

# NESORODNA ALOGENIČNA PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC PRI ZDRAVLJENJU ODRASLIH BOLNIKOV Z AKUTNIMI LEVKEMIJAMI IN KRONIČNO MIELOIČNO LEVKEMIJO – 6-LETNE IZKUŠNJE

UNRELATED ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR ADULT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – 6 YEARS EXPERIENCE

Jože Pretnar,<sup>1</sup> Mihael Tonejc,<sup>2</sup> Cvetka Cotič-Flajs,<sup>2</sup> Irena Preložnik-Zupan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

---

## Izvleček

- Izhodišča** *Alogenična sorodna presaditev krvotvornih matičnih celic je zelo učinkovit način zdravljenja bolnikov z različnimi oblikami levkemij. Zaradi pomanjkanja primernih sorodnih darovalcev vse pogosteje izvajamo presaditev, pri kateri so darovalci HLA identični nesorodni darovalci. Taka vrsta presaditev je bila pred leti pomembna predvsem pri zdravljenju kronične mieloične levkemije. Glede na uspehe zdravljenja z inhibitorji tirozin kinaze presaditev krvotvornih matičnih celic pri tej obliki levkemiji opravljamo le še izjemoma, vse bolj pa prihaja v poštev pri akutnih levkemijah z neugodnimi napovednimi dejavniki.*
- Metode** *Pri 23 bolnikih s kronično mieloično levkemijo in akutnimi levkemijami smo v obdobju od leta 2002 do 2007 opravili nesorodno alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic. Ocenili smo vpliv vrste levkemije na izid zdravljenja in spremembe v indikacijah glede na uvedbo novih tarčnih zdravil.*
- Rezultati** *Ocenjeno je 6-letno preživetje za akutne levkemije in kronično mieloično levkemijo. Preživetje pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo in kronično mieloično levkemijo je okrog 60 % in je podobno kot pri sorodni alogenični presaditvi, slabše pa pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo – okrog 30 %. Nesorodno presaditev pri kronični mieloični levkemiji v Sloveniji danes izvajamo le še izjemoma.*
- Zaključki** *Nesorodna alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic prihaja v poštev predvsem pri bolnikih z akutnimi levkemijami z visokimi dejavniki tveganja. Uspehi so pri akutni mieloblastni in kronični mieloični levkemiji podobni kot pri sorodni alogenični, slabši pa akutni limfoblastni, verjetno zaradi večjega deleža bolnikov, ki so imeli presaditev v napredovalem obdobju bolezni.*
- Ključne besede** *akutna levkemija; kronična mieloična levkemija; odrasli bolnik; nesorodna alogenična presaditev*

---

## Abstract

- Background** *Allogeneic stem cell transplantation is an efficient treatment modality for adult patients with various leukemias. Due to lack of suitable family donors, stem cell transplantation with unrelated HLA identical donors is increasingly performed. In the past, such trans-*

---

## Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

prim. Jože Pretnar, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

---

*plantation was mostly used in treatment of chronic myeloid leukemia. Today it is rarely used in this case because of the successful treatment with tyrosine kinase inhibitors, but it is becoming more popular in the treatment of acute leukemias with unfavorable prognostic factors.*

- Methods** *Between years 2002 and 2007 twenty-three patients with acute and chronic myeloid leukemias were transplanted. The survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method and both the effect of the type of leukemia on the treatment outcome and the change in indications after the introduction of new target drugs were estimated.*
- Results** *Estimated six years survival for patients with acute myeloblastic and chronic myeloid leukemia is around 60 %, which is similar to the rate for related allogeneic transplantations. However, for patients with acute lymphoblastic leukemia the survival rate is only around 30 %. Unrelated transplantation for chronic myeloid leukemia is now only rarely performed in Slovenia.*
- Conclusions** *Unrelated allogeneic stem cell transplantation is suitable mostly for acute leukemias with unfavorable risk factors. The success rate for treatment of acute myeloblastic leukemia is similar to the one for related allogeneic transplantation. However, the situation in treatment of acute lymphoblastic leukemia is worse, probably due to a larger part of patients having the transplantation in the advanced stages of the disease.*
- Key words** *acute leukemia; chronic myeloid leukemia; adult patient; unrelated allogeneic stem cell transplantation*

## Uvod

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je najučinkovitejši način zdravljenja odraslih bolnikov z akutno levkemijo (AL) in donedavna tudi za bolnike s kronično mieloično levkemijo (KML). Izjema so nekatere oblike AL z ugodnimi napovednimi dejavniki, npr. akutna promielocitna levkemija, akutna mieloblastna levkemija (AML) s translokacijo kromosomov 8;21 ali inverzijo kromosoma 16. V primeru, da za bolnika ne najdemo ustreznega sorodnega darovalca in avtologna presaditev ni indicirana, prihaja v poštev nesorodna presaditev. Še zlasti je ta indicirana pri AL z nekaterimi citogenetskimi in molekularnogenetskimi nepravilnostmi, npr. translokacija 9:22, spremembe na kromosomu 7, prisotnost mutacije FLT-3. V prispevku prikazujemo naše prve izkušnje in rezultate zdravljenja AL in KML pri odraslih bolnikih z nesorodno alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) v zadnjih 6 letih.

## Bolniki in metode dela

Pregledali smo dokumentacijo odraslih bolnikov z AML, akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in KML, ki smo jih zdravili z nesorodno alogenično PKMC na Kliničnem oddelku za hematologijo v šestletnem obdobju od leta 2002 do konca leta 2007. Vse bolnike smo pripravili na presaditev s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in frakcioniranim obsevanjem celega telesa ali s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in busulfana, kot je bilo že opisano.<sup>1</sup> Pri bolnikih z ALL z visokimi dejavniki tveganja smo v shemo priprave v zadnjih letih vključili tudi

infuzijo vepezida v visokem odmerku. V zadnjih letih smo namesto busulfana v peroralni obliki pričeli uporabljati parenteralno obliko, ki zagotavlja predvidljive koncentracije zdravila v krvi. Za preprečevanje akutne reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) smo uporabljali standardno kombinacijo ciklosporina A in metotreksata, od leta 2006 pa še monoklonsko protitelo proti CD 52 - MabCampath v skupnem odmerku 50 mg. Bolnike smo osamili v enoposteljnih sobah s sistemom obratne osamitve. Za preprečevanje okužb so prejemali največkrat kombinacijo ciprofloksacina, novejših azolov in aciklovira. Od devetega dneva po presaditvi do konca nevtropenije so bolniki prejemali filgrastim v odmerku 5 mcg/kg telene teže. Značilnosti bolnikov so prikazane v Razpredelnici 1. Matične celice smo dobili s posredovanjem registra Slovenija Donor za Zavodu RS za transfuzijsko medicino. Države oziroma registri, od katerih smo dobili matične celice, so prikazani v Razpredelnici 2.

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov.

Table 1. Patients' characteristics.

Število bolnikov / Patient number	23
Starost / Age median (range)	34 (20-52)
Spol (M/Ž) / Gender (M/F)	14/9
AML/ALL	4/11
KML/CML	8
PKMC v 1. remisiji / HSCT in 1 <sup>st</sup> remission	
AML	3/4
ALL	7/11
KML/CML	5/8

AML - akutna mieloblastna levkemija / acute myeloblastic leukemia; ALL - akutna limfoblastna levkemija / acute lymphoblastic leukemia; KML/CML - kronična mieloična levkemija / chronic myeloid leukemia; PKMC - presaditev krvotvornih matičnih celic / HSCT - hematopoietic stem cell transplantation

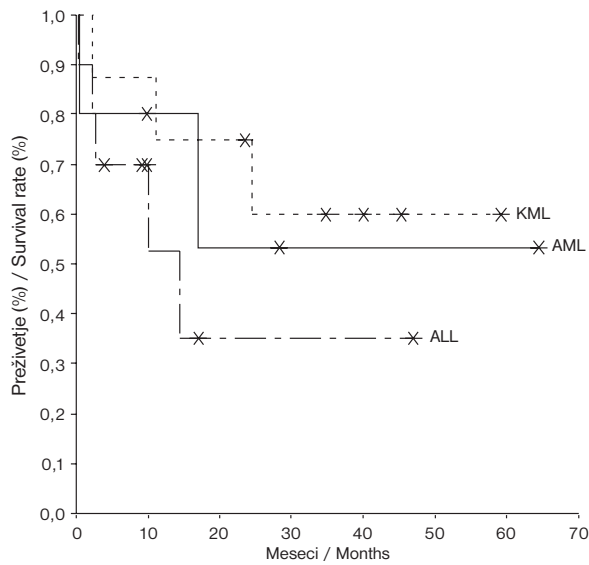
Razpr. 2. Pogostost darovalcev glede na državo registra.

Table 2. Donors according to the National Registry.

Nemčija (Germany)	18
ZDA (USA)	2
Italija (Italy)	1
Francija (France)	1
Norveška (Norway)	1

**Rezultati**

V šestletnem obdobju smo v Enoti za presajanje kostnega mozga na KO za hematologijo opravili PKMC pri 23 bolnikih (9 ženskah in 14 moških). Povprečna starost bolnikov je bila 34 let, razpon od 20 do 52 let. Pri 4 bolnikih je šlo za AML, pri 11 za ALL, pri 8 pa KML. Samo pri dveh bolnikih nismo potrdili delovanja presadka zaradi zgodnje smrti. Pri obeh je šlo za presaditev ob rezistentnem polno razvitem relapsu in so umrli zaradi okužbe neposredno po presaditvi. Od 23 bolnikov jih je umrlo skupno 10 (43 %), od tega je bila smrt pri 4 bolnikih posledica napredovale levkemije. Pri 6 bolnikih je bila smrt posledica zapletov zdravljenja, najpogostejša vzroka sta bila GVHD in okužbe. Pričakovano 6-letno preživetje po PKMC za bolnike z AML je 55 %, z ALL 35 %, za KML pa 60 %. Krivulje preživetja bolnikov prikazuje Slika 1.



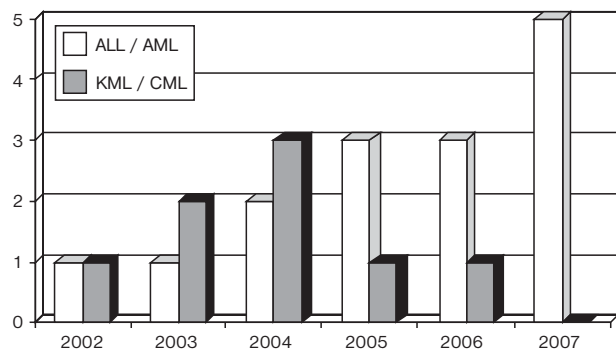
Sl. 1. Krivulji preživetja bolnikov z akutno mieloblastno (AML), limfoblastno (ALL) in kronično mieloično levkemijo (KML) po nesorodni alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic.

Figure 1. Life-table analysis of AML, ALL and CML patients after unrelated allogeneic stem cell transplantation.

**Razpravljanje**

Z običajnim zdravljenjem s citostatiki je verjetnost ozdravitve večine AL pri odraslih majhna. Prav tako je do uvedbe zdravljenja z imatinibom (Glivec®) veljala

za neozdravljivo KML, zato je bila alogenična PKMC edini možni način ozdravitve. Z alogenično PKMC bistveno povečamo delež ozdravljenih odraslih bolnikov z večino akutnih levkemij.<sup>2</sup> Uspehi zdravljenja s PKMC so bistveno boljši, če presaditev opravimo v prvi remisiji bolezni, in slabši, če opravimo presaditev pri rezistentni obliki bolezni, ob relapsu ali v drugi remisiji.<sup>3</sup> Več študij potrjuje, da ni bistvene razlike v preživetju glede na to, ali gre za sorodnega ali nesorodnega darovalca.<sup>4-6</sup> Do leta 2002 smo pošiljali bolnike zaradi nesorodne alogenične PKMC v tujino. Leta 2001 je Center dobil akreditacijo Evropske skupine za presajanje krvotvornih matičnih celic (EBMT). Tako smo pričeli izvajati program nesorodnih presaditev leta 2002. Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili transplantirani zaradi različnih oblik levkemij v različnih obdobjih bolezni, podrobna statistična analiza glede na tip levkemije in stanje bolezni ob presaditvi ni mogoča. Tudi v naši skupini bolnikov ugotavljamo trend v spremembi indikacij za nesorodno PKMC kot drugod po svetu.<sup>7</sup> 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 2007 opravili le 2 presaditvi (15 %) zaradi te bolezni (Sl. 2). Glede na zadnja priporočila tako KML v prvi kronični fazi ni sploh več indikacija za zdravljenje s presaditvijo, čeprav ima bolnik na voljo ustreznega darovalca.<sup>8</sup>



Sl. 2. Nesorodne PKMC po diagnozah.

Figure 2. Unrelated allogeneic HSCT according to diagnosis.

**Zaključki**

Menimo, da je nesorodna alogenična PKMC sorazmerno varen in učinkovit način zdravljenja AL z visokimi dejavniki tveganja pri odraslih. Uspešnost zdravljenja je boljša, če PKMC opravimo v prvi remisiji bolezni.

**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. 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.
8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110: 2828–37.

---

Prispelo 2008-02-26, sprejeto 2008-03-03

---