

Nesorodna alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic pri zdravljenju odraslih bolnikov – 10-letne izkušnje

Unrelated allogeneic stem-cell transplantation in adult patients – 10-year experience

Jožef Pretnar,¹ Mihael Tonejc,² Blanka Vidan Jeras,² Cvetka Cotič-Flajs,² Irena Preložnik Zupan,¹ Matjaž Sever¹

¹ Klinični oddelek za hematologijo, SPS Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

prim. Jožef Pretnar, dr. med., joze.pretnar@kclj.si

Ključne besede:

akutne levkemije, kronična mieloična levkemija, diseminirani plazmocitom, maligni limfomi, odrasli bolnik, nesorodna alogenična presaditev

Key words:

acute leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, malignant lymphomas, adult patients, unrelated allogeneic stem-cell transplantation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-36–40

Prispelo: 2. apr. 2012, Sprejeto: 21. apr. 2012

Izvleček

Izhodišča: Alogenična sorodna presaditev krvotvornih matičnih celic je zelo učinkovit način zdravljenja bolnikov z različnimi levkemijami. Zaradi pomanjkanja sorodnih darovalcev vse pogosteje izvajamo presaditev, pri kateri so darovalci HLA identični nesorodni darovalci. Te presaditve so bile pomembne predvsem pri zdravljenju kronične mieloične levkemije. Glede na uspehe zdravljenja z inhibitorji tirozin kinaze presaditev krvotvornih matičnih celic pri tej levkemiji opravljamo le še izjemoma, vse bolj pa prihaja v poštev pri akutnih levkemijah z neugodnimi napovednimi dejavniki, v zadnjih letih pa tudi pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma in malignih limfomov.

Metode: Pri 86 bolnikih, predvsem z akutnimi levkemijami, smo v obdobju od leta 2002 do 2011 opravili skupno 89 nesorodnih alogeničnih presaditev krvotvornih matičnih celic. Ocenili smo vpliv vrste in stadija bolezni na izid zdravljenja in spremembe v indikacijah.

Rezultati: Ocenjeno je 10-letno preživetje za akutne levkemije. Preživetje pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo v 1. remisiji je okrog 35 %, pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo pa okrog 25 %. Nesorodno presaditev pri kronični mieloični levkemiji v Sloveniji danes izvajamo le še izjemoma, pač pa je bilo opravljenih vse več presaditev pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in drugimi malignimi krvnimi boleznimi.

Zaključki: Nesorodna alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic prihaja v poštev predvsem pri bolnikih z akutnimi levkemijami z neugodnimi dejavniki tveganja. Uspehi so pri akutni mieloblastni levkemiji v 1. remisiji podobni kot pri sorodni alogenični, slabši pa pri akutni limfoblastni. Glede na naše rezultate so uspehi nesorodne presaditve kot reševalnega zdravljenja na

zdravljenje odporne bolezni ali relapsa po avtologni presaditvi slabi.

Abstract

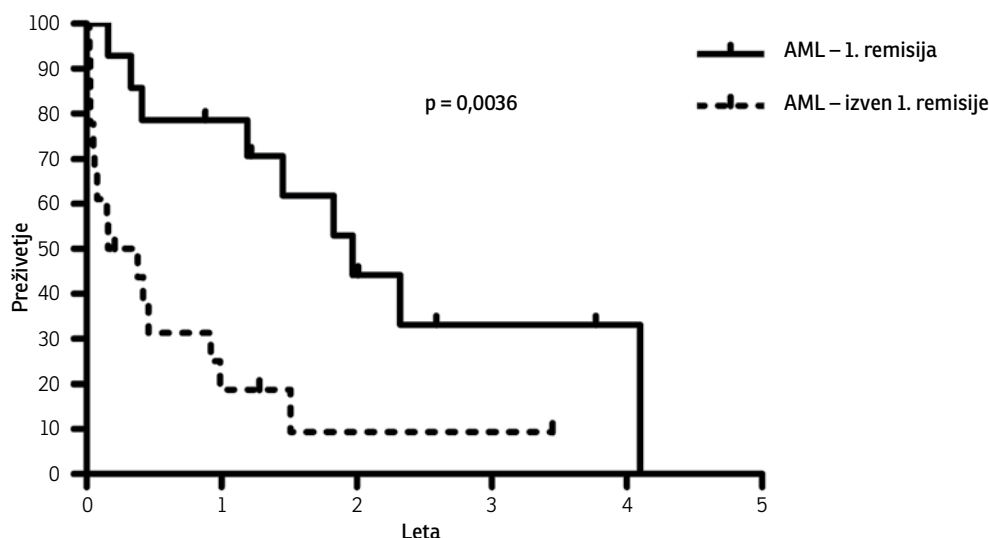
Objectives: Allogeneic stem-cell transplantation is an efficient treatment modality for adult patients with various leukemias. Due to the lack of family donors, stem-cell transplantation with unrelated HLA identical donors is on the increase. In the past, such transplantation was mostly performed for chronic myeloid leukemia. Today it is rarely used in this type of leukemia because of tyrosine kinase inhibitors, but it is becoming more popular for acute leukemias with unfavorable prognostic factors.

Methods: Between the years 2002 and 2011, eighty-six patients mostly with acute leukemias were transplanted. The survival curves were calculated and both the impact of the type of disease on the treatment outcome and the change in indications after the introduction of new target drugs were estimated.

Results: Estimated 10-year survival for patients with acute myeloblastic leukemia is around 35 %, and for patients with acute lymphoblastic leukemia around 25 %. Unrelated transplantation for chronic myeloid leukemia is now only rarely performed but the number of transplants for multiple myeloma and lymphomas is increasing.

Conclusion: Unrelated allogeneic stem-cell transplantation is suitable for acute myeloblastic leukemias with unfavorable risk factors. However, results in acute lymphoblastic leukemia are worse. Unrelated transplantation is not efficient as salvage treatment for patients with recurrent disease after autologous transplantation or chemotherapy-resistant relapse.

Slika 1: Preživetje bolnikov z AML glede na remisijo (v letih).



Uvod

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je najučinkovitejši način zdravljenja odraslih bolnikov z akutno levkemijo (AL) in donedavna tudi za bolnike s kronično mieločno levkemijo (KML). Izjema so nekatere oblike AL z ugodnimi napovednimi dejavniki, na primer akutna promielocitna levkemija, akutna mieloblastna levkemija (AML) s t (8;21) ali inv(16) odsotno mutacijo FLT3 – ITD in prisotno mutacijo NPDM1 v prvi remisiji bolezni. V primeru, da za bolnika ne najdemo ustreznega sorodnega darovalca in avtologna presaditev ni na mestu, prihaja v poštev nesorodna presaditev. Še zlasti je ta primerna pri AL z nekaterimi citogenetskimi in molekularnogenetskimi nepravilnostmi, npr. t(9;22), spremembe na kromosomu 7, prisotnost mutacije FLT3 -ITD. V prispevku prikazujemo naše izkušnje in rezultate zdravljenja AL in drugih malignih krvnih bolezni pri odraslih z nesorodno alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) v zadnjih 10 letih.

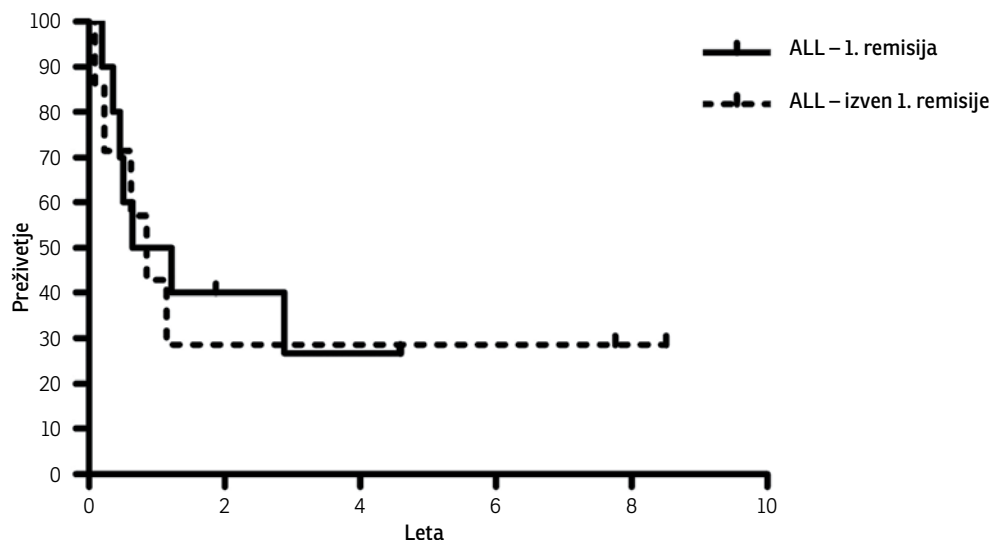
Bolniki in metode dela

Pregledali smo dokumentacijo odraslih bolnikov z AML, akutno limfoblastno levkemijo (ALL), KML, kronično limfocitno levkemijo (KLL), diseminiranim plazmocitomom (DP), malignimi limfomi (ML) in aplastično anemijo, ki smo jih zdravili z nesorodno alogenično PKMC na Kliničnem oddelku za hematologijo v desetletnem

obdobju od leta 2002 do konca leta 2011. Bolnike z levkemijami smo pripravili na presaditev s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in deljenim obsevanjem celega telesa ali s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in busulfana, kot je bilo že opisano.¹ Pri nekaterih bolnikih z ALL z neugodnimi dejavniki tveganja smo v shemo priprave vključili tudi infuzijo vepezida v visokem odmerku. V zadnjih letih smo namesto busulfana v peroralni obliki pričeli uporabljati parenteralno formulacijo, ki zagotavlja predvidljive koncentracije zdravila v krvi. Za preprečevanje akutne reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) smo pri večini bolnikov uporabljali standardno kombinacijo ciklosporina A in metotreksata. Od leta 2006 so bolniki dobivali monoklonsko protitelo proti CD 52 – alemtuzumab (Mab-Campath) v skupnem odmerku 50 mg, od leta 2011 pa tudi zajčje poliklonsko protitelo ATG Fresenius v skupnem odmerku 60 mg/kg TM. Bolnike smo osamili v enoposteljnih ali dvoposteljnih sobah s sistemom obratne osamitve. Za preprečevanje okužb so prejeli največkrat kombinacijo ciprofloksacina ali levofloksacina, posokonazola ali vorikonazola in aciklovira. Od devetega dneva po presaditvi do konca nevtropenije so bolniki prejeli filgrastim v odmerku 5 mcg/kg telesne mase.

Matične celice smo dobili s posredovanjem registra Slovenija Donor na Zavodu RS za transfuzijsko medicino. Kar za 56 presaditev (62 %) smo dobile matične celice iz

Slika 2: Preživetje bolnikov z ALL glede na remisijo (v letih).



Nemčije, za 11 iz Slovenije, za 10 iz ZDA, za ostale pa iz Francije, z Norveške, iz Italije, Velike Britanije, s Portugalske in iz Avstralije.

Rezultati

V desetletnem obdobju smo v Enoti za presajanje kostnega mozga na KO za hematologijo opravili 89 PKMC pri 86 bolnikih (37 ženskah in 49 moških). Povprečna starost bolnikov ob presaditvi je bila 44 let, razpon od 20 do 66 let. Pri 34 bolnikih je šlo za AML, od tega le pri 15 za bolezen v prvi remisiji. Pri 18 bolnikih smo opravili presaditev zaradi ALL, od tega le pri 9 v prvi remisiji. Pri 14 bolnikih smo opravili presaditev zaradi plazmocitoma, pri vseh zaradi odporne bolezni ali poslabšanja po avtologni presaditvi. Pri osmih bolnikih smo opravili presaditev zaradi limfoproliferativne bolezni (NeHodgkinov limfomi, Hodgkinov limfom in kronična limfocitna levkemija) zaradi napredovale bolezni ali relapsa po avtologni presaditvi. Pri dveh bolnikih smo opravili presaditev v napredovalem obdobju primarne mielofibroze in primarne trombocitemije, pri enem bolniku pa zaradi aplastične anemije.

Od 86 bolnikov jih je umrlo skupno 58 (67%). Najpogostejši vzroki so ponovitev oziroma odporna bolezen (16 bolnikov) ter posledice kondicioniranja in GVHD (40 bolnikov). Mediana preživetja bolnikov z AML v prvi remisiji je dve leti, pri tistih zunaj prve remisije pa le šest mesecev. Delež

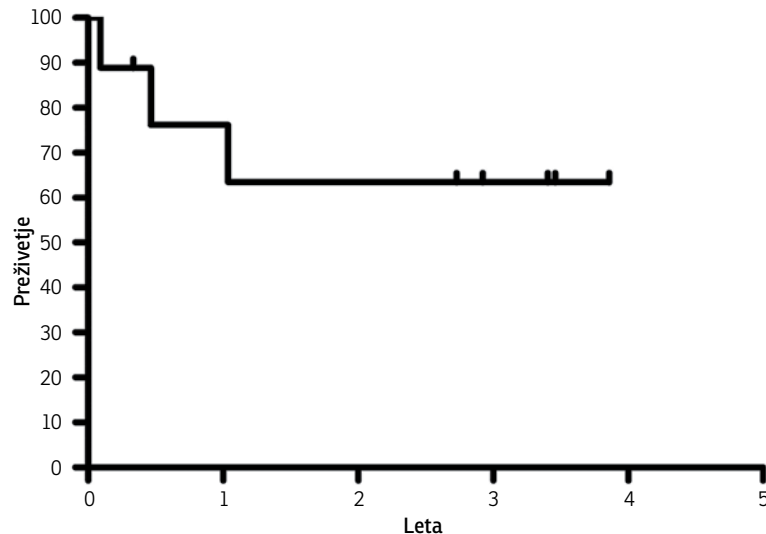
remisij doseže plato po dveh letih pri približno 35 % bolnikov transplantiranih v prvi remisiji in pri manj kot 10 % zunaj nje. Pri bolnikih z ALL je mediana preživetja manj kot leto dni, delež remisij po dveh letih je pri približno 25 % bolnikov, ne glede na stanje bolezni ob presaditvi. Mediana preživetja pri bolnikih s KML ni dosežena po sedmih letih, preživetje je okrog 60 %. Mediana preživetja bolnikov z DP in ML je okrog šest mesecev. Stabilen plato je po dveh letih pri približno 25 do 30 % bolnikov.

Krivulje preživetja bolnikov prikazujejo Slike 1 do 3.

Razpravljanje

Z običajnim zdravljenjem s citostatiki je verjetnost ozdravitve večine AL pri odraslih majhna. Prav tako je do uvedbe zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji veljala za neozdravljivo KML in je bila alogenična PKMC edini možen način ozdravitve. Z alogenično PKMC bistveno povečamo delež ozdravljenih odraslih bolnikov z večino akutnih levkemij.² Uspehi zdravljenja s PKMC so bistveno boljši, če presaditev opravimo v prvi remisiji bolezni, in slabši, če opravimo presaditev pri odporni obliki bolezni, ob relapsu ali v drugi remisiji.³ Več študij potrjuje, da ni bistvene razlike v preživetju glede na to, ali gre za sorodnega ali nesorodnega darovalca.^{4,5,6} Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili transplantirani zaradi različnih oblik levkemij in drugih bolezni v različnih obdobjih bolezni, podrobna statistična ana-

Slika 3: Preživetje bolnikov s KML (v letih).



liza glede na tip levkemije in stanje bolezni ob presaditvi pri naših bolnikih ni mogoča. Pač pa ugotavljamo v naši študiji manjši delež preživetja bolnikov po nesorodni PKMC zaradi ALL in predvsem AML v primerjavi z obdobjem od leta 2002 do 2006.⁷ Razlog za to bi bili lahko slabši pogoji zaradi številnih gradbenih del v okolici UKC, večji delež bolnikov z neugodnimi napovednimi kazalci in za 10 let večja starost bolnikov ob presaditvi. Tudi v naši skupini bolnikov ugotavljamo trend v spremembi indikacij za nesorodno PKMC tako kot drugod po svetu.⁸ Tako je bilo od leta 2002 do leta 2004 60 % nesorodnih presaditev zaradi KML, od takrat naprej pa ta delež izrazito upada, saj smo v zadnjem obdobju od leta 2005 do 2011 opravili le 3 presaditve (4 %) zaradi te bolezni. Tako KML v prvi kronični fazi ni več indikacija za zdravljenje s presaditvijo, čeprav ima bolnik na razpolago ustreznega darovalca. Izjema so le bolniki, odporni za inhibitorje tirozinske kinaze.⁹

Zaključek

Menimo, da je nesorodna alogenična PKMC kljub številnim možnim zapletom še vedno najučinkovitejši način zdravljenja AL z visokimi dejavniki tveganja pri odraslih, ki nimajo sorodnega darovalca. Uspešnost zdravljenja je boljša, če PKMC opravimo v prvi remisiji bolezni. Nesorodna PKMC kot reševalno zdravljenje odporne bolezni ali relapsa po avtologni PKMC se ni izkazala kot učinkovita.

Literatura

1. Pretnar J, Bohinjec M, Černelč P, Lukić L, Zwitter M: Presaditev kostnega mozga pri zdravljenju levkemij – naše prve izkušnje. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 265–7.
2. Newland A. Progress in the treatment of acute leukemia in adults. *Int J Hematol* 2002; 76: 253–8.
3. Pretnar J, Preložnik-Zupan I. Zdravljenje akutnih levkemij pri odraslih z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic – 14-letne izkušnje. *Zdrav Vestn* 2004; 73, supl 1: 47–9.
4. Dahlke J, Kroeger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolsche C et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 155–63.
5. Chim SC, Lie AK, Liang R, Au WY, Kwang YL. Long-term results of allogeneic bone marrow transplantation for 108 adult patients with acute lymphoblastic leukemia: favorable outcome with BMT at first remission and HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 339–47.
6. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 601–7.
7. Pretnar J, Tonejc M, Cotič Flajs C, Preložnik Zupan I. Nesorodna alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic pri zdravljenju odraslih bolnikov z akutnimi levkemijami in kronično mieloično levkemijo – 6-letne izkušnje. *Zdrav Vestn* 2008; 77: I-47–50.
8. Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indications and impact of team density. A report of EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 855–75.
9. Velev N, Cortes J, Champlin R, Jones D, Rondon G, Giralt S et al. Stem cell transplantation for patients with CML resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL mutation T315I. *Cancer* 2010; 116: 3631–7.