

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE AKUTNIH LEVKEMIJ PRI ODRASLIH Z ALOGENIČNO PRESADITVIJO KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC - 14-LETNE IZKUŠNJE

ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR ADULT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA - 14 YEARS EXPERIENCE

Jože Pretnar, Irena Preložnik-Zupan

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 47-9

Ključne besede: akutna levkemija; odrasli bolnik; krvotvorne matične celice; alogenična presaditev

Izveček – Izhodišča. Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je zelo učinkovit način zdravljenja bolnikov z akutno mieloblastno in limfoblastno levkemijo. V raziskavi smo proučevali vpliv možnih napovednih dejavnikov na uspešnost zdravljenja.

Metode. Pri 44 bolnikih z akutno mieloblastno oziroma limfoblastno levkemijo smo v obdobju od leta 1989 do 2002 opravili alogenično presaditev kostnega mozga. Ocenimo pomena posameznih napovednih dejavnikov smo izračunali s pomočjo krivulje preživetja.

Rezultati. Ocenjeno 10-letno preživetje je za akutno mieloblastno levkemijo 43%, za limfoblastno pa 64%. Vir krvotvornih matičnih celic in spol darovalca nista vplivala na izid zdravljenja.

Zaključki. Z našo raziskavo nismo uspeli potrditi, da na uspeh presaditve krvotvornih matičnih celic vplivata spol darovalca in vir presajenih krvotvornih matičnih celic. Edini prognostični dejavnik je prisotnost prve remisije bolezni ob presaditvi.

Uvod

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je najučinkovitejši način zdravljenja odraslih bolnikov z akutno levkemijo. Izjemo predstavljajo nekatere oblike akutnih levkemij z ugodnimi napovednimi dejavniki, npr. akutna promielocitna levkemija, akutna mieloblastna levkemija s translokacijo kromosomov 8;21 ali inverzijo kromosoma 16. Uspešnost zdravljenja s presaditvijo je odvisna od vrste dejavnikov – stanje bolezni ob presaditvi, prva remisija bolezni ali ne, starost bolnika, spol darovalca, sorodni ali nesorodni darovalec, ujemanje v sistemu tkivnih antigenov (1). V prispevku prikazujemo naše izkušnje in rezultate zdravljenja akutne levkemije pri odraslih bolnikih z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic v zadnjih 14 letih.

Key words: acute leukemia; adult patient; hematopoietic stem cell; allogeneic stem cell transplantation

Abstract – Background. This study was designed to evaluate the impact of various prognostic factors on long-term survival and event free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia.

Methods and patients. Between years 1989 and 2002 44 patients with acute leukemia (30 with AML and 14 with ALL) were transplanted. Survival curves using the Kaplan-Meier method were calculated for patients transplanted with two different sources of stem cells – bone marrow and peripheral blood and separately for patients with female donor.

Results. Estimated 10 years survival for AML is 43% and 64% for ALL patients which is not statistically different. There are no significant differences in outcome regarding source of stem cells and in donors' gender.

Conclusions. To conclude, our results show that neither source of stem cells nor donor's gender has impact on the long-term survival after hematopoietic stem cell transplantation. As published previously patients transplanted beyond the first remission have significantly worse outcome.

Bolniki in metode dela

Pregledali smo dokumentacijo odraslih bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo (AML) in akutno limfoblastno levkemijo (ALL), ki smo jih zdravili z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) na Kliničnem oddelku za hematologijo v 14-letnem obdobju od začetka leta 1989 do konca leta 2002. Vse bolnike smo pripravili na presaditev (kondicioniranje) s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in frakcioniranim obsevanjem celega telesa ali s kombinacijo velikih odmerkov ciklofosfamida in busulfana, kot je bilo že opisano (2). Pri bolnikih z ALL smo v shemo priprave v zadnjih letih vključili tudi infuzijo vepezida v visokem odmerku. Bolnike s pridruženimi resnejšimi bolezenskimi stanji in bolnike, pri katerih smo opravili retransplantacijo, smo pripravili s t.i. ne-mieloablativnim načinom s kombinacijo fludarabina in srednje visokih od-

merkov melfalana (3). Do leta 2000 smo za presaditev zbirali krvotvorne matične celice iz kostnega mozga, od takrat naprej pa večinoma iz periferne krvi, potem ko smo prej darovalce 5 dni stimulirali z G-CSF (filgrastin 10 mcg/kg telesne teže). Za preprečevanje akutne reakcije presadka proti gostitelju smo uporabljali kombinacijo ciklosporina A in metotreksata. Bolnike smo osamili v enoposteljnih sobah s sistemom obratne osamitve. Za preprečevanje okužb so prejeli največkrat kombinacijo ciprofloksacina, flukonazola in aciklovira. Od leta 1991 smo bolnike po presaditvi zdravili z dejavniki, ki spodbujajo rast granulocitov ter granulocitov in makrofagov (G-CSF in GM-CSF). V prvih letih so bolniki dobivali dejavnike od prvega dneva po presaditvi, zatem od sedmega, zadnji dve leti pa od devetega dneva po presaditvi. Značilnosti bolnikov so prikazane v razpredelnici 1.

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov.

Table 1. Characteristics of patients.

Število bolnikov / Patient number	44
Starost / Age median (range)	34 (17-60)
Spol (M/Ž) / gender (M/F)	23/21
AML / ALL	30/14
Vir KMC: KM/PK / stem cell source: marrow/blood	33/11
PKMC v 1. remisiji / HSCT in 1 st remission	23
AML	13
ALL	10
Ženska darovalka / Female donor	18

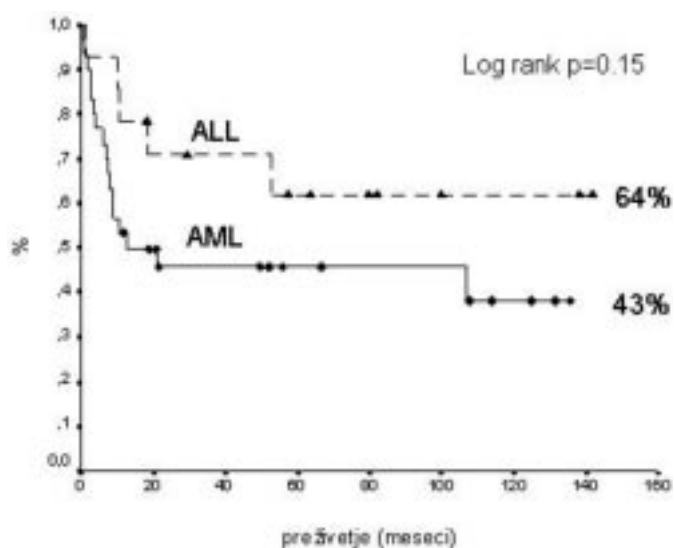
AML - akutna mieloblastna levkemija (acute myeloblastic leukemia); ALL - akutna limfoblastna levkemija (acute lymphoblastic leukemia); KMC - krvotvorne matične celice; KM - kostni mozeg; PK - periferna kri; PKMC - presaditev krvotvornih matičnih celic; HSCT - hematopoietic stem cell transplantation.

Rezultati

V 14-letnem obdobju smo v Enoti za presajanje kostnega mozga na KO za hematologijo opravili PKMC pri 44 bolnikih (21 ženskah in 23 moških). Povprečna starost bolnikov je bila 34 let, razpon od 17 do 60 let. Pri 30 bolnikih je šlo za AML, pri 14 pa za ALL. Pri 7 bolnikih smo zaradi relapsa opravili še eno ali celo več retransplantacij. V večini je bil darovalec HLA skladni brat ali sestra, v dveh primerih je bila darovalka mati. Pri eni bolnici je bila darovalka enojajčna dvojčica - singenična presaditev. Samo pri treh bolnikih nismo potrdili delovanja presadka zaradi zgodnje smrti. Pri dveh od teh je šlo za presaditev v obdobju primarno rezistentni bolezni, pri enem pa ob rezistentnem relapsu. Od 44 bolnikov jih je umrlo skupno 21 (48%), od tega je bila smrt pri 15 (34%) bolnikih posledica napredovale levkemije, pri 6 (14%) bolnikih pa posledica zapletov zdravljenja, najpogostejša vzroka sta bila reakcija presadka proti gostitelju (GVHD) in okužbe. Ocenjeno 10-letno preživetje po PKMC za bolnike z ALL je 64%, za bolnike z AML pa 43%. Razlika ni statistično pomembna. Krivulji preživetja bolnikov z AML in ALL prikazuje slika 1.

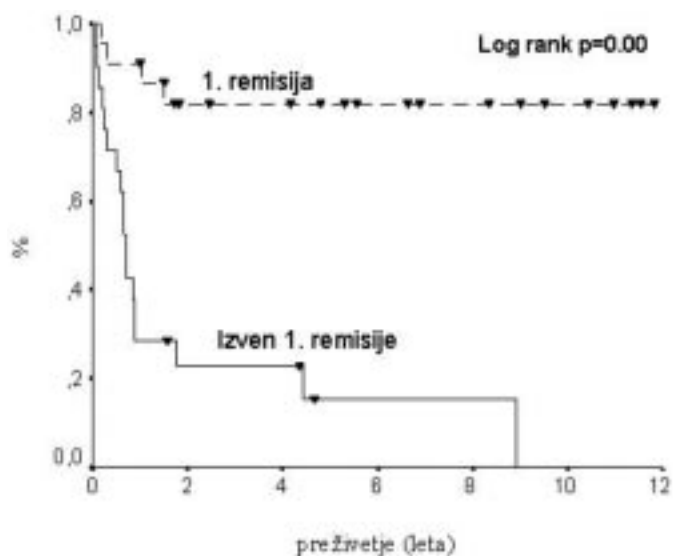
Razpravljanje

Z običajnim zdravljenjem s citostatiki je verjetnost ozdravitve akutne levkemije pri odraslih majhna. Na uspešnost zdravljenja vplivajo različni napovedni dejavniki, predvsem starost bolnikov, število levkemičnih celic v periferni krvi, citogenetske nepravilnosti in število krogov citostatskega zdravljenja, ki so potrebni, da dosežemo hematološko remisijo (4). Z alogenično PKMC bistveno povečamo delež ozdravljenih bolnikov. Uspehi zdravljenja s PKMC so bistveno boljši, če presaditev opravimo v prvi remisiji bolezni, in slabši, če opravimo presaditev pri neozdravljivi obliki bolezni, ob relapsu ali v drugi remisiji (Sl. 2). To smo potrdili tudi pri naših bolnikih. Sorazmerno nizek odstotek ozdravitev v skupini bolnikov z AML je posledica



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

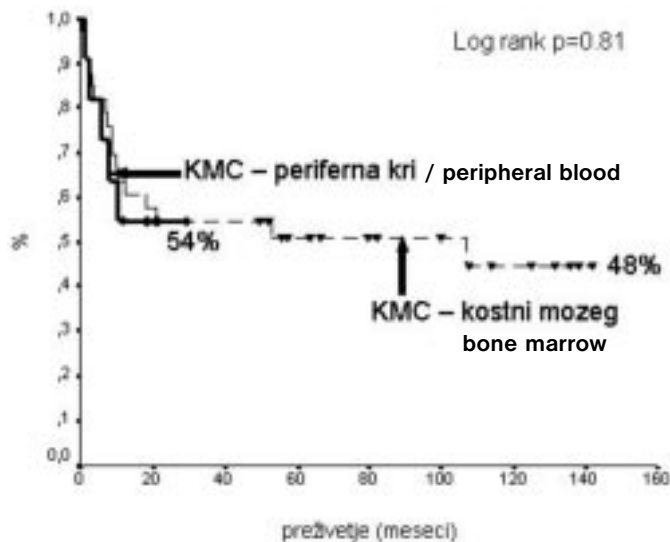
Figure 1. Life-table analysis of AML and ALL patients after allogeneic stem cell transplantation.



Sl. 2. Krivulji preživetja bolnikov glede na remisijo ob PKMC.

Figure 2. Life table analysis of patients according to remission status at the time of BMT.

ca večjega deleža bolnikov, ki smo jim opravili PKMC zunaj prve remisije bolezni (5). Na uspešnost presaditve vplivajo tudi drugi dejavniki. Eden od teh je lahko neskladje v spolu darovalca in prejemnika. Akutna GVHD poteka v hujši obliki, če je darovalka ženska. Zato je uspešnost PKMC v takih primerih slabša (6, 7). Pri naših bolnikih tega nismo mogli potrditi (Sl. 3). Eden od možnih dejavnikov tveganja za slabši izid je tudi uporaba krvotvornih matičnih celic, zbranih iz periferne krvi, čeprav vse študije tega niso potrdile (8-11). Zaradi večjega deleža limfocitov v presadku naj bi potekala GVHD v takih primerih v težji obliki. Pri naših bolnikih tega nismo potrdili, saj ni statistično pomembne razlike v preživetju bolnikov, ki smo jim presadili matične celice zbrane iz kostnega mozga oziroma periferne krvi (Sl. 4).



Sl. 3. Krivulji preživetja bolnikov z akutno levkemijo po alogenični PKMC, upoštevaje vir krvotvornih matičnih celic (KMC).

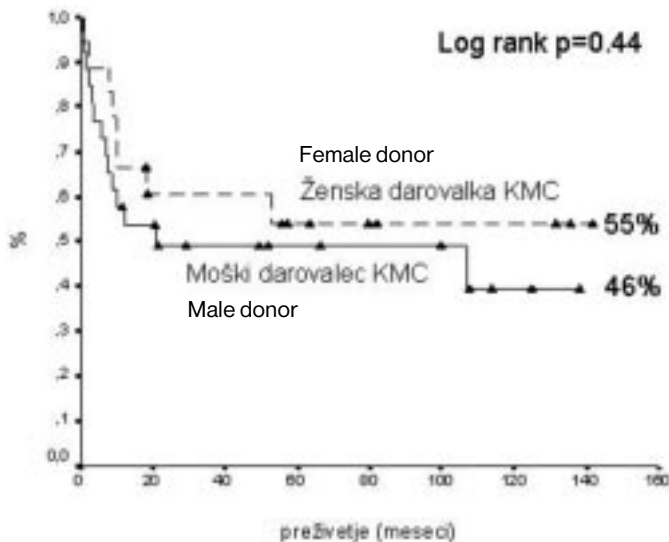
Figure 3. Life-table analysis of AML and ALL patients after allogeneic stem cell transplantation according to stem cell source.

Zaključki

Menimo, da je alogenična PKMC varen in učinkovit način zdravljenja akutnih levkemij pri odraslih. Uspešnost zdravljenja je boljša, če PKMC opravimo v prvi remisiji bolezni. Izjemo predstavljajo bolniki z napovedno ugodnimi dejavniki tveganja, predvsem ugodnimi citogenetskimi spremembami: translokacija 15;17, 8;21 in inverzija 16. Tedaj PKMC opravimo le v primeru neučinkovitosti konvencionalnega zdravljenja s citostatiki. Pri naših bolnikih nismo mogli potrditi, da bi vir krvotvornih matičnih celic vplival na končni izhod zdravljenja, prav tako ne, da je uspeh zdravljenja slabši, če je bila darovalka ženska.

Literatura

1. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
2. Pretnar J, Bohinjec M, Černelc P, Lukić L, Zwitter M. Presaditev kostnega mozga pri zdravljenju levkemij – naše prve izkušnje. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 265-7.
3. Barret J, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants – annotation. *British Journal of Haematology* 2000; 111: 6-17.



Sl. 4. Krivulji preživetja bolnikov z akutno levkemijo po alogenični PKMC glede na spol darovalca.

Figure 4. Life-table analysis of AML and ALL patients after allogeneic stem cell transplantation according to donors' gender.

4. Newland A. Progress in the treatment of acute leukemia in adults. *Int J Hematol* 2002; 76: 253-8.
5. Pretnar J, Preložnik-Zupan I. Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. Sixth seminar New trends in the treatment of acute leukemia. Programme and abstract book. Dubrovnik, 2001: 109-16.
6. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic GVHD following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 663-8.
7. Remberger M, Kumlien G, Aschan J et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 674-82.
8. Russel JA, Larrat L, Brown C et al. Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1177-83.
9. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz M et al. Blood stem cells compared with bone marrow as source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and EBMT. *Blood* 2000; 95: 3702-9.
10. Ringden O, Labopin M, Bacigalupo A et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4655-64.
11. Del Canizo MC, Martinez C, Conde E et al. Peripheral blood is safer than bone marrow as source of hematopoietic progenitors in patients with myelodysplastic syndrome who receive allogeneic transplantation. Results from Spanish registry. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 987-92.