

Alogenní transplantace kmenových buněk v léčbě maligních onemocnění krvetvorby u dětí

Petr Sedláček, Petr Říha

Klinika dětské hematologie a onkologie

Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby je léčebnou metodou u celé řady maligních či nemaligních onemocnění. Zdravé buňky vhodného dárce nahradí chybějící, maligní či nefunkční buňky příjemce. Imunitní systém dárce zajistí protiinfekční ochranu a současně sníží riziko recidivy onemocnění. Může však způsobit poškození zdravých tkání příjemce (reakce štěpu proti hostiteli). Zdrojem zárodečných buněk může být kostní dřeň, stimulované periferní kmenové buňky nebo pupečnicková krev od vhodného rodinného či anonymního dárce z registru.

Klíčová slova: alogenní transplantace, maligní onemocnění krvetvorby, děti, hledání dárce, pozdní následky.

Allogeneic stem cell transplantation in treating haematological malignancies in children

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is a therapeutic method in a wide range of malignant or non-malignant diseases. Healthy cells of a suitable donor replace missing, malignant, or non-functional recipient's cells. The donor's immune system ensures protection from infections while reducing the risk of disease recurrence. However, it can cause damage to the recipient's healthy tissue (graft-versus-host disease). The sources of stem cells can include the bone marrow, stimulated peripheral blood stem cells, or umbilical-cord blood from a suitable related or anonymous donor from a registry.

Key words: allogeneic transplantation, malignant disease of blood, children, search for donor, late effects of the disease.

Onkologie 2014; 8(3): 121–123

Seznam zkratk

MSD – matched sibling donor, shodný sourozenecký dárce
MUD – matched unrelated donor, shodný nepříbuzný dárce
MMFD – mismatched family donor, neshodný rodinný dárce
OS – overall survival, celkové přežití

Úvod

Objevení a definování systému histokompatibility (HLA; histokompatibilní systém leukocytárních antigenů) v 60. letech umožnilo provedení prvních úspěšných transplantací v roce 1968. Zpočátku byli k transplantaci indikováni pacienti se selháním funkce kostní dřeně či těžkou vrozenou poruchou imunity. První úspěchy se staly inspirací pro využití metody i v léčbě maligních onemocnění krvetvorby. Významné pokroky v chemoterapii dětských leukemií a lymfomů, dosahované paralelně s pokroky v transplantologii, však trvale kladou nároky na dětské hemato/onkology, aby pečlivě zvažovali, podle jakých kritérií indikovat k transplantaci pacienty, kde současná chemoterapie a cílená léčba nepřinášejí dostatečný efekt. Transplantace je metoda účinná, je však spojena s nezanedbatelným rizikem časných a pozdních komplikací a ani úspěšná transplantace nemusí u všech pacientů zabránit recidivě maligního onemocnění. Především v průběhu posledních

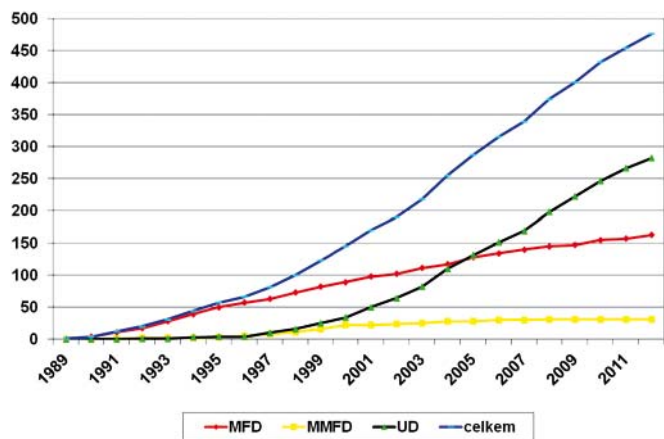
15 let, spolu se zdokonalením typizace HLA systému dárce a příjemce, dostupností širšího spektra imunosupresiv v prevenci či léčbě reakce štěpu proti hostiteli, pokrokům v antiinfektivní léčbě (antimykotika, virostatika) a zavedením méně toxických přípravných režimů, došlo k nárůstu počtu transplantací. Alogenní transplantace, dříve dostupná prakticky jen u dětí s HLA identickým sourozencem (v ČR pod 15 %), se stala, s použitím nepříbuzných dobrovolných dárců z registrů (včetně pupečnickové krve) či haploidentických rodinných dárců, standardní léčebnou metodou prakticky pro všechny indikované pacienty. V současné době mezi dárci převažují HLA identičtí dobrovolní dárce z registrů, kterých je v současné době celosvětově registrováno více než 23 milionů (včetně více než 500 tisíc jednotek zamražené pupečnickové krve dobrovolných dárců). Vlastní transplantaci předchází několik dní trvající intenzivní chemoterapie, někdy v kombinaci s ozařováním. Cílem této přípravné fáze je oslabit imunitní systém příjemce a případně poškodit co nejvíce populaci přežívajících maligních buněk. Při vlastním převodu štěpu kmenových buněk formou nitrožilní infuze je zahajována intenzivní imunosupresivní terapie. Ta by měla na jedné straně snížit riziko odhojení štěpu imunitním systémem příjemce, ale též snížit riziko silné imunitní reakce alogenního štěpu proti tkáním příjemce (reakce štěpu proti hostiteli). U většiny pacientů po alogenní transplantaci kmenových

buněk krvetvorby je možno preventivně či léčebně podávaná imunosupresiva vysadit ještě v průběhu prvního roku po transplantaci.

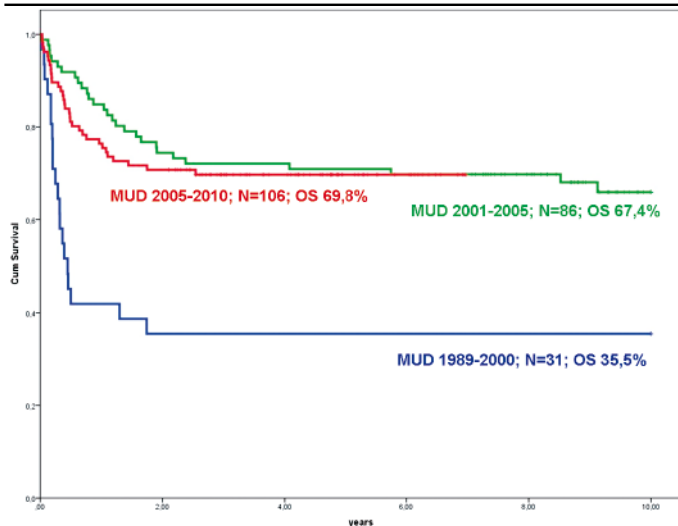
Indikace

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (SCT) v léčbě akutní leukemie a lymfomu u dětí nehraje většinou v léčbě iniciální ataky onemocnění významnější roli. Chemoterapií je možné dosáhnout dlouhodobé remise onemocnění u většiny pacientů. Teprve tehdy, když intenzivní chemoterapie není dostatečně účinná (pomalá redukce maligních buněk, recidivy), je po předchozí důsledné redukci nádorové masy alogenní transplantace šancí na vyléčení. Alogenní transplantace je nadále jedinou kurativní metodou u hematologických malignit postihujících kmenovou buňku krvetvorby (chronická myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom). Imunitní systém dárce je do určité míry schopen eliminovat maligní klon prostřednictvím tzv. reakce štěpu proti leukemii (tumoru). Transplantace tak vhodně doplňuje předchozí léčbu a je vlastně dlouhodobou léčbou imunologickou. V léčbě některých lymfomů se nadále upřednostňuje transplantace autologní, alogenní transplantace je u nich indikována většinou až po selhání autologní transplantace. Hlavní příčinou neúspěchu bývá i po úspěšné transplantaci u malignit recidiva základního onemocnění.

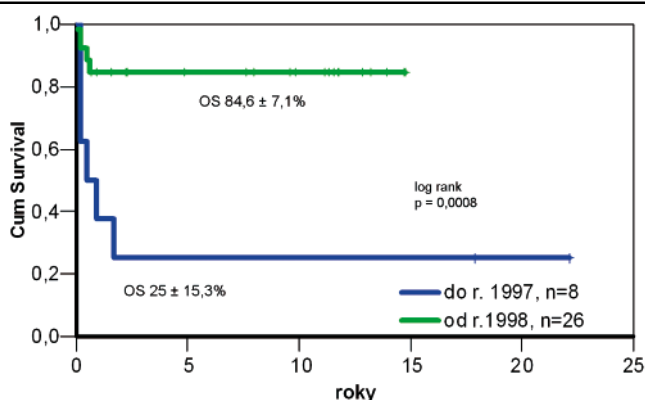
Obrázek 1. Vývoj počtu alogenních transplantací dle typu dárce u dětí v ČR (1989–2012)



Obrázek 3. Celkové přežití dětí v ČR po transplantaci od nepříbuzenského dárce (1989–2012)



Obrázek 5. Celkové přežití dětí v ČR po transplantaci pro chronickou myeloidní leukemii (1990–2012)

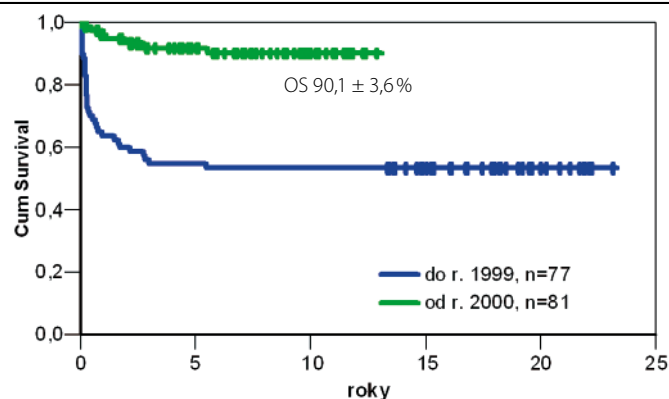


Hledání dárce

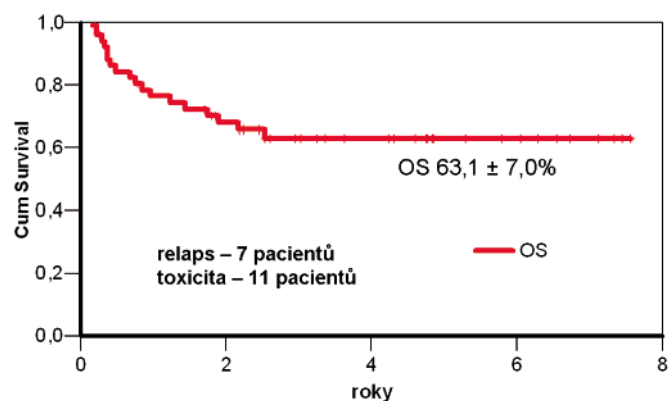
Šance pro dítě s maligním onemocněním krvetvorby v ČR nalézt vhodného dárce v rodině zpravidla nedosahuje 15%. Z toho vyplývá, že pro naprostou většinu indikovaných pacientů zahajujeme hledání nepříbuzného dárce v českých i zahraničních registrech dárců. Na základě dříve provedených vyšetření antigenů HLA systému I. a II. třídy oslovujeme registry se žádostí o další

podrobnější vyšetření. Při rozhodování o vhodnosti dárce sledujeme nejen úroveň shody HLA mezi dárce a příjemcem, ale řadu dalších parametrů (věk, pohlaví, hmotnost, krevní skupinu, protivirovou imunitu, apod.). Významnější neshoda dárce s příjemcem v alelách HLA systému je překážkou úspěšné transplantace. Šance najít vhodného dárce v registrech je až 70% u příjemce kavkazské rasy, ale je významně nižší u jiných etnik. Pro pacienty,

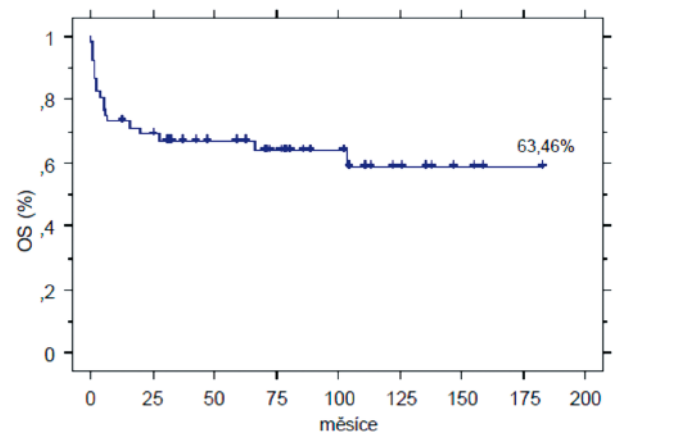
Obrázek 2. Celkové přežití dětí v ČR po transplantaci od HLA identického sourozence (1989–2012)



Obrázek 4. Celkové přežití dětí v ČR po transplantaci pro akutní lymfoblastickou leukemii (1989–2012)



Obrázek 6. Celkové přežití dětí v ČR po transplantaci pro myelodysplastický syndrom (1991–2011)



u kterých nelze nalézt dostatečně HLA shodného rodinného či nepříbuzného dárce kostní dřeně či periferních kmenových buněk, je možno využít zamražené štěpy pupečnickové krve z mezinárodních bank. Imunologicky nezralé buňky pupečnickové krve jsou i přes případnou významnější neshodu v HLA s příjemcem méně agresivní. Je tedy možno najít vhodný štěp i pro pacienty s méně častými kombinacemi transplantačních znaků

HLA. Tyto transplantace jsou však zatíženy řadou problémů. Početně menší, imunologicky naivní a nezralá populace kmenových buněk krvetvorby (zvláště při významnější neshodě v HLA systému) je příčinou pomalejší rekonstituce krvetvorby a velmi pomalé rekonstituce specifické imunity. Použití pupečnickové krve je též limitováno hmotností příjemce. Problém nedostatečné kvality pupečnickové krve pro pacienty s vyšší hmotností umožňuje obejít použití navzájem kompatibilních štěpů pupečnickové krve získané od více dárců.

Pozdní následky

S významným zlepšením šance na přežití u pacientů po transplantaci se do popředí dostává kvalita jejich života a pozdní následky proběhlé terapie. U dětí nezralost některých tkání a orgánů může souviset s jejich vyšší senzitivitou k toxické terapii. Některé následky mohou vznikat i v důsledku po-transplantačních imunologických komplikací (reakce štěpu proti hostiteli), některé se mohou objevit i několik let po transplantaci a mohou být trvalé. Nejčastějšími komplikacemi v dětském věku jsou endokrinopatie (poruchy růstu u dětí transplantovaných v nízkém věku, nízké hladiny pohlavních hormonů, sterilita, poruchy funkce štítné žlázy). Mezi další toxické účinky patří poškození orgánů a tkání (obstrukční a restriktivní poruchy funkce plic, katarakty, sklerodermie, aseptické nekrózy kolenních či kyčelních kloubů, apod.). Rychlost a stupeň imunologické rekonstituce významně ovlivňují výskyt časných i pozdních infekčních komplikací a autoimunitních projevů. Je znám i negativní vliv léčby na pozdější výskyt sekundárních malignit (kůže, štítné žlázy, apod.). U dětí nízkého věku nelze pominout riziko narušení kognitivních funkcí, u mladistvých jsou nezanedbatelné psychické či psychosociální problémy. Dlouhodobé multidisciplinární sledování vyléčených pacientů je proto nutnou součástí po-transplantační péče.

Závěr

První alogenní SCT byla na našem pracovišti provedena v roce 1989 a v průběhu dalších

let se stala rutinní metodou v léčbě pokročilých forem leukemií a některých život ohrožujících nemaligních onemocnění u dětí z celé České republiky. Do konce roku 2012 bylo na našem pracovišti provedeno téměř 500 alogenních transplantací. Pouze třetina pacientů byla transplantována štěpem od HLA identického sourozence (obrázky 1 a 2). I s převahou alternativních dárců již řadu let dosahujeme stejných výsledků jako přední evropská dětská transplantační centra (obrázky 3–6). V posledních letech pozorujeme stagnaci počtu pacientů indikovaných k transplantaci pro maligní onemocnění. Je to způsobeno především pečlivou indikací transplantace tam, kde není větší naděje na úspěch konvenčním způsobem. Děti jsou k nám referovány k alogenní transplantaci z dětských oddělení a klinik v rámci celé České republiky. Při použití všech variant dárců rodinných i nepřibuzenských, včetně použití alogenní pupečnickové krve, se nám daří téměř pro všechny pacienty včas vhodného dárce najít. Překážkou úspěšné transplantace ale může být navzdory intenzivní léčbě přetrvávající aktivita maligního onemocnění, celkový nepříznivý zdravotní stav pacienta v důsledku základního onemocnění a/ nebo předchozí léčby (orgánové postižení, nekontrolovaná závažná infekce).

Za zpracování dat, tvorbu grafů a statistické výpočty děkuji Alešovi Lukšovi. Poděkování za spolupráci při péči o pacienty patří lékařům a sestřám KDHO, členům pracovní skupiny dětské hemato/onkologie v ČR (PSDH) a dalším spolupracovníkům dětských oddělení, klinických laboratoří a registrů dárců v ČR. Podpořeno projektem MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

1. Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, Krejci O, Sedlacek P, Formankova R, Mejstrikova E, Sary J, Trka J. Detectable minimal residual disease before allogeneic HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(1): 93–100.
2. Sedlacek P, Formankova R, Mejstrikova E, Keslova P, Hubacek P, Dobrovolna M, Vrana M, Kupkova L, Pittrova H, Sary J. Allogeneic stem cell transplantation in children with leukemia using HLA mismatched unrelated donors *Pediatr Transplant*. 2008; 12(1): 24–31.

3. Krol L, Formankova R, Keslova P, Vavra V, Zemanova Z, Michalova K, Dobrovolna M, Moravcova J, Kobylka P, Ivaskova E, Navratilova J, Sary J, P Sedlacek. Prognosis of pediatric patients transplanted for Ph+ chronic myeloid leukemia in the period from 1989 to 2006 in the Czech Republic. *Neoplasma* 2008; 55(2): 101–106.

4. Sedláček P, Formánková R, Keslová P, Mejstříková E, Kobylka P, Hrubá A, Fales I, Rahmatová Š, Siegllová Z, Hubáček P, Vávra V, Šrámková L, Komrská V, Trka J, Starý J. Program transplantací kmenových buněk krvetvorby u dětí na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol – od fetálních jater k pupečnickové krvi. *Čes-slov Pediatr* 2007; 62(9): 510–518.

5. Sedláček P, Formánková R, Keslová P, Kobylka P, Rahmatová Š, Fales I, Žižková H, Dobrovolná M, Starý J. Transplantace pupečnickovou krví – alternativa pro děti a dospělé *Trans. Hemat.dnes* 2008; 14(Suppl. 1): 52–56.

6. Boelens JJ, Bierings M, Tilanus M, Lie J, Sedlacek P. Outcomes of Transplantation of Unrelated Cord Blood in Children with Malignant and Non-Malignant Diseases. An Utrecht – Prague collaborative study. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(8) 655–657.

7. Sary J, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Gajdos P, Hrstkova H, Sterba J, Blazek B, Hak J, Prochazkova D, Cerna Z, Smisek P, Sedlacek P, Vavra V, Mihal V, Hrodek O; Czech Pediatric Hematology working group. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia*. 2010; 24(2): 425–428.

8. Formankova R, Sedlacek P, Keslova P, Sramkova L, Zizkova H, Sary J. Adoptive immunotherapy, chemotherapy and second allogeneic transplantation in the treatment of post-transplant relapse of acute leukemia in children – a single center experience. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(10): 1936–1940.

9. Strahm B, Nölke P, Zecca M, Korthof ET, Bierings M, Furlan I, Sedlacek P, Chybicka A, Schmugge M, Bordon V, Peters C, O'Maricaigh A, de Heredia CD, Bergstraesser E, Moerloose BD, van den Heuvel-Eibrink MM, Starý J, Trebo M, Wojcik D, Niemeyer CM, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia*. 2011; 25(3): 455–462.

10. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehler K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(2): 271–276.

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2014

prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie
FN v Motole, 2. LF UK v Praze
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
petr.sedlacek@fnmotol.cz