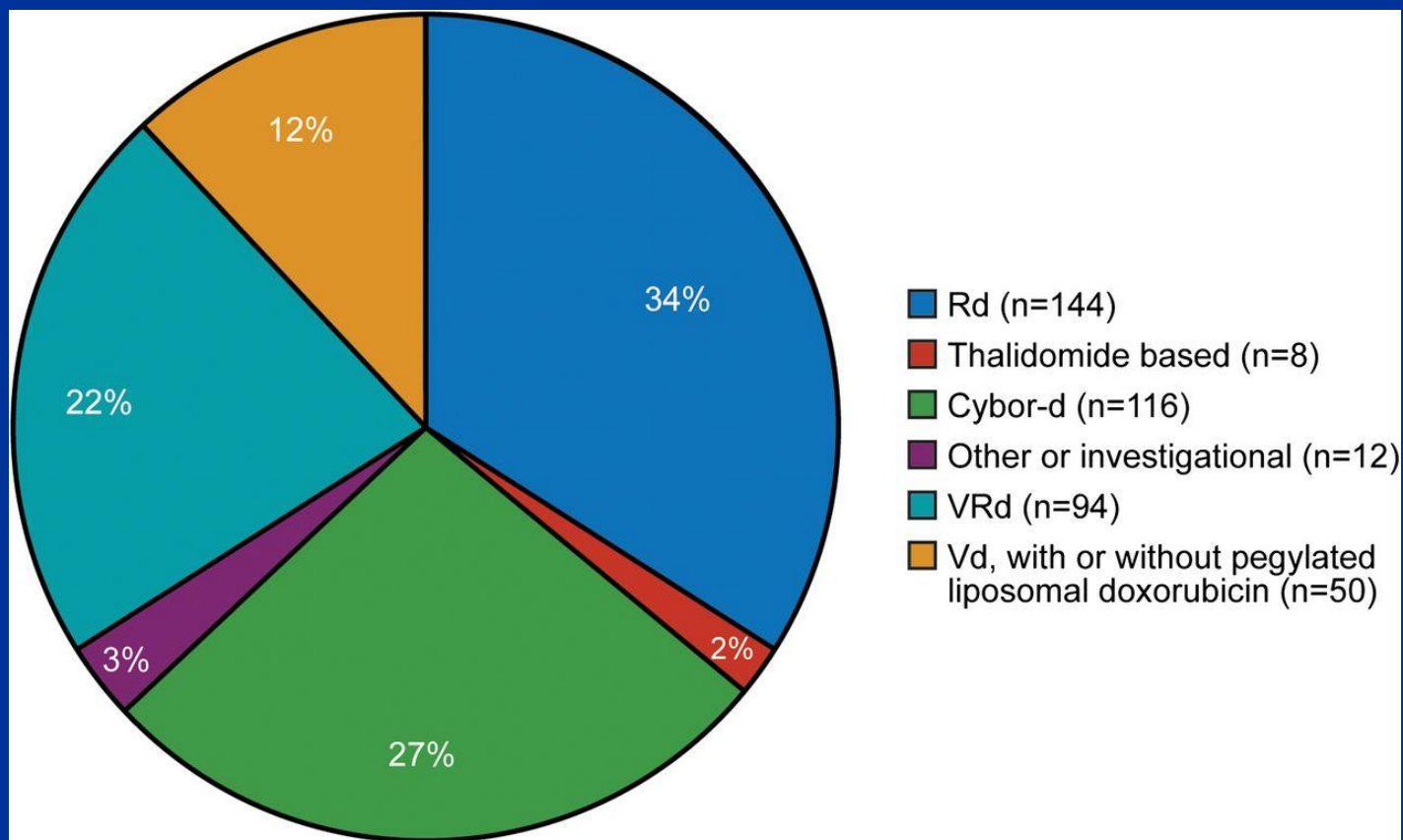
Nagy dózisú cyclophosphamid
(1-4 g/m²) + G-CSF

Nagy dózisú etoposid
(1500-1600 mg/m²) + G-CSF

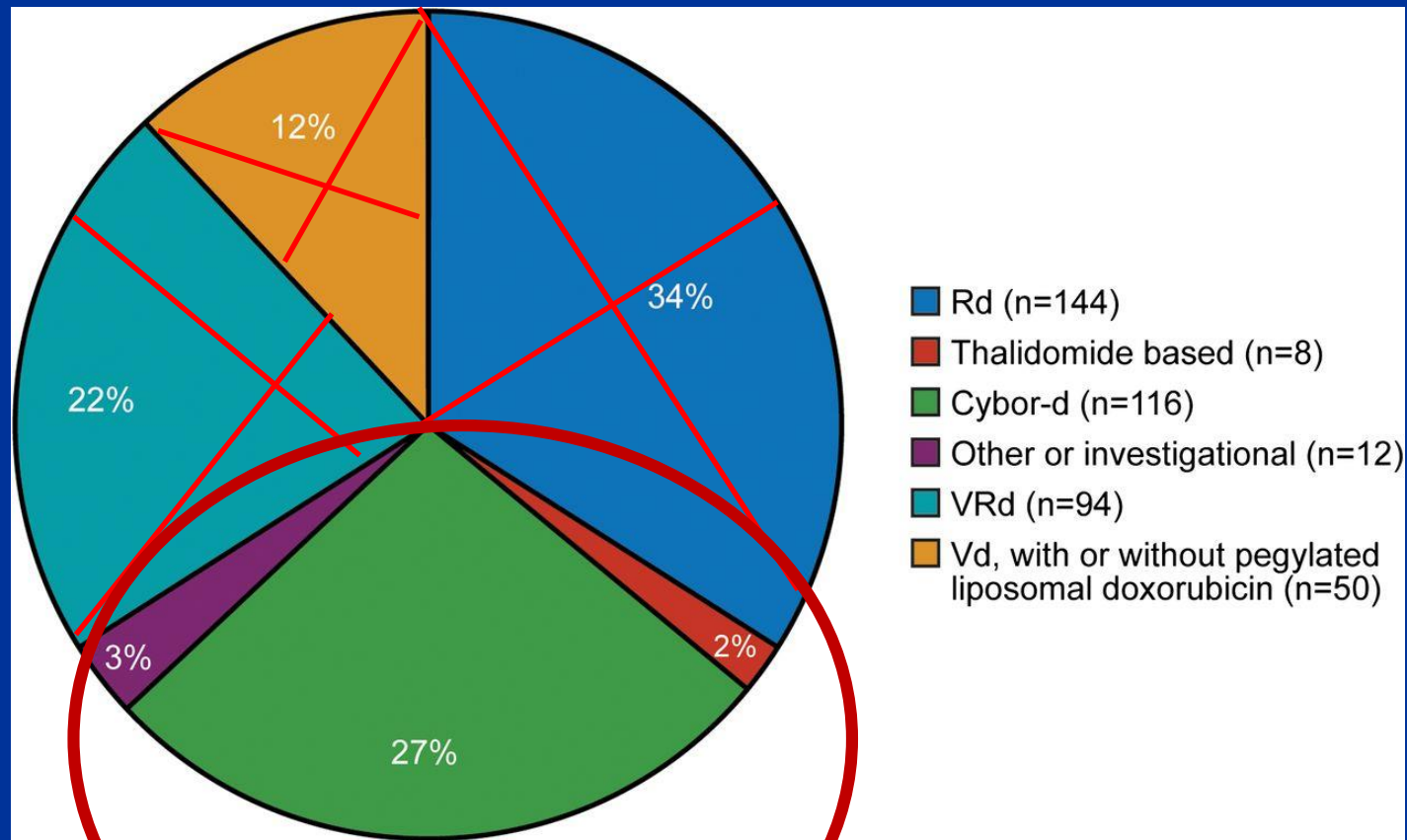
► Kondicionálás:

Nagy dózisú melphalan (200 mg/m²)

Mayo Klinikán 434 myelomás betegnél a kezdő kezelések



Mayo Klinikán 434 myelomás betegnél a kezdő kezelések



Magyarországi lehetőségek:
bortezomib és thalidomid alapú
kezelések

Életkor és transzplantáció myelomában

- ▶ G-CSF és PBSC alkalmazás
- ▶ 70 év felett is sikeres mobilizálás
kevesebb a CD34+ sejtszám
elhúzódó TCT megtapadás

- ▶ Arkansas-csoport:

49 beteg 67 év átlagos életkor

49 beteg 52 év átlagos életkor

CR: 40% vs. 20%, TRM: 2% vs. 8%

EFS, OS hasonló volt MEL: 140 mg/m²

**Legújabb eredmények: 65 év felett nem jobb a túlélés
mint kemoterápia + thalidomid**

Veseelégtelenség és transzplantáció myelomában

- ▶ Nem kontraindikáció
- ▶ Melphalan: nincs aktív metabolizmus
gyors kémiai degradáció
bélen át ürül
- ▶ MEL: 200 mg/m² vs. 140 mg/m² (70-100 mg/m²,
ha alb) haematologiai toxicitás nő, mucositis nő, ↓
TRM nő, azonban az antitumor hatás is jobb

Myeloma multiplex autológ transzplantáció

Pécsett (1999-2019) n: 414

397 beteg 414 transzplantációja

17 esetben történt 2. transzplantáció

Átlag 46 hónap telt el a két

transzplantáció között (12-120)

Minden esetben Melphalan alapú

kondicionálás ± bortezomib

200 mg/m² a dózis 387 esetben

120-140 mg/m² a dózis 27 esetben

Hemodialysis mellett 14 esetben

Lenalinomid fenntartó kezelés új myelomás betegeken autológ őssejt transzplantációt követően

Study	IFM 2005-02¹	CALGB 100104²	GIMEMA³	Myeloma XI⁴
PFS len vs placebo	43 % vs 22 % (4 év)	66 % vs 39 % (3 év)	54,7 hó vs 37,4 hó	60 hó vs 28 hó
OS len vs placebo	73 % vs 75 % (4 év) 68 % vs 67 % (5 év)	88 % vs 80 % (3 év) 60,9 % vs 44,6 % (8 év)	78,4 % vs 66,6 % (5 év)	

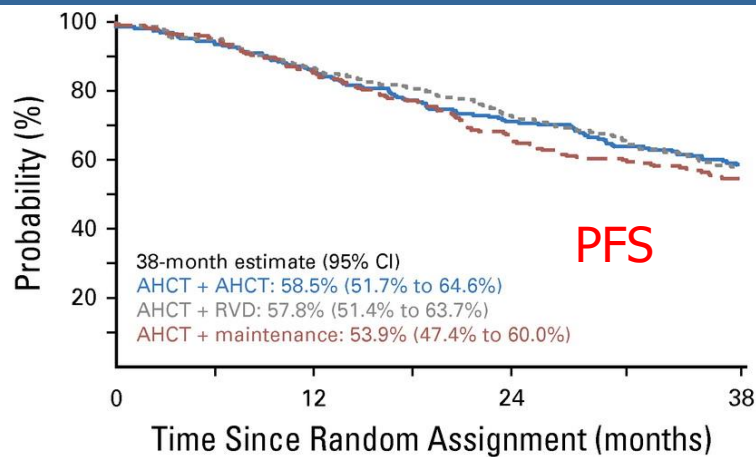
¹Attal M. NEJM 2012;366:1782-1791.

²McCarthy PL. NEJM 2012;366:1770-1781.

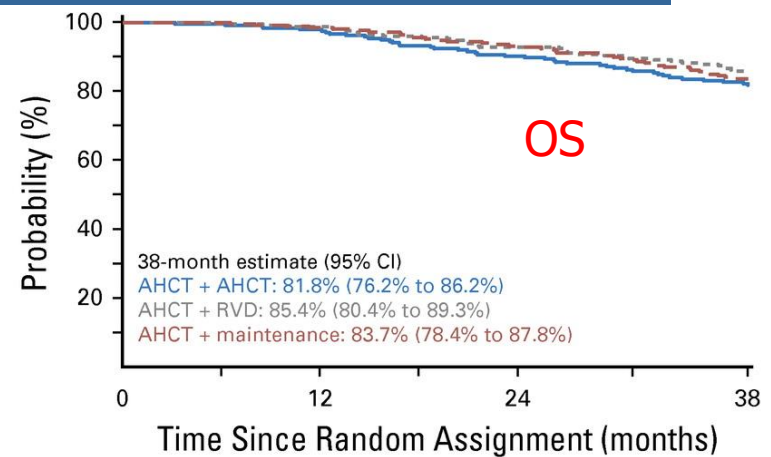
³Palumbo A. NEJM 2014;37:895-905.

⁴Jackson GH. Blood 2016;128: abstract no 1143.

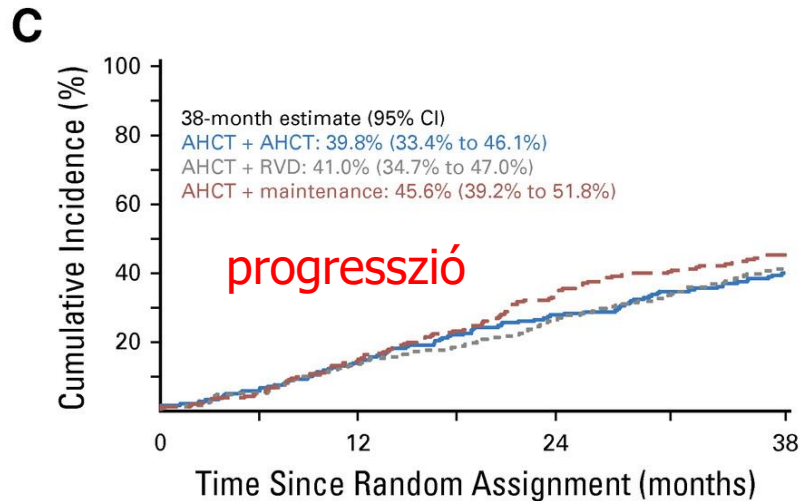
Tandem ASCT, RVD konszolidáció, fenntartó myelomában



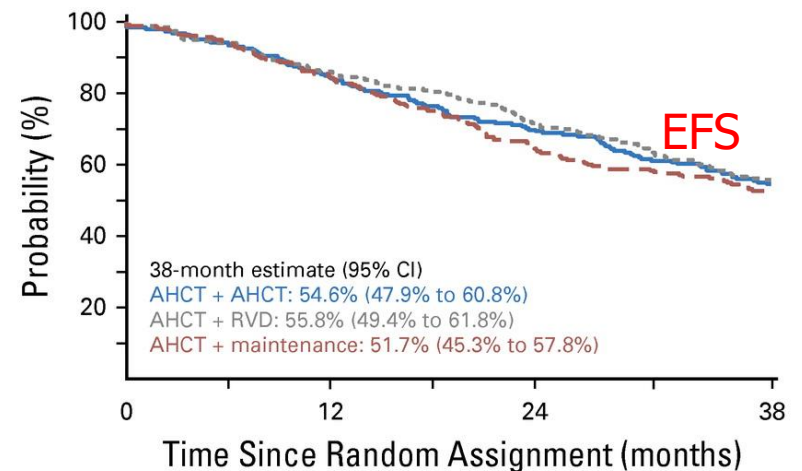
No. at risk:				
AHCT + AHCT	247	200	158	117
AHCT + RVD	254	216	179	130
AHCT + maintenance	257	214	164	111



No. at risk:				
AHCT + AHCT	247	232	208	182
AHCT + RVD	254	246	230	206
AHCT + maintenance	257	247	229	196



No. at risk:				
AHCT + AHCT	247	200	158	117
AHCT + RVD	254	216	179	130
AHCT + maintenance	257	214	164	111



No. at risk:				
AHCT + AHCT	247	198	156	111
AHCT + RVD	254	215	176	126
AHCT + maintenance	257	213	162	108

Autológ tandem RIC allogén HSCT myeloma multiplexben

Indications for allogeneic HCT

Within upfront treatment

- Very young patients
- High-risk features

Induction

ASCT

Allo-HCT

Maintenance



- Fast reduction of immunosuppression if possible
- Consider post-transplant Cyclophosphamide without subsequent CNl (to avoid neurotoxicity)
- Consider DLI (if no GVHD detectable)
- Bortezomib maintenance (CAVE: neurotoxicity)
- Later: lenalidomide (CAVE: GVHD)

Re-induction

Patients with first relapse

- Young patients
- Early relapse post ASCT
- At least VGPR to re-induction therapy

- 1st line therapy
- ASCT (1/2)
- +/- maintenance

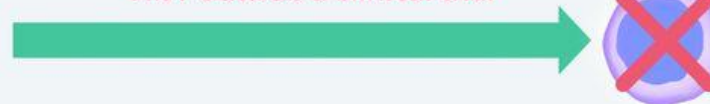
Relapse



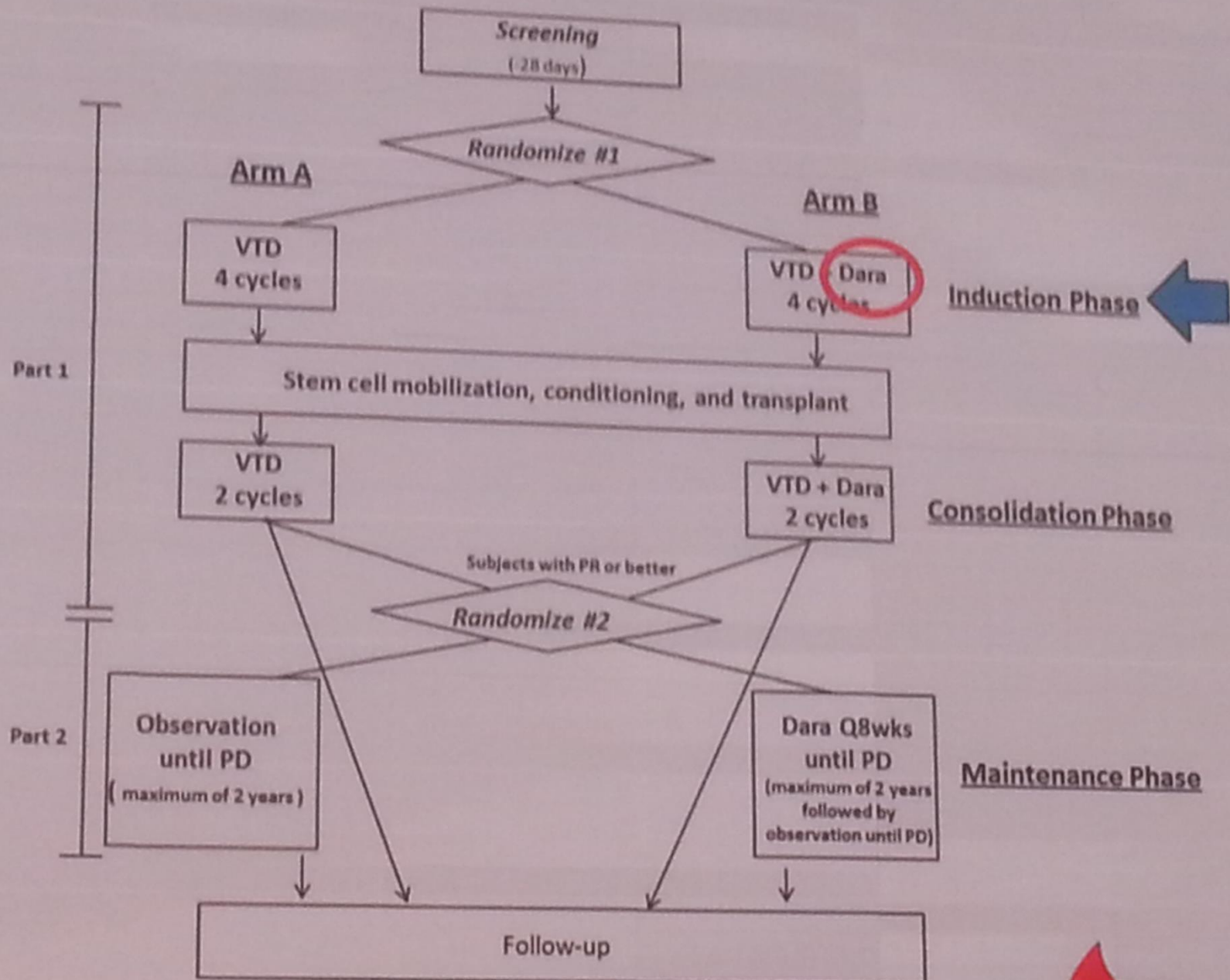
Patients

- Refractory to multiple prior lines of therapy
- Of older age with slow course of disease
- With relevant co-morbidities
- Without an optimal donor

Should not be given an allogeneic HCT outside a clinical trial



Cassiopeia – ASCO 2019



Hodgkin lymphoma autológ HSC transzplantációs indikációi

Elfogadott indikációk:

1. Kemoszenzitív relapszus (CR, PR)
2. Nem jut CR-ba az elsődleges th-val

Ellentmondó indikáció:

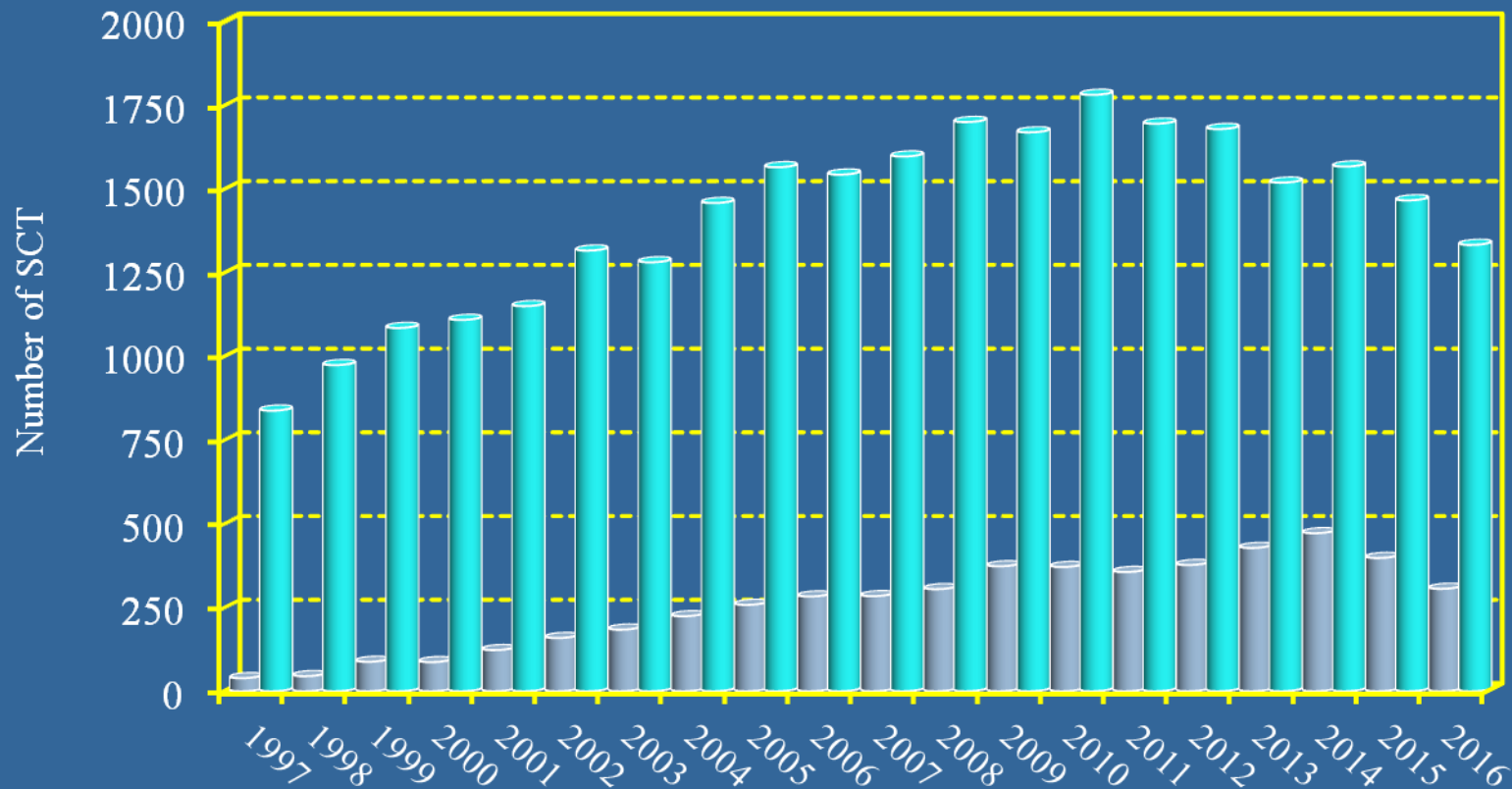
Salvage kezelésre is progresszív betegség

Nem indikált:

Nagy rizikójú beteg 1. CR-ban történő tx-ja

EBMT Registry: SCT for HL 1997-2016

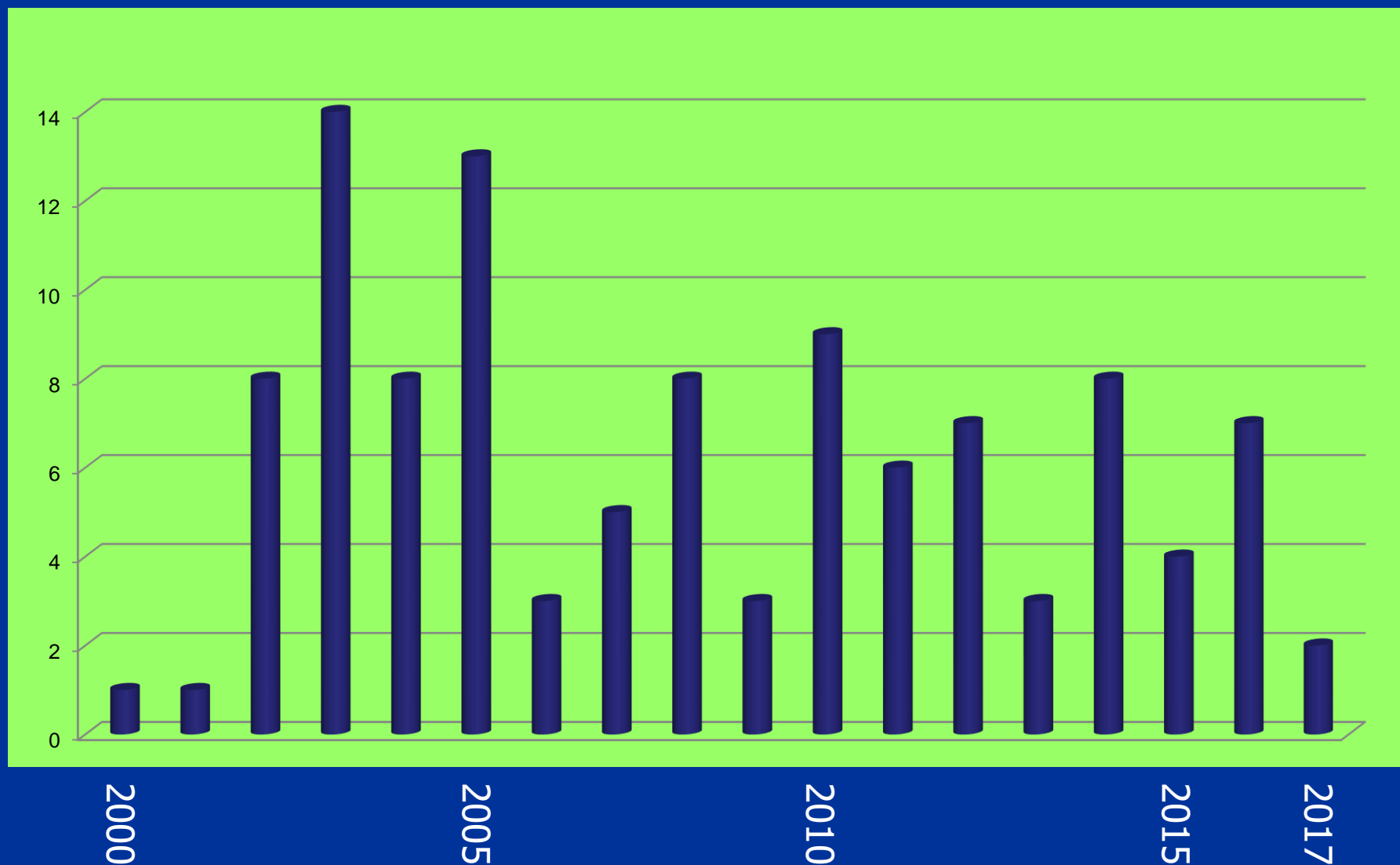
HL: Type of SCT By Year



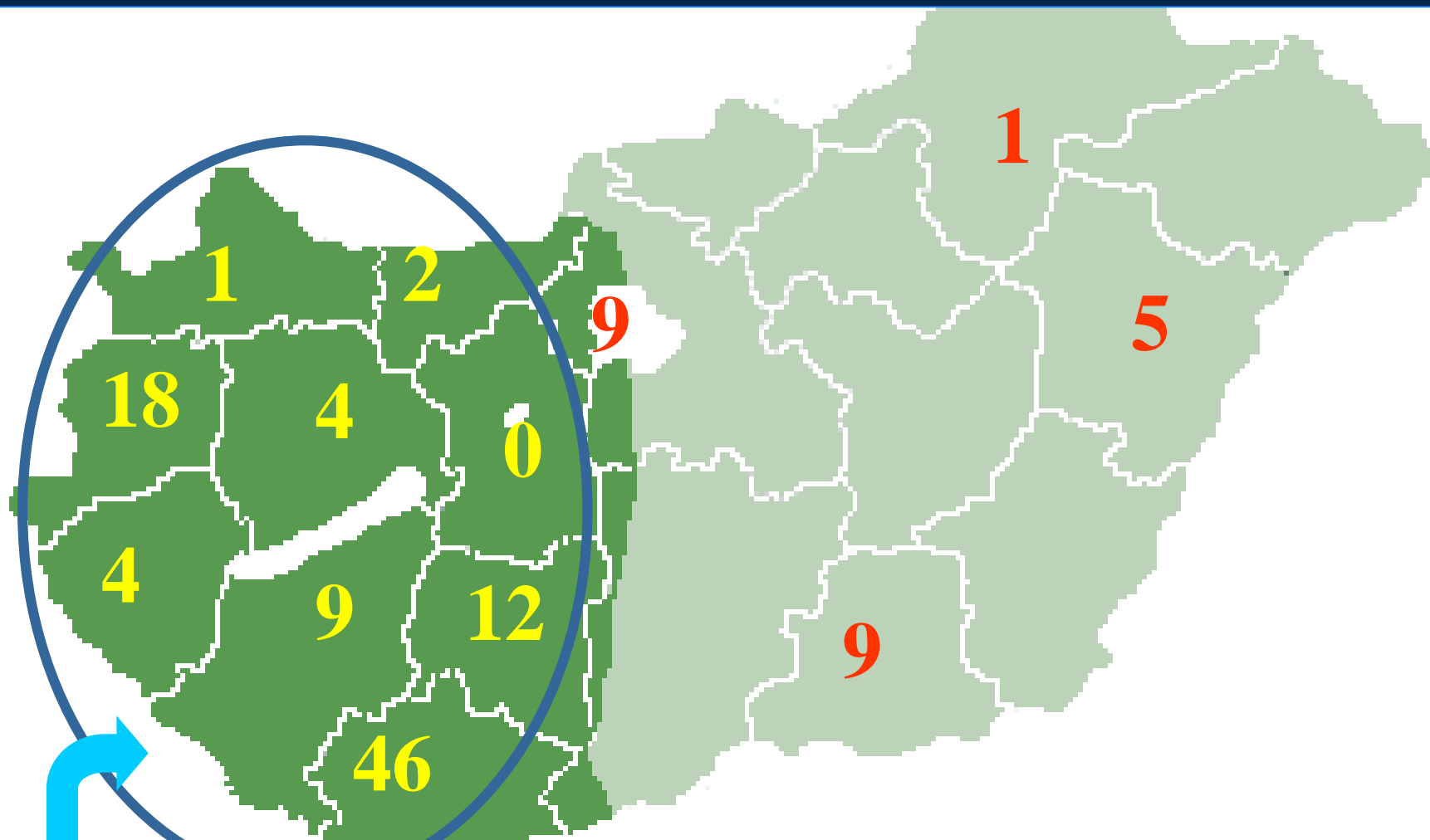
Köszönet dr Silvia Montotonak és Hervé Finelnek EBMT Lymphoma Working Party

ASCT Hodgkin lymphomában Pécssett

1999.dec -2019. február n:122 (6,3/év)



122 Pécsett transzplantált Hodgkinos beteg küldő intézete



Dunántúli betegek száma: 98 (80,3 %)

Auto HSCT utáni relapszus rizikófaktorai

Author	n	Variables	OS	PFS
Lohri A, et al. Blood 1991;77:2292-8.	71	B symptoms Relapse <12 mos. Stage IV	NA	0 = 82% ≥0 = 17%
Reece DE, et al. Blood 1994;83:1193-9.	58	B symptoms Relapse <12 mos. Extranodal disease	NA	0 = 97% 1 = 87% 2 = 47% 3 = 1%
Brice P, et al. Bone Marrow Transplant 1997;20:21-6.	280	Relapse in previous RT sites Stage III-IV Relapse <12 mos.	NA	
Horning SJ, et al. Blood 1997;89:801-13.	119	B symptoms Stage IV (lung/bone marrow) Residual disease at transplant	NA	0 = 85% 1 = 57% 2 = 41% ≥3 = <20%
Josting A, et al. Blood 2000;96:1280-6.	422	Hb levels (< 10, < 12) Stage III-IV Relapse <12 mos.	NA	0 = 100% 1 = 70% 2 = 55% 3 = 50%
Moskowitz CH, et al. Blood 2001;97:616-23.	65	B symptoms Extranodal disease Relapse <12 mos./refractory	0-1 = 90% 2 = 57% 3 = 25%	0-1 = 83% 2 = 27% 3 = 10%
Majhail NS, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:1065-72.	141	B symptoms Chemorefractory Residual disease at transplant	0-1 = 71% 2 = 49% 3 = 13%	0-1 = 67% 2 = 37% 3 = 9%

Autológ HSCT szolid tumorban

Emlőtumor

Germinális tumor

Neuroblastoma

Ewing sarcoma

Lágyrész sarcoma

Ovarium tumor

Glioma

Vese tumor

Tüdő tumor

Egyéb tumorok

**Európában szolid
tumor miatt évente
1600-1900
transzplantáció történik**

Autológ HSCT autoimmun betegségekben

Sclerosis multiplex	31 %	Az első 400 ASCT az EBMT adataiból
Rheumatoid arthritis	17 %	
Progresszív szisztémás sclerosis	16 %	
Juvenilis idiopathias arthritis	13 %	
SLE	11 %	
ITP	3 %	
Dermatomyositis	2 %	
Egyebek	7 %	

**Autoimmun betegség miatt Európában
évente 1-200 transzplantáció történik**



Szupportív kezelés

Vérképzőanyagok: szűrt, irradiált VVT massa
irradiált, egyedi feretizált TCT szuszpenzió

Colonia stimuláló faktorok (G-CSF, GM-CSF)

Antibiotikumok, antivirális és antifungális szerek

H2 blokkoló, proton pumpa bénítók

Parenterális táplálás, opioid fájdalomcsillapítók

Heparin (Na-heparin, LMWH)

Rekombináns keratinocita növekedési faktor











