

NEMYELOABLATIVNÍ ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH KMENOVÝCH BUNĚK V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

MUDr. Luděk Raida, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Již více než deset let jsou v hematoonkologické praxi využívány alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk po nemyeloablativních přípravných režimech. Tato koncepce vychází z předpokladu dostatečné imunoprese příjemce, která umožní přijetí dárčovy krvetvorby, včetně klíčových imunokompetentních buněk. Významně je redukována toxicita, riziko časných závažných orgánových komplikací a potransplantační mortality. Posun od intenzivních přípravných režimů znamená spolehnout se na potransplantační imunologické mechanismy, které umožní účinnou kontrolu a eliminaci malignity. U transplantací po nemyeloablativní přípravě tak není sníženo riziko hlavních imunologických komplikací, selhání nebo rejekce štěpu a nemoci štěpu proti hostiteli. Přesto však snížení bezprostřední toxicity a časně potransplantační mortality umožnilo v poslední dekádě rozšířit indikační spektrum alogenních transplantací.

Klíčová slova: alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, nemyeloablativní přípravný režim, potransplantační mortalita, nemoc štěpu proti hostiteli, reakce štěpu proti nádoru.

NONMYELOABLATIVE ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

More than ten years allogeneic stem cell transplantations after non-myeloablative conditioning regimens have already been used in hematooncological practice. This concept of allografting is based on the estimation of severe recipient immunosuppression that allows to engraft the donor hematopoiesis including the key immunocompetent cells. A toxicity, risk of early serious non-hematological complications as well as transplant related mortality are significantly reduced with this approach. The shift from intensive conditionings to non-myeloablative ones means to rely on the posttransplant immunological mechanisms allowing an effective control and elimination of malignancy. Thus the risk of major immunological complications, a graft failure or rejection and graft versus host disease, is not reduced in allografting following the non-myeloablative conditioning. Nevertheless, the decrease of immediate toxicity and early posttransplant mortality allowed to widen the scale of allografting indications.

Key words: allogeneic stem cell transplantation, non-myeloablative conditioning, reduced intensity conditioning, transplant related mortality, graft versus host disease, graft versus tumor reaction.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 331–333

Úvod

Alogenní (obecně je dárce transplantátu jiný jedinec téhož živočišného druhu) transplantace kostní dřeně nebo v současnosti spíše krvetvorných kmenových buněk (HSCT) prošly za padesát let výzkumu a klinické praxe bouřlivým vývojem. Metoda původně vyhrazena jen pro léčbu těžkého útlumu krvetvorby se dnes stala součástí komplexního terapeutického přístupu u řady nádorových i nenádorových, hematologických i nehematologických onemocnění. Tento posun je nejen výsledkem nových možností mobilizace a sběru krvetvorných kmenových buněk z periferní krve dárce, široké palety účinných imunopresiv či dalších léků a přístupů, jež zlepšují potransplantační podpůrnou péči, ale poukazuje především na stále se rozšiřující poznání v oblasti transplantační a nádorové imunologie.

Byla překonána původní hypotéza o nezbytnosti myeloablace (ireverzibilního potlačení příjemcovy krvetvorby) v předtransplantačním režimu, která překoná nežádoucí příjemcovu imunitní odpověď a event. zničí nádorové buňky (19). Vysoce toxické

myeloablativní přípravné režimy kombinující často intenzivní chemoterapii s celotělovým ozářením (TBI) zúžily okruh kandidátů na alogenní transplantaci na nemocné do 50–55 let, v dobré kondici a bez závažnější komorbidit. Vzhledem k tomu, že se věkový medián většiny hematoonkologických pacientů pohybuje nad 50–60 lety, je pro řadu z nich transplantace po standardních myeloablativních přístupech prakticky nemožná (12). Nižší výskyt relapsů po alogenních ve srovnání s autologními (štěp pochází přímo od příjemce, nejedná se tedy o transplantaci v pravém smyslu tohoto slova a odběr buněk je proveden většinou několik týdnů až měsíců předem, pokud možno v době remise základního onemocnění) a syngenními (dárce transplantátu je příjemcovu geneticky identické jednovaječné dvojče) HSCT, léčebná efektivita infuzí dárčevských lymfocytů a naopak vyšší riziko progresu malignity po transplantacích štěpů s deplecí T lymfocytů svědčí o přítomnosti tzv. reakce štěpu proti nádoru („graft versus tumor“ – GvT) (11). Díky této reakci lze v současnosti označit alogenní transplantaci krvetvorných

kmenových buněk za zatím nejkomplexnější formu protinádorové imunoterapie. Efektivní kontrola nádoru je však u nezanedbatelného počtu nemocných spojena s manifestací tzv. nemoci štěpu proti hostiteli („graft versus host disease“ – GvHD), a ta může významným způsobem ovlivnit potransplantační morbiditu a mortalitu (20). Tyto poznatky a předpoklady vyústily v 90. letech v zásadní změnu přístupu u řady pacientů zavedením transplantací po nemyeloablativních přípravných režimech (NSCT).

Základní principy a dělení nemyeloablativních přípravných režimů

NSCT vychází z principu dostatečné imunoprese příjemce (potlačení reakce hostitele proti štěpu – „host versus graft“ – HvG), která umožní přijetí dárčevských buněk, jež mohou kontrolovat a eliminovat nádorové buňky imunologickým mechanismem GvT reakce. K dosažení této imunoprese však není zapotřebí myeloablativních chemo (radio) terapeutických předtransplantačních režimů s vysoko-

kou toxicitou a časnou mortalitou. Alternativní nemyeloablativní přístupy jsou v zásadě dva:

1. režimy s redukovanou intenzitou
2. režimy s minimální myelosupresí.

Režimy s redukovanou intenzitou (RIC)

Tyto přípravné režimy jsou dostatečně imunotoxické, aby eliminovaly HvG reakci, a cytotoxické, aby si zachovaly i určitý protinádorový potenciál. Celková toxicita je však, na rozdíl od standardní myeloablativní přípravy, menší. Mohou představovat alternativu pro nemocné, kteří jsou alogenně transplantováni pro malignitu s relativně vysokým proliferčním potenciálem (např. akutní leukémie, agresivní lymfomy) a současně jsou zatíženi významným rizikem komplikací, pokud by byla aplikována standardní příprava.

Režimy s minimální myelosupresí (MMR)

Vzhledem k nízké cytotoxicitě těchto přípravných režimů se opírá jejich klinické využití o předtransplantační a potransplantační imunosupresi příjemce, jež umožní přijetí dárcovského štěpu. Pokud jsou aplikovány u nemocných s nádorovým onemocněním, spoléhá se v léčebné účinnosti plně na GvT reakci. Vhodné jsou tyto přístupy pro velmi předléčené nemocné s těžkým imunodeficiem, u kterých zajistí definitivní průlom hostitelovy imunologické bariéry a přijetí dárcovských buněk. Kompletního dárcovského buněčného chimerismu může být po MMR dosaženo až s delším časovým odstupem po HSCT (týdny i měsíce) a se zpožděním je nezbytné počítat i ve funkčnosti dárcovských imunokompetentních buněk a rozvoji GvT reakce. Přístup tedy není optimální u nemocných transplantovaných pro malignitu s vysokou proliferční aktivitou.

Složení nemyeloablativních přípravných režimů

Cílem aplikace nemyeloablativního přípravného režimu je dosažení maximální imunosuprese, resp. imunoablace příjemce, čehož může být dosaženo i bez průvodní těžké myelotoxicity nebo nehematologické orgánové toxicity.

Nemyeloablativní režimy jsou většinou zastoupeny chemoterapií. Pro většinu protokolů je společné zastoupení purinových nukleosidů, z nichž dominuje fludarabin monofosfát, méně často je používán 2-chlordeoxyadenosin (cladribin) nebo 2-deoxykoformycin (pentostatin). Jejich efektivita v NSCT vychází z lymfodeplečního účinku, a jsou tedy vhodným imunosupresivem (8). Purinová analoga doplňují nejčastěji alkylační cytostatika. K nejpoužívanějším patří busulfan, melfalan a cyklofosfamid. Díky cytotoxickému účinku mohou v rámci předtransplantační přípravy ještě zredukovat počet

nádorových buněk. K potenciaci imunoablativního účinku režimu s event. využitím i v potransplantační prevenci GvHD bývá chemoterapie doplněna o aplikaci antithymocytárního globulinu (ATG). Podání protilátky anti-CD52 (Campath-1H) v přípravných nemyeloablativních režimech snižuje riziko GvHD, avšak eliminace dárcovských lymfocytů znesnadňuje přijetí štěpu s časným dosažením kompletního dárcovského chimerismu, který je v případech HSCT indikovaných pro diagnózu malignity základním předpokladem účinné imunologické kontroly nádoru. Těžká lymfopenie navíc zvyšuje riziko závažných infekčních komplikací (10, 13). Spolehlivou imunosupresi je i použití nízké dávky TBI (obvykle 2 Gy podané v jedné frakci) v kombinaci s purinovým analogem a event. ATG. Nízké dávky TBI zde nejsou provázeny významnější orgánovou toxicitou (17).

Nejčastější hematologické malignity indikované k NSCT

Akutní leukémie

Hemoblastózy, ať již akutní myeloidní (AML) nebo lymfoblastické leukémie (ALL), patří k malignitám s vysokou proliferční aktivitou. Kromě nejistého imunogenního potenciálu je právě vysoká proliferční aktivita leukemických buněk pravděpodobnou příčinou vyššího počtu relapsů po alogenní HSCT. Rekurence akutních leukémií po NSCT je poměrně vysoká. GvT reakce nastupuje pozvolna (i v závislosti na potransplantačním vysazování profylaktické imunosuprese) a tato časová latence může být dostatečná pro validní nárůst leukemického kompartmentu, jež vyústí v časný relaps choroby. Podíl na této skutečnosti má jistě i „nedostatečná“ nádorová cytoredukce spojená s použitím nemyeloablativní přípravy a samotný biologický charakter akutní leukémie.

Přesto představují NSCT v léčbě akutních leukémií alternativu pro starší nemocné nebo ty, jejichž komorbidita neumožňuje zvolit standardní přípravný režim. Pokud je NSCT provedena v první kompletní remisi choroby, je pravděpodobnost vyléčení těchto pacientů přece jen vyšší než při konvenční léčbě (15).

Chronická myeloidní leukémie (CML)

V posledních pěti letech se počet alogenních HSCT pro diagnózu CML významně snížil, a to díky novým účinným lékům reprezentovaným inhibitory tyrozinkináz. Přesto jsou k transplantaci indikováni nemocní, u nichž je odpověď na tuto léčbu nedostatečná a/nebo dochází k progresi choroby, ať již cytogenetické nebo hematologické. NSCT mohou být u nemocných s CML, na rozdíl od AML, spojeny s vyšším rizikem selhání či rejekce štěpu (9). Hlavním

důvodem je pravděpodobně minimální předléčenost nemocných cytostatiky a relativně nižší primární imunodeficit, se kterým přicházejí k transplantaci. Imunologická bariéra příjemce je vysoká a nemyeloablativní přípravný režim ji nemusí snížit tak, aby bylo zajištěno stabilní přijetí dárcovských buněk. Pokud však v přípravném režimu purinová analoga doplní myelotoxické alkylační látky jako busulfan a melfalan, bylo dosaženo kompletního dárcovského chimerismu a setrvalé remise CML u většiny nemocných (3).

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

Počet alogenních HSCT pro tuto diagnózu, na rozdíl od CML, v posledních letech spíše vzrostl. Značnou zásluhu na tomto nárůstu má identifikace (metodami molekulární cytogenetiky a biologie) nemocných s primárně nepříznivou prognózou a použití nemyeloablativních přípravných režimů (6, 7, 18). Diagnóza prognosticky nepříznivé CLL umožní i včasnou indikaci alogenní HSCT, aniž by byl pacient vystaven řadě chemoterapeutických linií bez výraznějšího a stabilního léčebného efektu, avšak zatěžujícím jeho organismus toxicitou a infekčními komplikacemi, což významně zvyšuje riziko potransplantační morbidita a mortality. Nemyeloablativní režimy umožnily tyto negativní dopady předchodí léčby do určité míry eliminovat, i proto je nárůst indikací NSCT u diagnózy CLL pochopitelný.

Maligní lymfomy (ML)

Lymfomy, ať již Hodgkinův (HL) nebo non-hodgkinské (NHL), jsou další indikační skupinou s nárůstem počtu alogenních HSCT v průběhu posledních dekád. Nemyeloablativní příprava, stejně jako u CLL, eliminuje do značné míry nežádoucí orgánovou toxicitu těžce předléčených pacientů, nezřídka i po vysoce dávkované chemoterapii s podporou autologních krevetvorných kmenových buněk (ASCT). Klíčovým mechanismem terapeutického účinku je zde opět GvT efekt, ne účinek cytostatik, jejichž kurabilní možnosti byly většinou vyčerpány v předchozí léčbě. Cytostatika v přípravném režimu mohou zajistit určitou cytoredukci a ovlivnit dočasně růst lymfomu, než se plně rozvine protinádorový imunologický mechanismus. Díky tomu patří k „nejvděčnějším“ indikacím indolentní lymfomy, zejména jejich nejčastější zástupce folikulární lymfom (FL) (4). Naopak, NSCT u agresivních a vysoce agresivních lymfomů, jako jsou difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) nebo lymfoblastický, resp. Burkittův lymfom, jsou provázeny vysokým počtem relapsů (5). Vyšší proliferční aktivita těchto lymfoproliferací umožní unik účinné imunologické kontrole zprostředkované dárcovskými imunokompetentními buňkami. Jejich funkčnost bývá nezřídka negativně

ovlivněna i imunosupresivou aplikovanými v prevenci nebo léčbě GvHD.

HL má v alogenních HSCT, stejně jako v maligních lymfomech, specifické postavení. Vysoký počet relapsů či progresí choroby po transplantaci, a to často i přes aktivní GvHD a relativně nižší proliferční potenciál, poukazuje na možnost sníženého imunogenního potenciálu Hodgkinových-Reed/Sternbergových (H-R/S) buněk pro dárcovské T lymfocyty. Příčin může být řada, např. snížená exprese hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) na povrchu H-R/S buněk, produkce cytokinů, jako je interleukin-10 (IL-10) negativně ovlivňujících imunologické reakce (1).

Mnohočetný myelom (MM)

Výsledky alogenních HSCT u této diagnózy zatím nejsou příliš uspokojivé, i když použití nemyeloablativních přípravných režimů snížilo časovou potransplantační mortalitu. Počet relapsů je v potransplantačním období stále vysoký a zřejmě i tato malignita se může vymykat imunologické kontrole zprostředkované dárcovskými buňkami. Setrvalé remise zatím dosahuje menší část alogenně transplantovaných nemocných (2).

Idiopatická myelofibróza (IMF)

Přestože soubory nemocných nejsou nikterak rozsáhlé, mezi chronickými myeloproliferacemi se v počtu alogenních transplantací řadí tato diagnóza na druhé místo za CML. Alogenní HSCT je, stejně jako u řady jiných hematologických malignit, jediným léčebným přístupem s kurabilním potenciálem a její indikace se nabízí zejména u pacientů s nepříznivým klinickým vývojem choroby. NSCT představuje pro pacienty alternativu i s ohledem na jejich relativně vyšší věk (medián 50–60 let). Nejčastěji používané RIC u IMF kombinují fludarabin s busulfanem a výsledky některých pilotních studií jsou povzbuzivé (16).

Myelodysplastické syndromy (MDS)

Prognóza MDS je určována subtypem choroby a řadou dalších parametrů, včetně cytogenetických abnormit. Přejít do sekundární AML není, zejména u typu refrakterní anémie s excesem blastů (MDS-RAEB) a/nebo cytogenetickými nálezy abnormit na 5. a 7. chromozomu, výjimečný. Avšak klinický průběh jiných subtypů MDS (refrakterní anémie – RA, refrakterní anémie s prstenčitými si-

deroblasty – RARS, refrakterní cytopenie s multilobární dysplázií – RCMD) může být problematický. Nemocní mohou být závislí na transfuzích a brzy dochází k sekundární hemosideróze se všemi negativními důsledky. NSCT, opět pro často vyšší věk nemocných, zasáhly i do této indikace a s rozdílnými výsledky. U MDS-RAEB jsou podobně jako u AML zatíženy vysokým rizikem relapsu.

Příznivější jsou výsledky u MDS-RA a MDS-RARS, i když i zde má standardní mezinárodní prognostické skóre (IPSS) svou predikční hodnotu (14).

Závěr

Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk po nemyeloablativních přípravných režimech jsou nepochybně významnou změnou přístupu v léčbě hematologických nádorových onemocnění, se zásadním ovlivněním a rozšířením do té doby platných indikačních kritérií. Původní optimis-

tické předpoklady vyplývající z nižší časné toxicity, a tedy i peritransplantační morbidit a mortality však musely být s narůstajícími zkušenostmi korigovány. Zásadní výhodou je snížení časné toxicity a mortality umožňující podstoupit HSCT i seniorům. Nadále však není sníženo riziko rozvoje GvHD, ať již její akutní nebo chronické formy, a ta se zásadním způsobem podílí na celkové potransplantační mortalitě. Naopak zdá se, že právě NSCT poukázaly daleko více na složitost a při dosavadních znalostech i nevyzpytatelnost imunologické problematiky alogenních transplantací.

MUDr. Luděk Raida, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc
e-mail: raida@fnol.cz

Literatura

1. Anderlini P, Champlin RE. Reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2006; 12: 599–602.
2. Bensinger WL. The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1683–1689.
3. Crawley C, Szydlo R, Lallancette M et al. Chronic leukemia working party of the EBMT. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106: 2969–2976.
4. De Lavallade H, Mohty M, El-Cheikh J et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with chemoresistant or relapsed follicular lymphoma. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 408–410.
5. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.
6. Dreger P, Brand R, Milligan D et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 2005; 19: 1029–1033.
7. Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for patients with resistant high-grade lymphoma: what is the potential of reduced-intensity conditioning? *Annals of Oncology* 2002; 13: 1507.
8. Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531–4536.
9. Giralt S, Gajewski J, Khouri I et al. Induction of graft-vs-leukemia (GVL) as primary treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* 1997; 90 (Suppl 1): 418a.
10. Giralt S. The role of alemtuzumab in nonmyeloablative hematopoietic transplantation. *Seminars in Oncology* 2006; 33 (2 Suppl 5): 36–43.
11. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555–562.
12. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
13. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 2419–2425.
14. Langston AA, Walling R, Winton EF. Update on myelodysplastic syndromes: new approaches to classification and therapy. *Seminars in Oncology* 2004; 31 (2 Suppl 4): 72–79.
15. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) following reduced-intensity conditioning in patients with acute leukemias. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2005; 56: 275–281.
16. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A et al. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 721–727.
17. Sandmaier BM, Maloney DG, Gooley T et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplants (HSCT) from HLA-matched related donors for patients with hematologic malignancies: clinical results of a TBI-based conditioning regimen. *Blood* 2001; 98 (Part 1): 742a–743a.
18. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 3819–3829.
19. Thomas ED, Storb R, Clift RA et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292: 832–843, 895–902.
20. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981; 304: 1529–1533.